



В.І. Боброва

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Рівень гастринпродукуючих клітин у шлунку при хронічній гастродуоденальній патології у дітей

### Ключові слова

Діти, хронічна гастродуоденальна патологія, імуногістохімічне дослідження, експресія гастринпродукуючих клітин.

Хронічна гастродуоденальна патологія (ХГДП) — це стадійне, рецидивуюче запалення слизової оболонки шлунка (СОШ) та дванадцятипалої кишки (СОДПК), у патогенез якого залучені центральна і вегетативна нервова система, біогенні аміни і пептидні гормони травного каналу, мікробна контамінація, зокрема *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Останніми роками велику увагу приділяють вивченню травного каналу як складової частини дифузної нейроендокринної системи [2, 4]. Серед гуморальних регуляторних факторів органів травного каналу важливе місце посідають пептидні гормони і біогенні аміни, які синтезуються й виділяються клітинами APUD-системи. Одним з таких гормонів є гастрин — поліпептидний гормон, який не тільки стимулює секрецію НСІ парієтальними клітинами і гальмує евакуацію вмісту зі шлунка й дванадцятипалої кишки, а й впливає на парієтальні клітини, сприяючи збільшенню їхньої маси і швидшому дозріванню [1, 6].

У регуляції кислотоутворюючої активності парієтальних клітин беруть участь як стимулювальні (гастрин-гістаміновий, ацетилхоліновий), так і пригнічувальні (соматостатиновий) механізми. За даними літератури, при дуоденогастральному рефлюксі (ДГР) закид жовчі стимулює виділення гастрину та збільшення кількості гастринпродукуючих клітин у ділянці антрума [3, 9]. Збільшення виділення гастрину антральним відділом шлунка може розвиватися також внаслідок інфікування *H. pylori* [11, 12].

Проведено велику кількість досліджень, присвячених вивченню ролі підвищеного кислотоут-

ворення в етіології й патогенезі розвитку ХГДП [5, 10]. Однак віковим особливостям солянокислої секреції практично не приділяється уваги. Антисекреторні препарати, які рекомендовані дорослим, часто не обґрунтовано призначають дітям. Індуковане лікарськими засобами пригнічення кислотоутворення призводить до серйозних змін фізико-хімічних властивостей внутрішньошлункового вмісту, гіпергастринемії, структурних змін у СОШ [7, 8, 13]. Для точної ідентифікації нейроендокринних клітин і встановлення типу гормонів, які вони продукують, використовують імуногістохімічний метод дослідження, що дає змогу з високою вибірковістю виявляти внутрішньоклітинні структури молекулярних компонентів. Дослідження закономірностей зміни функціональної морфології гастринпродукуючої клітини дало б змогу розкрити механізми кислотоутворення, використовувати індивідуальний підхід до призначення антисекреторні препарати та розробити схеми профілактики неопластичних процесів в органах гастродуоденальної зони.

Мета дослідження — вивчити особливості експресії гастринпродукуючих клітин шляхом імуногістохімічного дослідження біоптату СОШ при ХГДП у дітей.

### Матеріали та методи

Під нашим спостереженням було 36 дітей віком від 8 до 16 років з верифікованою ХГДП у період загострення, яких госпіталізовано у дитячу клінічну лікарню № 9 м. Києва зі скаргами на біль у верхній ділянці живота і диспепсичні вирази різного ступеня вираженості. При госпіталі-

зації всі хворі підлягали ретельному загальноклінічному обстеженню.

Для верифікації діагнозу всім дітям проводили фіброезофагогастроуденоскопію (ФЕГДС) верхніх відділів травного каналу, внутрішньошлункову рН-метрію. Ендоскопічне дослідження супроводжувалося прицільною біопсією слизової оболонки тіла, антрального відділу шлунка та СОДПК для морфологічного дослідження.

Для оцінки морфологічних змін СОШ та СОДПК тканинні зрізи фарбували гематоксиліном та еозином і пікрофуксином за Ван-Гізоном. Результати дослідження трактували за Сіднейською системою. Імуногістохімічне дослідження виконували на парафінових зрізах з використанням стрептавідин-пероксидазного методу. Для оцінки рівня експресії гастринпродукуючих клітин використовували поліклональні антитіла кролика до людського гастрину (ДАКО, Данія).

