

УДК 616.33-002.2-018-053.2/7

ИЗМЕНЕНИЯ ПОПУЛЯЦИЙ G- И D-КЛЕТОК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© Рита Моисеевна Левит, Ирина Сергеевна Аккуратова-Максимова

Медицинский центр «Здоровье». 150042, г. Ярославль, ул. Парижская коммуна, 8А

Контактная информация:

Ирина Сергеевна Аккуратова-Максимова — к.м.н., врач-гастроэнтеролог. E-mail: akkiren@gmail.com

Поступила: 28.12.2021

Одобрена: 21.02.2022

Принята к печати: 18.03.2022

Резюме. *Введение.* Исследования, посвященные анализу изменений пулов G- и D-клеток при хроническом гастрите у детей и подростков, малочисленны, а их результаты противоречивы. *Цель работы* — установить характер изменений популяций G- и D-клеток при хроническом гастрите у детей и подростков. *Материал и методы.* Проведено иммуногистохимическое исследование материалов гастробииопсии у 62 пациентов 7–17 лет с хроническим Hp-ассоциированным гастритом. Определяли количество G- и D-клеток из расчета на 1000 эпителиоцитов желез слизистой оболочки желудка. *Результаты.* Выявлена резкая гиперплазия популяции G-клеток в антральном отделе уже при начальном воспалении его слизистой оболочки. По мере увеличения степени последнего отмечен дальнейший рост их числа, которое достигает максимума при выраженном процессе. Аналогичная динамика зарегистрирована и для D-клеток как в фундальных, так и в пилорических железах. Появление морфологических признаков атрофии слизистой оболочки желудка не сопровождается значимым изменением числа указанных эндокриноцитов. *Заключение.* При хроническом Hp-ассоциированном гастрите у детей и подростков отмечается увеличение числа G- и D-клеток в пилорических и фундальных железах, которое нарастает по мере усиления выраженности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка.

Ключевые слова: хронический гастрит; G-клетки; D-клетки; дети; подростки.

CHANGES IN G- AND D-CELL POPULATIONS IN CHRONIC GASTRITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Rita M. Levit, Irina S. Akkuratova-Maksimova

Medical centrum «Health». Russia, 150042, Yaroslavl, Paris Commune str., 8A

Contact information:

Irina S. Akkuratova-Maksimova — Candidate of Medical Sciences. Gastroenterologist. E-mail: akkiren@gmail.com

Received: 28.12.2021

Revised: 27.02.2022

Accepted: 19.05.2022

Summary. *Introduction.* Studies devoted to the analysis of changes in G- and D-cell pools in chronic gastritis in children and adolescents are few, and their results are contradictory. *The aim* of the work is to establish the nature of changes in the populations of G- and D-cells in chronic gastritis in children and adolescents. *Material and methods.* An Immunohistochemical study of gastrobioopsy materials was performed in 62 patients aged 7–17 years with chronic Hp-associated gastritis. The number of G- and D-cells was determined based on 1000 epithelial cells of the glands of the gastric mucosa. *Results.* A sharp hyperplasia of the G-cell population in the antrum was revealed already at the initial inflammation of its mucous membrane. As the degree of the latter increases, a further increase in their number is noted, which reaches a maximum with a pronounced process. Similar dynamics were recorded for D-cells in both fundal and pyloric glands. The appearance of morphological signs of atrophy of the gastric mucosa is not accompanied by a significant change in the number of these endocrinocytes. *Conclusion.* In chronic Hp-associated gastritis in children and adolescents, there is an increase in the number of G- and D-cells in the pyloric and fundal glands, which increases as the severity of the inflammatory process in the gastric mucosa increases.

Key words: chronic gastritis; G-cells; D-cells; children; adolescents.

