

ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА, ВЫЗВАННОЕ ХЛАМИДИЯМИ, У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

© Е.В. Чикулаева, В.Ф. Мельникова, Р.А. Насыров

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 51–56. doi: 10.17816/PED8351-56

Поступила в редакцию: 27.02.2017

Принята к печати: 16.03.2017

Нами были изучены биоптаты из слизистой оболочки желудка антрального отдела и тела желудка, полученные при фиброгастродуоденоскопии от 60 детей с хроническим гастритом и в сочетании хронического гастрита с хроническим гломерулонефритом. Были изучены клинические данные пациентов (возраст, пол, длительность основного заболевания, проводимая терапия, результаты лабораторных и инструментальных исследований). Проводилось исследование с использованием гистологического и иммуногистохимического методов. При морфологическом изучении срезов гастробиоптатов обнаружены характерные проявления хронического гастрита с признаками хламидийного поражения. Иммуногистохимическим методом определялись антигены *Chlamidia trachomatis* в антральном отделе и теле желудка. Отмечена положительная экспрессия в эпителиоцитах желез и в эндотелиоцитах сосудов микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка при сочетанном поражении желудка и почек. Установлена возможность развития хронического гастрита хламидийной этиологии при хроническом гломерулонефрите. На основании полученных результатов была произведена комплексная оценка слизистой оболочки желудка с учетом морфологических, иммуногистохимических и клинических данных. Установлены особенности стромально-сосудистых реакций в развитии хронического гастрита, протекающих изолированно и в сочетании с хроническим гломерулонефритом. Оценено влияние стероидной терапии как причина развития снижения защитных механизмов слизистой оболочки желудка у детей. Получены данные, подтверждающие необходимость проведения иммуногистохимического исследования для этиологической диагностики хронического гастрита и в последующем для выбора соответствующей терапии.

Ключевые слова: хронический гастрит; хронический гломерулонефрит; хламидии.

LESION OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE STOMACH, CAUSED BY CHLAMYDIA IN CHILDREN WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

© E.V. Chikulaeva, V.F. Melnikova, R.A. Nasyrov

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):51-56

Received: 27.02.2017

Accepted: 16.03.2017

We studied biopsies of gastric mucosa and the gastric antrum bodies obtained from 60 children with chronic gastritis and chronic gastritis in combination with chronic glomerulonephritis. Clinical data of patients (age, gender, duration of the underlying disease, conducted therapy, the results of laboratory and instrumental studies) were studied. It conducts research using histological and immunohistochemical methods. A morphological study of the sections found gastrobiopsies characteristic manifestations of chronic gastritis c signs of chlamydial lesions. The immunohistochemical method determined *Chlamidia trachomatis* antigens in the antrum and corpus. The positive expression in the epithelial cells of glands and endothelial microvascular gastric mucosa with concomitant lesions of the stomach and kidneys. The possibility of the development of chronic gastritis chlamydial infection in chronic glomerulonephritis. Based on the obtained results was made comprehensive assessment of the gastric mucosa based on morphological, immunohistochemical and clinical data. The features of stromal-vascular responses in the development of chronic gastritis occurring in isolation and combined with chronic glomerulonephritis. The effect of steroid therapy, as a cause of decrease in protective mechanisms of gastric mucosa in children. The data supporting the need for immunohistochemical studies for the etiologic diagnosis of chronic gastritis and the subsequent selection of appropriate therapy.

Keywords: chronic gastritis; chronic glomerulonephritis; *Chlamidia trachomatis*.

ВВЕДЕНИЕ

Среди хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей преобладают воспалительные изменения желудка и двенадцатиперстной кишки, частота которых увеличивается с каждым годом [5]. Ведущей патологией среди них является хронический гастрит (ХГ). Как известно, этиология ХГ разнообразна, причем основную роль традиционно отводят *Helicobacter pylori* (HP) [8]. Однако в последнее время появились данные о, возможно, иных возбудителях поражения слизистой оболочки желудка, к которым, в частности, относят вирусы семейства герпеса (вирус простого герпеса, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус), хламидии и микоплазмы [3, 4].