З метою виявлення інфікування *H. pylori* проводили серологічне та гістологічне дослідження. Серологічний метод використовували із застосуванням імуноферментного аналізу (ELISA) з визначенням антитіл класу Ig G до *H. pylori*. Наявність чи відсутність антитіл до *H. pylori* та їхню концентрацію визначали з використанням діагностичного набору «UBI Magivel» (США) та напівавтоматичного імунологічного аналізатора Stat Fax 30 виробництва Awareness Technology (США). Ступінь колонізації *H. pylori* оцінювали гістологічним методом на мікропрепаратах біоптату антрального відділу шлунка при сумарному збільшенні 600.

Статистичну обробку результатів проведено з використанням стандартного пакета програм Microsoft Excel.

### Результати та обговорення

Дітей із захворюваннями органів гастродуоденальної зони для зручності оцінки рівня гастринпродукуючих клітин було розподілено на підгрупи залежно від статі, віку, давності захворювання, нозологічної форми і стану шлункової секреції.

Серед хворих було 19 (52,8 %) дівчаток та 17 (47,2 %) хлопчиків. За віком були виділені такі групи: 8–10 років – 8 (22,2 %) дітей, 11–13 років – 17 (47,2 %) та 14–16 років – 11 (30,6 %).

Вивчення анамнезу розвитку хвороби виявило, що 23 (63,9 %) дитини мали рецидивуючий перебіг гастродуоденальної патології. ХГДП вперше діагностовано у 13 (36,1 %) дітей. Велика частка дітей з рецидивуючим перебігом ХГДП зумовила необхідність проаналізувати обтяженість їхнього сімейного анамнезу. Виявилось, що у 20 (55,6 %) дітей спадковість щодо захворювань органів травлення була обтяженою.

Для оцінки ролі чинників, які можуть вплинути на рівень гастринпродукуючих клітин, проведено аналіз імуногістохімічного дослідження експресії G-клітин залежно від віку, статі дітей, тривалості захворювання і спадковості (табл. 1, 2). Як свідчать отримані дані, у хлопчиків частота експресії гастринпродукуючих клітин була більшою. У дітей віком 14–16 років відмічали збільшення експресії гастринпродукуючих клітин порівняно з іншими віковими групами. Оскільки дисперсії (групи 11–13 і 14–16 років) статистично вірогідно не відрізнялися ( $F_{\text{розр}} = 1,267$ ,  $F_{\text{кр}} = 2,828$ , тобто  $F_{\text{розр}} < F_{\text{кр}}$ ), то для порівняння середніх ми використали критерій Стьюдента. З огляду на те, що  $t_{\text{розр}} = 5,697$ ,  $t_{\text{кр}} = 2,056$  (тобто  $t_{\text{розр}} > t_{\text{кр}}$ ), середні розрізняються статистично значущо при рівні значущості  $\alpha = 0,05$ .

При проведенні порівняльного аналізу кількості G-клітин залежно від перебігу ХГДП виявлено тенденцію до зростання кількості гастринпродукуючих клітин відповідно до збільшення терміну захворювання. Серед дітей, яким уперше встановлено діагноз гастродуоденіту, частота експресії G-клітин в середньому становила  $(23,9 \pm 16,6)$  %, тоді як у 23 дітей з рецидивуючим перебігом ХГДП –  $(27,1 \pm 12,5)$  %. Для порівняння середніх використовували критерій Стьюдента для однакових дисперсій (оскільки  $F_{\text{розр}} = 1,04$ ,  $F_{\text{кр}} = 2,617$ ). Зважаючи на те, що

Таблиця 1. Частота експресії гастринпродукуючих клітин у СОШ у дітей з ХГДП залежно від статі

| Показник                        | Хлопчики | Дівчатка |
|---------------------------------|----------|----------|
| Розмір вибірки                  | 17       | 19       |
| Середнє                         | 28,75294 | 24,26316 |
| Дисперсія                       | 1042,516 | 755,1491 |
| Напівширина довірчого інтервалу | 15,34847 | 12,35628 |