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт является местом расположения так называемой диффузной эндокринной системы, клетки которой (апудоциты), получающие информацию из внешней и внутренней среды организма, продуцируют биогенные амины и пептидные гормоны, участвующие в регуляции пищеварения [1]. Важными представителями апудоцитов являются G- и D-клетки. Первые из них локализуются преимущественно в слизистой оболочке пилорического отдела желудка, а также в начальных отделах тонкого кишечника. Они секретируют прогастрин, который накапливается в гранулах находящихся в цитоплазме клеток. Процесс выделения его во внеклеточную среду и превращение в гастрин стимулируется веществами, содержащимися в пище и ингибируется соляной кислотой. Основная функция гастрина — усиление ее образования париетальными клетками желудочных желез. D-клетки продуцируют соматостатин, который замедляет образование белка в эпителиоцитах, а также выделение секретов поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, в том числе HCL [2]. Исследования, посвященные указанным клеточным популяциям при хроническом гастрите у детей и подростков, малочисленны, а их результаты противоречивы.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить характер изменений популяций G- и D-клеток при хроническом гастрите у детей и подростков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено иммуногистохимическое исследование гистологического материала, полученного при биопсии слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка у 62 пациентов с хроническим Нр-ассоциированным гастритом в возрасте 7–17 лет. В работе использованы аппарат Ventana Bench Mark XT и наборы моноклональных антител к гастрину и соматостатину (фирма Roche, Швейцария). Количество эпителиоцитов, продуцирующих соответствующие субстраты, выявлялось по методике

C.R. Taylor, R. Cote и выражалось в ‰ (абсолютное число G- и D-клеток из расчета на 1000 эпителиоцитов желез слизистой оболочки желудка).

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с применением программы Statistica 10. Рассчитывали средние величины (M), их ошибки (m), стандартное отклонение (SD). Вариационные ряды анализировались на соответствие закону нормального распределения с помощью признака Шапиро–Уилка. Статистическая значимость различий в зависимости от его характера определялась по критериям Стьюдента или Манна–Уитни, в случае относительных величин (% и ‰) с помощью углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ряде исследований установлено, что при хроническом гастрите у детей и подростков в фундальных и пилорических железах наблюдается значительное увеличение общего пула эндокриноцитов, количество которых нарастает параллельно выраженности воспалительного процесса [3, 4]. Это отражает усиление регулирующей функции диффузной эндокринной системы желудка в условиях хронического воспаления его слизистой оболочки [5].

По результатам иммуногистохимического анализа (табл. 1) выявлена резкая гиперплазия популяции G-клеток в антральном отделе уже при начальном воспалении его слизистой оболочки. По мере увеличения степени последнего отмечен дальнейший рост их числа, которое достигает максимума при выраженном процессе. Аналогичная динамика зарегистрирована и для D-клеток как в фундальных, так и в пилорических железах.

Реализация биологических эффектов данных эндокриноцитов осуществляется по механизму обратной связи благодаря наличию у G-клеток рецепторов к соматостатину ($SSNR_2$), а у D-клеток — к гастрину (CCR_2R), посредством которых они оказывают регулирующее влияние друг на друга [6, 7].

Показано, что хроническое воспаление в слизистой оболочке желудка сопровождается увеличением числа G-клеток, что приводит к гиперплазии пула париетальных клеток и гипергастринемии [4, 8, 9].

Таблица 1. Число G- и D-клеток в железах слизистой оболочки желудка в зависимости от выраженности воспалительного процесса (‰)

Клетки	Воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка			
	нет	незначительный	умеренный	выраженный
G-клетки пилорических желез	131±16	255±16	403±24	414±27
D-клетки фундальных желез	16±3	91±11	135±12	144±15
D-клетки пилорических желез	50±11	122±17	258±14	277±17

Примечание: все различия с группой пациентов со «здоровой» слизистой оболочкой желудка достоверны при $p < 0,005$.

Таблица 2. Число G- и D-клеток в железах слизистой оболочки желудка в зависимости от наличия или отсутствия морфологических признаков атрофии (%)

Клеточные субпопуляции	Признаки атрофии	
	отсутствуют	присутствуют
G-клетки пилорических желез	275±12	252±10
D-клетки фундальных желез	36±6	34±3
D-клетки пилорических желез	67±5	70±5

Примечание: значимые межгрупповые различия отсутствуют, $p > 0,05$.

