066029

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Коваленко Олександра Миколаївна

УДК: 616.33-008.17-036.12-071-074:576.31:578.23

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ТА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО РЕФЛЮКС ГАСТРИТУ

14.01.36 – гастроентерологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дніпро – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України»

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор, **Степанов Юрій Миронович,** Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України», директор.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Осьодло Галина Василівна**, Українська військово-медична академія Міністерства Оборони України, начальник кафедри військової терапії, м. Київ;

доктор медичних наук, професор **Шипулін Вадим Петрович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, завідувач кафедри внутрішньої медицини 1, м. Київ.

Захист відбудеться «29» червня 2017 р. о 10-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 при ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України" та ДУ "Інститут гастроентерології НАМН України" за адресою: 49044, м. Дніпро, площа Соборна, 2а.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України" за адресою: 49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9.

Автореферат розісланий «29» травня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02
кандидат медичних наук, доцент І. Я. Будзак

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хронічний гастрит (ХГ) залишається надзвичайно поширеною патологією як гастроентерологічного, так і загальнотерапевтичного профілю, на яку в середньому страждає 20-30% дорослого населення в світі, хоча коливання розповсюдженості за різними даними складають від 2 до 90% у залежності від критеріїв діагнозу, віку хворих, соціальних факторів та ін. (Степанов Ю.М. 2013, Бабак О.Я. 2003, Ткач С.М., 2014) Через можливу трансформацію хронічного гастриту в рак шлунка, який займає перше місце серед онкологічних причин смерті, адекватна діагностика, відповідно, і лікування ХГ є вельми актуальними та забезпечують онкопрофілактику.

Сучасна Сіднейсько-Х'юстонська класифікація хронічних гастритів виділяє рефлюкс гастрит (РГ), тип С, що відноситься до особливих форм гастриту, на відміну від бактеріального, В, пов'язаного з Нр, та аутоімунного, тип А (Харченко Н.В., 2007, Яковенко Э.П., 2009, Циммерман Я.С., 2009, Фадеєнко Г.Д., 2015). В основі патогенезу РГ лежить тривалий закид дуоденального вмісту в антральний відділ шлунка (Шептулин А.А., 2007, Звягинцева Т.Д., 2012).

Доведений зв'язок дуодено-гастрального рефлюксу (ДГР) та функціонально-морфологічних перебудов слизивої оболонки шлунка (СОШ), що призводять до атрофії, метаплазії, дисплазії, на тлі яких формуються виразка або рак шлунка (Johannesson K.A., 2003, Vere C.C., 2005, Zhang Y., 2012, Matsuhisa T., 2013). Найбільш вивченим патогенним чинником ДГР є жовчні кислоти (ЖК), які чинять пошкоджуючі прямі на непрямі ефекти на СОШ (Madura J.A., 2003, Mukaisho K., 2015).

Ураховуючи високу частоту Нр-інфекції як причини гастриту, є важливим встановити взаємозв'язки таких патогенних факторів, як ДГР та Нр-інфекція. Ряд авторів вважають їх незалежними чинниками (Abe H., 2005; Ohira M., 2016), інші – посилюючими негативну дію один одного (Mukaisho K., 2015). Більш доведеним є вплив Нр при РГ післяопераційного генезу (Li XB, 2008, Abe H., 2005).

Ще одним чинником ураження СОШ є дія гастрину – гастроінтестинального гормону, який регулює секреторну та моторну функції шлунка, впливає на процеси проліферації. Гіпергастринемія пов'язана з гіперпроліферацією ECL-клітин та парієтальних клітин СОШ, крім того дискутується її участь у прогресуванні дисплазії та онкопроцесів шлунка. Ряд робіт пов'язують гіпергастринемію з ризиком розвитку раку шлунка (Schott M., 2007, Waldum H.L., 2015, Fossmark R., et al., 2015). Є думка, що ДГР може олужнювати антральний відділ шлунка, що викликає гіпергастринемію (Dockray G.J., 2004, Hunt R.H., et al., 2015), і таким чином, через взаємозв'язки з гастрином, впливати на канцерогенез. Водночас, вважають, що контамінація СОШ Нр-інфекцією також може підвищувати рівень гастрину крові (Waldum H.L., 2015, Saniee P., 2015).