Вместе с тем хламидийная инфекция в большинстве работ исследовалась преимущественно в генитальном тракте и лишь в единичных источниках описаны экстрагенитальные проявления, такие как хламидийный конъюнктивит, пневмония, гастроэнтероколит, гломерулонефрит и пиелонефрит у детей [1, 6]. В доступной литературе обнаружены скудные данные хламидийного поражения слизистой оболочки желудка. Однако есть единичные работы, указывающие на возможность сочетания у детей воспалительных заболеваний мочевыделительной системы хламидийной этиологии и хронической воспалительной патологии слизистой оболочки пищеварительного тракта с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта [7].

В настоящее время известны несколько типов хламидий, таких как *Chlamidia trachomatis*, *Chlamidia psitaci*, *Chlamidia pneumonia*, *Chlamidia pecorum*, а также изучена динамика развития этих возбудителей. Так, первоначальное инфицирование клетки проявляется в виде элементарных телец, метаболически инертных (ЭТ), устойчивых в окружающей среде. Установлено, что ЭТ фагоцитируются клетками хозяина с образованием эндофагосомы. В результате незавершенного фагоцитоза в эндофагосомах клеток ЭТ трансформируются в ретикулярные тельца (РТ), размеры которых в 5–8 раз превышают ЭТ. Последующие деления приводят к конденсации цитоплазмы, уменьшению размеров и трансформации в ЭТ. В дальнейшем РТ заполняют всю цитоплазму клеток, при этом часть клеток погибает, а вышедшие ЭТ начинают новый цикл развития. Обнаружение хламидий осуществляется при световой микроскопии с помощью окраски реактивом Шиффа, азуром и эозином.

Установлено, что хламидии обладают тропностью прежде всего к клеткам цилиндрического эпителия и эндотелиоцитам сосудов микроциркуляторного русла, кроме того, могут размножаться

в клетках ретикулоэндотелиальной системы, преимущественно в макрофагах.

Известно, что одной из основных проблем, затрудняющих выявление роли хламидийной инфекции в развитии поражения желудочно-кишечного тракта, является способность возбудителя длительно персистировать в организме человека, обусловленная незавершенным фагоцитозом. В результате чего не происходит выработки полисахарида и основного белка мембраны, что не позволяет распознать данную инфекцию стандартными методами обнаружения антигенов или антител (ПИФ, ИФА, серологический метод — РНГА) и обуславливает важность применения иммуногистохимического исследования.

В нашей работе мы решили провести выборку групп пациентов с ХГ и групп детей с ХГ и хроническим гломерулонефритом (ХГН). Данный выбор групп пациентов обусловлен возможностью сочетания ХГ и ХГН у детей как в результате непосредственно воздействия хламидийной инфекции, так и в результате иммуносупрессивного действия длительного лечения стероидными и цитотоксическими препаратами.

Целью исследования явилось изучение гистологических и иммуногистохимических (ИГХ) проявлений поражения слизистой оболочки желудка *Chlamidia trachomatis* у детей с ХГН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были изучены биоптаты из антрального отдела и тела желудка, полученные при фиброгастродуоденоскопии от 60 детей. На основании гистологического исследования слизистой оболочки желудка и данных историй болезни (возраст, пол, длительность основного заболевания, проводимая терапия, результаты лабораторных и инструментальных исследований) были сформированы две группы пациентов. Первая группа: дети с ХГН и ХГ — 11; вторая группа: дети с ХГ и без гломерулопатии — 10.

Для изучения гастробиоптатов использовали набор стандартных гистологических методик: окраска гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, по Романовскому–Гимза, альциановым синим и реактивом Шиффа.

ИГХ-исследование выполнялось с использованием моноклональных антител к хламидиям AM088-5M (BioGenex). Степень экспрессии оценивалась полуколичественным методом рангового анализа с определением в баллах (отрицательная — 0, слабая — 1, умеренная — 2 и выраженная — 3).

