

Галиев Ш.З.<sup>1</sup>, Амиров Н.Б.<sup>1</sup>, Ахметов Т.Р.<sup>1,2</sup>, Петров С.В.<sup>1,2</sup>, Сабиров А.Г.<sup>2</sup>

## Характер морфологических изменений слизистой оболочки желудка при дуоденогастральном рефлюксе: взаимосвязь с кислотностью и *helicobacter pylori*

1 ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России; 2 Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань

Galiev Sh. Z., Amirov N.B., Akhmetov T.R., Petrov S.V., Sabirov A.G.

### Morphological changes of the gastric mucosa in patients with duodenogastric reflux: relationship with acidity and *helicobacter pylori*

#### Резюме

Цель: выявить характер воздействия дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) на морфологические показатели слизистой оболочки желудка при «первичном» рефлюкс-гастрите, в том числе, в сочетании с *H. pylori*, исследовать связь ДГР с уровнем кислотности. Материалы и методы: обследовано 66 пациентов с рефлюкс-гастритом, 15 человек составили группу контроля. Всем пациентам проведена эзофагогастродуоденоскопия с определением кислотности и концентрации желчных кислот в желудочном содержимом. 55 пациентам проведено гистологическое обследование биопсийного материала слизистой оболочки желудка, при наличии признаков кишечной метаплазии 12 пациентам проведено дополнительное гистохимическое (окраска Шифф-йодной кислотой и альциановым синим) и иммуногистохимическое (определение экспрессии цитокератина 20, виллина, MUC2, ракового эмбрионального антигена, CD45) исследование. Результаты: Уровень кислотности у пациентов с ДГР был выше ( $pH=3,55\pm 2,3$ ) по сравнению с группой контроля ( $pH=6,85\pm 1,34$ ). Из морфологических признаков при ДГР значительно отличались от группы контроля мононуклеарная инфильтрация ( $p=0,001$ ), фовеолярная гиперплазия ( $p=0,001$ ) в обоих отделах желудка, отек ( $p=0,022$ ) и атрофия ( $p=0,02$ ) антрального отдела, кишечная метаплазия ( $p=0,022$ ) на уровне тела желудка. При наличии инфекции *H. pylori*, помимо уже выявленных признаков, выявляется инфильтрация клетками острого воспаления ( $p=0,005$ ), что свидетельствует об усилении повреждающего действия инфекции *H. pylori* при ДГР. Выводы: Воздействие ДГР приводит к «окислению» желудочного содержимого. Воздействие ДГР приводит к кишечной метаплазии тела и атрофии антрального отдела желудка на фоне хронического воспаления и фовеолярной гиперплазии. Присутствие *H. pylori* усиливает вызванные ДГР морфологические изменения слизистой оболочки желудка.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, морфологические изменения, кислотность желудка, хеликобактер пилори

#### Summary

Purpose: to reveal the peculiarities of the duodenogastric reflux (DGR) impact on acidity and morphological features of the gastric mucosa in patients with "primary" reflux gastritis, as well as in cases of reflux gastritis in combination with *H. pylori*. Methods: 66 patients with chronic reflux gastritis were examined, 15 people formed a control group. All patients had gastric endoscopy with determination of the gastric acidity and concentration of bile acids. Biopsy material for histological examination was obtained from 55 patients, in 12 cases of suspected intestinal metaplasia additional histochemical (PAS and alcian blue) and immunohistochemical (cytokeratin 20, Villin, carcinoembryonic antigen, MUC2, CD45) assays were performed. Results: the level of acidity in patients with DGR was higher ( $pH = 3.55 \pm 2.3$ ) compared to the control group ( $pH = 6.85 \pm 1.34$ ). Cases of DGR differed from the control group regarding the mononuclear infiltration ( $p=0,001$ ), foveolar hyperplasia ( $p=0,001$ ) in both antral and fundic parts of the stomach, mucosal edema ( $p=0,022$ ) and atrophy ( $p=0,02$ ) at the level of the antrum, and intestinal metaplasia ( $p=0,022$ ) at the level of the body. In the presence of *H. pylori* infection, in addition to the abovementioned signs, infiltration by cells of acute inflammation ( $p = 0.005$ ) was detected, which indicates an increase in the damaging effect of *H. pylori* infection in DGR.

Conclusion: DGR may lead to "oxidation" of gastric contents. The effect of DGR leads to intestinal metaplasia of the body and atrophy of the antral part of stomach, chronic inflammation and foveolar hyperplasia. The presence of *H. pylori* boosts the morphological changes in the gastric mucosa caused by DGR.

