

## РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМНОЙ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СТАДИРОВАНИИ ПРИ HELICOBACTER PYLORI- АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДКА

**ИСМАИЛОВА Ж.А., КУРБАНОВ А.К.**

*Республиканский специализированный научно-практический Центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкентский Государственный Стоматологический институт Узбекистан*

### XULOSA

**Helicobacter pylori** assosatsiyalashgan me'da kasalliklarida tizimli gistopatologik bosqichlash natijalari

**Ismailova J.A., Kurbanov A.K.**

*Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy rehabilitatsiya ilmiy–amaliy tibbiyot Markazi, Toshkent Davlat Stomatologiya instituti,*

Maqolada mualliflar tomonidan 232 nafar H. pylori assosatsiyalashgan me'da kasalliklarida kasallikning morfologik xususiyatlari o'rganilgan. Izlanish o'tkazilgan endoskopik va morfologik tekshiruv usullari va statistika natijalariga asoslangan. Tadqiqotga ko'ra, H.pylori - assosatsiyalashgan me'da kasalliklarida shilliq qavatdagi morfologiyadagi metaplastik o'zgarishlar kasallik nozolik shakllari bilan bog'liqdir.

**Kalit so'zlar:** H. pylori-assosatsiyalashgan me'da kasalliklari, morfologik tekshirishlar, ichak metaplaziyasi, OLGA va OLGIM.

### РЕЗЮМЕ

**Результаты системной гистопатологических стадирования при Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваниях желудка**

**Исмаилова Ж.А., Курбанов А.К.**

*Республиканский специализированный научно-практический Центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкентский Государственный Стоматологический институт, Узбекистан*

Авторами изучены морфологические характеристики болезни у 232 пациентов с H. pylori-ассоциированными заболеваниями желудка. Исследование основано на результатах эндоскопических, морфологических методов исследования и статистических данных. Полученные результаты свидетельствуют о выраженности воспалительно-метапластических изменений в слизистой оболочке желудка в зависимости от нозологических форм H. pylori-ассоциированных заболеваний желудка.

**Ключевые слова:** H. pylori-ассоциированные заболевания желудка, морфологические исследование, кишечная метаплазия, OLGA и OLGIM.

## SUMMARY

**The results of systemic histopathological stage in Helicobacter pylori-associated diseases of the stomach**

**Ismailova J.A., Kurbanov A.K.**

*Republican Specialized Scientific and Practical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan*

The authors studied the morphological characteristics of the disease in 232 patients with H. pylori-associated stomach diseases. The study is based on the results of endoscopic, morphological research methods and statistical data. The results obtained indicate the severity of inflammatory-metaplastic changes in the gastric mucosa depending on the nosological forms of H. pylori-associated diseases of the stomach.

**Key words:** H. pylori-associated diseases of the stomach, morphological study, intestinal metaplasia, OLGA and OLGIM.

Проведение ежегодного статистического мониторинга населения по неинфекционным воспалительным заболеваниям пищеварительного тракта свидетельствует, что на сегодняшний день воспалительно-деструктивные процессы в желудке (язвенная болезнь и хронический гастрит) занимают одно из ведущих мест в структуре общей патологии и имеют разрастающуюся тенденцию к увеличению частоты их возникновения [1, 4, 9]. Актуальность проблемы усугубляется тем, что данному заболеванию преимущественно подвержены наиболее трудоспособные части населения [2, 10]. При этом, важную роль в развитии хронических заболеваний желудка отводят H. pylori. Следовательно, закономерным считается повышенное внимание различных исследователей к изучению аспектов развития, прогрессирования этих заболеваний, способов их диагностики и лечения [13].

В настоящее время рак желудка является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и занимает четвертое место в мире в структуре заболеваемости и второе место по смертности от онкологических заболеваний [3, 5, 11]. Несмотря на рост диагностических возможностей, оснащение медицинских учреждений диагностическим оборудованием, развитие и внедрение в повседневную практику новых диагностических методик, доля активно выявленных больных и доля больных, заболевание у которых выявлено на ранней стадии опухолевого

процесса, остаются достаточно низкими. В настоящее время развитие рака желудка (в первую очередь «кишечного типа» по классификации P. Lauren) рассматривается как многоступенчатый процесс, включающий в себя последовательность изменений слизистой оболочки: хроническое воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия и аденокарцинома [6, 8]. Инфекция *Helicobacter pylori* является важным участником формирования этих патологических процессов. Диагностика и своевременная терапия этих предопухолевых состояний и изменений слизистой оболочки желудка приведут к снижению заболеваемости и смертности от рака желудка. Широко обсуждаются возможности диагностики гастритов и в первую очередь атрофических гастритов с применением сывороточных биомаркеров пепсиногена I (PGI), пепсиногена II (PGII) и гастрин-17 [4, 7 12].