Залишаються також невирішеними питання інтенсивності РГ у залежності від показників жовчних кислот, наявності Нр та гастрину (Wang X., 2013; Mukaisho K., 2014).

Крім основних складових, приділяють увагу також окремим хімічним складовим дуоденального вмісту, адже він може бути менш чи більш агресивним (Koek G.H., Tack J, 2005, Mukaisho K., 2015). Водночас, при ДГР може спостерігатися подовження часу знаходження їжі та дуоденального вмісту в шлунку, що стає передумовою більш тривалої дії і більшого всмоктування речовин з можливим патогенним впливом. У наш час в складі рослинної їжі та питної води надходить значна кількість нітросполук, які є можливими чинниками гастроканцерогенезу (Hord N.G., 2009, Xie L. et al., 2016). До основних екзо- та ендогенних нітросполук відносять нітрати, нітрити, нітрозосполуки та оксид азоту. Їх канцерогенність у відношенні до різних форм раку є не до кінця вивченою. Останнім часом накопичена інформація, що власне нітрати, незважаючи на розхожу думку про небезпеку, вочевидь, не є канцерогенами для раку шлунка (Xie L. et al., 2016, Song P., 2015). Вважають, що саме нітрити мають більш негативні наслідки щодо розвитку патологічних змін в організмі, ніж нітрати (Kodama K., Sumii K., Kawano M. Et al., 2003). Нітрити у свою чергу відновлюються до оксиду азоту, NO, який має різноплановий вплив на організм, як позитивного, так і негативного характеру (Gladwin M.T., 2009). Є окремі дані, що при збільшенні нітритів у їжі, в епітелії шлунка накопичується оксид азоту, знижується антиксидантний захист СОШ, що може призводити до ураження, і таким чином бути одним із чинників гастроканцерогенезу (Asanuma K. et al., 2005, Ara N. Et al. 2008).

Отже, залишаються остаточно не з'ясованими взаємовідносини між інтенсивністю ДГР, рівнем жовних кислот, гастрину та наявністю Нр у шлунку хворих з ДГР та їх вплив на морфологічні зміни у СОШ. Залишається невивченою роль нітросполук у розвитку перебудовних процесів при ХРГ, та їх залежність від інших патогенів гастродуоденальної зони. Саме тому існує необхідність проведення подальших досліджень для встановлення взаємозв'язку між жовчними кислотами, вмістом нітросполук, Нр-інфекцією, гіпергастринемією та макро- й мікрозмінами шлунку у хворих на хронічний рефлюкс гастрит.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи відділу захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» «Вивчити клінічні та морфо-функціональні особливості гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, поєднаної з дисфункцією жовчного міхура та сфінктеру Одді і розробити способи корекції виявлених порушень» (2013-2015 рр., № держреєстрації 0113U001051) та «Вивчити особливості функціонально-структурних змін слизової оболонки шлунка у хворих з передраковими станами та розробити критерії формування груп ризику і алгоритм лікувальних заходів» (2016-2018 рр., № держреєстрації 0115U007178).

Мета дослідження. Встановлення особливостей клініко-біохімічних та морфо-функціональних змін шлунку у хворих на хронічний рефлюкс гастрит шляхом вивчення їх взаємозв'язків із рівнем жовчних кислот, вмістом нітросполук, Нр-інфекцією, гіпергастринемією.

Завдання дослідження:

1. Охарактеризувати та проаналізувати клініко-ендоскопічну картину у хворих на ХРГ.

2. Оцінити характер дуоденогастрального рефлюксу у хворих на ХРГ шляхом визначення вмісту жовчних кислот у шлунковому соці, об'єму рефлюксату та проаналізувати дані pH-метрії шлунку.

3. Вивчити морфологічний стан слизової оболонки шлунку у хворих на ХРГ та виділити характерні запальні та передракові зміни.

4. Дослідити наявність Hp-інфекції та її вплив на біохімічні та морфологічні зміни в шлунку у хворих на хронічний РГ.

5. Виявити та проаналізувати закономірності зміни концентрації міжтравного гастрину у сироватці крові хворих на ХРГ в залежності від вивчених морфо-функціональних змін.

6. Визначити якісні та кількісні зміни вмісту нітратів та нітритів у шлунковому соці обстежених хворих та співставити результати з вивченими морфо-функціональними параметрами.

