

*На правах рукописи*

ЛЕВИТ РИТА МОИСЕЕВНА

КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА В  
ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

14.01.08 – педиатрия

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Спивак Евгений Маркович**

**Официальные оппоненты:**

**Щербаков Петр Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ Московский клинический научный центр ДЗМ, отдел эндоскопии, заведующий отделом

**Бельмер Сергей Викторович**, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии №2, профессор кафедры

**Новикова Валерия Павловна**, доктор медицинских наук, доцент, ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, кафедра детских болезней, профессор кафедры

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д.208.040.10 при ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России по адресу: г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации [www.mma.ru](http://www.mma.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук,  
доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

В структуре неинфекционной соматической патологии у детей заболевания верхних отделов пищеварительного тракта занимают одно из первых мест, при этом наиболее частой нозологической формой среди них является хронический гастродуоденит (ХГД) [А.А. Баранов, П.Л. Щербаков, 2008]. К настоящему времени в литературе опубликованы результаты многочисленных работ, в которых детализирована клиническая феноменология данного заболевания [С.В. Бельмер, А.И.Хавкин, 2007 и др.]. Однако прямой связи между ней и патоморфологической характеристикой слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) не существует, что характерно как для взрослых, так и детей [В.П. Новикова, 2009].

По современным представлениям ХГД следует рассматривать в качестве гетерогенной клинической группы. До сих пор многие аспекты данной проблемы остаются практически не исследованными. Это в первую очередь относится к оценке морфофункционального состояния СОЖ у пациентов детского и подросткового возраста.

Показано, что *Helicobacter pylori* (Hр) не является единственным инфектом, играющим этиопатогенетическую роль в возникновении и прогрессировании воспаления слизистой оболочки желудка. В последние годы активно обсуждается значение вирусов семейства Herpesviridae при хронических заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта, в частности их влияние на процесс колонизации СОЖ различными штаммами Hр и эффективность антихеликобактерной терапии. Имеющиеся в литературе немногочисленные исследования, посвященные этому вопросу, содержат весьма противоречивые данные [Г.В.Волынец, А.С.Потапов, 2010, В.А. Крулевский, 2011].

Центральное место в диагностике патологии верхних отделов пищеварительного тракта принадлежит гистологическому исследованию гастро- и дуоденобиоптатов, результаты которого оцениваются в соответствии с визуально-аналоговой шкалой. Она была разработана для взрослых пациентов без учета анатомо-физиологических особенностей гастродуоденальной системы в детском возрасте, основывается на полуколичественных критериях, что может быть фактором, ограничивающим использование указанной методики в педиатрической гастроэнтерологии [А.О.Сидоркин, 2011].

В этой связи особую значимость приобретает морфометрический анализ СОЖ. С этой целью предлагается измерять ее толщину, глубину ямок и шеек, высоту поверхностного эпителия, количество желез в отдельных областях [Ю.А. Лысиков с соавт., 2006]. Однако указанные показатели имеют очень высокую степень индивидуальной вариабельности, низкую специфичность, кроме того, в отношении них отсутствует нормативная база.

Перспективным методом морфометрии может явиться оценка клеточного состава желез СОЖ, особенно в тех случаях, когда наряду со световой микроскопией применяется иммуногистохимический анализ (ИГХ). Тем не менее, данные по количественным характеристикам клеточных субпопуляций фундальных и пилорических желез у детей в норме и при патологии отсутствуют.

Одним из наиболее обсуждаемых вопросов гастроэнтерологии является атрофия СОЖ. Это, прежде всего, связано с тем, что ее возникновение многократно повышает риск развития рака желудка [M.N.Week, H.Brenner,2008]. Особенно много вопросов возникает при обсуждении проблемы атрофического гастрита в детском возрасте [J.Guerner e.a., 2003]. Использование традиционной визуально-аналоговой шкалы может давать высокий процент ложноположительных результатов, что связано с наличием «неопределенной» атрофии, которая обусловлена выраженной воспалительной инфильтрацией и отеком собственной пластинки СОЖ оболочки. Указанные особенности гистологической картины при отсутствии динамического контроля

вызывают существенные трудности в трактовке выявляемых изменений и определении прогноза течения патологического процесса при ХГД у детей.

Информативным направлением в оценке состояния секреторного аппарата пилорических и фундальных желез представляется определение плазменных концентраций гастрина, пепсиногенов I и II, а также их соотношений. Данный метод достаточно широко используется в терапевтической гастроэнтерологии и рассматривается в качестве неморфологической диагностики различных вариантов хронического гастрита у взрослых больных [A.C.de Vries e.a., 2010]. Однако характер изменений указанных биомаркеров у детей с ХГД практически не исследован.

**Цель исследования:** дать комплексную клинико-эндоскопическую характеристику хронического гастродуоденита у детей во взаимосвязи с особенностями инфицирования и морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка, на основе чего разработать критерии диагностики различных вариантов заболевания для модификации программы медицинского сопровождения пациентов.

### **Задачи исследования**

1. Установить особенности клинических проявлений и эндоскопической картины различных вариантов хронического гастродуоденита у детей.
2. Определить частоту персистенции вируса Эпштейна – Барр, степень обсемененности им различных отделов желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом гастродуодените у детей, влияние представителей семейства *Herpesviridae* на воспалительный процесс и колонизацию слизистой оболочки высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*.
3. Дать характеристику клеточного состава фундальных и пилорических желез в детском возрасте при отсутствии воспалительного процесса,

а также его изменения при хроническом гастродуодените; определить состав воспалительного инфильтрата у данной категории больных.

4. Установить характер изменений плазменных концентраций гастрина, пепсиногенов I и II, титра антител класса G к антигенам *Helicobacter pylori* и оценить их диагностическое значение в определении морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка при хроническом гастродуодените у детей.
5. Дать характеристику морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка у пациентов, имеющих морфологические признаки ее атрофии.
6. Оценить динамику морфологических показателей слизистой оболочки желудка через 6 и 12 месяцев после курса антихеликобактерной терапии и выявить факторы ее неэффективности у детей с хроническим гастродуоденитом.
7. На основе результатов комплексной оценки характера инфицирования и морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка установить информативные признаки варианта Нр-ассоциированного хронического гастродуоденита с торпидным течением, рефрактерным к антихеликобактерной терапии.
8. Выработать критерии диагностики различных вариантов заболевания и разработать программу медицинского сопровождения пациентов.

### **Научная новизна исследования**

Получены новые сведения о частоте персистенции представителей семейства *Herpesviridae* в слизистой оболочке желудка и о влиянии вируса Эпштейна – Барр на хронический воспалительный процесс в ней в детском возрасте. Доказано, что этот инфекнт способствует колонизации высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* и усилению внутриэпителиальной лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации.

Определен характер макроскопических изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастродуодените в зависимости от степени воспаления.

Впервые установлен клеточный состав желез здоровой слизистой оболочки желудка у детей и закономерности его изменений при возникновении и прогрессировании хронического воспаления. Показано, что по мере усиления процесса в фундальных железах происходит снижение количества главных, увеличение числа обкладочных, добавочных и эндокринных клеток, значительное уменьшение числа клеток, содержащих пепсиногены I и II. В пилорических железах значительно возрастает число эндокриноцитов, падает количество париетальных и клеток, содержащих пепсиноген II.

Получены новые данные, описывающие динамику субпопуляций D- и G-клеток при хроническом воспалении в слизистой оболочке желудка. Возникновение и усиление процесса сопряжено с резким ростом D-клеток в фундальных железах и обоих пулов эндокриноцитов в антральной области. Усиление муцинпродуцирующей функции проявляется увеличением числа эпителиоцитов, содержащих муцины.

Впервые показано, что прогрессирование воспаления в динамике еще больше усиливает нарушения клеточного состава слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастродуоденитом. Регресс процесса, напротив, сопровождается отчетливой тенденцией к восстановлению клеточных субпопуляций фундальных и пилорических желез.

Впервые определен характер изменений плазменных уровней гастрина, пепсиногенов I и II, а также антител класса G к *Helicobacter pylori* при хроническом гастродуодените и оценено диагностическое значение данных биомаркеров при этом заболевании у детей.

Получены новые данные, раскрывающие особенности морфофункционального состояния желез слизистой оболочки желудка у пациентов с морфологическими признаками ее атрофии.

### **Практическая значимость**

Установлена информативность эндоскопических признаков при различной степени воспаления СОЖ у детей.

Определены нормативы клеточного состава желез желудка в детском возрасте, которые можно использовать в качестве референтной базы при морфометрическом анализе материала гастробиопсии.

Разработан алгоритм диагностики морфофункционального состояния СОЖ, основанный на оценке плазменных концентраций гастрина, пепсиногенов I и II, а также титра антител класса G к антигенам Hp при ХГД у детей.

Предложена методика дифференциальной диагностики истинной и неопределенной атрофии СОЖ.

Разработаны критерии диагностики различных вариантов ХГД и программа дифференцированного медицинского сопровождения детей.

Обосновано выделение группы пациентов, имеющих сочетанное инфицирование СОЖ высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* и вирусом Эпштейна – Барр с высоким риском развития выраженного воспалительного процесса, торпидного к стандартной терапии. Разработана программа медицинского сопровождения детей с ХГД.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Частота и характер клинических проявлений хронического гастродуоденита у детей не имеют достоверных различий, зависящих от степени воспаления СОЖ, и определяются, прежде всего, вовлечением в процесс двенадцатиперстной кишки, а также наличием сопутствующей патологии гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. Одновременно эндоскопические симптомы обладают высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике выраженного воспалительного процесса и



выделении формы заболевания, рефрактерной к стандартной антихеликобактерной терапии.

2. Для хронического гастродуоденита в детском возрасте характерна высокая частота персистенции в слизистой оболочке желудка вирусов герпеса человека 4 и 6 типов. Достоверное влияние на характер воспаления оказывает микст-инфицирование вирусом Эпштейна – Барр и высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*, что проявляется формированием распространенного, выраженного воспаления с высокой степенью активности, рефрактерного к стандартной антихеликобактерной терапии.

3. По мере усиления хронического воспаления в слизистой оболочке желудка происходят значительные изменения клеточного состава и секреторной функции фундальных и пилорических желез, степень которых увеличивается при прогрессировании процесса и уменьшается в случаях его регресса.

4. Определен клеточный состав желез и плазменные концентрации гастрина, пепсиногенов I и II у детей с морфологически неизменной слизистой оболочкой желудка, которые могут использоваться в качестве референтной базы.

