

УДК 616.33-002.2-071.2-085+577.3+612.326.3+576.5+616.993.1+579.841.51

ДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА НА ФОНЕ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

© **Евгений Маркович Спивак¹**, **Анатолий Ильич Хавкин^{2, 3}**

¹ Ярославский государственный медицинский университет. 150000, Ярославль, Революционная ул., 5

² Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области. 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет. 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Контактная информация:

Анатолий Ильич Хавкин — д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии Научно-исследовательского клинического института детства.

E-mail: gastropedclin@gmail.com ORCID: 0000-0001-7308-7280

Поступила: 05.04.2022

Одобрена: 19.05.2022

Принята к печати: 17.06.2022

Резюме. В статье анализируется характер изменений клеточного состава желез желудка после курса антихеликобактерной терапии у детей с хроническим Hp-ассоциированным гастритом. Установлено, что в случаях отсутствия динамики или усиления воспаления в слизистой оболочке желудка наблюдается снижение числа специализированных эпителиоцитов: главных клеток в фундальных железах и париетальных в пилорических. При регрессе воспаления отмечается отчетливая тенденция к восстановлению клеточных субпопуляций, однако полной их нормализации не происходит даже через 12 месяцев после проведенной антихеликобактерной терапии.

Ключевые слова: хронический гастрит; железы желудка; клеточный состав; антихеликобактерная терапия; дети.

DYNAMIC FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE GLANDS OF THE GASTRIC ON THE BACKGROUND OF ANTI-HELICOBACTER THERAPY

© **Evgeny M. Spivak¹**, **Anatoly I. Khavkin^{2, 3}**

¹ Yaroslavl State Medical University. 150000, Yaroslavl, Revolutsionnaya st., 5

² Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region. 115093, Moscow, Bolshaya Serpuhovskaya str., 62

³ Belgorod State National Research University. 308015, Russia, Belgorod, st. Pobedy, 85

Contact information:

Anatoly I. Khavkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery of the Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region.

E-mail: gastropedclin@gmail.com ORCID: 0000-0001-7308-7280

Received: 05.04.2022

Revised: 19.05.2022

Accepted: 17.06.2022

Summary. The article analyzes the nature of changes in the cellular composition of the gastric glands after a course of antihelicobacter therapy in children with chronic Hp-associated gastritis. It was found that in cases of lack of dynamics or increased inflammation in the gastric mucosa, there is a decrease in the number of specialized epithelial cells: the main cells in the fundal glands and parietal in the pyloric glands. With the regression of inflammation, there is a distinct tendency to restore cellular subpopulations, but their complete normalization does not occur even 12 months after the antihelicobacter therapy.

Key words: chronic gastritis; gastric glands; cellular composition; anti-helicobacter therapy; children.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гастрит (ХГ) занимает первое место в структуре гастродуоденальной патологии как у взрослых, так и у детей [1–4]. Учитывая неспецифичность клинических проявлений ХГ, решающее значение для верификации заболевания имеет патогистологическое исследование гастробиопта-

тов [5]. Анализ его результатов проводится в соответствии с визуально-аналоговой шкалой, которая основывается на полуколичественных критериях, что ограничивает ее диагностические возможности [6]. Особенно это актуально для детей в силу имеющихся у них анатомо-физиологических особенностей пищеварительного тракта и редкости

Таблица 1. Изменения клеточного состава фундальных и пилорических желез в зависимости от динамики выраженности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка через 6 и 12 месяцев после лечения (% к исходным значениям до лечения)

Клетки желез желудка	Динамика выраженности воспаления			
	нет или увеличивается		уменьшается	
	через 6 месяцев (n=28)	через 12 месяцев (n=12)	через 6 месяцев (n=44)	через 12 месяцев (n=20)
Фундальные железы				
Главные	89,7	86,5	129,2**	139,8***
Париетальные	106,9	97,1	107,4	89,1*
Эндокринные	115,5	114,8	87,8**	80,8**
Пилорические железы				
Париетальные	61,8	47,1	144,0***	411,0***
Эндокринные	86,3	99,4	76,8*	99,3

Примечания. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,005$. В таблице не отражена динамика количества добавочных клеток в связи с отсутствием значимых изменений.

