

УДК 616.34-008.6-072.1-053.3:612.664.36

Т.А. Шуматова, Я.Е. Павлова, Л.А. Григорян, О.Б. Баранова, С.Н. Шишацкая

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова: нарушение кишечного всасывания, лактазная недостаточность, фиброгастродуоденоскопия.

Проведена клиническая оценка значимости эндоскопического исследования желудочно-кишечного тракта в протоколе диагностики лактазной недостаточности у детей грудного возраста. Эндоскопическое исследование пищевода, желудка, тонкой кишки с биопсией слизистой оболочки выполнено 36 детям. Анализ полученных данных проводили при помощи специализированной программы Medical Vision. Полученные результаты позволяют считать, что для разработки патогенетически обоснованных протоколов терапии гиполактазии у детей грудного возраста необходимо учитывать состояние слизистой оболочки всего желудочно-кишечного тракта. Алгоритм стандартных диагностических мероприятий должен включать эндоскопическое и гистологическое изучение слизистой оболочки пищевода, желудка, тонкой кишки. Особое внимание должно уделяться детям, у которых явления лактазной недостаточности сочетаются с признаками поражения кожи.

Клинический полиморфизм заболеваний, сопровождающихся синдромом нарушенного кишечного всасывания, создает определенные трудности для ранней диагностики, ухудшая их течение и прогноз [1, 4]. Развивающиеся при мальабсорбции метаболические нарушения, дефицитные состояния и, довольно часто, последствия медикаментозной терапии могут приводить к изменениям, отрицательно влияющим на характер течения патологического процесса и физиологическое развитие ребенка [2, 6, 8].

Современный алгоритм диагностики нарушений кишечного всасывания у детей ограничивается эндоскопическим описанием состояния слизистой оболочки тонкой кишки и гистологическим исследованием ее биоптатов, без учета вовлечения в патологический процесс других отделов желудочно-кишечного тракта [4, 5, 9].

Анализ работ, посвященных лактазной недостаточности у детей, показывает наличие многочисленных сведений о состоянии слизистой оболочки тонкой кишки. Данные, характеризующие вовлечение в патологический процесс верхнего отдела пищеварительного тракта, особенно у детей раннего возраста, достаточно противоречивы. Не изучено состояние слизистой оболочки пищевода и желудка при различных патогенетических вариантах лактазной недостаточности у детей грудного возраста. Отсутствуют сведения о влиянии функционального состояния слизистой пищевода и желудка на характер течения

болезни, на выбор адекватной терапии. Отсутствие данных сведений, на наш взгляд, не позволяет составить целостную патогенетическую концепцию заболевания. Поэтому до настоящего времени остается ряд нерешенных и спорных вопросов. В протоколах диагностики лактазной недостаточности у детей раннего возраста не определено место и возможности различных эндоскопических методик и, как следствие этого, в большинстве случаев лечение назначается без учета состояния слизистой оболочки всего желудочно-кишечного тракта.

Цель настоящего исследования состояла в клинической оценке возможностей и значимости эндоскопического исследования желудочно-кишечного тракта в протоколе диагностики лактазной недостаточности у детей раннего возраста.

Материал и методы. Для эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта использовались фиброволоконные аппараты фирмы Pentax марки FG24V и FG29V с торцевым расположением оптики, фарцепты с чашечкообразными браншами стандартного типа KW-2415S и KW-1815S для щипцовой биопсии. Фиброгастродуоденоскопия осуществлялась по методике «кратчайшего пути», разработанной Г.Б. Гершманом [3]. Для осмотра тонкой кишки ниже связки Трейца пользовались стандартным педиатрическим эзофагогастроскопом с диаметром рабочей части 7,8 мм. Методика позволяет последовательно в течение одной процедуры осмотреть пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку и проксимальные отделы тощей кишки (уровень связки Трейца) и провести прицельную биопсию.

Анализ полученных данных проводили при помощи специализированной программы Medical Vision, которая позволяла проецировать на монитор компьютера изображение патологически измененной слизистой оболочки и заносить его в карточку пациента. Использование данной программы позволило оптимизировать анализ полученных данных, проследить динамику заболевания, оценить эффективность лечебных мероприятий, осуществить консультации различных специалистов и определить статистическую достоверность результатов.

Эндоскопическое исследование дополнялось хромоэзофагоскопией, хромогастроскопией и экспресс-диагностикой *Helicobacter pylori*.

Материал для морфологического анализа получали при прицельной щипцовой биопсии из участков

Шуматова Татьяна Александровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации ВГМУ; тел.: 8 (4232) 42-06-53.