Морфометрическое исследование проводилось с использованием программы Axio Vision, версия 4.8.3, фирма Carl Zeiss. Микроморфометрия ги-

стологических препаратов слизистой оболочки желудка в обеих группах основывалась на описанных ниже показателях с последующей статистической обработкой. Оценивали следующие показатели: высоту клеток поверхностного эпителия слизистой оболочки желудка и их ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ), расстояние между железами, ЯЦИ клеток эпителиоцитов желез, состав клеточных инфильтратов, площадь и толщину стенок сосудов. Результаты проведенного исследования обрабатывались методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических величин, стандартного отклонения, средней квадратичной ошибки, средних геометрических доверительных интервалов. Достоверность различий показателей определяли по таблице Стьюдента. Различия являлись достоверными при значении $p < 0,05$.

Гистологические изменения в слизистой оболочке желудка оценивали по визуально-аналоговой шкале системы OLGА (Operative Link for Gastritis Assessment) (2008) [1], предложенной на 3-м съезде Российского общества патологоанатомов (2009) [2]. В этой методике определялись: степень выраженности, активность воспалительного процесса и стадия ХГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иммуногистохимическое исследование. Положительная экспрессия антигена *Chlamidia trachomatis* отмечалась у 8 из 11 детей с ХГН, в то время как ни у одного из 10 детей с изолированным поражением слизистой оболочки желудка антигены не были обнаружены. Антиген локализовался пре-

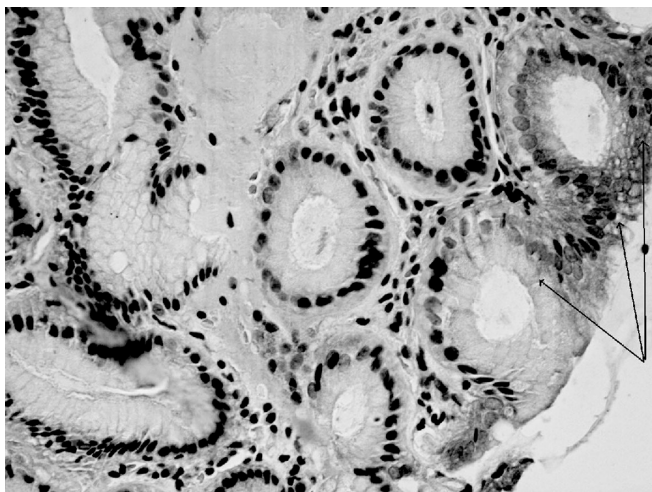


Рис. 1. Экспрессия антигена *Chlamidia trachomatis*. Отмечается выраженная экспрессия в клетках поверхностного эпителия слизистой оболочки желудка у ребенка с хроническим гастритом и хроническим гломерулонефритом. ИГХ-исследование с окраской гематоксилином. Ув. $\times 1000$

имущественно в цитоплазме клеток поверхностного эпителия и эпителиоцитах шейчных отделов желез слизистой оболочки желудка — в основном у базального края клетки и вокруг ядра в виде зерен коричневого цвета (рис. 1). Кроме того, экспрессия антигена выявлялась в эндотелиоцитах в небольшом числе микрососудов микроциркуляторного русла (рис. 2). В целом степень выраженности экспрессии антигена варьировала от 1 до 3 баллов.

Гистологическое исследование. У всех детей выявлялся ХГ разной степени выраженности и активности. Следует подчеркнуть, что у пациентов с сочетанной патологией ХГ и ХГН чаще наблюдалась наибольшая степень активности ХГ (умеренная степень активности — 4 наблюдения, высокая степень активности — 3 наблюдения). В частности, воспалительный инфильтрат распространялся на глубокие слои собственной пластинки слизистой оболочки у 10 из 11 детей с сочетанной патологией и только в 6 из 10 случаев с изолированным поражением желудка.