атрофических изменений в слизистой оболочке желудка [7–9]. Учитывая высокую распространенность хеликобактериоза в РФ [6], роль *Helicobacter pylori* (Hr) и связанных с ним возбудителей в возникновении атрофических гастритов у детей [10–14] и возможность сохранения морфологических изменений даже после эрадикации Hr [15], перспективным является морфометрический анализ с динамической оценкой клеточного состава желез слизистой оболочки желудка [16].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить динамику клеточного состава фундальных и пилорических желез после курса антихеликобактерной терапии при хроническом гастрите у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено морфологическое исследование материалов гастробиопсии у детей 8–14 лет с хроническим Hr-ассоциированным гастритом до и через 6 (n=72) и 12 (n=32) месяцев после курса антихеликобактерной терапии (АХБТ). Выраженность и активность воспаления слизистой оболочки желудка (СОЖ) оценивали по стандартной визуально-аналоговой шкале. У 40 пациентов регистрировали выраженное, у 32 — умеренное активное воспаление СОЖ. Срезы гастробиоптатов окрашивали гематоксилином–эозином и шифф-йодной кислотой с альциановым синим (PAS-реакция). Морфометрический анализ включал определение цитологического состава фундальных и пилорических желез: числа главных, париетальных, эндокринных и добавочных клеток из расчета на 1000 эпителиоцитов СОЖ (‰) до и после лечения. Их количество сопоставляли с

условной нормой, полученной при гистологическом исследовании СОЖ детей без признаков ее воспаления [16]. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программы StatPlus 2009. Для оценки достоверности различий применяли критерий Манна–Уитни, в случае относительных величин (%) — критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам повторного обследования пациентов сформировано две группы. В первую группу вошли дети, у которых после лечения сохранялась прежняя степень выраженности воспаления или наблюдалось ее увеличение. Через 6 месяцев после курса АХБТ таких пациентов было 44, а спустя 12 месяцев — 20. Вторую группу составили больные, у которых при повторных исследованиях гастробиоптатов, проведенных с такими же интервалами, после лечения отмечался регресс воспалительного процесса в СОЖ (соответственно 28 и 12 детей). Динамику клеточного состава фундальных и пилорических желез СОЖ выражали в процентах к исходным значениям до начала лечения (табл. 1).

При повторных патогистологических исследованиях гастробиоптатов после курса АХБТ детей без динамики или с прогрессированием воспаления во всех случаях установлено наличие Hr, что свидетельствует об отсутствии эрадикации инфекции и неуспешности лечения.

Установлено, что регресс воспаления в теле желудка сопровождается значимым увеличением количества главных клеток в фундальных железах, хотя в абсолютном выражении оно не достигает нормы даже через 12 месяцев после курса АХБТ, составляя $330 \pm 10\%$ против $464 \pm 11\%$ в здоровой

СОЖ ($p < 0,005$). Во второй группе пациентов, напротив, наблюдается дальнейшее снижение этой клеточной субпопуляции.

Показано, что по мере прогрессирования воспаления в фундальных железах при ХГ увеличивается число париетальных клеток [7]. По нашим данным, через 6 месяцев после курса АХБТ их количество превышает референсные значения в обеих группах детей с ХГ, а значимое его снижение регистрируется только через 12 месяцев при регрессе выраженности процесса. Прогрессирование воспаления сопряжено с еще большим уменьшением этой клеточной субпопуляции — до $14 \pm 8\%$.

Пул эндокриноцитов демонстрирует разнонаправленные изменения в зависимости от динамики воспаления в теле желудка. При отсутствии его регресса или увеличении степени количество этих клеток в фундальных железах существенно возрастает, тогда как стихание воспалительного процесса, наоборот, сопровождается их снижением. Следует отметить, что в абсолютном выражении число эндокриноцитов даже через 12 месяцев после курса АХБТ и стихания воспаления остается увеличенным по сравнению с нормой более чем вдвое ($139 \pm 13\%$ против $61 \pm 3\%$, $p < 0,001$).

Особенностью здоровой СОЖ детей является наличие париетальных клеток в антральном отделе желудка, составляющих в среднем $61 \pm 13\%$ [16]. При обострении ХГ их число снижается [6, 7, 11].

Катамнестическое наблюдение показало, что регресс воспаления через год приводит к полному восстановлению количества париетальных клеток в пилорических железах, которое в относительном выражении возрастает более чем в 4 раза, достигая нормы ($61 \pm 6\%$).

Положительная динамика воспалительного процесса в антральном отделе желудка сопровождается некоторым сокращением числа эндокриноцитов при обследовании через 6 месяцев после курса АХБТ, которое опять возрастает к 12 месяцам. Морфометрический анализ выявил сохранение гиперплазии этого клеточного пула у детей с ХГ даже через год после лечения.