слизистой оболочки пищевода, желудка и тонкой кишки. Морфометрия структур и оценка состояния архитектоники слизистой оболочки проводилась с помощью микроскопа фирмы Carl Zeiss и винтового окуляра-микрометра МОВ 1-16. Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с критериями морфологического раздела Сиднейской классификации, дополнений международной классификации гастрита и визуально-аналоговой шкалы с эталонами полуколичественной оценки морфологических изменений [6, 7]

В препаратах тонкой кишки измерялись высота ворсин, длина крипт, толщина эпителия. О состоянии слизистой оболочки тонкой кишки судили по величине соотношения длины ворсин к глубине крипт, которая в норме приближается к 3. Кроме того, подсчитывали межэпителиально расположенные лимфоциты (в пересчете на 1000 ядер), а также плотность клеточного инфильтрата собственного слоя слизистой оболочки на 1 мм² и процентное соотношение клеточного состава. Ультраструктурная оценка изменений проводилась методом трансмиссионной электронной микроскопии.

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с помощью Microsoft Excel 2000 и пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. При эндоскопическом исследовании в периоде выраженных клинических проявлений лактазной недостаточности изменений слизистой оболочки пищевода не выявлено ни у одного пациента. У 15 больных установлено нарушение состояния слизистой оболочки желудка. Визуально она была рыхлой и отеочной. Очаговая гиперемия в области антрального отдела наблюдалась у 13 пациентов. Наличие папулезных элементов зарегистрировано у 4 больных. Заброс желчи в желудок обнаружен в 5 случаях. Повышенную кислотообразующую функцию желудка на фоне кислой диареи имело 10 больных, у остальных детей эта функция была сохранена. Уреазный тест оказался положительным в 4 случаях, наличие хеликобактерной инфекции впоследствии доказано у 2 детей.

На фоне клинической ремиссии и нормализации стула при фиброгастроуденоскопии визуальные изменения слизистой оболочки желудка сохранялись у 8 детей. Реактивная гастропатия, сопровождавшаяся отеком с гиперемией по вершинам складок, отмечалась у 4 пациентов. Папулезная гастропатия также зарегистрирована у 4 пациентов.

При динамическом наблюдении в период полной ремиссии клинических проявлений лактазной недостаточности изменения слизистой оболочки желудка практически полностью купировались и сохранялись лишь в 2 случаях. Эти изменения имели характер поверхностной (эритематозной) гастропатии.

При первичном обследовании 36 больных с гиполактазией визуальные изменения слизистой оболочки

тонкой кишки в виде отека и гиперемии наблюдали у 23 детей. Симптом «манной крупы», усилившийся в дистальном направлении, определялся у 13 пациентов. Визуально определяемые изменения слизистой оболочки тонкой кишки у детей с лактазной недостаточностью полностью купировались при исчезновении клинических проявлений заболевания.

Отсутствие структурных изменений слизистой оболочки пищевода подтверждено выборочными биопсиями, при гистологическом изучении которых определялся многослойный плоский неороговевающий эпителий без признаков воспаления. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка признаки воспалительной реакции обнаружены у 12 больных. Следовательно, у 3 пациентов изменения слизистой желудка, определяемые визуально при эндоскопическом исследовании, носили функциональный, а не воспалительный характер.

Изучение гастробиоптатов показало, что в 7 случаях лактазной недостаточности вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки желудка характеризовалось развитием эозинофильного гастрита, сопровождающегося отеком и массивной эозинофильной инфильтрацией, особенно собственной пластинки, лимфангиоэктазиями. В период клинического улучшения болезни на фоне элиминационной диеты данные изменения купировались только у 1 ребенка. У 4 детей признаки эозинофильного гастрита сохранялись через 3 месяца после купирования кислой диареи и нормализации копрограммы. Течение заболевания у данной категории больных характеризовалось длительным рецидивирующим кишечным синдромом, наличием эритематозных высыпаний на коже, медленными прибавками в массе тела. Клинический эффект был достигнут только после назначения для диетической коррекции формул полных белковых гидролизатов. Дальнейшее наблюдение за детьми выявило сложности при расширении диеты. Физиологическое, согласно возрасту, питание дети смогли получать не ранее чем через 3 месяца после купирования клинических симптомов кислой диареи.

Неатрофический гастрит зарегистрировали у 2 больных, он характеризовался сочетанием лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка с формированием лимфатических фолликулов и хеликобактерной обсемененностью. Кроме этого, определялись изменения, характерные для первичного ответа на хеликобактериальную инфекцию (инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами).

Обнаружение в гастробиоптатах изменений по типу фовеолярной гиперплазии антрального отдела желудка с отеком и пролиферацией гладкомышечных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки на фоне весьма умеренного воспаления при отсутствии признаков хеликобактерной

инфекции характеризовало реактивный рефлюкс-гастрит, который развился у 3 из 5 детей, имевших заброс желчи в желудок. Анализ локализации патологического процесса выявил, что изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных с лактазной недостаточностью встречались достоверно чаще.

У больных с лактазной недостаточностью параллельно с исчезновением кислой диареи и нормализацией показателей метаболизма отмечалась положительная динамика со стороны слизистой оболочки желудка. Наиболее медленно восстанавливалась структура слизистой оболочки у детей с признаками эозинофильного гастрита.