Данные о популяции D-клеток при хроническом гастрите у детей и подростков крайне малочисленны. D-U. Kim и соавт. (2020) при обследовании 75 детей не выявили значимых различий в их количестве у пациентов с различными вариантами гастродуоденальной патологии (гастрит, рефлюкс-эзофагит, дуоденогастральный рефлюкс, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) [10].

Известно, что абсолютное большинство D-клеток относится к клеткам закрытого типа, которые не достигают поверхности эпителия и осуществляют свою регуляторную функцию паракринно путем диффузии соматостатина в межклеточное пространство [2, 11]. При развитии воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка число D-клеток открытого типа, имеющих контакт с интрагастральным пространством, резко возрастает, и их доля при выраженном воспалении достигает 3/4 [4].

При исследовании гастробиоптатов у значительной части пациентов обнаруживались морфологические признаки атрофии в виде разрежения желез в препарате. В ряде исследований убедительно доказано, что при хроническом гастрите в детском и подростковом возрасте истинная атрофия наблюдается в единичных случаях (преимущественно при аутоиммунном гастрите), тогда как более чем у 98% таких больных регистрируется так называемая неопределенная (ложная) атрофия [12, 13]. Она обусловлена выраженной клеточной инфильтрацией и отеком, что сопутствует активному воспалению [14–16].

Мы провели иммуногистохимический анализ в двух группах детей и подростков с отсутствием и наличием морфологических признаков атрофии слизистой оболочки желудка. Значимых межгрупповых различий получено не было (табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. При хроническом Hр-ассоциированном гастрите у детей и подростков отмечается увеличе-

ние числа G- и D-клеток в пилорических и фундальных железах, которое нарастает по мере усиления выраженности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка.

2. Появление морфологических признаков неопределенной атрофии слизистой оболочки желудка не оказывает значимого влияния на популяции G- и D-клеток его желез.

ЛИТЕРАТУРА

- Mandal A.K., Tudu N.K. Anatomical and clinical perspective of APUD cell series: an overview. *Int. J. Pure App. Biosci.* 2018; 6(5): 1310–8.
- Яглов В.В., Яглова Н.В. Новые концепции биологии диффузной эндокринной системы: итоги и перспективы ее изучения. *Вестник РАМН.* 2012; 4: 74–81.
- Спивак Е.М., Левит Р.М., Хавкин А.И. и др. Патоморфологическая характеристика воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2013; 11(6): 24–7.
- Спивак Е.М., Левит Р.М., Аккуратова И.С., Надежин А.С. Хронический гастродуоденит у детей: клинические варианты, особенности диагностики и лечения. Ярославль. Филигрань; 2016: 172.
- Левит Р.М., Спивак Е.М. Эндокринный аппарат желез слизистой оболочки желудка при ее хроническом воспалении у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2016; 14(5): 55–7.
- Schubert M.L., Peura D.A. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1842–60.
- Schubert M.L. Gastric exocrine and endocrine secretion. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009; 25: 529–36.
- Liu Y., Vosmaer G.D., Tytgat G.N.J. et al. Gastrin (G) cells and somatostatin (D) cells in patients with dyspeptic symptoms: *Helicobacter pylori* associated and non-associated gastritis. *J. Clin. Pathol.* 2005; 58: 927–31. DOI: 10.1136/jcp.2003.010710.
- Azanchevskaya S.V., Anichkov N.M., Ivanovo V.F. et al. Association of the morphological features of gastric parietal cells with the concentration of H⁺/K⁺/ATPase autoantibodies in chronic gastritis. *Arkiv Patologii.* 2009; 71(1): 18–22.
- Kim D-U., Moon J-H., Lee Y-H. et al. Analysis of somatostatin-secreting gastric delta cells according to upper abdominal symptoms and *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2020; 23(3): 243–50. DOI: 10.5223/pghn.2020.23.3.243.
- Mani B.K., Zigman J.M. A strong stomach for somatostatin. *Endocrinology.* 2015; 156(11): 3876–9. DOI: 10.1210/en.2015-1756.
- Сидоркин А.О., Аничков Н.М., Новикова В.П., Азанчевская С.В. Способ определения степени атрофии