Об'єкт дослідження: хронічний рефлюкс гастрит.

Предмет дослідження: клінічні прояви, морфологічні зміни слизової оболонки шлунка, Hp-інфікованість, особливості біохімічних показників пацієнтів при хронічному рефлюкс гастриті.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні (ендоскопічний, ультрасонографічний, pH-метрія), морфологічні, лабораторні (швидкий уреазний тест, 13С-дихальний уреазний тест на визначення Hp (IRIS)), біохімічні (визначення сироваткового гастрину крові, жовчних кислот в шлунковому соці, нітратів та нітритів в шлунковому соці та біоптатах антрального відділу шлунка).

Наукова новизна одержаних результатів. Результати поглибленого вивчення клінічних проявів хронічного рефлюкс гастриту, даних ЕГДС та структурної будови слизової оболонки шлунка, визначення рівнів ендогенного гастрину та нітросполук у шлунковому вмісті дозволили визначити деякі механізми даних порушень і встановити взаємозв'язки між окремими їх показниками.

Вперше на основі проведеної комплексної ендоскопічної та біохімічної оцінки у хворих на ХРГ розраховано критерії об'єктивної градації інтенсивності рефлюксу на підставі вмісту жовчних кислот у шлунковому соці, згідно розробленої шкали: I ступінь – легкий (1,0-1,3 г/л); II ступінь – помірний (1,4-1,7 г/л); III ступінь – інтенсивний (1,8-2,0 г/л); IV ступінь – найінтенсивніший (більше 2,0 г/л).

Вперше встановлено, що у групі хворих з рефлюкс гастритом на тлі постхолецистектомічного синдрому, за наявності атрофії слизової оболонки шлунку, рівень жовчних кислот був значно більшим, ніж без атрофії, 1,27±0,12 г/л проти 0,92±0,08 г/л ($p<0,05$), а показники нітросполук у 2 рази вищі за аналогічні показники у хворих без атрофії ($p<0,05$).

Вперше визначено, що наявність хронічного рефлюкс гастриту пов'язаний

із підвищенням рівня нітратів та нитритів у шлунковому соці. Підвищення нітросполук корелює з гіпергастринемією (r=+0,747 для нітратів, r=+0,650 для нітритів, p<0,001), зі збільшенням жовчних кислот у шлунковому соці (відповідно, r=+0,673, +0,699, p<0,001), з залуженням шлунка (відповідно, r=+0,418, r=+0,424, p<0,001).

Доповнено наукові дані, щодо характерних клінічних та ендоскопічних ознак ДГР в обстежених хворих. На підставі вивчення морфологічних змін в обстеженої категорії хворих, показано, що крім запальних змін, найбільш характерними були явища атрофії – частота склала 73,3%, тоді як частота кишкової метаплазії та дисплазії склали, відповідно, 26,7% та 15,0%.

Вперше у хворих на ХРГ показано доцільність використання інтегрального показника «кишкова метаплазія + дисплазія» який є важливим критерієм оцінки важкості передракових змін, що достовірно пов'язаний з гіперплазією шлункових залоз, Нр, підвищенням рівня нітритів у шлунковому соці (p<0,05) та рівня сироваткового гастрину (p<0,05). Підставою для ретельного морфологічного дослідження є наявність загострення хронічного гастриту, а також супутні діагнози виразкової хвороби шлунка (p<0,001), постхолецистектомічного синдрому (p<0,05) у зв'язку з більшою частотою виявлення диспластичних змін серед даної категорії хворих.

Практичне значення одержаних результатів.

В роботі обгрунтована необхідність використання запропонованого комплексу ендоскопічних, біохімічних, морфологічних методів дослідження в діагностиці хворих на хронічний РГ з ймовірним розвитком передракових змін СОШ.

Оскільки ендоскопічна класифікація ДГР не завжди відповідає потребам клінічної практики, зокрема, категорія третього ступеня вираженості є надто суб'єктивною і широкою, автором була запропонована об'єктивна шкала вираженості ДГР за вмістом жовчних кислот у шлунковому соці.