При изучении биоптатов тонкой кишки получены морфологические данные, свидетельствующие о большей частоте патологических изменений в период выраженных клинических проявлений болезни, т.е. при визуальном осмотре слизистой оболочки тонкой кишки имеется гиподиагностика частоты ее вовлечения в воспалительный процесс.

Гистологическое изучение слизистой оболочки тонкой кишки у 36 больных на фоне клинических проявлений лактазной недостаточности специфических изменений структуры кишечных ворсин и энтероцитов не выявило. У 28 из 36 больных отмечалось небольшое уменьшение длины ворсин (до $475,8 \pm 8,9$ мкм) без углубления крипт ($173,1 \pm 5,8$ мкм). Соотношение длины ворсин к глубине крипт определялось на уровне $2,77 \pm 0,04$. В это же время в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки зарегистрировано увеличение клеточной плотности за счет межэпителиальных лимфоцитов и плазматических клеток. Повторное изучение биоптатов слизистой тонкой кишки в период нормализации процессов кишечного всасывания показало полное восстановление ее структуры.

Электронно-микроскопическое изучение слизистой оболочки тонкой кишки у пациентов с лактазной недостаточностью, в том числе у тех детей, у которых гистологическое исследование не показало изменений в структуре энтероцитов и воспалительных изменений, позволило выявить энтероциты, в цитоплазме которых определялось большое количество митохондрий, рибосом, эндоплазматического ретикула, что свидетельствовало о компенсаторной реакции и большой физиологической нагрузке на клетки.

Полученные результаты позволяют считать, что для разработки патогенетически обоснованных протоколов терапии гиполактазии у детей грудного возраста необходимо учитывать состояние слизистой оболочки всего желудочно-кишечного тракта. Алгоритм стандартных диагностических мероприятий у данной категории больных должен включать эндоскопическое и гистологическое изучение слизистой оболочки пищевода, желудка, тонкой кишки. Особое

внимание должно уделяться детям, у которых явления лактазной недостаточности сочетаются с признаками поражения кожи. Отсутствие клинического эффекта при реализации стандартного протокола лечебных мероприятий у детей грудного возраста, возможно, обусловлено явлениями аллергического (эозинофильного) гастрита, связанного с развитием транзиторной (как показал катамнез) непереносимости молочного белка. Оптимальные результаты терапии в этом случае получены при назначении для диетотерапии лечебных формул полных белковых гидролизатов с постепенным, по мере улучшения состояния ребенка, расширением диеты.

Литература

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Проблема пищеварительной недостаточности: определение, выявление и коррекция // *РМЖ*. 2003. Т. 11, № 3. С. 119–121.
2. *Гастроэнтерология детского возраста / под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. М.: Медпрактика, 2003. 360 с.*
3. Гершман Г.Б., Боксер В.О. Еюноскопия у детей // *Вопросы охраны материнства и детства*. 1987. Т. 32, № 7. С. 20–24.
4. Заблудский А.Н. Гастроинтестинальная эндоскопия у детей. М.: Медицина, 2002. 288 с.
5. Козловский А.А. Лактазная недостаточность // *Медицинские новости*. 2001. № 1. С. 20–24.
6. Щербаков П.Л. Вопросы педиатрической гастроэнтерологии // *РМЖ*. 2003. Т. 11, № 3. С. 107.
7. Bishop P.R., Nowicki M.J., May W.L. Unsedated upper endoscopy in children // *Gastrointest. Endosc.* 2002. Vol. 55, No. 6. P. 624–630.
8. Pietzak M.M., Thomas D.W. Childhood malabsorption // *Pediatr. Rev.* 2003. Vol. 24, No. 6. P. 195–206.
9. Spolidoro J.V., Kay M., Ament M. New endoscopic and diagnostic techniques: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002. Vol. 35, suppl. 2. P. 196–204.

Поступила в редакцию 08.02.2008.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF GASTROINTESTINAL MUCUS MEMBRANE STATE IN CHILDREN WITH LACTASE DEFICIENCY

T.A. Shumatova, Ya.E. Pavlova, L.A. Grigoryan, O.B. Baranova, S.N. Shishatskaya
Vladivostok State Medical University (2 Ostryakov Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary – The authors have conducted clinical evaluation of significance of gastrointestinal endoscopic examination in protocol of lactase deficiency diagnostics of nursing infants. 36 infants have undergone endoscopic examination of esophagus, stomach and jejunum combined with mucus membrane biopsy. The data analysis was performed using special programme *Medical Vision*. The results allow considering that development of pathogenetically reasonable therapy protocols for nursing infants' hypolactasia requires taking account of mucus membrane state of all gastrointestinal tract. The algorithm for standard diagnostic manoeuvres should be inclusive of endoscopic and histologic study of mucus membrane of esophagus, stomach, and jejunum. Special emphasis should be placed to infants who have lactase deficiency events associated with dermatopathy signs.

Key words: abnormality of intestinal absorption, lactase deficiency, fibrogastrroduodenoscopy.