**Keywords:** duodenogastric reflux, morphological changes, gastric acidity, *Helicobacter pylori*

## Введение

В основе патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) при хроническом гастрите лежит повреждение гистогематического барьера различными повреждающими факторами. Помимо детально изученного влияния *H. pylori* интерес представляет влияние компонентов дуоденогастрального рефлюксанта [1]. В модифицированной Сиднейской системе (1996 г.) классификации гастритов рефлюкс-гастрит выделен в особую форму, относящуюся к группе химических гастритов, а в проекте новой классификации, предложенной Киотским консенсусом (2015 г.) рефлюкс-гастрит выделен в отдельную форму гастритов, вызываемых особыми факторами [2].

Вопрос о том, имеет ли гастрит, вызванный дуоденогастральным рефлюксом (ДГР) отличительную гистопатологическую организацию, до настоящего времени остается не до конца изученным. Базовыми для понимания патоморфологии ДГР явились работы Dixon M.F. с соавт. Особенностью гистологических изменений при рефлюкс-гастрите служит преобладание фовеолярной гиперплазии, отека и пролиферации гладкомышечных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки при минимальной выраженности признаков хронического воспаления. Была найдена корреляция между тяжестью гистопатологических изменений и содержанием ЖК ( $> 1$  ммоль/л) и выраженной гипохлоргидрией - рН ( $\geq 4$ ) [3]. В последующих работах было установлено, что ДГР приводит также к развитию кишечной метаплазии [4]. Большинство из участвовавших в данных исследованиях пациентов были после резекции дистальной части желудка. Показано развитие у таких пациентов кишечной метаплазии, дисплазии и полипов СОЖ, связанных с повышенным риском развития рака культи желудка [5].

По данным скрининговых исследований, ДГР является недооцененной широко распространенной патологией, также приводящей к кишечной метаплазии и атрофии СОЖ. Общее признание получила модель Согтеа [6]. Однако, вопрос о совместном влиянии *H. pylori* и ДГР в развитии кишечной метаплазии до настоящего времени оценивается неоднозначно. Известно, что ЖК обладают анти-*H. pylori* эффектом [7]. В ряде исследований было показано, что ДГР способствует увеличению степени обсемененности *H. pylori* в желудке [8], более того, выраженность метаплазии при ДГР имела корреляцию с концентрацией ЖК у пациентов с *H. pylori*, в то время как при отсутствии *H. pylori* данная закономерность отсутствовала [9]. Такие же результаты были получены в экспериментальной модели, при которой ДГР приводил к увеличению количества *H. pylori* в антральном отделе желудка. Злокачественная трансформация эпителия СОЖ под воздействием ДГР наблюдалась у группы мышей, ин-

фицированных *H. pylori*. В тоже время у группы интактных к данной инфекции, но имеющих ДГР, животных таких изменений не наблюдалось [10]. Однако в работах других авторов показано, что риск развития кишечной метаплазии при ДГР повышался независимо от наличия инфекции *H. pylori* [11].

Некоторые исследователи рассматривают развитие кишечной метаплазии в СОЖ как адаптивную реакцию. Например, в модели на крысах кишечную метаплазию после трансплантации участка стенки желудка с сосудистой ножкой в стенку кишечника, авторы связывали с изменением рН вокруг желудочного эпителия [12]. Однако, в исследованиях, включавших проведение фиброоптической спектрофотометрии (Bilitec) одновременно с рН-метрией, обнаружилось, что рН содержимого желудка у лиц с ДГР, достоверно не отличалось от группы без ДГР [8]. Эти данные ставят под сомнение предыдущую гипотезу о ведущей роли уровня ощелачивания и микросреды в развитии кишечной метаплазии, открывая, таким образом, вопрос о молекулярных механизмах данного процесса.

Таким образом, динамика морфологических изменений при хроническом гастрите зависит от трех ключевых факторов, которые динамически взаимодействуют между собой: концентрация ЖК и уровень рН в желудочном содержимом, а также инфекция *H. pylori*.

### *Цель исследования:*

Выявить характер воздействия ДГР на морфологические показатели СОЖ при «первичном» рефлюкс-гастрите, рефлюкс-гастрите в сочетании с *H. pylori*, исследовать связь ДГР с уровнем кислотности.