5. Атрофия слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастродуоденитом в абсолютном большинстве случаев является неопределенной, обусловлена воспалительным процессом, сопровождается уменьшением количества главных клеток в фундальных и париетальных клетках в пилорических железах, число которых восстанавливается при снижении степени воспаления. Изменения плазменных уровней гастрина и пепсиногенов не коррелируют с признаками неопределенной атрофии и не могут рассматриваться в качестве диагностических критериев последней.

6. Истинная атрофия слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастродуоденитом выявляется в единичных случаях.

7. Дифференцированный лечебно-диагностический алгоритм при хроническом гастродуодените наряду со стандартным клинико-эндоскопическим обследованием должен включать типирование штамма *Helicobacter pylori*, выявление персистенции вируса Эпштейна – Барр, оценку морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка с определением клеточного состава фундальных и пилорических желез, а также плазменных концентраций гастрина, пепсиногенов I и II, антител класса G к антигенам *Helicobacter pylori*.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов диссертационного исследования достигается с помощью комплексного клинико-эндоскопического, морфологического и лабораторного анализов, полученных от достаточного количества детей и подростков с хроническим гастродуоденитом, обследованных в условиях специализированного гастроэнтерологического стационара.

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней, госпитальной педиатрии, поликлинической педиатрии, детских болезней лечебного факультета, кафедры педиатрии института последипломного образования ГБОУ ВПО ЯГМУ 11 июня 2015 г.

Основные результаты и положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях Ярославского научно-практического общества педиатров (Ярославль, 2012–2015), XIX и XX Конгрессах детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2012–2014), XIX и XX Российских гастроэнтерологических неделях (Москва, 2013, 2014), X Юбилейной Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербург, 2013), VIII Всероссийской научно-практической

конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2014» (Москва, 2014), 23-й Европейской Гастронеделе, (Барселона, 2015).

### **Личный вклад автора**

Все основные этапы работы выполнены автором лично: проводилась обработка литературы по теме диссертации, клиническое обследование, эзофагогастродуоденоскопия с взятием биопсий, анализ результатов морфологического исследования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с применением морфометрического и иммуногистохимического методов, результатов диагностики методом полимеразной цепной реакции и серологической диагностики. Автором проведена статистическая обработка цифрового материала. Научные положения и выводы логически вытекают из содержания диссертационной работы, обоснованы с теоретической и практической позиции. Практические рекомендации аргументированы и подкреплены результатами собственных исследований.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.08-педиатрия, занимающейся изучением здоровья ребенка в процессе его развития, физиологии и патологии детского возраста, а также разрабатывающей методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней. Диссертация посвящена изучению проблемы хронического гастродуоденита у детей, разработке критериев диагностики различных вариантов заболевания для модификации программы медицинского сопровождения пациентов.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 35 печатных работ, в том числе 14 статей в российских рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 201 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 333 источника, в том числе 52 отечественных и 281 иностранный. Работа иллюстрирована 42 таблицами, 37 рисунками и тремя клиническими примерами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Материалом послужили данные обследования 328 детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет с верифицированным ХГД. Дизайн исследования предусматривал оценку клиничко-anamnestических данных, лабораторное и паразитологическое обследование, эзофагогастродуоденоскопию, гастро- и дуоденобиопсию с последующим морфологическим анализом в соответствии с визуально-аналоговой шкалой, диагностику пилорического хеликобактериоза, выявление персистенции вирусов герпеса человека 4 (ВЭБ) 6 и 8 типов в СОЖ и ДПК, определение кислотообразующей функции желудка с применением [эндоскопической](#) и [компьютерной рН-метрии](#), дуоденальное зондирование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Специальное обследование включало морфометрическую оценку клеточного состава желез и воспалительного инфильтрата СОЖ. Кроме того, исследовали количество эпителиоцитов, продуцирующих гастрин (G-17), соматостатин (SST), пепсиногены I (Pgl) и II (PgII), муцины 5 и 6, с применением иммуногистохимического метода, а также определяли плазменные концентрации G-17, Pgl, PgII и титра антител к антигенам Hp (анти-HpIgG). Статистическая обработка цифрового материала проводилась с применением пакета прикладных программ «Stat Plus 2009» и «Statistica 10» в

среде WINDOWSXP с использованием параметрических и непараметрических показателей.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Клиническая феноменология ХГД у детей изучена весьма подробно. Тем не менее, вопрос о взаимосвязи частоты и характера симптоматики заболевания с характером воспаления СОЖ практически не исследован. Учитывая это, мы сопоставили данные морфологической оценки СОЖ с клиническими проявлениями ХГД у детей. Установлено, что последние, равно как и изменения, выявляемые при лабораторном и ультразвуковом обследовании пациентов, не имеют каких-либо особенностей, зависящих от степени хронического воспаления. Это не позволяет рассматривать указанные признаки в качестве информативных для определения характера процесса в СОЖ. По нашему мнению, абсолютное большинство клинических симптомов у этих больных обусловлено выраженным дуоденитом с сопутствующими ему функциональными нарушениями гепатобилиарной системы и поджелудочной железы.

Одновременно при эндоскопическом исследовании были получены характеристики макроскопической картины СОЖ, которые обладают высокой специфичностью и чувствительностью для определения степени воспаления. К ним следует отнести оценку распространенности (антрум-гастрит, сочетание его с гастритом тела, пангастрит), выраженности процесса в различных отделах желудка, его характер (поверхностный или гиперпластический), наличие бульбита. По нашим данным, регистрация 3 и более из перечисленных эндоскопических признаков позволяет с высокой долей вероятности (90%) еще до проведения морфологического исследования установить степень воспаления. Таким образом, у врача появляется возможность выделения группы пациентов, подлежащих обязательной гастробиопсии.

В последние годы получены данные, согласно которым *Нр* – не единственный инфект, оказывающий патогенное действие на СОЖ. Особое

внимание в этом контексте уделяется представителям семейства Herpesviridae, которые способны пожизненно персистировать в организме.

В отношении роли отдельных представителей Herpesviridae в генезе ХГД существуют разноречивые данные. Наибольшее число работ по данному вопросу посвящено вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ). Большинство из них подтверждает патогенетическое значение его персистенции в СОЖ при формировании хронического воспаления. Тем не менее, в недавно проведенном исследовании М. Ю. Чупрыновой (2014) указывается на отсутствие каких-либо клинико-морфологических особенностей ХГД, ассоциированного одновременно с Нр и ВЭБ у подростков 10–18 лет.

Одной из задач нашей работы была оценка роли вирусов герпеса человека 6 (ВГЧ 6) и 8 (ВГЧ 8) типов, наименее изученных в аспекте их влияния на СОЖ, и особенно ВЭБ. Отнесение пациента к категории вирус-позитивных базировалось исключительно на факте обнаружения генетического материала данных инфектов в СОЖ.

Нами не обнаружено ни одного случая персистенции ВГЧ 8, но одновременно зарегистрирована высокая общая частота обнаружения ВГЧ 6 (63,4%) и ВЭБ (49,2%). Установлено, что частота персистирования ВГЧ 6 была практически одинаковой при различной степени процесса в СОЖ. Подгруппы пациентов, позитивных и негативных в отношении этого инфекта, не имели различий в клинической, эндоскопической и морфологической картине ХГД. Следовательно, можно сделать вывод об отсутствии значимого влияния персистенции ВГЧ 6 на характер воспаления СОЖ.

Персистенция ВЭБ при Нр-ассоциированном ХГД сопровождается распространением процесса: пангастрит по морфологическим данным регистрировался у каждого второго пациента (52%). Для такого микст-инфицирования было характерно усиление степени воспаления в СОЖ. Так, при незначительном процессе частота выявления ВЭБ составила 26,2%, при умеренном – 47,2%, а при выраженном – 66,7% ( $p < 0,01$ ). Макроскопически для этого варианта ХГД было свойственно наличие гиперпластического процесса

(76%). При микроскопической оценке у этих больных достоверно чаще выявлялась очаговая гиперплазия лимфоидной ткани (30 против 17%,  $p < 0,05$ ) с формированием у некоторых пациентов лимфоидных фолликулов (7 против 1%,  $p < 0,05$ ) и микроэрозий (15 против 7%,  $p < 0,05$ ).

Одним из возможных механизмов большей степени повреждения СОЖ при ее сочетанном инфицировании (Hr + ВЭБ) могут служить полученные нами данные о том, что у значительной доли таких больных (35,9%) имеет место колонизация высокопатогенными штаммами Hr. Это согласуется с результатами мексиканских исследователей М. G. Cárdenas-Mondragón et al., опубликованными в 2013 году. Ими установлено, что коинфицирование Hr CagA + ВЭБ вызывает выраженный воспалительный процесс в СОЖ, степень которого выше, чем при изолированном Hr-ассоциированном ХГД. Морфометрический анализ воспалительного инфильтрата показал, что персистенция ВЭБ усиливает внутриэпителиальную лимфоцитарную и нейтрофильную инфильтрацию в слизистой оболочке тела желудка.

В последнее десятилетие достаточно активно обсуждается вопрос о возможной связи персистенции ВЭБ в СОЖ с формированием аутоиммунного гастрита. Так, в работах Г. В. Волынец (2006–2010) показано, что при аутоиммунном гастрите в 86,2% случаев диагностируется активная форма ВЭБ-инфекции, а у 62% больных имеет место комбинация ВЭБ с Hr. Данные собственных исследований не подтверждают результатов вышеперечисленных работ.

Повышение титра антител к париетальным клеткам желудка (АПКЖ) рассматривается в качестве одного из основных критериев верификации диагноза аутоиммунного гастрита. По нашим данным, Hr-ассоциированный ХГД у детей ни в одном случае не сопровождался снижением числа париетальных клеток. Напротив, их количество достоверно нарастало параллельно усилению воспаления. Индивидуальный анализ случаев увеличения титра АПКЖ, не выявил у них парциального снижения пула кислотопродуцирующих клеток. Таким образом, у нас не было никаких оснований к установлению у этих больных диагноза аутоиммунного гастрита.

Кроме того, в абсолютном большинстве случаев по данным рН-метрии была зарегистрирована гиперацидность.

Таким образом, сочетание персистенции ВЭБ в СОЖ с повышенным титром АПКЖ в плазме крови не может рассматриваться в качестве критерия постановки диагноза аутоиммунного гастрита при отсутствии главного признака этого заболевания – резкого снижения числа париетальных клеток в фундальных железах с развитием гипо- или ахлоргидрии.