В своих трудах некоторые исследователи описывают, что *H. pylori*-контаминация визуализируется с меньшим количеством мукоида на фоне инфильтрации эпителиального покрова полиморфно-ядерными лейкоцитами [5, 10]. При этом зона колонизации *H. pylori* с избытком покрывает зону активного гастрита. Следовательно, это свидетельствует о предшествующем гастриту - контакте *H. pylori* непосредственно со слизистой оболочкой желудка. Существует мнение, что даже выявление гастрита в фазе ремиссии, может быть обусловлено степенью течения воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка [1, 6, 8].

Согласно современным представлениям клинической гастроэнтерологии термин «хронический гастрит» из клинического диагноза превратился в морфологический [7]. Это обусловлено отсутствием корреляционной зависимости между выраженностью клинических симптомов и степенью морфологических изменений в слизистой оболочке желудка. Такая точка зрения нашла свое подтверждение в наших исследованиях [1,3. 9].

Особенностью *H. pylori* является адгезия и колонизация на слизистой оболочке или в очагах кишечной метаплазии желудка. Это явление

обусловлено наличием на поверхности эпителиоцитов желудка специфических рецепторов. Факторы конъюгации взаимодействуют с бактериальными адгезинами, входящими в состав наружной мембраны бактерий. Нарушение процессов регенерации слизистой оболочки желудка, с вовлечением железистого эпителия, является следствием действия *H. pylori*, в результате которого гибель поврежденных клеток слизистой оболочки желудка и нарушения клеточного обновления (регенерации), приводят к выраженной атрофии желудка [3].

**Цель исследования.** Изучить морфологические изменения слизистой оболочки при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях желудка.

**Материал и методы.** В исследование включены 232 больных. Всех пациентов, участвующих в данной работе, в зависимости от нозологии патологического процесса, распределили в пять исследуемых групп, результаты которых изучались в сравнительном аспекте: 84 пациентов с хроническим неатрофическим гастритом (ХНАГ), 49 – с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ), 31 – с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), 42 – с МАЛТ-лимфомой желудка и 26 – с раком желудка (РЖ). Гистологическое исследование препаратов слизистой оболочки желудка проводилось в лаборатории патоморфологии ГУ «РСНПМЦ онкологии и радиологии». В научном исследовании определяли активность воспаления, выраженность атрофии, метаплазии, фиброза и дисплазии. Для этой цели привлечены модифицированные Сиднейской системой топографические, морфологические и этиологические данные.

На основании анализа биоптатов желудка, взятых из пяти точек, оценивали протяженность и локализацию атрофии, и определяли стадию гастрита по системе OLGA (the Operative Link for Gastritis Assessment – оперативная система оценки гастрита). При метапластической атрофии (кишечной метаплазии) выраженность морфологических изменений оценивали по системе OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment – оперативная система оценки гастрита) [11].

У всех пациентов во время гастроскопии провели биопсию из антрального отдела по малой и большой кривизне, угла желудка, а также по малой и большой кривизне тела желудка.

Полученные биоптаты помещали в формалин и подвергали стандартной подготовке. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Гимзе. Состояние слизистой оболочки желудка оценивали по модифицированной Сиднейской системе, а также по системам OLGA и OLGIM. Статистическую обработку проводили с использованием программного пакета MedCalc.

**Полученные результаты.** На основе изученного материала, проводили морфологическое исследование биоптатов для выявления пренеопластических изменений (атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия) у больных с H. pylori-ассоциированными заболеваниями желудка (табл. 1).