## Материалы и методы

Всего обследовано 66 пациентов с рефлюкс-гастритом, 15 человек составила группа контроля, у которых не было выявлено признаков гастрита. Всем больным проведена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) на аппарате Olympus GIF Q-40. Наличие или отсутствие ДГР определялось по окрашиванию «озерца» с желудочным секретом в желтый цвет, гиперемии и отечности СОЖ.

Для оценки степени дуоденогастрального рефлюкса производилась аспирация желудочного содержимого, в котором определялась концентрация свободных ЖК (холевой, хенодезоксихолевой, дезоксихолевой) по методу В.П. Мирошниченко и соавт. [13]. Также определялся уровень кислотности (рН) желудочного сока с помощью индикаторов.

Для морфологической оценки воспалительных и других изменений 55 пациентам основной группы и пациентам группы контроля проведена биопсия СОЖ из 4 мест: тело и антральный отдел желудка, с большой и малой кривизны. Определение *H. pylori* проводилось

Таблица 1. Показатели концентрации желчных кислот желудочного содержимого в различных группах.

Показатель	Группа I Пациенты с ДГР H. pylori (-) n=51	Группа II Пациенты с ДГР H. pylori (+) n=15	Группа контроля n=15
Концентрация желчных кислот (ммоль/л)	1,14±0,54*	0,87±0,28*	0,35±0,51
Кислотность (водородный показатель pH)	3,55±2,3*	1,4±0,6*, **	6,85±1,34
* статистически значимая разница с группой контроля, p<0,05, ** статистически значимая разница с группой H. pylori (-), p<0,05			

двумя методами: быстрым уреазным тестом и окраской мазка по Giemsa. Положительным считали результат позитивный по обоим методикам. В биоптатах, окрашенных гематоксилином и эозином оценивали следующие показатели состояния СОЖ: фовеолярная гиперплазия, инфильтрация клетками острого и хронического воспаления, отек собственной пластинки слизистой оболочки и степень вазодилатации, наряду с этим исследовали степень glandулярной атрофии и кишечной метаплазии.

Для оценки кишечной метаплазии применялись методы гистохимии и иммуногистохимии [14,15,16]. Для выявления очагов кишечной метаплазии и определения профиля муцинов в клетках слизистой оболочки желудка использовались реакции с альциановым синим при pH 2,5 по (кислые сиаломуцины), а также комбинация методов по Моури: альциановый синий (pH 2,5) + ШИК – реакция (Мозговой С.И.). Для иммуногистохимической верификации кишечной метаплазии (при малом числе бокаловидных клеток, или их отсутствии на фоне образования ворсин, признаках атрофии) применялись антитела к виллину (CWWB1, mouse, 1:100), цитокератину 20 (ЦК20, Ks20.8, mouse, 1:200), MUC2 и раковому эмбриональному антигену (РЭА, COL-1, mouse, 1:400). В качестве маркера, косвенно указывающего на сохранность желудочного типа эпителия, применяли антитела к лизоциму. Для оценки выраженности лимфоидной инфильтрации, признаков лимфоэпителиального поражения оценивали экспрессию CD45 («общего лейкоцитарного антигена», ОЛА, PD7/26/16 + 2B11, mouse, 1:200).

Для морфометрического анализа, препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, фотографировались с помощью светового микроскопа, измерения проводились в программе ImageJ 1.45S [17].

Для проведения статистической обработки использовались t-тест Стьюдента, линейный коэффициент корреляции Пирсона, точный критерий Фишера.

## Результаты и обсуждение

Из обследованных 66 пациентов с выявленным рефлюкс-гастритом у 51 одного пациента не была выявлена инфекция H. pylori (группа I), 15 пациентов инфекция H. pylori была выявлена (группа II).

Концентрация желчных кислот в желудочном содержимом в различных группах представлена в таблице 1.

Концентрация желчных кислот была статистически значимо выше у пациентов с ДГР по сравнению с группой контроля. Пациенты с более высокой концентрацией

ЖК имели более низкий уровень водородного показателя (pH) по сравнению с группой контроля. Также у пациентов с выявленной инфекцией H. pylori уровень водородного показателя (pH) был ниже пациентов без выявленной инфекции. Нами проведен корреляционный анализ уровня кислотности и концентрации ЖК, который выявил отрицательную зависимость между этими показателями (коэффициент Пирсона  $r = -0,45$ ;  $p = 0,046$ ). То есть при более «кислом» желудочном содержимом возрастала концентрация ЖК.