Для правильной трактовки патогистологической картины необходимо иметь представления о нормальном клеточном составе фундальных и пилорических желез. Однако сведения по этому вопросу практически отсутствуют. В литературе имеется указание только на одно исследование Н. Ф. Helander, R. Leth, L. Olbe, опубликованное в 1986 году. Авторы изучали клеточный состав нормальной СОЖ только тела желудка у взрослых лиц и установили следующий его характер: на долю главных клеток приходилось 40%, париетальных – 12%, добавочных – 44% и эндокриноцитов – 4%. Клеточный состав СОЖ у здоровых детей и подростков не изучался.

Нами проведено морфометрическое исследование с подсчетом числа эпителиоцитов клеточных субпопуляций желез тела и антрального отдела желудка у детей с отсутствием воспалительного процесса в СОЖ. Оказалось, что клеточный состав фундальных желез у них имеет существенные отличия от взрослых. Это проявляется большим числом секретирующих клеток. Так, доля главных клеток составляет 46,4 %, а париетальных – 19,3 % . Одновременно в детском возрасте регистрируется значительно меньше добавочных клеток 28,2 %, а число эндокриноцитов в 1,5 раза больше, чем у взрослых (6,1%).

Клеточный состав желез антрального отдела здоровой СОЖ в детском возрасте представлен следующим образом: основная его доля падает на добавочные клетки (69,4%), практически каждый четвертый эпителиоцит является эндокриноцитом (24,5%). Особенность строения пилорических желез



у детей и подростков – наличие в них париетальных клеток. Их удается обнаружить в 75% наблюдений в среднем количестве 6,1%.

Указанные морфологические особенности, по нашему мнению, определяются преимущественно анаболической направленностью метаболических процессов в растущем детском и подростковом организме. Увеличение пула эндокриноцитов необходимо в этих условиях для осуществления регулирующей функции.

Для установления закономерностей перестройки клеточного состава желез при хроническом воспалении СОЖ проведено морфометрическое исследование гастробиоптатов у 213 детей и подростков с ХГД.

Установлено (таблица 1), что по мере усиления воспаления в фундальных железах наблюдается резкое уменьшение числа главных клеток, увеличение количества париетальных клеток. Среднее число добавочных клеток увеличивается на 23,4%. Наибольшим изменениям подверглась субпопуляция эндокриноцитов, возрастая более чем в 2 раза даже при незначительном воспалении, тогда как при выраженном процессе их среднее количество увеличилось в 3,46 раза.

Таблица 1

Клеточный состав желез тела желудка  
в зависимости от степени воспалительного процесса, ‰

Клетки желез тела желудка	Воспалительный процесс в теле желудка			
	отсутствует	незначительный	умеренный	выраженный
Главные	464 ± 11	309 ± 5***	256 ± 8***	188 ± 15***
Париетальные	193 ± 10	229 ± 5***	242 ± 7***	256 ± 18***
Добавочные	282 ± 11	324 ± 8***	338 ± 8***	348 ± 19***
Эндокринные	61 ± 3	140 ± 5***	165 ± 7***	211 ± 15***

Примечание: сравнения производятся по отношению к группе пациентов с отсутствием воспаления в теле желудка. Знаками \*, \*\* и \*\*\* здесь и далее достоверные обозначены различия при значениях  $p < 0,05$ ,  $< 0,01$ ,  $< 0,005$  соответственно.

Изучение клеточного состава пилорических желез показало, что для него характерна такая же динамика пула эндокриноцитов: при выраженном воспалении они составили практически половину из числа всех эпителиоцитов (таблица 2).

Таблица 2

Клеточный состав желез антрального отдела желудка  
в зависимости от степени воспалительного процесса, ‰

Клетки желез антрального отдела	Воспалительный процесс в антральном отделе желудка			
	отсутствует	незначительный	умеренный	выраженный
Париетальные	61 ± 13	41 ± 6***	30 ± 5*	17 ± 4***
Добавочные	694 ± 13	617 ± 13***	573 ± 10***	527 ± 12***
Эндокринные	245 ± 11	339 ± 13***	396 ± 10***	461 ± 11***

По мере усиления воспаления в железах антрального отдела регистрировалось резкое снижение числа париетальных клеток, количество добавочных клеток также уменьшилось, хотя и в меньшей степени.

Следовательно, наиболее выраженные изменения касались нейроэндокринного аппарата СОЖ, что объясняется его регулирующей ролью в отношении секретирующих клеток.

Известно, что нейроэндокринный аппарат СОЖ представлен несколькими типами клеток (около 10), среди которых наиболее изучены G-, D-, ECL-клетки. Рутинная световая микроскопия не позволяет достоверно идентифицировать отдельные разновидности эндокриноцитов. Применив ИГХ, мы установили, что по мере усиления воспаления в СОЖ наблюдается значительный рост числа как G-, так и D-клеток (рисунки 1 и 2).

В отношении числа D-клеток при хроническом воспалительном процессе в специальной литературе приводятся прямо противоположные данные. В абсолютном большинстве работ констатируется снижение их количества у взрослых пациентов, что сопровождается уменьшением плазменной концентрации соматостатина. После успешной терапии эти показатели демонстрируют обратную динамику.

**Количество  
клеток, %**

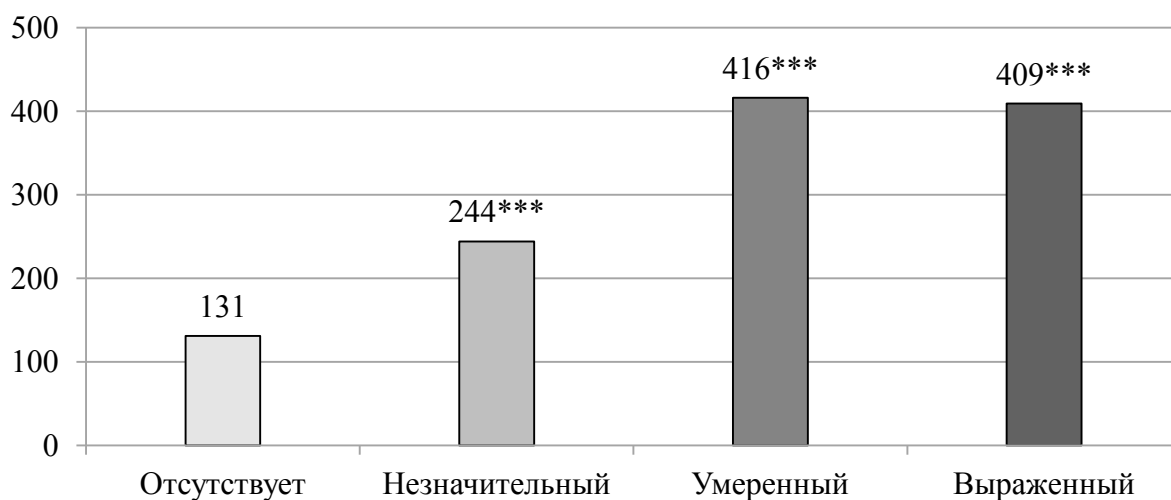


Рис. 1. Число G-клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка

**Количество  
клеток, %**

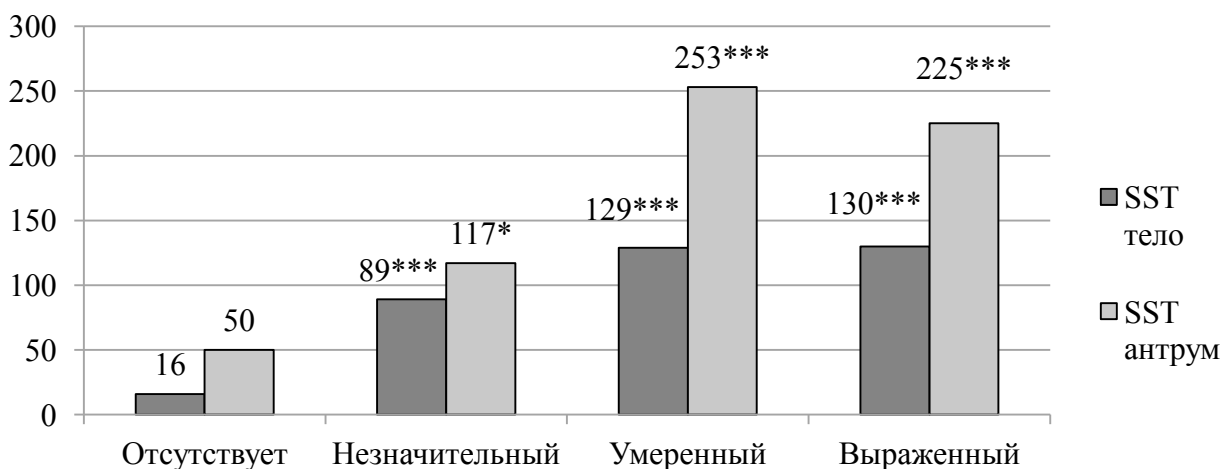


Рис. 2. Число D-клеток в слизистой оболочке тела и антрального отдела желудка

Нами установлено, что резкий прирост обоих клеточных пулов, достигший максимума при умеренном воспалении, затем сменяется их уменьшением (в среднем на 11,1% для соматостатина и на 1,7% для гастрина). Можно предположить, что по мере прогрессирования воспаления на каком-то этапе возникает уменьшение синтетического потенциала, что, в первую очередь, затрагивает популяцию D-клеток, вырабатывающих соматостатин.

Мы полагаем, что указанная диссоциация между пулами D- и G-клеток у детей является результатом опережающего истощения эндокриноцитов, продуцирующих соматостатин на фоне более сохранной популяции клеток, секретирующих гастрин. Усиление контролирующей функции соматостатина в условиях гиперфункции G-клеток подтверждается еще одним фактом. При отсутствии воспаления в слизистой оболочке антрального отдела 3/4 клеток, иммунопозитивных к соматостатину (D-клетки), являются клетками закрытого типа, которые не имеют цитоплазматических выростов, обращенных в направлении интрагастрального пространства. По мере усиления воспаления резко увеличивается количество D-клеток открытого типа, число которых достигает 4/5 от общего числа.

Показано, что на апикальной поверхности D-клеток открытого типа имеется рецептор, аналогичный таковому у G-клеток (CaSR), реагирующий на уровень интрагастральной кислотности. Увеличение числа D-клеток, зарегистрированное нами у детей и подростков с ХГД, по-видимому, отражает необходимость получения ими дополнительной информации о величине pH для усиления контроля G-клеток.