**Таблица 1.**

**Морфологическая картина H. pylori-ассоциированных заболеваний желудка (на основе изучения биоптатов из СОЖ), n=232**

Нозология	Гистологические признаки							
	фовеолярная гиперплазия		фиброз		атрофия		кишечная метаплазия	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ХНАГ, n=84	25	29,7	32	38,1	1	1,2	8	9,5%
ХАГ, n=49	19	38,8	28	57,1	44	89,8	16	32,6
ЯБЖ, n=31	17	54,8	23	74,2	21	67,7	24	77,4
МАЛТ-лимфома, n=42	29	69,0	15	35,7	13	30,9	36	85,7
РЖ, n= 26	11	42,3	13	50,0	16	61,5	21	80,7
Всего, n=232	101	43,5	110	47,4	95	40,9	105	45,2

Примечание: n – количество пациентов, ХНАГ - хронический неатрофический гастрит, ХАГ - хронический атрофический гастрит, ЯБЖ - язвенная болезнь желудка, РЖ – рак желудка, МАЛТ-лимфома - мукозо-ассоциированная лимфоидная опухоль желудка.

Как известно, в норме слизистая оболочка желудка имеет в антральном и фундальном отделах определенный тип желез. Следовательно, количественное изменение, характерное для каждой зоны желез, определяется как атрофия и фенотипически разделяется на неметапластический и метапластический виды. При этом, неметапластическая атрофия проявляется без фенотипических изменений на фоне снижения плотности желез. В отличие от неметапластической, метапластическая форма атрофии проявляется возникновением новых видов желез на фоне резкого сокращения количества нативных желез, что интерпретируется как кишечная метаплазия. В свою очередь, эти изменения являются облигатными предраковыми состояниями, что может быть использовано в качестве фактора риска развития дисплазии. Последний обуславливается клеточной атипией, выражающейся нарушением внутриклеточной дифференцировки без признаков инвазии.

Как видно из представленной таблицы, в зависимости от нозологической формы Н. pylori-ассоциированных заболеваний желудка, морфологическая картина отличается вариабельностью наблюдаемых градаций. Патологический процесс в слизистой оболочке желудка проявлялся характерными структурными изменениями.

Полученные результаты указывают на зависимость интенсивности морфологических признаков от нозологических форм Н. pylori-ассоциированных заболеваний желудка. Также нами было отмечено, что умеренная и низкая степени интенсивности воспалительных изменений более характерны для хронического атрофического гастрита и хронического неатрофического гастрита. Однако, МАЛТ-лимфома желудка также характеризовалась умеренной интенсивностью воспаления в 69 % случаев. А выраженная воспалительная реакция слизистой оболочки желудка наиболее

чаще встречалась у пациентов при язвенной болезни желудка – 54,8 % и раке желудка - 42,3 %. В принципе, такая же тенденция морфологических изменений наблюдалась при определении атрофических признаков слизистой оболочки желудка. Для пациентов с хроническим гастритом наиболее характерным было наличие фаволярной гиперплазии и фибропластических изменений со стороны слизистой оболочки желудка. При этом, у пациентов с хроническим атрофическим гастритом в 89,8 % случаев отмечалась морфологическая верификация различной степени атрофических изменений в слизистой оболочке желудка и в 32,6 % случаев - замещение должных железистых клеток другими железами - кишечная метаплазия. Эти изменения наименее выражены при хроническом неатрофическом гастрите, в котором наиболее часто имели место фиброзные изменения – до 38,1 % случаев, а атрофия наблюдалась всего у 1,2 %, кишечная метаплазия – у 9,5 % больных. По сравнению с хроническим гастритом, язвенная болезнь желудка морфологически характеризовалась выраженными показателями фиброзных изменений в 74,2 %, на фоне выраженной атрофии – в 67,7 % и кишечной метаплазии – в 77,4 % случаев, что указывает на наличие глубоких структурных нарушений вследствие *H. pylori*- контаминации. При МАЛТ-лимфоме и раке желудка также отмечались выраженные показатели кишечной метаплазии - 85,7 % и 80,7 % соответственно, но, при этом, при раке желудка в 50% случаев имело место наличие фибропластических изменений. В отличие от рака желудка, при МАЛТ-лимфоме наблюдалось наибольшее количество фаволярной гиперплазии – 69 %, что может свидетельствовать об интенсивности воспалительно-дегенеративных процессов при *H. pylori*-ассоциированности, и умеренное количество выраженного фиброза – 35,7 % и атрофии – 30,9 % случаев.