Таблиця 2. Частота експресії гастринпродукуючих клітин у СОШ у дітей з ХГДП залежно від віку

| Показник                        | 8–10 років | 11–13 років | 14–16 років |
|---------------------------------|------------|-------------|-------------|
| Розмір вибірки                  | 8          | 17          | 11          |
| Середнє                         | 24,1       | 24,98235    | 30,20909    |
| Дисперсія                       | 791,6771   | 1032,689    | 815,2969    |
| Напівширина довірчого інтервалу | 19,49742   | 15,27596    | 16,87367    |

$t_{розр} = 3,259$ ,  $t_{кр} = 2,032$ , середні розрізнялися статистично вірогідно при рівні значущості  $\alpha = 0,05$ .

На наступному етапі аналізу порівнювали рівень експресії гастринпродукуючих клітин залежно від спадковості (табл. 3). Серед дітей з обтяженою спадковістю із захворювань органів травлення цей показник в середньому становив  $(25,7 \pm 12,1)$  %, при необтяженому сімейному анамнезі –  $(27,1 \pm 15,8)$  %.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать про те, що зростання кількості гастринпродукуючих клітин відбувається пропорційно збільшенню віку дітей і тривалості ХГДП. У дітей чоловічої статі віком 14–16 років при рецидивуючому перебігу ХГДП існує ризик виникнення атрофічних змін СОШ та СОДПК. Спадковість не впливає на продукцію гастрину і формування гіперацидного синдрому у дітей з ХГДП.

Усім хворим, за згодою батьків, проведено ФЕГДС з прицільною біопсією СОШ і СОДПК. У 17 (47,2 %) дітей встановлено еритематозну гастродуоденопатію, у 14 (38,9 %) – гіпертрофічну у поєднанні з еритематозною дуоденопатією, у 4 (11,1 %) – ерозивну дуоденопатію у поєднанні з еритематозною гастропатією, у 1 (2,8 %) дитини – ерозивну гастропатію у поєднанні з еритематозною дуоденопатією. Супутні моторно-евакуаторні порушення функції шлунка та дванадцятипалої кишки у вигляді гастроезофагеального рефлюксу (ГЕР) і ДГР діагностовано у 18 (50 %) дітей. З однаковою частотою у дітей відмічали як ГЕР, так і ДГР. Для оцінки ролі ДГР, як чинника, який може вплинути на продукцію гастрину, ми вивчали частоту експресії гастринпродукуючих клітин залежно від порушень сфінктерного апарату (табл. 4). При ГЕР в середньому цей показник був вищим, ніж при ДГР ( $(46,4 \pm 21,3)$  і  $(30,4 \pm 22,4)$  % відповідно). Для порівняння середніх показників використовували критерій Стьюдента для однакових дисперсій (оскільки  $F_{розр} = 1,104$ ,  $F_{кр} = 3,438$ ). З огляду на те, що  $t_{розр} = 8,298$ ,  $t_{кр} = 2,120$ , середні розрізнялися статистично вірогідно при рівні значущості  $\alpha = 0,05$ . Встановлена нами підвищена експресія G-клітин в антральному відділі шлунка підтверджує результати наших попередніх досліджень про вплив ГЕР на формування гіперацидного синдрому у дітей при ХГДП.

Усім дітям за допомогою інтрагастральної рН-метрії проведено оцінку рівня базальної кислотності. Виявлено, що 20 (55,6 %) дітей мали нормальну кислотопродукцію, 11 (30,6 %) – підвищену, 5 (13,8 %) – знижену. Для визначення функціонального стану олушення пілоричними залозами шлунка проведено оцінку кислотонейтралізуючої функції шлунка. У 29 (80,6 %) дітей

діагностовано порушення механізмів олушення антрального відділу шлунка: кислотонейтралізуюча функція була декомпенсована у 21 (58,3 %) дитини, у 8 (22,3 %) – субкомпенсована. Компенсовану кислотонейтралізуючу функцію шлунка виявлено лише у 7 (19,4 %).