Причинами увеличения количества париетальных клеток в теле желудка являются следующие. Гипергастринемия ведет к увеличению числа гистамин содержащих энтерохромаффиноподобных клеток (ECL), имеющих соответствующие рецепторы (ССК-2). Увеличение их количества приводит к гиперстимуляции париетальных клеток гистамином посредством H<sub>2</sub>-рецепторов, расположенных на их базальной мембране. Другой механизм,

имеющий, вероятно, меньшее значение, заключается в непосредственной стимуляции париетальных клеток гастрином путем связывания с рецептором ССК-2.

Клиническим отражением гиперплазии пула париетальных клеток у детей и подростков с ХГД является гиперацидность, которая определялась нами при рН-метрии у абсолютного большинства из них.

Естественным ограничителем активности париетальных клеток в теле желудка служит соматостатин. ИГХ-анализ позволил установить многократный рост числа эндокриноцитов, содержащих соматостатин. Так, если при отсутствии воспаления в слизистой оболочке тела желудка их среднее количество составило  $16 \pm 3\%$ , то при выраженном процессе этот показатель был равен  $130 \pm 31\%$  (увеличение в 8,13 раза,  $p < 0,005$ ). В здоровой СОЖ преобладают клетки закрытого типа. При воспалении до 2/3 из них становятся клетками открытого типа, а гранулы, содержащие соматостатин, значительно увеличиваются в числе и размерах, заполняя большее пространство в цитоплазме. Все это отражает усиление их контролирующей функции в отношении секреции HCL.

По нашим данным, количество главных клеток у пациентов с ХГД снижается по мере увеличения степени воспаления. ИГХ также документирует значительное уменьшение числа эпителиоцитов, содержащих Pgl, как и количества соответствующих зимогенных гранул в их цитоплазме. Генез этих изменений невозможно объяснить наличием атрофии СОЖ.

Объяснение этому феномену заключается в том, что главные клетки являются наиболее специализированными эпителиоцитами и для их окончательной дифференцировки при миграции из генеративной зоны требуется около 200 суток. В условиях хронического воспаления увеличивается скорость клеточного обновления, в ходе которого формируется большее количество менее специализированных клеток (прежде всего добавочных). Кроме того, целесообразной защитно-приспособительной реакцией в условиях действия на СОЖ повреждающих факторов (соляная кислота, пепсин,

гистамин) является усиление продукции муцина. Это может быть обеспечено увеличением числа шеечных мукоцитов. Наконец, при наличии воспалительного процесса в слизистой оболочке тела желудка, возможно, происходит компенсаторное уменьшение секреции пепсиногена, что направлено на снижение агрессивной составляющей желудочного сока.

Данные предположения подтвердились результатами морфометрии. Число добавочных клеток достоверно увеличивается по мере усиления воспаления в среднем на 23,4%,  $p < 0,005$ . По данным ИГХ, еще более значимо (на 56,3%) нарастает доля эпителиоцитов, содержащих кислый муцин ( $p < 0,01$ ). Одновременно количество добавочных клеток, иммунопозитивных к PgII, обнаруживает резкое (почти двукратное) снижение: с  $715 \pm 33$  до  $426 \pm 41\%$  ( $p < 0,005$ ). Это отражает процесс муцинизации с одновременным торможением высокоспециализированной функции в условиях текущего хронического воспаления.

Нами установлено, что в здоровой СОЖ пилорические железы практически на 1/4 состоят из эндокриноцитов. При выраженном процессе их доля возрастает вдвое, достигая почти половины всего клеточного состава желез. Это служит доказательством резкого усиления управляющей функции пула эндокриноцитов антрума при воспалении в СОЖ. В этой связи мы провели морфометрический анализ желез тела желудка в зависимости от степени воспаления в антральном отделе. Установлено, что появление воспалительного процесса в антруме при морфологически неизменной слизистой оболочке тела желудка значительно меняет клеточный состав фундальных желез: в них резко нарастает число эндокриноцитов (в 2,58 раза) при одновременном снижении количества главных клеток (в среднем на 1/5). Более детальный анализ позволил обнаружить прямую связь изменений клеточных субпопуляций в теле (снижение числа главных, увеличение количества париетальных, добавочных и, особенно, эндокриноцитов) со степенью воспаления в антруме.

В последние годы существенно расширились представления о механизмах клеточного обновления в СОЖ. Показано, что имеется общая клетка-предшественник (preneck cell), которая не содержит гранул. Она дает начало двум клеточным линиям. Одна из них обозначается в качестве добавочных (шеечных мукоцитов), другая – главных клеток. Следовательно, выделение указанных субпопуляций во многом условно, так как они, по сути, являются лишь разными этапами трансформации добавочных клеток по мере их длительной миграции ко дну фундальной железы. Морфометрический анализ, основанный на световой микроскопия, позволяет разделять добавочные и главные клетки лишь по внешним признакам. Использование иммуногистохимических методик дает возможность определить наличие субстратов зимогенных гранул. Однако в одних и тех же клетках могут одновременно содержаться гранулы как с Pgl, так и с PgII.

Применив ИГХ, мы обнаружили следующий факт (таблица 3).

Таблица 3

Клеточный состав желез тела желудка в зависимости от степени воспалительного процесса в антруме, ‰

Степень воспаления (анtrum/тело)	n	Клетки слизистой оболочки тела желудка, содержащие				
		Pgl	PgII	SST	MUC5	MUC6
нет/нет	12	718 ± 42	686 ± 42	9 ± 3	10 ± 0	249 ± 26
+ / нет	7	834 ± 41*	780 ± 29	25 ± 5**	22 ± 10	189 ± 26
+/+	7	760 ± 26	753 ± 41	49 ± 18***	10 ± 0	271 ± 11
++/+	7	676 ± 51	635 ± 23	53 ± 17***	11 ± 1	299 ± 73
+++/+	5	613 ± 51	598 ± 73	162 ± 24***	30 ± 9*	198 ± 8
+++/>+++	10	548 ± 39*	541 ± 54*	123 ± 20***	22 ± 5*	306 ± 48

Примечание: +, ++ и +++ – процесс: незначительный, умеренный и выраженный соответственно.

Появление незначительного воспаления в антруме при интактном теле сопровождается ростом количества клеток, иммунопозитивных к PglI и PglII на 16,2 и 13,7% соответственно. Возникновение и прогрессирование воспалительного процесса в теле желудка приводит к их снижению, которое достигает максимума при выраженном воспалении (на 34,3 и 30,6%,  $p < 0,05$ ). Таким образом, создается впечатление, что на первых этапах развития патологического процесса в СОЖ происходит своеобразная стрессовая «мобилизация», которая затем сменяется целесообразным для этих условий снижением числа PglI- и PglII-иммунопозитивных клеток. Это, по-видимому, отражает сброс пепсиногенов в кровь, что подтверждается ростом их плазменных концентраций по мере усиления воспаления.

Для решения вопроса об обратимости изменений клеточного состава желез СОЖ мы провели повторное морфометрическое обследование части пациентов с ХГД через 6 месяцев ( $n = 72$ ) и через 1 год ( $n = 32$ ) после проведения курса антихеликобактерной терапии (АХБТ). Сравнивались две подгруппы больных: первая из них имела положительную динамику воспалительного процесса, вторая – ее отсутствие или отрицательную динамику. Все пациенты имели умеренное или выраженное воспаление, в 2/3 случаев определялись высокопатогенные штаммы Hp.

Регресс и прогрессирование воспаления сопровождались разнонаправленной динамикой клеточных субпопуляций фундальных желез. В первом случае имело место значительное увеличение числа главных клеток, снижение количества париетальных клеток и эндокриноцитов. У пациентов второй подгруппы, напротив, отмечалось дальнейшее падение числа главных, отсутствие снижения количества париетальных клеток и рост числа эндокриноцитов.

Итак, результаты катамнестического наблюдения, во-первых, подтверждают сопряженность перестройки клеточного состава фундальных



желез со степенью воспаления. Во-вторых, наблюдается высокая пластичность процессов клеточного обновления, которое нормализуется при устранении или ослаблении действия патогенных факторов. Регресс воспаления сопровождается восстановлением экспрессии данных генов, следствием чего является увеличение численности пула зрелых эпителиоцитов, секретирующих P<sub>g</sub>I.

В пилорических железах у пациентов, имеющих регресс воспаления, наблюдалось полное восстановление субпопуляции париетальных клеток, которая характерна для здоровой слизистой оболочки этого отдела желудка. Прогрессирование воспаления, наоборот, сопровождалось дальнейшим снижением их числа.

Изменение количества эндокриноцитов в антруме в течение года наблюдения протекало в две фазы. Спустя 6 месяцев после курса АХБТ в обеих группах зарегистрировано их уменьшение, более выраженное в подгруппе детей с положительной динамикой процесса. Через 1 год данная субпопуляция практически пришла к исходным значениям, сохраняясь, тем не менее, на более низких цифрах при наличии регресса воспаления.

Таким образом, для антрального отдела желудка характерно сохранение гиперплазии пула эндокриноцитов, что проявляется относительно небольшим уменьшением их числа даже при регрессе воспаления и быстрым повторным нарастанием уже через 1 год после проведенного лечения. Это можно объяснить отсутствием эрадикация *Нр*, когда наличие инфекта поддерживает патологическую стимуляцию G-клеток.

Морфометрическое обследование предусматривало анализ клеточного состава воспалительного инфильтрата. Наши данные согласуются с результатами других исследователей. Так, установлено, что даже в отсутствие воспаления в СОЖ определяется незначительная лимфоцитарная инфильтрация. По мере усиления процесса нарастает число стромальных и внутриэпителиальных лимфоцитов и нейтрофилов.

Оценка функционального состояния СОЖ имеет большое практическое значение. С этой целью в гастроэнтерологии широко используется определение плазменных концентраций G-17, P<sub>g</sub>I, P<sub>g</sub>II и их соотношения. Эти биомаркеры в различных комбинациях рассматриваются в первую очередь как неморфологические признаки атрофического процесса в СОЖ.

Что касается педиатрической практики, то существуют лишь единичные исследования, посвященные изменениям указанных лабораторных показателей у детей и подростков. Исключительная редкость истинной атрофии СОЖ в этом возрасте уменьшает диагностическую значимость использования «Гастропанели» в аспекте выявления атрофического гастрита. Кроме того, не разработано референтных значений G-17, P<sub>g</sub>I, P<sub>g</sub>II у детей, поэтому применяются нормативы для взрослых лиц.

Учитывая эти обстоятельства, мы поставили две задачи: во-первых, установить диапазон значений биомаркеров при отсутствии воспаления в СОЖ и, во-вторых, определить диагностическое значение этого метода в педиатрической гастроэнтерологии.