Полученные данные по морфологическим изменениям в СОЖ у пациентов с ДГР представлены в таблице 2.

Морфологические изменения в СОЖ статистически значимо отличались по двум показателям как на уровне антрального отдела, так и тела желудка у пациентов группы I: достоверно отличались мононуклеарная инфильтрация и фовеолярная гиперплазия. При этом отек и атрофия СОЖ были достоверно выше у пациентов с ДГР на уровне антрального отдела, в тоже время как степень кишечной метаплазии была выше у пациентов с ДГР на уровне тела и не отличалась на уровне антрального отдела желудка.

У 11 обследованных пациентов с ДГР и выявленным H. pylori (группа II) проанализированы морфологические показатели СОЖ. Полученные данные представлены в таблице 3.

У пациентов группы II H. pylori воспалительные изменения в СОЖ были более выражены, по сравнению с пациентами группы I. Так, на уровне антрального отдела желудка помимо выявленных мононуклеарной инфильтрации, фовеолярной гиперплазии, атрофии СОЖ и воспалительных изменений в виде отека и вазодилатации, были выявлены инфильтрация клетками острого воспаления и кишечная метаплазия. Последний признак у группы II присутствовал как на уровне антрального отдела, так и на уровне тела желудка. Морфологические признаки на уровне тела желудка у больных группы II существенно не отличались от таковых у группы I.

Кишечная метаплазия «толстокишечного типа» выявлена у 4 пациентов из 11 первой группы (в 3 случаях очаговая, в 1 распространенная), 4 из 8 пациентов 2 группы (в 3 случаях очаговая, в 1 распространенная) и гистохимически характеризовалась окрашиванием бокаловидных и части цилиндрических клеток альциановым синим при позитивной ШИК реакции в участках сохранившегося желудочного эпителия (Рис.1А,Б - рисунки к статье

Таблица 2. Полуколичественная оценка морфологических изменений СОЖ у пациентов группы I (с ДГР) по сравнению с группой контроля.

	Антральный отдел		Тело	
	ДГР	Контроль	ДГР	Контроль
<b>Фовеолярная гиперплазия</b>	p=0,001*		p=0,018*	
0	20 (8/40)	26,7 (4/15)	32,4 (12/37)	46,7 (7/15)
+	27,5 (11/40)	73,3 (11/15)	27 (10/37)	53,3 (8/15)
++	37,5 (15/40)	0 (0/15)	35,1 (13/37)	0 (0/15)
+++	15 (6/40)	0 (0/15)	5,5 (2/37)	0 (0/15)
<b>Гландулярная атрофия</b>	p=0,02*		p=0,78	
0	46,2 (18/39)	86,7 (13/15)	78,9 (30/38)	86,7 (13/15)
+	33,3 (13/39)	13,3 (2/15)	10,6 (4/38)	13,3 (2/15)
++	20,5 (8/39)	0 (0/15)	2,6 (1/38)	0 (0/15)
+++	0 (0/39)	0 (0/15)	7,9 (3/38)	0 (0/15)
<b>Отек слизистой оболочки</b>	p=0,022*		p=0,35	
0	7 (3/43)	20 (3/15)	2,3 (1/43)	13,3 (2/15)
+	60,5 (26/43)	80 (12/15)	81,4 (35/43)	73,4 (11/15)
++	30,2 (13/43)	0 (0/15)	11,6 (5/43)	13,3 (2/15)
+++	2,3 (1/43)	0 (0/15)	4,7 (2/43)	0 (0/15)
<b>Вазодилатация/гиперемия</b>	p=0,43		p=0,77	
0	18,6 (8/43)	20 (3/15)	16,4 (7/42)	6,7 (1/15)
+	53,5 (23/43)	73,3 (11/15)	59,9 (25/42)	73,3 (11/15)
++	25,6 (11/43)	6,7 (1/15)	21,4 (9/42)	20 (3/15)
+++	2,3 (1/43)	0 (0/15)	2,4 (1/42)	0 (0/15)
<b>Мононуклеарная инфильтрация</b>	p=0,001*		p=0,02*	
0	2,3 (1/43)	6,7 (1/15)	2,3 (1/43)	0 (0/15)
+	34,9 (15/43)	86,6 (13/15)	39,5 (17/43)	93,3 (14/15)
++	46,5 (20/43)	6,7 (1/15)	48,8 (21/43)	6,7 (1/15)
+++	16,3 (7/43)	0 (0/15)	9,3 (4/43)	0 (0/15)
<b>Инфильтрация ПМЯ-лейкоцитами</b>	p=0,13		p=0,92	
0	9,3 (4/43)	26,7 (4/15)	9,3 (4/43)	13,3 (2/15)
+	65,1 (28/43)	66,6 (10/15)	69,8 (30/43)	73,4 (11/15)
++	25,6 (11/43)	6,7 (1/15)	18,6 (8/43)	13,3 (2/15)
+++	0 (0/43)	0 (0/15)	2,3 (1/43)	0 (0/15)
<b>Кишечная метаплазия</b>	p=0,26		p=0,022*	
0	79,1 (34/43)	100 (15/15)	60,5 (26/43)	100 (15/15)
+	11,6 (5/43)	0 (0/15)	20,9 (9/43)	0 (0/15)
++	9,3 (4/43)	0 (0/15)	16,3 (7/42)	0 (0/15)
+++	0 (0/43)	0 (0/15)	2,3 (1/43)	0 (0/15)