Разрастание грубоволокнистой соединительной ткани с разрежением желез в слизистой оболочке желудка, свидетельствующее о начале формирования атрофических изменений, выявлялось в 7 случаях у детей с ХГН и лишь у 4 без патологии почек. Вместе с тем спиралевидная микрофлора типа *Helicobacter pylori* с высокой частотой и практически одинаково обнаруживалась в обеих группах (соответственно 10 и 9). Фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки желудка отмечалась у 8 из 11 детей с гломерулонефритами, что в два раза реже, чем в группе пациентов без патологии почек.

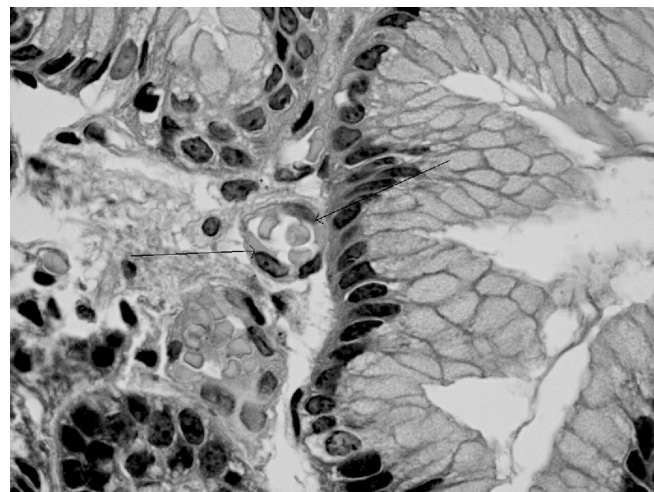


Рис. 2. Отмечается умеренно выраженная экспрессия в эндотелиоцитах перинуклеарно у ребенка с хроническим гастритом и хроническим гломерулонефритом. ИГХ-исследование с окраской гематоксилином. Ув. $\times 1000$

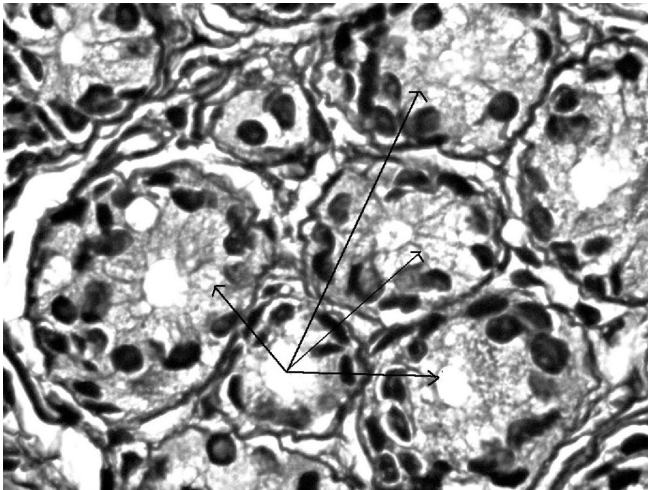


Рис. 3. Пенный вид цитоплазмы эпителиоцитов желез с выраженной мелкой вакуолизацией и эозинофильной зернистостью у ребенка с хроническим гастритом и хроническим гломерулонефритом. Окраска азуром и эозином. Ув. $\times 1000$

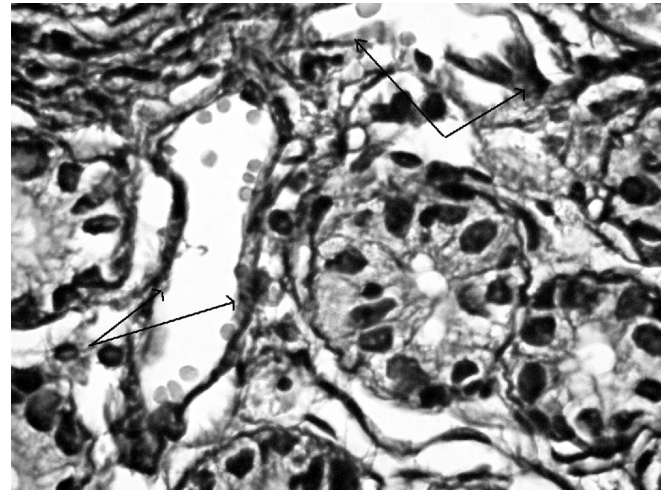


Рис. 4. Мелкая вакуолизация гладкомышечных клеток стенок сосудов у ребенка с хроническим гастритом и хроническим гломерулонефритом. Окраска азуром и эозином. Ув. $\times 1000$