Анализируя показатели «Гастропанели» у детей со здоровой СОЖ, мы установили, что плазменный тощачовый уровень гастрина у них ниже, чем у взрослых. Это объясняется более высокой базальной кислотностью, что по механизму обратной связи снижает интенсивность стимуляции G-клеток. Показатели P<sub>g</sub>I и P<sub>g</sub>II, напротив, превышают таковые у взрослых лиц, что является отражением преимущественно анаболической направленности метаболизма растущего организма.

Установлено, что усиление воспаления СОЖ сопровождается значимым увеличением плазменных концентраций биомаркеров (таблица 4). Так, уровень гастрина при выраженном процессе в теле возрастает в 6,7, а в антральном отделе 5,65 раза соответственно ( $p < 0,005$ ). Значительно меньшую степень прироста (в 1,58 раза) обнаруживает P<sub>g</sub>II ( $p < 0,005$ ). Содержание P<sub>g</sub>I в сыворотке крови при выраженном процессе в теле увеличивается по сравнению

со здоровой слизистой лишь на четверть (24,6%), а в антруме – на треть (34,5%,  $p < 0,05$ ). По мере усиления воспаления снижается соотношение Pgl/PgII: в норме оно составляет  $17 \pm 4$ , уменьшаясь при выраженном гастродуодените тела и антрума до  $9 \pm 1$  и  $10 \pm 1$  соответственно ( $p < 0,01$ ). Изучение характера корреляционных взаимосвязей показало, что по мере увеличения числа стромальных и внутриэпителиальных лимфоцитов и нейтрофилов возрастают уровни G-17, Pgl, PgII, а отношение Pgl/PgII, напротив, снижается.

Таблица 4

Плазменные концентрации гастрина, пепсиногенов и IgG к антигенам Hp при различной степени воспаления в слизистой оболочке желудка

Степень воспаления	G-17, пмоль/л	Pgl, мкг/л	Pg II, мкг/л	Pgl/Pg II	Ig G, усл. ед.
Тело желудка					
Отсутствует	$2,0 \pm 0,4$	$142 \pm 9$	$19 \pm 2$	$17 \pm 4$	$20,2 \pm 6,4$
Незначительное	$3,8 \pm 0,4$	$156 \pm 7$	$24 \pm 2$	$12 \pm 1^*$	$28,2 \pm 3,0$
Умеренное	$9,0 \pm 1,0^{***}$	$171 \pm 10^*$	$26 \pm 2^{***}$	$10 \pm 1^*$	$49,6 \pm 4,9^{***}$
Выраженное	$13,4 \pm 3,4^{***}$	$177 \pm 14^*$	$30 \pm 4^{***}$	$9 \pm 1^{**}$	$63,0 \pm 4,9^{***}$
Антральный отдел					
Отсутствует	$2,0 \pm 0,4$	$142 \pm 9$	$19 \pm 2$	$17 \pm 4$	$20,2 \pm 6,4$
Незначительное	$3,8 \pm 0,6$	$141 \pm 6$	$20 \pm 2$	$13 \pm 1$	$19,6 \pm 2,6$
Умеренное	$4,6 \pm 0,7^*$	$153 \pm 7$	$22 \pm 2^*$	$11 \pm 1$	$31,5 \pm 4,0$
Выраженное	$11,3 \pm 1,7^{***}$	$191 \pm 10^*$	$30 \pm 2^{***}$	$10 \pm 1^{**}$	$62,0 \pm 3,5^{***}$

Для уточнения диагностических возможностей «Гастропанели» у детей и подростков мы сопоставили индивидуальные значения соответствующих показателей с референтными. Комплексный статистический анализ позволяет сделать следующие заключения.

1. В тех случаях, когда плазменные концентрации G-17, Pgl и PgII находятся в пределах от 10 до 90 центиля, либо наблюдается изолированное снижение содержания G-17 (менее 0,52 пмоль/л), можно с высокой долей

вероятности предполагать отсутствие выраженного воспаления СОЖ. Чувствительность этих признаков составляет 90,0 и 93,8%, специфичность – 75,8 и 90,0% соответственно.

2. Повышение уровней гастрина (выше 3,3 пмоль/л) в сочетании с гиперпепсиногемией (значения P<sub>g</sub>I превышают 226 мкг/л, а P<sub>g</sub>II – более 46,2 мкг/л) характерно для высокой степени воспалительного процесса в СОЖ (чувствительность признака – 90,0%, специфичность – 75,8%).

Несколько неожиданными оказались данные определения титров антител класса G к антигенам H<sub>p</sub>. Несмотря на то, что во всех случаях верифицирован H<sub>p</sub>-ассоциированный ХГД, диагностические титры анти H<sub>p</sub>-IgG отмечены лишь у 41% обследованных детей. Мы связываем отсутствие повышения титра анти H<sub>p</sub>-IgG с проведенной ранее эрадикационной терапией. Высокие цифры анти H<sub>p</sub>-IgG при ХГД у детей и подростков в большей степени отражают степень колонизации СОЖ и присутствие в ней высокопатогенных штаммов H<sub>p</sub>.

Одним из наиболее обсуждаемых вопросов в педиатрической гастроэнтерологии является атрофия СОЖ у детей. Следует отметить, что воспалительный процесс в СОЖ сопровождается появлением смешанной клеточной инфильтрации и отека. Это приводит к «раздвиганию» желудочных желез, имитирующему снижению их количества в препарате, что может быть причиной ошибочного заключения о наличии атрофии. Для описания такой морфологической картины предложены термины «неопределенной», или «ложной», атрофии. Дифференциальный диагноз с истинной атрофией требует динамического наблюдения с повторным морфологическим исследованием не ранее чем через 6 месяцев.

По нашим данным, морфологические признаки атрофии начальной степени в антральной области выявлялись практически у каждого второго пациента (в 51,7% случаев). В слизистой оболочке тела желудка они встречались значительно реже (18,5%,  $p < 0,01$ ). Встречаемость и степень

данного феномена находились в прямой зависимости от выраженности воспаления. Так, в случаях незначительного процесса в антруме, признаки начальной атрофии имели место у 17,6% больных, при умеренном антрум-гастрите – уже у 44,8%, а при выраженном – у 57,3% ( $p < 0,005$ ). В последних двух подгруппах морфологическое исследование позволило констатировать у некоторых детей умеренную атрофию (соответственно у 6,9 и 25,3%,  $p < 0,005$ ). Признаки начальной атрофии в теле желудка были зафиксированы при выраженном процессе (31,1%), и только у одного больного она была умеренной.

Особый интерес для нас представляло изучение клеточного состава желез СОЖ при наличии признаков атрофии, выявляемых при морфологическом исследовании. Исходя из классических представлений об атрофии как утрате высокоспециализированных клеток, можно было ожидать значительной перестройки соответствующих субпопуляций.

Для решения этого вопроса были выделены две подгруппы пациентов с наличием признаков атрофии и без таковых с учетом степени воспаления. По данным морфометрии с привлечением ИГХ анализа не установлено достоверных межгрупповых различий по абсолютному большинству изучаемых показателей, как в теле, так и в антральной области желудка. Исключение составила лишь популяция главных клеток, число которых было ниже у больных с признаками начальной атрофии тела:  $160 \pm 20$  против  $207 \pm 25\%$  ( $p < 0,05$ ). Однако повторная морфометрия, проведенная спустя 6 месяцев, констатировала исчезновение атрофии СОЖ, которое сопровождалось восстановлением числа главных клеток.

Таким образом, морфометрическое исследование позволяет сделать заключение о том, что атрофия СОЖ у обследованных нами детей и подростков не может считаться истинной. Это связано с отсутствием каких-либо особенностей клеточного состава желез, а некоторое уменьшение числа главных клеток полностью обратимо по мере стихания воспалительного процесса в СОЖ.

Еще одним доказательством сопряженности признаков атрофии со степенью воспаления СОЖ явились результаты динамического наблюдения за группой пациентов ( $n = 72$ ), имеющих умеренный или выраженный процесс. Через 6 месяцев после проведения курса АХБТ морфометрическое исследование показало исчезновение признаков атрофии в теле желудка у большей части больных (3/4). В антруме почти в половине случаев (43%) также отмечено их исчезновение или значительный регресс. При этом наблюдалось соответствие положительной динамики воспаления и атрофии. В тех случаях, когда не удавалось достигнуть обратного развития процесса в СОЖ или даже регистрировалось его усиление, морфологические признаки атрофии также существенно прогрессировали.

Анализ динамики клеточного состава желез СОЖ в зависимости от эволюции признаков атрофии через полгода позволил установить, что регресс начальной атрофии сопровождался резким ростом числа главных клеток (в среднем на 72%), значительным уменьшением содержания эндокриноцитов (на 36%) и добавочных клеток (на 15%) в фундальных железах. В пилорических железах отмечалось восстановление нормального пула париетальных клеток и некоторое снижение количества эндокриноцитов (на 16%).

У пациентов с отсутствием положительной динамики или дальнейшим прогрессированием начальной атрофии через 6 месяцев наблюдалась прямо противоположная морфометрическая картина. В фундальных железах происходило еще большее снижение числа главных клеток (в среднем на 38%) и резкий рост популяции эндокриноцитов (на 73%). В антральном отделе желудка зафиксировано значительное уменьшение количества париетальных клеток и некоторый рост числа эндокриноцитов (на 11%).

Признаки умеренной атрофии в антруме имели место у небольшого числа пациентов исключительно при умеренной или выраженной степени процесса, а в теле желудка они зарегистрированы только в 2 случаях. Нам удалось проследить их динамику у 13 пациентов.

У одного больного при первичном морфологическом обследовании диагностирована умеренная атрофия в теле желудка. Клеточный состав фундальных желез был следующим: отмечалось резкое снижение числа главных клеток – до 75‰, возрастание количества париетальных клеток – до 245‰, эндокриноцитов – до 270‰ и добавочных клеток – до 410‰. При повторном обследовании через 6 месяцев морфологические признаки атрофии отсутствовали, на фоне чего определялось значительное изменение клеточных субпопуляций. Так, количество главных клеток возросло втрое (до 235‰), тогда как количество париетальных, добавочных клеток и, в особенности эндокринных, снизилось (соответственно на 11,8; 9,0 и 34,8%).

Из 12 пациентов с признаками умеренной атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка у 9 наблюдался их регресс и у 3 – его отсутствие.