В целом, *H. pylori*-ассоциированные заболевания желудка морфологически проявлялись умеренно выраженной атрофией слизистой оболочки желудка – в 40,9 %, фиброзом – в 47,3 % и кишечной метаплазией различной степени – в 45,2 % случаях. Отсутствие или слабая выраженность

клинической метаплазии при *H. pylori*-ассоциированном хроническом неатрофическом гастрите указывает на поверхностные изменения в слизистой оболочке желудка. Анализируя выше представленные данные, необходимо отметить, что слабая степень *H. pylori*-контаминации в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите коррелирует воспалительные изменения с низкой интенсивностью ( $p < 0,001$ ). Высокая степень колонизации в слизистой оболочке желудка *H. pylori* при язвенной болезни желудка, раке желудка и МАЛТ-лимфоме статистически достоверно сопутствует умеренной или высокой степени активности воспалительного процесса ( $p < 0,001$ ).

Для адекватной оценки изменений в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите, путем интегрирования результатов исследований гастроэнтерологов и морфологов в 2008 г., в клиническую практику введена оперативная система оценки гастрита по OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). Согласно данной системе, исследования желудочных биоптатов проводили не менее чем из пяти участков слизистой оболочки желудка, с определением стадии гастрита – от 0 до IV, и кишечной метаплазии по системе OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment – оперативная система оценки гастрита, основанная на кишечной метаплазии) (табл. 2).

Анализ полученных данных показал, что при хроническом неатрофическом гастрите по системе OLGA и OLGIM соответственно в 1,2 % и 9,5 % случаев имела место I-степень морфологических изменений. В отличие от хронического неатрофического гастрита, при хроническом атрофическом гастрите нулевая степень морфологических изменений по OLGA наблюдали в 28,6 % случаев, I степень – в 40,8 %, II степень - в 14,3 % и III-степень - в 6,1 %. В изучении морфологических изменений у больных с хроническим атрофическим гастритом по системе OLGIM выявили изменения в основном на I, II и III стадиях, 6,1 %, 10,2 % и 16,3 %



Всего n=232	19	27.2	35	15.1	24	10.3	17	7.3	41	17,6	25	10,8	26	11.2	13	5,6	РЖ n=26	1	3.8	3	11.5	7	26.9	5	19.2	-	4	15,4	9	34.6	8	30,7
----------------	----	------	----	------	----	------	----	-----	----	------	----	------	----	------	----	-----	------------	---	-----	---	------	---	------	---	------	---	---	------	---	------	---	------

Примечание: n – количество пациентов, ХНАГ - хронический неатрофический гастрит, ХАГ - хронический атрофический гастрит, ЯБЖ - язвенная болезнь желудка, РЖ – рак желудка, МАЛТ-лимфома - мукозо-ассоциированная лимфоидная опухоль желудка.

в 9,7 % случаев, а I степень - в 25,8 %, II и III степени морфологических изменений наблюдались одинаково - по 16,1 % на каждую. При язвенной болезни желудка определяли все стадии морфологических изменений, основанные на кишечной метаплазии, по системе OLGIM. Так I стадия - у 22,6 %, II стадия - у 29,0 %, III стадия – у 16,1 % и IV стадия – у 9,7 % больных, при этом на IV стадии процесс морфологических изменений считается необратимым нарушением в клетках с проявлением атипичности. При наличии опухолевых процессов в слизистой оболочке желудка отмечали выраженную атрофию и кишечную метаплазию. По системе OLGA у больных с МАЛТ-лимфомой нулевую степень наблюдали у 2,4 % больных, I, II и III степени – у 4,8%, 14,2 %, 9,5 % соответственно. Кишечную метаплазию на I-IV стадиях по системе OLGIM показали различные морфологические изменения: на I стадии - у 5,4 %, на II стадии – у 16,7 %, на III стадии – у 9,5 % и на IV стадии - у 4,8 % больных. Тенденция к выраженным изменениям в слизистой оболочке желудка сохранилась и при раке желудка. По системе OLGA у больных с раком желудка нулевую степень наблюдали в 3,8 % случаев, I степень – в 11,5 %, II степень – в 26,9 %, III степень – в 19,2 %. По системе OLGIM у больных с раком желудка в основном наблюдали II, III и IV стадии кишечной метаплазии: II стадия – в 15,4 %, III стадия – в 34,6 % и IV стадия – в 30,7 % случаев. В целом, при раке желудка умеренная и выраженная атрофии имели место в 46,1 % случаев

исследований больных, кишечная метаплазия III и IV стадий - в 65,3 % случаев.