Під час проведення імуногістохімічного дослідження встановлено чітку взаємозалежність частоти експресії гастринпродукуючих клітин від базального рівня кислотоутворюючої функції шлунка, що було підтверджено перевіркою рівності середніх за критерієм LSD при рівні значущості  $\alpha = 0,1$  (табл. 5). При гіперацидності рівень гастринпродукуючих клітин зростав у середньому до  $(3,3 \pm 6,2)$  %. При нормо- і гіпоацидності відзначали низькі показники експресії гастринпродукуючих клітин ( $(12,4 \pm 12)$  і  $(0,2 \pm 0,4)$  % відповідно).

Для верифікації діагнозу всім дітям проводили гістологічне дослідження слизової оболонки тіла та антрального відділів шлунка й СОДПК. За локалізацією запальних змін СОШ у 11 (30,6 %) дітей діагностували фундальний гастрит, у 10 (27,8 %) – антральний, у 15 (41,7 %) – пангастрит. За результатами гістологічного дослідження у 23 (63,9 %) хворих діагностували хронічний неатрофічний гастродуоденіт, у 8 (22,2 %) – хронічний неатрофічний гастрит, у 4 (11,1 %) – хронічний неатрофічний дуоденіт, у 4 (11,1 %) –

Таблиця 3. Частота експресії гастринпродукуючих клітин у СОШ у дітей з ХГДП залежно від спадковості

| Показник                        | Спадковість обтяжена | Спадковість не обтяжена |
|---------------------------------|----------------------|-------------------------|
| Розмір вибірки                  | 20                   | 16                      |
| Середнє                         | 25,765               | 27,15625                |
| Дисперсія                       | 770,7087             | 1052,876                |
| Напівширина довірчого інтервалу | 12,16685             | 15,89925                |

Таблиця 4. Частота експресії гастринпродукуючих клітин у СОШ у дітей з ХГДП залежно від порушень сфінктерного апарату

| Показник                        | ГЕР      | ДГР      |
|---------------------------------|----------|----------|
| Розмір вибірки                  | 9        | 9        |
| Середнє                         | 46,45556 | 30,04444 |
| Дисперсія                       | 1070,59  | 1182,105 |
| Напівширина довірчого інтервалу | 21,37659 | 22,46234 |

Таблиця 5. Частота експресії гастринпродукуючих клітин у СОШ у дітей з ХГДП залежно від базального рівня кислотоутворюючої функції шлунка

| Показник       | Розмір вибірки | Середня  | Різниця  | Критична різниця |
|----------------|----------------|----------|----------|------------------|
| Нормоцидність  | 20             | 12,435   | 51,19227 | 8,553078         |
| Гіперацидність | 11             | 63,62727 | —        | —                |
| Гіпоацидність  | 5              | 0,24     | 12,195   | 11,3926          |

хронічний атрофічний гастрит, у 6 (16,7 %) — хронічний атрофічний дуоденіт, у 1 (2,8 %) — хронічний ерозивний гастрит, у 7 (19,4 %) хворих — хронічний ерозивний дуоденіт. У фундальному та антральному відділах шлунка виявили однакову частоту (41,7 %) як вираженого, так і помірного ступеня запалення, у 6 (16,7 %) дітей діагностували легкий ступінь запалення. Встановлено особливості функціонального стану фундальних, пілоричних і брунерових залоз СОШ та СОДПК залежно від рівня базальної секреції шлунка. Порушення архітекtonіки залоз виявлено лише при підвищеному рівні базальної шлункової секреції. Запальний процес характеризувався дистрофічними змінами епітеліоцитів, підепітеліальним набряком. Розташування залоз у фундальному та антральному відділах було нерівномірне, їхня архітекtonіка була порушена. Рельєф СОДПК був зміненим, кількість залоз — зменшена, їхня архітекtonіка була порушена, виявлено виражені ознаки гіперплазії брунерових залоз.