При положительной динамике морфологической картины СОЖ повторное обследование через полгода зафиксировало практически двукратное увеличение субпопуляции париетальных клеток (с  $22 \pm 15$  до  $40 \pm 14$ ‰,  $p > 0,05$ ). Количество эндокриноцитов статистически значимо снизилось с  $465 \pm 24$  до  $390 \pm 25$ ‰ (на 16,1%,  $p < 0,05$ ), а добавочных клеток увеличилось с  $513 \pm 19$  до  $570 \pm 27$ ‰ (на 11,1%,  $p < 0,05$ ). В случаях отсутствия регресса морфологическая картина была прямо противоположной: продолжалось падение количества париетальных, добавочных клеток и увеличение числа эндокриноцитов.

Таким образом, закономерности изменений клеточного состава фундальных и пилорических желез при наличии признаков атрофии полностью повторяли аналогичные при хроническом воспалительном процессе СОЖ в целом. Установлено, что характер перестройки клеточных субпопуляций при динамическом наблюдении в течение 6 месяцев одинаков как для воспаления, так и для атрофии. Исчезновение или регресс ее признаков по мере стихания воспаления СОЖ дает нам основание считать, что такая атрофия не может быть расценена как истинная и носит обратимый характер.

Повторная морфометрия СОЖ через 6 месяцев позволила выявить только 2 пациентов, у которых была диагностирована истинная атрофия. Это составило только 0,61% среди всех обследованных детей с ХГД. Следовательно, данные свидетельствуют о чрезвычайной редкости этого феномена в детском возрасте. По нашему мнению, это объясняется высоким регенеративным потенциалом и пластичностью СОЖ и отсутствием необратимых повреждений генеративной зоны.

Данные морфометрии у больных с признаками атрофии мы сопоставили с результатами лабораторного исследования биомаркеров функционального состояния СОЖ («Гастропанель»).

Известно, что уровень гастрина в плазме крови тесно связан с числом G-клеток СОЖ. Определение сывороточной концентрации G-17 отражает структурно-функциональное состояние пилорических желез. Уменьшение концентрации гастрина у взрослых лиц рассматривается как признак атрофии в антральном отделе, так как потеря желез в этой области сопровождается уменьшением популяции G-клеток. Одновременное снижение плазменных концентраций G-17 и Pgl или соотношения Pgl/PgII трактуется как маркер мультифокального атрофического процесса в СОЖ. Те случаи, при которых атрофия имеет место в только теле, сопровождаются повышением концентрации G-17 в сыворотке крови при снижении уровня пепсиногенов.

В педиатрической гастроэнтерологии исследования уровней биомаркеров для неморфологической диагностики атрофического гастрита единичны. Неясно, насколько приведенные выше подходы, используемые у взрослых лиц, применимы у детей и подростков. Для решения этого вопроса мы сопоставили данные «Гастропанели» с результатами морфологического исследования СОЖ.

На первом этапе мы разделили больных с ХГД на две подгруппы. Первую составили дети и подростки с нормальными уровнями биомаркеров в плазме крови. Во вторую группу вошли пациенты с их значимыми изменениями. Оказалось, что частота регистрации признаков атрофии СОЖ была сопоставимой и составила 56,5 и 62,3% соответственно ( $p > 0,05$ ).



На втором этапе мы провели более детальное исследование. У 8 больных имело место повышение содержания G-17 в сочетании со снижением количества Pgl и(или) отношения Pgl/PgII. У взрослых лиц такой паттерн характерен для изолированного атрофического гастрита тела желудка. По нашим данным, у четверых детей этой подгруппы вообще не зафиксировано признаков атрофии СОЖ. В 3 случаях имело место сочетание признаков умеренной атрофии в антруме с начальной в теле, а у 1 ребенка отмечены признаки изолированной начальной атрофии в антруме. Таким образом, применительно к детскому возрасту наличие такого биохимического паттерна не может помочь диагностировать атрофический гастрит тела желудка.

В 16 наблюдениях отмечено изолированное снижение количества G-17. У взрослых это расценивается двояко. В тех случаях, когда имеет место Нр-ассоциированный процесс, низкий уровень G-17 рассматривается как маркер атрофии пилорических желез. Если диагностируется Нр-неассоциированный гастрит, то это сопряжено с высоким уровнем интрагастральной кислотности. По нашим данным, у 10 из 16 этих пациентов признаки атрофии в антруме отсутствовали, а у 6 морфологическая картина соответствовала начальной атрофии. Следовательно, изолированное снижение G-17 у детей и подростков не может рассматриваться в качестве маркера атрофии пилорических желез, а свидетельствует о более высоком уровне продукции HCl.

В 2 случаях динамическое морфологическое исследование позволило верифицировать истинную мультифокальную атрофию СОЖ. У обоих подростков наблюдался паттерн биомаркеров, характерный для этого состояния у взрослых: снижение G-17, Pgl и(или) отношения Pgl/PgII. Следовательно, только такое сочетание плазменных уровней гастрина и пепсиногенов можно расценивать в качестве признака истинной атрофии, как у детей, так и у взрослых.

Мы проанализировали эндоскопические и морфологические данные у 72 пациентов с умеренным и выраженным процессом в СОЖ спустя 6 месяцев и у 32 больных через 1 год после курса АХБТ. Установлено, что через

полгода в абсолютном большинстве случаев наблюдался регресс клинической симптоматики, у 2/3 детей и подростков имело место снижение обсемененности Нр, однако эрадикации не наступило ни в одном случае. Каждый третий пациент характеризовался отсутствием динамики или даже увеличением степени обсемененности Нр.

Повторное контрольное обследование у больных с сохранением выраженности процесса (n = 32), проведенное через 12 месяцев, показало, что только у одного ребенка зарегистрирована эрадикация Нр. Снижение обсеменности зафиксировано в трети наблюдений, у остальных пациентов отмечено отсутствие динамики или усиление.

Таким образом, можно констатировать то, что существует группа детей с ХГД, у которых не происходит эрадикации Нр-инфекции, а у значительной их части после некоторого снижения обсемененности через 6 месяцев после АХБТ, напротив, определяется ее нарастание к году. Это свидетельствует о неуспешности в ряде случаев стандартных схем, о возможных причинах которого будет сказано ниже.

Морфологическая оценка степени воспаления в динамике позволила установить, что полное восстановление структуры слизистой оболочки тела желудка через 6 месяцев наступило только у 6,9% больных. В 58,3% случаев наблюдался регресс процесса, у 1/3 пациентов (34,8%) не отмечено обратного развития воспаления или оно усилилось. После года наблюдения практически у каждого второго ребенка сохранялось воспаление в теле желудка.

Аналогичная закономерность прослеживалась и в отношении слизистой оболочки антрального отдела. Через полгода у 2/3 детей и подростков имел место регресс воспаления, у 1/3 оно не менялось или усиливалось, однако полного восстановления морфологии СОЖ не отмечено ни в одном случае. Через год из 32 пациентов, у которых на первом контрольном обследовании сохранялся воспалительный процесс в СОЖ, у 17 (53,1%) не наблюдалось положительной динамики. По-прежнему, ни у кого из больных не достигнуто

нормализации морфологической картины слизистой оболочки антрального отдела желудка.

Морфометрическая оценка клеточного состава воспалительного инфильтрата показала, что через 6 месяцев практически отсутствует статистически значимая динамика большинства его показателей. Она отмечена спустя 12 месяцев после АХБТ только для плазматической лимфоцитарной инфильтрации, которая достигала референтных значений. Однако степень внутриэпителиальной нейтрофильной инфильтрации, несколько снизившаяся через 6 месяцев, вновь усилилась через 1 год.

Анализируя возможные причины отсутствия эрадикации и регресса воспаления у детей и подростков с умеренным или выраженным процессом в СОЖ, мы обратили внимание на два обстоятельства. Во-первых, 2/3 этих пациентов (68,1%) относились к категории ВЭБ-позитивных. Во-вторых, у абсолютного большинства (78,7%) типирование *Hp* выявило факт колонизации СОЖ высокопатогенными штаммами. Как правило, эти два фактора сочетались между собой (микст-инфицирование). Учитывая доказанное негативное влияние этих инфектов на характеристики воспаления (выраженность и активность), распространенность процесса (формирование пангастрита), резистентность к АХБТ, можно считать сочетание высокопатогенного *Hp* и ВЭБ фактором, снижающим эффективность лечения. Поэтому мы поставили перед собой задачу установить диагностический паттерн и разработать критерии отнесения пациента к группе высокого риска по формированию данного варианта ХГД до проведения у него морфологического исследования. С этой целью использовали метод А. Вальда. Оценив информативную значимость признаков, сформировали таблицу, применение которой позволяет с высокой долей вероятности выявлять таких больных (таблица 5). Им в обязательном порядке показано взятие биопсийного материала для установления наличия персистенции ВЭБ и колонизации СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp*.

Таблица 5

Частота и значения диагностических коэффициентов эндоскопических и лабораторных признаков, позволяющих выделить группу пациентов, имеющих сочетанное инфицирование слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами Нр и вирусом Эпштейна – Барр

Признаки	Частота, %		ДК
	основная группа (сочетание высоко- патогенного штамма Нр и ВЭБ)	группа сравнения (отсутствие высоко- патогенного штамма Нр и ВЭБ)	
Пангастрит	79,5	5,1	12,0
Выраженный процесс в теле	30,8	2,5	10,8
Выраженный процесс в антральной области	61,4	2,5	14,0
Очаговая гиперплазия СОЖ субкардии и тела	15,4	1,3	10,8
Очаговая гиперплазия СОЖ антральной области	100,0	30,4	5,2
Повышение плазменного уровня гастрина	61,8	22,4	4,5
Повышение плазменного уровня пепсиногена I	26,5	5,3	8,0
Повышение титра анти НрIgG в плазме крови	85,3	14,5	10,0

Примечание: ДК – диагностический коэффициент.

После выполнения работы и обобщающего анализа ее результатов был разработан алгоритм медицинского сопровождения детей с ХГД (рисунок 3). Он позволяет осуществлять дифференцированный подход к больным, оптимизировать объем обследований, выделять группы риска развития тяжелых форм заболевания и рефрактерности к стандартной терапии.