У 8 пациентов из 11 с гломерулонефритом отмечалось увеличение цитоплазмы клеток поверхностного эпителия слизистой оболочки желудка и клеток эпителиоцитов желез. Обращало на себя внимание появление пенного вида цитоплазмы с выраженной мелкой вакуолизацией и эозинофильной зернистостью у 8 детей с ХГН и ХГ. Данные изменения определялись в виде множественных мелких очагов как в отдельных клетках, так и в группах клеток поверхностного эпителия и эпителиоцитах желез слизистой оболочки желудка (рис. 3), а также в гладкомышечных клетках сосудов (рис. 4). Наблюдались инфильтраты высокой и неравномерной плотности, представленные как диффузным расположением преимущественно лимфоцитов с примесью плазмочитов, так и очаговыми скоплениями по типу лимфоидных фолликулов без светлых центров.

Имелись признаки развития атрофических изменений, проявившиеся в статистически достоверной разнице в расстоянии между железами, площадями и толщиной стенок сосудов слизистой оболочки желудка.

Клинических данные: было установлено, что все дети с сочетанным поражением почек и желудка получали стероидную терапию в соответствии с возрастом и тяжестью основного заболевания. В качестве сопутствующего заболевания у всех детей с хроническим гломерулонефритом был диагностирован ХГ, в том числе НР-ассоциированный.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное нами исследование позволило выявить изменения, характерные для поражения слизистой оболочки желудка хламидиями, которые заклю-

чались в мелкой вакуолизации цитоплазмы клеток поверхностного эпителия слизистой оболочки, эпителия желез, эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток микрососудов. В вакуолях при окраске реактивом Шиффа обнаруживались эозинофильные зерна. Кроме того, наблюдалась очаговая круглоклеточная, преимущественно лимфоцитарная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов без светлых центров и примесью плазмочитов и нейтрофильных лейкоцитов. Специфичность хламидийного поражения подтверждалась ИГХ-исследованием, при котором в пораженных клетках поверхностного и железистого эпителия, эндотелия микрососудов выявлялась экспрессия антигена хламидий. Таким образом, исследование позволило получить новые данные, уточняющие этиологию ХГ.

В результате исследования было обнаружено частое поражение слизистой оболочки желудка одновременно и спиралевидной микрофлорой типа *H. pylori*, и хламидиями в случаях сочетания ХГН и ХГ (8 из 11 детей). Эти данные позволяют утверждать, что утяжеление течения ХГ обусловлено как бактериально-хламидийной этиологией процесса, так и иммуносупрессивным действием хламидий на слизистую оболочку желудка. Морфологически утяжеление проявлялось более выраженными воспалительными изменениями, которые заключались в распространении инфильтратов на всю толщу слизистой оболочки желудка и сопровождалась поражением микрососудистого русла, приводящим к выраженным дистрофическим изменениям эпителиоцитов поверхностного эпителия, желез и склеротическими изменениями в строме слизистой оболоч-

ки желудка. Кроме того, изменения эндотелиоцитов микрососудов предполагает у детей с ХГН этиопатогенетическую взаимосвязь между развитием ХГ и поражением клубочкового аппарата почек, также характеризующимся аналогичными структурными изменениями эндотелиоцитов капилляров клубочка. Проведенное исследование позволило предположить системный характер воспалительной реакции при сочетанном хламидийном поражении слизистой оболочки желудка и почек, проявившийся поражением сосудов микроциркуляторного русла в обоих органах. Вместе с тем стероидная терапия, проводимая у всех пациентов с сочетанным поражением желудка и почек, могла способствовать как снижению местных факторов иммунной защиты, так и быть непосредственной причиной развития деструктивных изменений слизистой оболочки желудка.