\*p&lt;0,05 ПМЯ-лейкоцитами - полиморфноядерными лейкоцитами

см. на специальной цветной вкладке журнала - **прим. ред.**). Иммуногистохимически при кишечной метаплазии наблюдали позитивную реакцию на маркер щеточной каемки энтероцитов - villin, яркую реакцию на РЭА, экспрессию MUC2 и цитокератина 20 (Рис.2А,Б,В). Экспрессия маркеров кишечной дифференцировки (ЦК20, villina) наблюдалась не только в участках с явной гистологической картиной энтеролиазации, но и отдельных участках цилиндрического эпителия без бокаловидных клеток. При окраске на CD45 определялась картина лимфоидной инфильтрации разной степени выраженности (табл.2,3), в 2 случаях с признаками повреждения желёз (Рис.2Г).

Полученные нами данные о наличии мононукле-

арной инфильтрации и отеке СОЖ при ДГР свидетельствуют о том, что воздействие ЖК на СОЖ проявляется в воспалительном эффекте, что подтверждается исследованиями других авторов [8]. Данные о том, что морфологические изменения при ДГР различаются для тела и антрального отдела СОЖ, были получены и в других работах, однако опубликованные результаты отличались от полученных нами. Так, у пациентов с доказанным ДГР (при суточном мониторинговании с помощью фиброоптической спектрофотометрии), на уровне тела и угла желудка были выражены острое и хроническое воспаление, кишечная метаплазия и атрофия. В то же время для антрального отдела разница с группой контроля была значимой только по 2-м показателям, таким как острое

Таблица 3. Сравнительные показатели морфологических изменений СОЖ у пациентов группы II по сравнению с группой контроля.