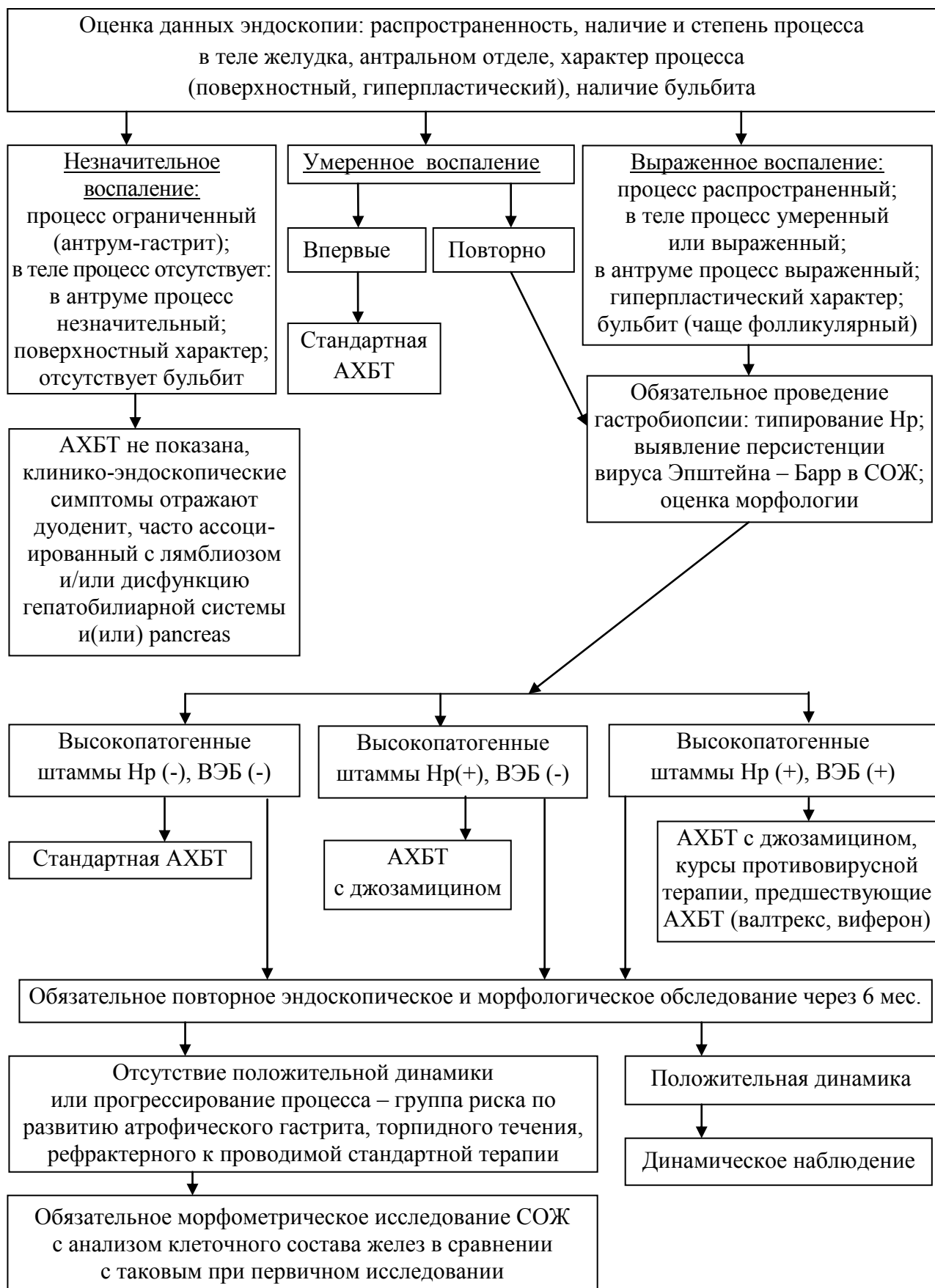


Рис. 3. Алгоритм медицинского сопровождения детей с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастродуоденитом

## Выводы

1. Характер клинической симптоматики хронического гастродуоденита в детском возрасте не имеет специфических особенностей, зависящих от морфологического варианта заболевания. Эндоскопическое исследование дает возможность выявить ряд информативных признаков, позволяющих оценить степень воспаления до проведения морфологического анализа слизистой оболочки. К ним относятся распространенность, выраженность гастрита тела и антрума, его характер (поверхностный или гиперпластический), наличие бульбита.
2. Персистенция вируса Эпштейна – Барр встречается в 49,2% случаев с одинаковой частотой в теле и антральном отделе и втрое реже – в двенадцатиперстной кишке. При *Helicobacter pylori*-ассоциированной форме заболевания это способствует колонизации слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*, и такое микстинфицирование приводит к формированию распространенного выраженного воспаления, усилению внутриэпителиальной лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации. Персистенция вируса герпеса человека 6 типа обнаруживается у 63,4% больных и не оказывает влияния на процесс в слизистой оболочке желудка.
3. Дети с хроническим гастродуоденитом, имеющие сочетанное инфицирование слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* и вирусом Эпштейна – Барр, составляют группу пациентов, резистентных к стандартной антихеликобактерной терапии.
4. В морфологически неизменной слизистой оболочке желудка у детей практически половину цитологического состава фундальных желез составляют главные, 1/5 – париетальные, 1/4 – добавочные клетки; на долю эндокриноцитов приходится в среднем 6,1%. В пилорических железах в норме более 2/3 клеток представлены добавочными, около 1/4 –

эндокринными. В 3/4 случаев в слизистой оболочке антрального отдела выявляется популяция париетальных клеток (в среднем 6,1%).

5. Возникновение воспаления в слизистой оболочке желудка приводит к значительной перестройке ее клеточного состава. По мере усиления процесса в фундальных железах происходит уменьшение количества главных, увеличение обкладочных, добавочных и особенно эндокринных клеток. В пилорических железах резко нарастает пул эндокриноцитов, на фоне чего существенно падает количество обкладочных клеток. По данным иммуногистохимического анализа, в теле желудка с ростом степени воспаления снижается число эпителиоцитов, содержащих пепсиногены I и II. В антральной области при незначительном процессе определяется увеличение числа клеток, иммунопозитивных к пепсиногену II, но при умеренном и особенно выраженном воспалении их количество снижается.
6. Хроническое воспаление сопровождается активацией эндокринной функции желез слизистой оболочки желудка, что морфологически проявляется резким ростом в них числа D- и G-клеток параллельно степени выраженности процесса. Увеличение муцинпродуцирующей способности выражается нарастанием количества эпителиоцитов, иммунопозитивных к кислому и нейтральному муцинам.
7. При динамическом наблюдении установлено, что прогрессирование воспаления усиливает нарушения клеточного состава слизистой оболочки желудка. Регресс процесса, напротив, сопровождается отчетливой тенденцией к восстановлению клеточных субпопуляций фундальных и пилорических желез.
8. В морфологически неизменной слизистой оболочке желудка у детей обнаруживаются единичные лимфоциты и нейтрофилы. Появление воспаления приводит к увеличению числа лейкоцитов, которое нарастает по мере его прогрессирования. Выраженный процесс характеризует

нейтрофильная внутриэпителиальная инфильтрация, при этом ее степень в слизистой оболочке антрального отдела выше, чем в теле желудка.

9. По мере усиления воспаления в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените у детей наблюдается увеличение плазменных концентраций гастринина, пепсиногенов I и II, а также титра антител класса G к антигенам *Helicobacter pylori*. У пациентов с нормальными уровнями указанных биомаркеров или с изолированным снижением содержания гастринина в абсолютном большинстве случаев отмечается незначительный процесс или нормальная морфология слизистой. Наличие гипергастринемии в сочетании с гиперпепсиногенемией – паттерн выраженного воспаления. Высокий уровень антител класса G к антигенам *Helicobacter pylori* отражает значительную обсемененность им слизистой оболочки желудка, а также ее колонизацию высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*.
10. Атрофия слизистой оболочки желудка, выявляемая у детей с хроническим гастродуоденитом, в абсолютном большинстве случаев является неопределенной. Она обусловлена воспалением, имеет прямую тесную связь с его степенью, подвергается регрессу при уменьшении выраженности процесса, не сопровождается значимыми изменениями клеточного состава желез и плазменных концентраций гастринина, пепсиногена I и II. Истинная атрофия при хроническом гастродуодените у детей встречается в единичных случаях. Ее дифференциально-диагностическими признаками являются следующие: уменьшение количества главных клеток в фундальных и париетальных клетках в пилорических железах при повторной морфометрии, проведенной не ранее, чем через 6 месяцев, снижение уровней гастринина, пепсиногена I, II и (или) соотношения пепсиноген I/пепсиноген II.
11. На основе результатов исследования разработана программа медицинского сопровождения детей с хроническим гастродуоденитом, применение которой позволяет осуществить дифференцированный подход к больным,



оптимизировать объем обследований, выделить группы риска развития формы заболевания с торпидным течением, рефрактерным к стандартной антихеликобактерной терапии.

### **Практические рекомендации**

1. При определении характера патологического процесса у детей с хроническим гастродуоденитом не следует опираться на клиническую симптоматику, которая характеризуется низкой чувствительностью и специфичностью. В то же время оценка макроскопической картины при проведении эндоскопического исследования позволяет установить ряд признаков, обладающих высокой информативностью при диагностике его степени. При наличии таких симптомов, как пангастрит с умеренным или выраженным воспалением в теле желудка и выраженным антрум-гастритом с очаговой гиперплазией слизистой оболочки, а также бульбит, еще до проведения морфологического анализа гастробиоптатов можно констатировать выраженный воспалительный процесс. Случаи, при которых определяется только поверхностный изолированный антрум-гастрит незначительной выраженности, следует относить к незначительной степени воспаления. Это дает возможность значительно уменьшить число детей, подлежащих гастробиопсии.
2. Всем больным с выраженным воспалением при первичной и повторной эндоскопии, а также пациентам с умеренным процессом, у которых в анамнезе есть указание на проведенную ранее антихеликобактерную терапию, показано обязательное типирование *Helicobacter pylori* и определение персистенции вируса Эпштейна – Барр в слизистой оболочке желудка.
3. Указанная категория пациентов подлежит морфологическому исследованию. При наличии микст-инфицирования (высокопатогенные штаммы *Helicobacter pylori* + вирус Эпштейна – Барр) оно должно быть

дополнено морфометрическим анализом с оценкой клеточных субпопуляций фундальных и пилорических желез с динамическим контролем не ранее, чем через 6 месяцев.

4. Определение плазменных концентраций гастрина, пепсиногенов I и II, титра иммуноглобулинов класса G к антигенам *Helicobacter pylori* с применением «Гастропанели» может быть применено в качестве скрининг-теста у детей, имеющих жалобы гастроэнтерологического характера, с целью определения показаний к эндоскопическому исследованию верхних отделов пищеварительного тракта.
5. У пациентов с уже установленным хроническим гастродуоденитом эта методика рекомендуется для оценки морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка при динамическом наблюдении.
6. При осуществлении диспансерного наблюдения рекомендуется использовать разработанный алгоритм медицинского сопровождения детей с хроническим гастродуоденитом.