Таким образом, результаты исследования подтверждают сопряженность перестройки клеточного состава желез СОЖ со степенью выраженности воспаления. Наблюдается высокая пластичность клеточного обновления при устранении или ослаблении действия патогенных факторов. Это свидетельствует о сохранности пула стволовых клеток (пролиферативного компартмента) у детей с ХГ, что дает возможность для регенерации поврежденной СОЖ. Отсутствие положительной динамики клеточного состава фундальных и пилорических желез, особенно пула эндокриноцитов, по нашему мнению, может быть объяснено сохранением Нр,

что поддерживает патологическую стимуляцию G-клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие динамики или усиление воспаления в слизистой оболочке желудка после антихеликобактерного лечения у детей с хроническим гастритом сопровождается значительными нарушениями клеточного состава желез желудка. При регрессе воспаления наблюдается отчетливая тенденция к его улучшению, однако полной нормализации не происходит даже через 12 месяцев после проведенной антихеликобактерной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгалёв И.В., Карева Е.Н., Лялюкова Е.А., Павлова Н.В. Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этиопатогенетической терапии. *Лечащий Врач*. 2021; 2 (24): 30–4.
2. Sepponen P., Maaroos H.I. Chronic gastritis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2015; 6(50): 657–67.
3. Хорошинина Л.П., Антонова А.М., Балабанова О.Л. и др. Гериатрическая гастроэнтерология. Руководство для врачей. Сер. Библиотека врача-гериатра. М.; 2022.
4. Новикова В.П., Карпеева Ю.С. Хронический гастрит. В книге: Детские болезни. Никитина И.Л., Кельмансон И.А., Васичкина Е.С. и др. Учебник для студентов медицинских вузов. Под редакцией Никитиной И.Л. СПб.; 2020: 217–38.
5. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998.
6. 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; 6(11): 24–7.
7. Левит Р.М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте. *Вопросы детской диетологии*. 2013; 2(11): 63–5.
8. 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.
9. Азанчевская С.В., Новикова В.П., Аничков Н.М., Сидоркин А.О. Неморфологические маркеры атрофии слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2009; 2-3: М2.
10. Новикова В.П., Цех О.М., Барышникова Н.В., Смирнова А.С. Распространенность инфекции

Helicobacter pylori среди населения Санкт-Петербурга. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011; 2-3: М68–68а.

11. Хавкин А.И. Клинические варианты и иммуноморфологические основы формирования хронических воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей в обосновании дифференцированной патогенетической терапии. Автореферат дис. ... д.м.н. М.; 1993.
12. 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.
13. Новикова В.П., Юрьев В.В., Ткаченко Е.П. и др. Хронический гастрит у детей с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 4: 40–3.
14. 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^+ -АТФазе париетальных клеток желудка в сыворотке крови. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005; 4: 78–81.
15. Gurova M.M., Romanova T., Popova V.S., Novikova V.P. Risk factors for the preservation of morphological changes in the gastric mucosa after eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in children with chronic gastritis. Drug Invention Today. 2018; 10(9): 3601–5.
16. Левит Р.М., Спивак Е.М., Аккуратова И.С. Особенности клеточного состава желез слизистой оболочки желудка у детей и подростков. Вопросы детской диетологии. 2015; 3(13): 14–6.
- vuzov. Pod redakciej Nikitinoj I.L. Sankt-Peterburg; 2020: 217–38. (in Russian)
5. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfologicheskaya diagnostika boleznej zheludka i kishechnika. [Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines]. Moskva: Triada-H Publ.; 1998. (in Russian)
6. Spivak E.M., Levit R.M., Havkin A.I. i dr. Patomorfologicheskaya harakteristika vospalitel'nogo procesa v slizistoj obolochke zheludka pri hronicheskom gastroduodenite u detej. [Pathomorphological characteristics of the inflammatory process in the gastric mucosa in chronic gastroduodenitis in children]. Voprosy detskoj dietologii. 2013; 6(11): 24–7. (in Russian)
7. Levit R.M., Spivak E.M., Nadezhin A.S., Akkuratova I.S. K voprosu ob atroficheskom gastrite a det'skom vozraste. [To the question of atrophic gastritis in childhood]. Voprosy detskoj dietologii. 2013; 2(11): 63–5. (in Russian)
8. Azanchevskaya S.V., Sidorkin A.O., Fadeeva D.V., Novikova V.P. Neopredelennaya atrofija slizistoj obolochki zheludka u detej. [Indeterminate atrophy of the gastric mucosa in children]. V sbornike: Pediatriya Sankt-Peterburga: opyt, innovacii, dostizheniya. Materialy Rossijskogo foruma. 2010: 32–3. (in Russian)
9. Azanchevskaya S.V., Novikova V.P., Anichkov N.M., Sidorkin A.O. Nemorfologicheskie markery atrofii slizistoj obolochki zheludka pri hronicheskom gastrite. [Non-morphological markers of atrophy of the gastric mucosa in chronic gastritis]. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2009; 2–3: M2. (in Russian)
10. Novikova V.P., Cekh O.M., Baryshnikova N.V., Smirnova A.S. Rasprostranennost' infekcii *Helicobacter pylori* sredi naseleniya Sankt-Peterburga. [The prevalence of *Helicobacter pylori* infection among the population of St. Petersburg]. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2011; 2–3: M68–68а. (in Russian)
11. Khavkin A.I. Klinicheskiye varianty i immunomorfologicheskiye osnovy formirovaniya khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki u detey v obosnovanii differentsirovannoy patogeneticheskoy terapii. [Clinical variants and immunomorphological bases of the formation of chronic inflammatory diseases of the stomach and duodenum in children in the substantiation of differentiated pathogenetic therapy]. Avtoreferat dis. ... d.m.n. Moscow; 1993. (in Russian)
12. Tkachenko E.I., Novikova V.P., Antonov P.V., Lyubimov Yu.A. Antitela k H^+/K^+ -АТФ-азе париетальных клеток желудка у детей с HP-ассоциированным хроническим гастритом. [Antibodies to H^+/K^+ -ATPase of gastric parietal cells in children with HP-associated