	Антрум		Тело	
	ДГР	Контроль	ДГР	Контроль
<b>Фовеолярная гиперплазия</b>	p=0,003*		p=0,25	
0	9,1 (1/11)	26,7 (4/15)	44,4 (4/9)	46,7 (7/15)
+	36,4 (4/11)	73,3 (11/15)	33,3 (3/9)	53,3 (8/15)
++	54,5 (6/11)	0 (0/15)	22,2 (2/9)	0 (0/15)
+++	0 (0/11)	0 (0/15)	0 (0/9)	0 (0/15)
<b>Гландулярная атрофия</b>	p=0,02*		p=0,615	
0	36,4 (4/11)	86,7 (13/15)	77,8 (7/9)	86,7 (13/15)
+	36,4 (4/11)	13,3 (2/15)	22,2 (2/9)	13,3 (2/15)
++	27,3 (3/11)	0 (0/15)	0 (0/9)	0 (0/15)
+++	0 (0/11)	0 (0/15)	0 (0/9)	0 (0/15)
<b>Отек слизистой оболочки</b>	p=0,075		p=0,292	
0	0 (0/11)	20 (3/15)	0 (0/9)	13,3 (2/15)
+	72,7 (8/11)	80 (12/15)	55,6 (5/9)	73,4 (11/15)
++	9,1 (1/11)	0 (0/15)	33,3 (3/9)	13,3 (2/15)
+++	18,2 (2/11)	0 (0/15)	11,1 (1/9)	0 (0/15)
<b>Вазодилатация/гиперемия</b>	p=0,016*		p=0,313	
0	0 (0/11)	20 (3/15)	0 (0/9)	6,7 (1/15)
+	45,5 (5/11)	73,3 (11/15)	44,4 (4/9)	73,3 (11/15)
++	45,5 (5/11)	6,7 (1/15)	44,4 (4/9)	20 (3/15)
+++	9,0 (1/11)	0 (0/15)	11,2 (1/9)	0 (0/15)
<b>Мононуклеарная инфильтрация</b>	p<0,001*		p=0,047*	
0	0 (0/11)	6,7 (1/15)	0 (0/9)	0 (0/15)
+	0 (0/11)	86,6 (13/15)	55,6 (5/9)	93,3 (14/15)
++	90,9 (10/11)	6,7 (1/15)	44,4 (4/9)	6,7 (1/15)
+++	9,1 (1/11)	0 (0/15)	0 (0/9)	0 (0/15)
<b>Инфильтрация ПМЯ-лейкоцитами</b>	p=0,005*		p=0,307	
0	0 (0/11)	26,7 (4/15)	0 (0/9)	13,3 (2/15)
+	36,4 (4/11)	66,6 (10/15)	88,8 (8/9)	73,4 (11/15)
++	54,5 (6/11)	6,7 (1/15)	0 (0/9)	13,3 (2/15)
+++	9,1 (1/11)	0 (0/15)	11,2 (1/9)	0 (0/15)
<b>Кишечная метаплазия</b>	p=0,002*		p=0,012*	
0	45,5 (5/11)	100 (15/15)	55,6 (5/9)	100 (15/15)
+	54,5 (6/11)	0 (0/15)	44,4 (4/9)	0 (0/15)
++	0 (0/11)	0 (0/15)	0 (0/9)	0 (0/15)
+++	0 (0/11)	0 (0/15)	0 (0/9)	0 (0/15)

\* p&lt;0,05

воспаление и атрофия [8].

Исследуя ДГР у больных хроническим гастродуоденитом, некоторые авторы придают ему значение антиязвенного фактора, протектора. У таких больных повышенная кислотность в теле желудка сочетается с «нормально» функционирующим ДГР, что способствует, по их мнению, компенсации антрального ощелачивания. В то же время, по полученным ими данным, у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки по сравнению со здоровыми людьми значительно повышена кислотность в теле желудка и его антральном отделе, меньше частота и продолжительность ДГР, отсутствуют его циркадные колебания [18]. В опубликованной нами ранее работе также было высказано предположение о том, что

повышенный уровень кислотности может увеличивать степень ДГР, как компенсаторной реакции направленной на «ощелачивание» желудочного содержимого [19].

Увеличение концентрации ЖК, по нашим данным, в желудочном содержимом приводит к увеличению уровня кислотности желудочного сока. Одним из ключевых механизмов в данном процессе может быть гипергастринемия, выявленная при ДГР во многих предыдущих экспериментальных и клинических работах [20]. Гипергастринемия может приводить к повышению уровня кислотности, что и выявлено в настоящем исследовании.

Наши результаты свидетельствуют о том, что желчный рефлюкс не может играть существенную роль в ощелачивании содержимого желудка. Наоборот, рефлюкс

приводит к увеличению воспалительной реакции СОЖ, результатом которой являются атрофические и метапластические изменения СОЖ, которые являются предикторами развития рака желудка.

## Выводы

1. У пациентов с ДГР уровень кислотности (рН) статистически значимо ниже группы контроля, что свидетельствует о том, что ДГР не только не влияет на ощелачивание желудочного содержимого, но, напротив, способствует его «окислению».

2. Наличие ДГР способствует развитию воспалительных изменений СОЖ в виде мононуклеарной инфильтрации и фовеолярной гиперплазии, а также отека антрального отдела. Данные изменения сопровождаются

кишечной метаплазией на уровне тела желудка и атрофией антрального отдела желудка.

3. Инфицирование *H. pylori* у пациентов с ДГР приводит к дополнительной инфильтрации клетками острого воспаления, что свидетельствует об усилении повреждающего действия инфекции *H. pylori* на СОЖ у пациентов с ДГР.