При імуногістохімічному дослідженні встановлено певні відмінності у рівні гастринпродукуючих клітин залежно від локалізації, вираженості і ступеня запальних змін СОШ. Серед дітей з запальними змінами в слизовій оболонці фундального відділу шлунка частота експресії гастринпродукуючих клітин у середньому становила  $(38,4 \pm 19,1)$  %, з пангастритомантральним гас-

ритом —  $(23,9 \pm 14,9)$  і  $(12,5 \pm 13,1)$  %. При подальшому аналізі виявлено чіткий взаємозв'язок між кількістю гастринпродукуючих клітин та ерозивними змінами СОШ (середній рівень експресії — 67,2 %) і атрофічними змінами СОШ (в середньому до 38,1 %) (рис. 1). Для порівняння середніх використовували критерій Стьюдента для однакових дисперсій (оскільки  $F_{\text{розр}} = 3,448$ ,  $F_{\text{кр}} = 3,862$ ). Зважаючи на те, що  $t_{\text{розр}} = 6,660$ ,  $t_{\text{кр}} = 2,179$ , середні розрізнялися статистично значущо при рівні значущості  $\alpha = 0,05$ . Атрофічні та ерозивні зміни СОШ виявлено лише у дітей віком 14–16 років з підвищеною кислотоутворюючою функцією шлунка.

Оцінка ступеня запальних змін залежно від рівня експресії G-клітин показала, що при легкому ступені запалення показник експресії в середньому становив  $(44,2 \pm 20,8)$  %, при вираженому запаленні СОШ —  $(16,5 \pm 14,8)$  % (рис. 2).

Отже, аналіз отриманих результатів обстеження показав, що при гістологічному дослідженні СОШ спостерігається взаємозалежність рівня експресії гастринпродукуючих клітин та морфологічних змін СОШ, яка була підтверджена кореляційним аналізом їхніх взаємозв'язків: коефіцієнт кореляції — 0,7996, статистично значущий ( $t_{\text{розр}} = 7,8760$ ,  $t_{\text{кр}} = 2,032$  при рівні значущості  $\alpha = 0,05$ ). Встановлена нами підвищена експресія G-клітин при легкому ступені запалення СОШ свідчить про те, що запальні зміни СОШ не впливають на кислотоутворюючу функцію шлунка, що підтверджено перевіркою рівності середніх за критерієм LSD при рівні значущості  $\alpha = 0,05$ .

Для діагностики інфікованості дітей *H. pylori* проаналізовано результати двох методів дослідження — серологічного та гістологічного. У 8,3 % дітей результат був позитивним, у 13,9 % — слабопозитивним. Гістологічним методом у 8,3 % дітей виявлено помірний ступінь колонізації *H. pylori*.

## Висновки

Отримані результати дослідження свідчать про те, що на кількість гастринпродукуючих клі-

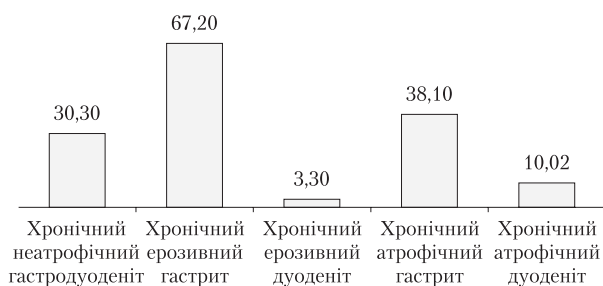


Рис. 1. Середній рівень експресії гастринпродукуючих клітин залежно від форми запальних змін СОШ і ДПК



Рис. 2. Середній рівень експресії гастринпродукуючих клітин залежно від ступеня запалення СОШ



тин впливають такі чинники як вік дитини, тривалентність ХГДП, базальний рівень шлункової кислотності. Велика експресія гастринпродукуючих клітин при ерозивних змінах СОШ на тлі підвищеної кислотоутворюючої функції шлунка є прогностичним показником виникнення виразкової хвороби. На нашу думку, діти віком 14–16 років з підвищеною кислотоутворюючою функцією шлунка, рецидивуючим перебігом ХГДП і атрофічними змінами СОШ є групою

ризиком розвитку неопластичних процесів у СОШ. З огляду на можливість розвитку атрофічного гастриту в дитячому віці негативні ефекти надмірної кислотосупресивної терапії можуть бути особливо значущими. Зазначений вік слід вважати критичним і враховувати при розробці профілактичних програм.