REFERENCES

1. Dolgalyov I.V., Kareva E.N., Lyalyukova E.A., Pavlova N.V. Hronicheskij gastrit: ot gistologicheskogo protokola do obosnovaniya etiopatogeneticheskoy terapii. [Hronic gastritis: from a histological protocol to the rationale for etiopathogenetic therapy]. Lechashchij Vrach. 2021; 2(24): 30–4. (in Russian)
2. Sepponen P., Maaros H.I. Chronic gastritis. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2015; 6(50): 657–67.
3. Horoshinina L.P., Antonova A.M., Balabanova O.L. i dr. Geriatricheskaya gastroenterologiya [Geriatric gastroenterology]. Rukovodstvo dlya vrachej. Ser. Biblioteka vracha-geriatra. Moskva; 2022. (in Russian)
4. Novikova V.P., Karpeeva Yu.S. Hronicheskij gastrit [Chronic gastritis]. V knige: Detskie bolezni [Children's diseases]. Nikitina I.L., Kel'manson I.A., Vasichkina E.S. i dr. Uchebnik dlya studentov medicinskih

- chronic gastritis]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2003; 3: 5–6. (in Russian)
13. Novikova V.P., Yur'ev V.V., Tkachenko E.P. i dr. Hronicheskij gastrit u detej s soputstvuyushchimi zabolivaniyami shchitovidnoj zhelezy. [Chronic gastritis in children with concomitant thyroid diseases]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2003; 4: 40–3. (in Russian)
14. Tkachenko E.I., Novikova V.P., Abdul S.Sh. i dr. Hronicheskaya virusnaya infekciya Epshtejna-Barra u detej, imeyushchih vysokij uroven' antitel k H^+/K^+ -ATFaze parietal'nyh kletok zheludka v syvorotke krovi. [Chronic Epstein-Barr virus infection in children with high levels of antibodies to H^+/K^+ -ATPase of gastric parietal cells in the blood serum]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2005; 4: 78–81. (in Russian)
15. Gurova M.M., Romanova T., Popova V.S., Novikova V.P. Risk factors for the preservation of morphological changes in the gastric mucosa after eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in children with chronic gastritis. Drug Invention Today. 2018; 10(9): 3601–5.
16. Levit R.M., Spivak E.M., Akkuratova I.S. Osobennosti kletochnogo sostava zhelez slizistoj obolochki zheludka u detej i podrostkov [Features of the cellular composition of the glands of the gastric mucosa in children and adolescents]. Voprosy detskoj dietologii. 2015; 3(13): 14–6. (in Russian)