**Галиев Ш.З., Амиров Н.Б., Ахметов Т.Р., Петров С.В., Сабиров А.Г., ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань.**

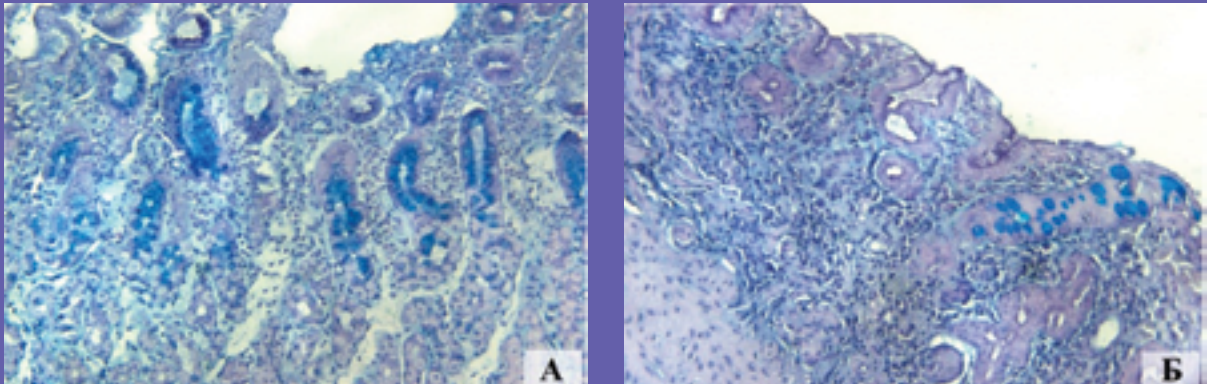
## Литература:

- Bernstein H., Bernstein C., Payne C.M., Dvorak K. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15(27): 3329-3340.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E. J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64:1353-1367.
- Dixon M.F., O'Connor H.J., Axon A.T.R., King R.F.J.G., Johnston D. Reflux gastritis: distinct histopathological entity? *J Clin Pathol* 1986; 39:524-530
- Sobala G. M., O'Connor H. J., Dewar E. P. et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46: 235-240. DOI:10.1136/jcp.46.3.235
- Păduraru D. N., Nica A., Ion D., Handaric M., Andronic O. Considerations on risk factors correlated to the occurrence of gastric stump cancer. *Journal of Medicine and Life* 2016; 9(2): 130-136.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-40.
- Thao T. D., Ryu H. C., Yoo S. H., Rhee D. K. Antibacterial and anti-atrophic effects of a highly soluble, acid stable UDCA formula in *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(11):2135-46.
- Chen S. L., Mo J. Z., Cao Z. J., Chen X. Y., Xiao S. D. Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastritis. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(18), p. 2834-2847.
- Tatsugami M., Ito M., Tanaka S., Yoshihara M., Matsui H., Haruma K., Chayama K. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis without inflammatory cell infiltration. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(11), p. 2101-7
- Araujo J.C., Carvalho J.J., Serra H.O. Influence of duodenogastric reflux in the gastric mucosa histological changes of rats infected with *Helicobacter*. *Rev Col Bras Cir* 2016; 43(4): 235-242.
- Matsuhisa T., Arakawa T., Watanabe T. et al. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases. *Dig Endosc* 2013; 25(5): 519-25.
- Li C., Liu W., Fang D. Histological and electron-microscopic observations on the mucosa of pediculate gastric wall graft transplanted to the intestines in Wistar rats. *Chin Med J (Engl)* 1996; 109(1):77-82.
- Мирошниченко В.П., Гайдай В.Н. Желчные кислоты и холестерин в желчи при заболеваниях желчевыводящих путей. *Врач. Дело* 1984; 7: 27-29.
- Xu Y., Watanabe T., Tanigawa T. et al. Bile Acids Induce Cdx2 Expression Through the Farnesoid X Receptor in Gastric Epithelial Cells. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 46(1): 81-86.
- Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г., Гриценко Р.К., Назаров А.Н. Иммуногистохимическая детекция биомолекулярных маркеров метапластической атрофии слизистой оболочки в гастробиоптатах. *Архив патологии* 2014; 6: 44-50
- Мозговой С.И. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка: от природы феномена к прогнозу. *Бюллетень СО РАМН* 2009; 3(137): 5-9.
- Rasband W. *Image J: image processing and analysis in Java*. Bethesda: National Institute of Mental Health; 2012.
- Колесникова И.Ю., Волков В.С., Любская Л.А. Особенности дуоденогастрального рефлюкса при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и его динамика после эрадикации *Helicobacter pylori*. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2011; 5: 16-19.
- Галиев Ш.З., Амиров Н.Б., Баранова О.А. Морфологические признаки рефлюкс-гастрита. *Казанский медицинский журнал* 2017; 98(4): 533-538.
- Степанов Ю.М., Мосийчук Л.Н., Коваленко А.Н. Содержание сывороточного гастрина у пациентов с рефлюкс-гастритом. *Гастроэнтерология* 2014; 2(52): 32-36.