Перспективним є вивчення впливу антисекреторної терапії на рівень гастринпродукуючих клітин у шлунку при ХГДП.

## Список літератури

1. Абатуров А.Е. Клиническое значение медикаментозного управления активностью гистаминовых рецепторов H<sub>2</sub> // Здоровье ребенка.— 2008.— № 1 (10).— С. 70–82.
2. Бабкин Б.П. Секреторный механизм пищеварительных желез / Пер. с англ. Е.А. Пузырёвой.— Л.: Медгиз, 1960.— 758 с.
3. Білоусов Ю.А. Гелікобактерна інфекція, інтрагастральна кислотність: дуоденальний рефлюкс при гастродуоденальній патології у дітей, причинно-наслідкові взаємозв'язки // Перинатологія та педіатрія.— 2004.— № 3.— С. 35–39.
4. Гайтон А.К. Медицинская физиология / Пер. с англ. В.И. Кобрина.— М.: Логосфера, 2008.— 1296 с.
5. Голубева Е.Ю. Ритм кислотообразования у школьников с патологией гастродуоденальной зоны при вегетативной дисфункции: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— СПб, 2003.— С. 24.
6. Климов П.К., Барашкова Г.М. Физиология желудка: механизмы регуляции.— Л.: Наука, 1991.— 215 с.
7. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2006.— № 5.— С. 2–7.
8. Сорокина Я.В., Страшок Л.А., Горголь Н.И. Гормональный статус и иммуногистохимические особенности формирования дуоденальной язвы в подростковом возрасте // Теор. і експерт. мед.— 2008.— № 1.— С. 61–65.
9. Степанов Ю.М., Самотуга О.П. Гастрин у сироватці крові хворих на хронічний рефлюкс-гастрит // Сучасна гастроентерологія.— 2009.— № 5 (49).— С. 47–51.
10. Щербаков П.Л., Потапов А.С., Хавкин А.И. и др. Терапия кислотозависимых заболеваний органов пищеварения у детей // Вопр. соврем. педиатрии.— 2005.— № 1.— С. 20–23.
11. Canani R.B., Cirillo P., la Porte C.J. Interactions between protease inhibitors and acid-reducing agents: a systematic review // Angel HIV Med.— 2007.— N 8 (6).— P. 335–345.
12. Cover T.L., Blaser M.J. Helicobacter pylori in health and disease // Gastroenterology.— 2009.— N 136 (6).— P. 1863–1873.
13. Task J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology.— 2006.— N 130.— P. 1466–1479.

В.И. Боброва

## Уровень гастринпродуцирующих клеток в желудке при хронической гастродуоденальной патологии у детей

Приведены результаты иммуногистохимического исследования уровня гастринпродуцирующих клеток в слизистой оболочке желудка при хронической гастродуоденальной патологии у детей. Установлено, что на экспрессию гастринпродуцирующих клеток влияют такие факторы, как возраст ребенка, продолжительность хронической гастродуоденальной патологии, базальный уровень желудочной кислотности. Высокая экспрессия гастринпродуцирующих клеток отмечена при эрозивных и атрофических изменениях слизистой оболочки желудка, что следует учитывать при разработке профилактических программ. Это позволяет дифференцированно подходить к назначению антисекреторных препаратов.

V.I. Bobrova

## The stomach levels of gastrin-producing cells in chronic gastroduodenal pathology in pediatric patients

The article presents the results of the immune-histochemical investigations of gastrin-producing cells (G-cells) level in the gastric mucosa of children with chronic gastroduodenal pathology. It has been established that G-cells expression is influenced by such factors as child's age, duration of chronic gastroduodenal pathology, basal levels of gastric acidity. The high G-cells expression was established at erosive and atrophic changes of gastric mucosa, and this should be taken into account in the process of the working out of preventive programs. This allows the differentiated approach to the antisecretory agents' administration.

### Контактна інформація

Боброва Віра Іванівна, к. мед. н., доцент кафедри  
01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а. Тел. (44) 465-17-89

Стаття надійшла до редакції 27 січня 2011 р.