При обстеженні хворих з хронічним рефлюкс гастритом та високими ступенями вираженості ДГР запропоновано проводити вимірювання рівню сироваткового гастрину та комплексне діагностичне дослідження шлункового соку (отриманого при проведенні ендоскопії), з оцінкою впливу таких чинників, як співвідношення нітратів/нітритів. Підвищення рівню нітритів у шлунковому соці є підставою для проведення активної роботи з виявлення джерел нітритів та зменшення їх надходження до шлунка, а також лікування Нр-інфекції та ДГР, що посилюють їх дію.

На підставі порівняння результатів ендоскопічного, морфологічного та біохімічного досліджень у хворих на ХРГ розроблено новий спосіб «Спосіб діагностики рефлюкс гастриту за інтенсивністю ступеня дуоденогастрального рефлюксу (Деклараційний патент України № 104066 від 12.01.2016).

Особистий внесок дисертанта.

Подані в роботі наукові матеріали є вкладом автора в розробку вибраної теми. Здобувачка особисто проводила набір тематичних хворих на РГ в умовах гастроентерологічного відділення Одеської залізничної клінічної лікарні. Впроваджувала сучасні методи дослідження. Забезпечувала достатнє

обстеження хворих, в тому числі опитування, огляд, брала безпосередню участь в лабораторно – інструментальній діагностиці (власно здійснювала забір крові для проведення аналізу рівня гастрина, шлункового соку для дослідження рівня жовчних кислот, проводила досліджуваним хворим внутрішньошлункову pH – метрію, а також дихальний уреазний тест), лікуванні хворих, забезпечувала науковий аналіз результатів дослідження та обгрунтування висновків.

Особисто проводила статистичну обробку матеріалу, впровадження практичних рекомендацій в лікувальний і учбовий процеси. Сформулювала всі положення, висновки і практичні рекомендації даної роботи.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційного дослідження з позитивним діагностичним ефектом впроваджені в практичну роботу ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ); КЗ «Херсонська міська клінічна лікарня ім. Є.Є. Карабелеша»; Одеську клінічну лікарню на залізничному транспорті філії «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця»; медичний центр «Медікап», м.Одеса; медичний центр «Медіма», м.Київ; КУ «Одеська клінічна лікарня»; центр реконструктивної та відновної медицини Одеського Національного медичного університету; Закарпатську обласну клінічну лікарню ім.Андрія Новака; КЗ «Ужгородська районна лікарня»; КЗ «Хустська районна лікарня»; КЗ «Перечинська центральна районна лікарня»; КУ «Мукачівська центральна районна лікарня»; КУ «Запорізька міська багатопрофільна клінічна лікарня №9»; Лікувально-діагностичний центр ТОВ «Свята Катерина», м.Одеса; КЗ «Дніпропетровська міська студентська поліклініка» Дніпропетровської обласної ради; ДУ «Територіальне медичне об'єднання Закарпатської області».

Нові теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрі терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпропетровської ДЗ «ДМА», кафедрі внутрішньої медицини 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кафедрі військової терапії Української військово-медичної академії МО України.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження доповідались на науково-практичній конференції з міжнародною участю 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists (Харків, Україна, 14-15 травня 2015); щорічній конференції «XIV чтения им. В.В. Подвысоцкого» (Одесса, Украина, 27-28 травня 2015); щорічній конференції «XV чтения им. В.В. Подвысоцкого» (Одесса, Украина, 26-27 травня 2016); щорічній науково-практичній конференції з міжнародною участю «VIII Український гастроентерологічний тиждень», (м.Дніпро, 24-25 вересня 2015); міжнародному конгресі «Медицина транспорта - 2015», (Одесса, Украина, 15-17 вересня 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «IV наукова сесія «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», (м.Дніпро, 16-17 червня 2016).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових робіт: з них 6 статей у виданнях, рекомендованих Атестаційною комісією МОН України, 4 тези у збірниках наукових праць, матеріалів і тез конгресів, з'їздів.