ВЫВОДЫ

1. Иммуногистохимическим методом доказана роль хламидийной инфекции в поражении слизистой оболочки желудка.
2. Комплексное иммуногистохимическое и гистологическое исследование позволило выявить сочетание ХГ и ХГН у детей.
3. Установлены особенности стромально-сосудистых реакций в развитии ХГ, протекающих изолированно и в сочетании с ХГН.
4. Стероидная терапия может приводить к снижению местных защитных механизмов и непосредственному поражению слизистой оболочки желудка.
5. Полученные данные доказывают необходимость проведения иммуногистохимического исследования для этиологической диагностики ХГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аравийская Е.А., Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция. – СПб.: Сотис, 1998. – С. 131–133. [Araviyskaya EA, Krasnosel'skikh TV, Sokolovskiy EV. Kozhnyy зуд. Akne. Urogenital'naya khlamidiynaya. Saint Petersburg: Sotis; 1998. P. 131-133. (In Russ.)]
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения // Архив патологии. – 2009. – Т. 71. – № 4. – С. 11–17. [Aruin LI, Kapuller LL, Isakov VA. Mezhdunarodnaja klassifikacija hronicheskogo gastrita: chto sleduet prinjat' i chto vyzyvaet somnenija. *Arkhiv patologii*. 2009;71(4):11-17. (In Russ.)]
3. Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13. – № 18. – С. 1208–1213. Volynets GV, Khavkin AI, Filatov FP. Jetiologicheskaja harakteristika osnovnyh tipov hronicheskogo gastrita u detej. *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2005;13(18):1208-1213. (In Russ.)]
4. Звягин А.А. Аутоиммунный гастрит у детей с аутоиммунными заболеваниями // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 4. – С. 44–47. [Zvyagin AA. Autoimmune gastritis in children with autoimmune diseases. *Pediatr (St Peterburg)*. 2013;4(4):44-47. (In Russ.)]
5. Канькова Н.Ю., Жукова Е.А., Широкова Н.Ю., Видманова Т.А. Особенности поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом при различном составе микрофлоры // Вестник Российской академии наук. – 2014. – Т. 69. – № 9–10. – С. 51–56. [Kankova NY, Zhukova EA, Shirokova NY, Vidmanova TA. Osobennosti porazhenija slizistoj obolochki zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u detej s hronicheskim gastroduodenitom pri razlichnom sostave mikroflory. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk*. 2014;69(9-10):51-56. (In Russ.)]. doi: 10.18413/2313-8955-2014-1-1-31-36.
6. Капустина Т.А., Белова Е.В. Особенности течения верхнечелюстного синусита у детей с верифицированной хламидийной инфекцией // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68. – № 10. – С. 22. [Kapustina TA, Belova EV. Osobennosti techenija verhnecheljustnogo sinusita u detej s verificirovannoj hlamidiinoj infekciej. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2013;68(10):22. (In Russ.)]
7. Ларина Л.Е. Роль хламидийной инфекции в формировании воспалительной патологии мочевого системы у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09; Российский государственный медицинский университет. – М., 2003. – С. 137. [Larina LE. Rol' khlamidiinoi infektsii v formirovanii vospalitel'noi patologii mochevoi sistemy u detei [dissertaion]. 14.00.09. *Rossiiskii gosudarstvennyi Meditsinskii universitet*. Moscow; 2003. P. 137. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Елена Викторовна Чикולהва – кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: elena_chikulaeva@mail.ru.

◆ Information about the authors

Elena V. Chikulaeva – Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: elena_chikulaeva@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Валентина Филипповна Мельникова – д-р мед. наук, профессор, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: melnikova.val@yandex.ru.

Руслан Абдуллаевич Насыров – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ran.53@mail.ru.

◆ Information about the authors

Valentina F. Melnikova – MD, PhD, Dr Med Sci Professor. Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: melnikova.val@yandex.ru.

Ruslan A. Nasyrov – MD, PhD, Dr Med Sci Professor Head. Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ran.53@mail.ru.