- слизистой оболочки антрального отдела и/или тела желудка. Патент на изобретение RU 2429789 C1, 27.09.2011. Заявка № 2010102397/14 от 25.01.2010.
13. Азанчевская С.В., Сидоркин А.О., Фадеева Д.В., Новикова В.П. Неопределенная атрофия слизистой оболочки желудка у детей. В сборнике: Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения. Материалы Российского форума. 2010: 32–3.
14. Левит Р.М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии. 2013; 11(2): 63–5.
15. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об атрофии слизистой оболочки желудка у детей и подростков. Вопросы детской диетологии. 2015; 13(4): 38–45.
16. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об аутоиммунном гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(1): 25–9.
17. Новикова В.П. Этиопатогенетические особенности аутоиммунного хронического гастрита. В сборнике: Областная детская клиническая больница: клинико-диагностические и организационные проблемы. Сборник научных трудов. СПб.; 2008: 163–79.
18. Азанчевская С.В., Новикова В.П., Иванова В.Ф. Морфологические и ультраструктурные особенности аутоиммунного гастрита у детей. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2008; 4(29): 97–100.
19. Ткаченко Е.И., Новикова В.П., Абдул С.Ш. и др. Хроническая вирусная инфекция Эпштейна–Барра у детей, имеющих высокий уровень антител к H⁺/K⁺-АТФ-азе париетальных клеток желудка в сыворотке крови. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005; 4: 78–81.
20. Ткаченко Е.И., Новикова В.П., Антонов П.В., Любимов Ю.А. Антитела к H⁺/K⁺-АТФазе париетальных клеток желудка у детей с HP-ассоциированным хроническим гастритом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 3: 5–6.
- nicheskom gastroduodenite u detey. [Patomorfologicheskaya kharakteristika vospalitel'nogo protsessa v slizistoy obolochke zheludka pri khronicheskom gastroduodenite u detey]. Voprosy detskoy diyetologii. 2013; 11(6): 24–7. (in Russian).
4. Spivak Ye.M., Levit R.M., Akkuratova I.S., Nadezhin A.S. Khronicheskiy gastroduodenit u detey: klinicheskiye varianty, osobennosti diagnostiki i lecheniya. [Chronic gastroduodenitis in children: clinical variants, features of diagnosis and treatment]. Yaroslavl'. Filigran'; 2016: 172. (in Russian).
5. Levit R.M., Spivak Ye.M. Endokrinnyy apparat zhelez slizistoy obolochki zheludka pri yeye khronicheskom vospalenii u detey. [Endocrine apparatus of the glands of the gastric mucosa in its chronic inflammation in children]. Voprosy detskoy diyetologii. 2016; 14(5): 55–7. (in Russian).
6. Schubert M.L., Peura D.A. Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology. 2008; 134: 1842–60.
7. Schubert M.L. Gastric exocrine and endocrine secretion. Curr. Opin. Gastroenterol. 2009; 25: 529–36.
8. Liu Y., Vosmaer G.D., Tytgat G.N.J. et al. Gastrin (G) cells and somatostatin (D) cells in patients with dyspeptic symptoms: Helicobacter pylori associated and non-associated gastritis. J. Clin. Pathol. 2005; 58: 927–31. DOI: 10.1136/jcp.2003.010710.
9. Azanchevskaya S.V., Anichkov N.M., Ivanovo V.F. et al. Association of the morphological features of gastric parietal cells with the concentration of H⁺/K⁺/ATPase autoantibodies in chronic gastritis. Arkhiv Patologii. 2009; 71(1): 18–22.
10. Kim D-U., Moon J-H., Lee Y-H. et al. Analysis of somatostatin-secreting gastric delta cells according to upper abdominal symptoms and Helicobacter pylori infection in children. Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr. 2020; 23(3): 243–50. DOI: 10.5223/pghn.2020.23.3.243.
11. Mani B.K., Zigman J.M. A strong stomach for somatostatin. Endocrinology. 2015; 156(11): 3876–9. DOI: 10.1210/en.2015-1756.
12. Sidorkin A.O., Anichkov N.M., Novikova V.P., Azanchevskaya S.V. Sposob opredeleniya stepeni atrofii slizistoy obolochki antral'nogo otdela i/ili tela zheludka. [A method for determining the degree of atrophy of the mucous membrane of the antrum and/or body of the stomach]. Patent na izobreteniyе RU 2429789 C1, 27.09.2011. Zayavka № 2010102397/14 от 25.01.2010. (in Russian).
13. Azanchevskaya S.V., Sidorkin A.O., Fadeyeva D.V., Novikova V.P. Neopredelennaya atrofya slizistoy obolochki zheludka u detey. [Indeterminate atrophy of the gastric mucosa in children]. V sbornike: Peditriya Sankt-Peterburga: opyt, innovatsii, dostizheniya. Materialy Rossiyskogo foruma. 2010: 32–3. (in Russian).