### **Выводы.**

1. Таким образом, анализ морфологических исследований, включающий качественный и количественный показатели *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, характеризуется переменными изменениями в слизистой оболочке желудка.
2. Во всех исследуемых нозологических группах морфологические изменения по системе OLGA были в нулевой или I степени. Эти же морфологические изменения при анализе по системе OLGIM показали иную картину.
3. Полученные результаты свидетельствуют о выраженности воспалительно-метапластических изменений в слизистой оболочке желудка в зависимости от нозологических форм *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка.

### **Литература.**

1. Косталанова Ю.В., Королева И.А., Давыдкин И.Л. и др. MALT-лимфома желудка: современное состояние проблемы // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. - 2013. - (4). - С. 26–29.
2. Маллаев М. М. Современные аспекты в диагностике и выбора тактики лечения при MALT-лимфоме. Дис. ... канд. мед. наук. – Т., 2019. - С. 124.
3. Мозговой С.И., Костенко М.Б., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Аутоиммунный гастрит в фокусе клинициста и морфолога // Фарматека. - 2019. - Т. 26. - № 2. - С. 121-129.
4. Amieva M., Peek R.M. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer //Gastroenterology. – 2016. – V.150. – №. 1. – P. 64–78.
5. Camargo, M. C., Garcia, A., Riquelme, A., Otero, W., Camargo, C. A., Hernandez-Garcia, T., et al. (2014). The problem of *Helicobacter*

- pylori resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am. J. Gastroenterol.* 109, 485–495. doi: 10.1038/ajg.2014.24.
6. Fallone, C. A., Chiba, N., van Zanten, S. V., Fischbach, L., Gisbert, J. P., Hunt, R. H., et al. (2016). The toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 151, 51-69. e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
7. Ferreira R.M., Pereira-Marques J., Pinto-Ribeiro I. et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota // *Gut*. 2018. Vol. 67. № 2. P. 226–236.
8. Ismailova J.A., Yusupbekov A.A. Modern aspects to the problem of the prevalence of *Helicobacter pylori* associated stomach diseases in Uzbekistan // *Journal of Healthcare in Developing Countries (JHCDC)*. Selangor. –2021. – №1(2). – C. 28–30.
9. Graham D.Y. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. №18. P. 5191–5204.
10. Kocazeybek, B., and Tokman, H. B. (2016). Prevalence of primary antimicrobial resistance of *H. pylori* in Turkey: a systematic review. *Helicobacter* 21, 251–260. doi: 10.1111/hel.12272.
11. Wang, J., Xu, L., Shi, R., Huang, X., Li, S. W., Huang, Z., et al. (2011). Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 83, 253–260. doi: 10.1159/000280318
12. Wroblewski L.E., Peek R.M.Jr. *Helicobacter pylori*, cancer, and the gastric microbiota // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. Vol. 908. P. 393–408.
13. Yokota S., Konno M., Fujiwara S.I. et al. Intrafamilial, preferentially mother-to-child and intraspousal, *Helicobacter pylori* infection in Japan determined by multilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting // *Helicobacter*. 2015. Vol. 20. №5. P. 334–342.

14. Ismailova.J.A. Epidemiology of Helicobacter associated diseases of the gastrointestinal tract (GIT) in Uzbekistan. Local treatment protocols. // Clinical and experimental oncology -No2 (4), 2018, -P.74-77
15. Ismailova J., Yusupbekov A., Karimov M. Distribution of genotypes helicobacter pylori in Uzbekistan. / Medical Science “Colloquium-journal”34(15). 2018 P.22-24
16. M.M. Karimov, S.T. Rustamova, Zh.A . Ismailova, U.K . Abdullaeva, Z.Z . Saatov. Diagnostic efficacy of C14 breath test in Helicobacter pyloriosis // Cardiovascular therapy and prevention. 2019. Vol. 18, Issue S1, P. 85-86