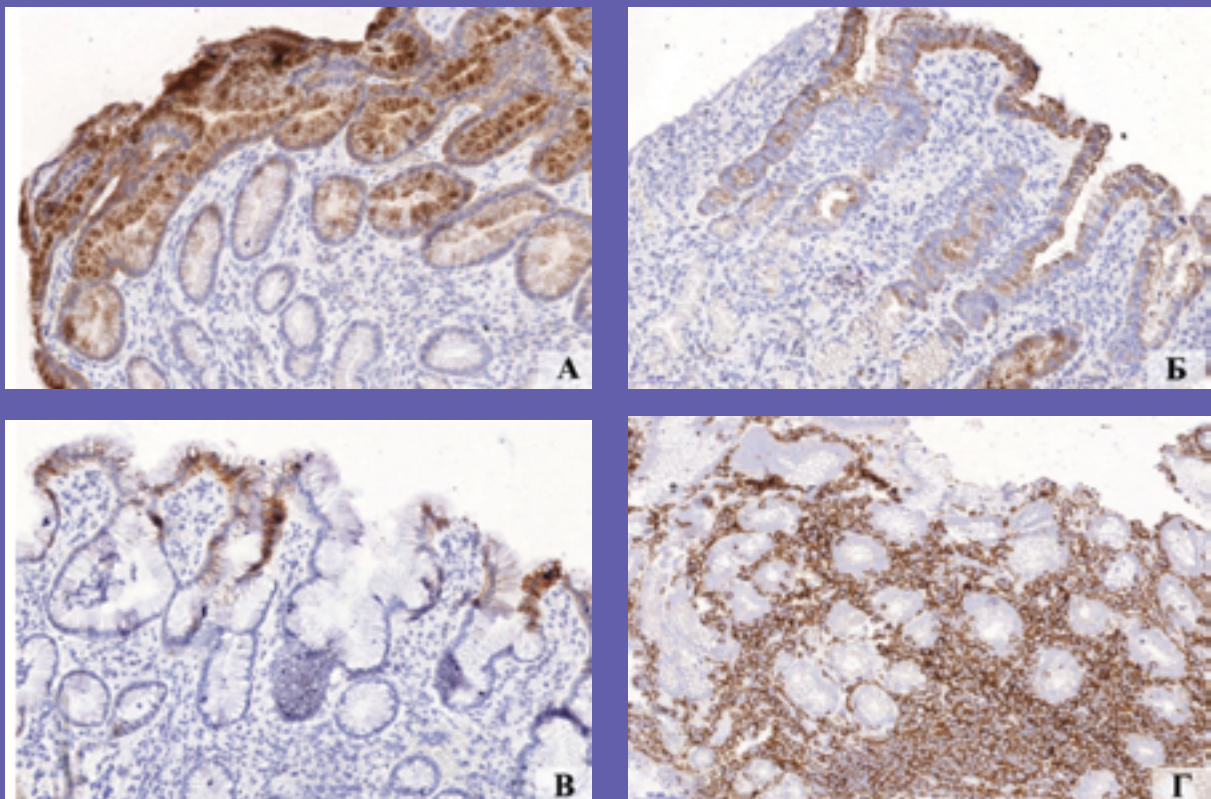


Галиев Ш.З., Амиров Н.Б., Ахметов Т.Р., Петров С.В., Сабиров А.Г.

**Характер морфологических изменений слизистой оболочки желудка при дуоденогастральном рефлюксе: взаимосвязь с кислотностью и helicobacter pylori**



**Рис.1.** Распространённая (А) и очаговая (Б) «неполная» кишечная метаплазия. Гистохимическое окрашивание гастробиоптатов ШИК+ альциановым синим по Моури, 200х.



**Рис.2** Иммуногистохимическая верификация кишечной метаплазии при рефлюкс-гастрите, хромоген диаминобензидин, 200х. Позитивная реакция на РЭА (А) и villin (Б) при распространённой кишечной метаплазии. Позитивная реакция на ЦК20 при очаговой кишечной метаплазии (В). Позитивная реакция на CD45 в стромальном лимфоидном инфильтрате и в участках внедрения лимфоцитов в эпителий (Г).