REFERENCES

1. Mandal A.K., Tudu N.K. Anatomical and clinical perspective of APUD cell series: an overview. Int. J. Pure App. Biosci. 2018; 6(5): 1310–8.
2. Yaglov V.V., Yaglova N.V. Novyye kontseptsii biologii diffuznoy endokrinnoy sistemy: itogi i perspektivy yeye izucheniya. [New concepts in the biology of the diffuse endocrine system: results and prospects for its study]. Vestnik RAMN. 2012; 4: 74–81. (in Russian).
3. Spivak Ye.M., Levit R.M., Khavkin A.I. i dr. Patomorfologicheskaya kharakteristika vospalitel'nogo protsessa v slizistoy obolochke zheludka pri khro-

14. Levit R.M., Spivak Ye.M., Nadezhin A.S., Akkuratova I.S. K voprosu ob atroficheskom gastrite v det'skom vozraste. [To the question of atrophic gastritis in childhood]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2013; 11(2): 63–5. (in Russian)
15. Spivak Ye.M., Levit R.M. Sovremennyye predstavleniya ob atrofii slizistoy obolochki zheludka u detey i podrostkov. [Modern concepts of atrophy of the gastric mucosa in children and adolescents]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2015; 13(4): 38–45. (in Russian)
16. Spivak Ye.M., Levit R.M. Sovremennyye predstavleniya ob autoimmunnom gastrite v detskom vozraste. [Modern ideas about autoimmune gastritis in childhood]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2017; 15(1): 25–9. (in Russian)
17. Novikova V.P. Etiopatogeneticheskiye osobennosti autoimmun'nogo khronicheskogo gastrita. [Etiopathogenetic features of autoimmune chronic gastritis]. V sbornike: Oblastnaya detskaya klinicheskaya bol'nitsa: kliniko-dagnosticheskiye i organizatsionnyye problemy. *Sbornik nauchnykh trudov*. Sankt-Peterburg; 2008: 163–79. (in Russian)
18. Azanchevskaya S.V., Novikova V.P., Ivanova V.F. Morfologicheskiye i ul'trastrukturnyye osobennosti autoimmun'nogo gastrita u detey. [Morphological and ultrastructural features of autoimmune gastritis in children]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova*. 2008; 4(29): 97–100. (in Russian)
19. Tkachenko Ye.I., Novikova V.P., Abdul S.Sh. i dr. Khronicheskaya virusnaya infektsiya Epshteyna-Barra u detey, imeyushchikh vysokiy uroven' antitel k N^+/K^+ -ATF-aze pariyetal'nykh kletok zheludka v syvorotke krovi. [Chronic Epstein-Barr virus infection in children with high levels of antibodies to H^+/K^+ -ATP-ase of gastric parietal cells in the blood serum]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2005; 4: 78–81. (in Russian)
20. Tkachenko Ye.I., Novikova V.P., Antonov P.V., Lyubimov Yu.A. Antitela k N^+/K^+ -ATFaze pariyetal'nykh kletok zheludka u detey s NR-assotsiirovannym khronicheskim gastritom. [Antibodies to H^+/K^+ -ATPase of gastric parietal cells in children with HP-associated chronic gastritis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2003; 3: 5–6. (in Russian)