### Список публикаций по теме диссертации

1. **Левит Р.М.** Особенности клинических проявлений хронического гастродуоденита в детском возрасте / Р. М. Левит, Е. М. Спивак // Материалы XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – М., 03.2012. – С. 158–162.
2. Спивак Е. М. Характер эндоскопических и морфологических изменений при хроническом гастродуодените, не ассоциированном с пилорическим хеликобактериозом, в детском возрасте / Е. М. Спивак, **Р. М. Левит** // Материалы XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – М., 03.2012. – С. 162–164.
3. Паразитозы при хроническом гастродуодените у детей / Г. В. Кузьмина, Е. М. Спивак, **Р. М. Левит** [и др.] // Актуальные вопросы современной педиатрии: межрегион. сб. науч. работ с междунар. участием.– Ярославль, 2012. – С. 48–50.
4. Инфекция Эпштейна – Барр при воспалительных поражениях верхних отделов пищеварительного тракта у детей / **Р. М. Левит**, Е. М. Спивак, Д. Л. Мордашев [и др.] // Актуальные вопросы современной педиатрии: межрегион. сб. науч. работ с междунар. участием.– Ярославль, 2012. – С. 50–52.
5. Вирусная инфекция Эпштейна – Барр при хронических гастродуоденитах у детей / **Р. М. Левит**, Е. М. Спивак, И. С. Аккуратова [и др.] // Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии: межвуз. сб. науч. работ – Н. Новгород, 2013. – С. 113–117.
6. Влияние персистенции инфекции Эпштейна – Барр на воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка и эффективность антихеликобактерной терапии при хронических гастродуоденитах у детей /

- Р.М. Левит**, Е. М. Спивак, И. С. Аккуратова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы Юбилейного XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 03.2013. – С. 100–102.
7. **Левит Р.М.** Особенности течения хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, при персистенции вируса Эпштейна – Барр у детей / Р. М. Левит, Е. М. Спивак, И. С. Аккуратова // **Вопросы детской диетологии.** – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 63–65.
  8. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте / **Р. М. Левит**, Е. М. Спивак, А. С. Надежин, И. С. Аккуратова // **Вопросы детской диетологии.** – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 63–65.
  9. Клеточный состав желез при воспалительном процессе в слизистой оболочке желудка у детей / И. С. Аккуратова, **Р. М. Левит**, Е. М. Спивак, А. С. Надежин // **Ярославский педагогический вестник** – 2013. – Т. 111 (Естественные науки), № 1. – С. 123–126.
  10. Информативность различных методов диагностики пилорического хеликобактериоза у детей / Г. В. Кузьмина, М. Ю. Деменчук, **Р. М. Левит** [и др.] // Актуальные вопросы лабораторной диагностики: сб. тез. науч. работ. – Ярославль, 2013. – С. 4–6.
  11. Значение лабораторных показателей при хроническом гастродуодените у детей и подростков / **Р. М. Левит**, Е. М. Спивак, И. С. Аккуратова [и др.] // Актуальные вопросы лабораторной диагностики: сб. тез. науч. работ. – Ярославль, 2013. – С. 6–9.
  12. Аккуратова И.С. Клиническая гетерогенность хронического гастродуоденита в детском возрасте / И. С. Аккуратова, **Р. М. Левит**, Е. М. Спивак // Актуальные вопросы педиатрии: межвуз. сб. (с международным участием) науч. работ, посвящ. юбилею кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов (1923–2013). – Смоленск, 2013. – С. 48–51.

13. Патоморфологическая характеристика воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените у детей / Е. М. Спивак, **Р.М. Левит**, А. И. Хавкин [и др.] // **Вопросы детской диетологии.** – 2013. – Т. 11, № 6. – С. 24–27.
14. Влияние инфекционных агентов на характер хронического воспаления слизистой оболочки желудка / И. С. Аккуратова, Е. М. Спивак, **Р. М. Левит**, Ю. А. Гаврилова // **Ярославский педагогический вестник** – 2013. – Т. 111 (Естественные науки), № 4. – С. 215–216.
15. Влияние персистенции герпесвирусов в слизистой оболочке желудка на течение воспалительного процесса при хроническом гастродуодените у детей / **Р.М. Левит**, Е. М. Спивак, Г. В. Кузьмина [и др.] // Актуальные вопросы лабораторной диагностики: сб. тез.науч. работ. – Ярославль, 2013. – С. 71–73.
16. Спивак Е. М. Характеристика воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка при хроническом гастродуодените у детей / Е. М. Спивак, **Р.М. Левит**, И. С. Аккуратова //Актуальные вопросы лабораторной диагностики: сб. тез.науч. работ. – Ярославль, 2013. – С. 73–76.
17. Характеристика клеточного состава желез желудка при хроническом гастродуодените у детей / А. С. Надежин, И. С. Аккуратова, **Р. М. Левит**, Е. М. Спивак // Материалы Девятнадцатой Российской гастроэнтерологической недели //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 10.2013. – Т. 23, № 5, прил. 42. – С. 88.
18. Спивак Е. М. Клеточный состав и функциональное состояние желез слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у детей / Е. М. Спивак, **Р. М. Левит**, И. С. Аккуратова // Материалы XXI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – М., 03.2014. – С. 92–93.

19. Взаимосвязь уровней гастрина-17, пепсиногенов I и II с характером патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастродуодените у детей / **Р. М. Левит**, Е. М. Спивак, И. С. Аккуратова, А. С. Надежин // Материалы 10-й Юбилейной Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии Научного общества гастроэнтерологов России. – СПб., 12.2013. – Публ. 24.
20. Этиопатогенетическое значение персистенции бактериальных и вирусных агентов в слизистой оболочке желудка при хронических гастритах у детей / Н. Л. Карпов, Г. В. Кузьмина, **Р. М. Левит** [и др.] // Молекулярная диагностика. – М., 2014. – Т. 1. – С. 356–357.
21. Клиническое значение оценки воспалительного инфильтрата при хроническом гастродуодените у детей / И. С. Аккуратова, **Р. М. Левит**, Е. М. Спивак [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2014. – Вып. 101, № 1. – С. 38–41.
22. Этиопатогенетическая и клиническая гетерогенность хронического гастрита у детей и подростков / И. С. Аккуратова, Е. М. Спивак, **Р. М. Левит**, И. С. Кормщиков // Актуальные вопросы современной педиатрии: межрегион. сб. науч. работ с междунар. участием. – Ярославль, 2014. – С. 3–6.
23. Интерпретация признаков атрофии слизистой оболочки желудка при хроническом гастродуодените у детей и подростков / **Р. М. Левит**, Е. М. Спивак, И. С. Кормщиков, И. С. Аккуратова // Актуальные вопросы современной педиатрии: межрегион. сб. науч. работ с междунар. участием. – Ярославль, 2014. – С. 100–105.
24. Лечебно-диагностический алгоритм при хроническом гастродуодените у детей и подростков / Е. М. Спивак, **Р.М. Левит**, И. С. Кормщиков, И. С. Аккуратова // Актуальные вопросы современной педиатрии: межрегион. сб. науч. работ с междунар. участием.– Ярославль, 2014. – С. 197–199.

25. Интерпретация признаков атрофии слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у детей / **Р.М. Левит**, Е. М. Спивак, А. С. Надежин [и др.] // Материалы Юбилейной Двадцатой Российской гастроэнтерологической недели//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2014. – Т. 24, № 5, прил. 44. – С. 95.
26. Функциональная характеристика клеток желез слизистой оболочки желудка при ее хроническом воспалении у детей / **Р. М. Левит**, Е. М. Спивак, И. С. Аккуратова, А. С. Надежин // **Вестник Костромского государственного университета им. Н. А. Некрасова**. – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 36–38.
27. Изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при лямблиозе у детей и подростков / **Р. М. Левит**, Е. М. Спивак, И. С. Аккуратова, В. П. Давыдова // **Вестник Костромского государственного университета им. Н. А. Некрасова**. – 2014. – Т. 20, № 6. – С. 49–50.
28. Кормщиков И. С. Особенности хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка в зависимости от молекулярно-генетической характеристики *Helicobacter pylori* у подростков / И. С. Кормщиков, Е. М. Спивак, **Р. М. Левит** // **Пермский медицинский журнал** – 2014. – Т. 33, № 5. – С. 30–33.
29. Спивак Е.М. Особенности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при ее сочетанном бактериально-вирусном инфицировании в детском и подростковом возрасте / Е. М. Спивак, **Р. М. Левит**, И. С. Кормщиков // **Вестник Костромского государственного университета им. Н. А. Некрасова**. – 2014. – Т. 20, № 7. – С. 56–58.
30. Спивак Е.М. Оценка плазменных уровней гастрина и пепсиногенов при хроническом гастродуодените у детей / Е. М. Спивак, **Р. М. Левит**, И. С. Кормщиков // **Вестник Новосибирского государственного университета**. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2014. – Т. 12, вып. 4. – С. 33–37

31. Спивак Е. М. Оценка плазменных уровней гастрина и пепсиногенов при хроническом Нр-ассоциированном гастродуодените у детей / Е.М. Спивак, **Р. М. Левит** // **Вопросы детской диетологии**. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 84–85.
32. Анализ случаев неэффективности антихеликобактерной терапии хронического гастродуоденита у детей / **Р. М. Левит**, И. С. Кормщиков, Е. М. Спивак [и др.] // Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии :межвуз. сб. науч. работ. – VI вып. – Н. Новгород, 2015. – С. 169–172.
33. **Левит Р. М.** Особенности клеточного состава желез слизистой оболочки желудка у детей и подростков / Р.М. Левит, Е.М. Спивак, И.С. Аккуратова // **Вопросы детской диетологии**. – 2015. – Т. 13, № 3. – С. 14–16.
34. Спивак Е.М. Современные представления об атрофии слизистой оболочки желудка у детей и подростков / Е.М. Спивак, **Р. М. Левит**, И. С. Аккуратова // **Вопросы детской диетологии**. – 2015. – Т. 13, № 4. – С. 38–45.
35. **Levit R.** The effect of hyphen herpesviruses persistence in the gastric mucosa on the inflammation in children with chronic gastritis / E. Spivak, R. Levit // United Eur. Gastroenterology J. – 2015. – Oct., vol. 3, suppl 5. – P. 1—145.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)