конференцій, отримано 1 Деклараційний патент України на корисну модель.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація викладена на 159 сторінках та складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріали і методи дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел (258 джерел, в т. ч. 91 - кирилицею і 167 джерел латиною). Робота ілюстрована 34 таблицями та 24 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. В основу даного дослідження, що проводилося на базі ДЗ "Дорожня лікарня" ДП "Одеська Залізниця" протягом 2013-2016 років, покладено ретельний аналіз результатів обстеження 140 осіб, з яких 120 – хворі на хронічний рефлюкс гастрит та 20 осіб – умовно здорові. Розподіл за статтю показав, що з 120 хворих, які знаходились під нашим спостереженням, було 92 (76,7%) жінок і 28 (23,3%) чоловіків. Середній вік хворих склав 49,4±1,8 років, в межах від 19 до 79 років. Більшість обстежених хворих склали пацієнти віком від 50 до 59 років – 44 хворих, що в два рази більше, ніж в інших вікових групах, усього 36,7 %. Разом з тим, група хворих віком від 40 до 49 років – 26 осіб – також була представлена суттєво і склала 21,6 %, та віком від 19 до 29 років – 18 хворих – 15,0%. Серед всіх обстежених переважали жінки, які за кількістю перевищували кількість пацієнтів-чоловіків, у приблизному співвідношенні 3:1.

Показники умовної норми було встановлено на підставі ендоскопічного обстеження 20 практично здорових людей, які склали контрольну групу. Ця група складалася із осіб обох статей середнім віком 37,8±1,9 років, в межах від 19 до 59 років, в яких після проведеного обстеження були виключені захворювання з боку органів шлунково-кишкового тракту.

Першим критерієм відбору до групи порівняння була відсутність скарг при опитуванні. При подальшому огляді не було виявлено змін з боку травної системи. Показники лабораторних і інструментальних методів дослідження були в межах фізіологічних норм. Група порівняння включала 16 жінок та 4 чоловіків, тобто зі співвідношенням, близьким до основної досліджуваної групи (4:1).

Дослідження хворих проводилось комплексно, з використанням сучасних методів діагностики та лікування. Для оцінки клінічної картини хворих на РГ проведені ретельний опит та фізикальний огляд хворих, зібрані анамнези хвороби та життя. Усім хворим проведені загально-клінічні лабораторні дослідження – загальний аналіз крові, сечі, копрограма, біохімічний аналіз крові за стандартним обсягом (загальний білок, рівні білірубіну, глюкози, амілази, АЛТ, АСТ).

Ендоскопічне дослідження шлунка і ДПК проводилось гастрофіброскопом ХР-20 фірми «Olympus» (Японія) з врахуванням показань та протипоказань.

Під час ЕГДС у всіх хворих проводився забір шлункового соку, прицільна біопсія із слизової оболонки середньої третини передньої стінки тіла

та антрального відділу шлунку для подальшого проведення цитологічного та морфологічного дослідження.

Оцінка кислотоутворюючої та нейтралізуючої функцій шлунка виконувалась за методикою внутрішньошлункової топографічної pH метрії. Відбір pH проводився зондами на мікроелектронних pH-метрах. Калібрування електродів здійснювали в буферних розчинах при pH 1.0, 1.68, 4.01, 6,86 од. Оцінку кислотонейтралізуючої функції здійснювали по зіставленню показників pH фундального та антрального відділів шлунка. При цьому виділяли компенсоване, субкомпенсоване і декомпенсоване кислотоутворення.

Кількісну оцінку ступеня ДГР проводили методом Рейнгольда-Вільсона за вмістом жовчних кислот у шлунковому соці. В основі цього метода лежить принцип взаємодії жовчних кислот і холестерина з хлорним залізом у суміші оцтової і концентрованої сірчаної кислот, при яких утворюються продукти, які мають максимум поглинання при різних довжинах хвиль.

Розрахунок вмісту жовчних кислот проводили за формулами:

С жк (г/л) = К2 х Е 365 х Р,

де Е 365 – величини екстинкції дослідної проби при довжині хвилі 365 нм; Р – розведення жовчі; К1 і К2 – коефіцієнти перерахунку, які визначаються відношенням концентрації жовчних кислот до величин їх оптичних щільностей.

В сироватці крові визначали рівень гастрину, як активатора клітинної проліферації в антральному відділі шлунку та регулятора кислотопродукції фундального відділу шлунку, методом конкурентного зв'язування. Принцип тесту базується на технології, при якій присутній в зразку гастрин конкурує з фіксованою кількістю гастрину, міченого лужною фосфатазою, за кроликове поліклональне антитіло.

Для всіх хворих виготовлялись мазки-відбитки, пофарбовані за методом Романовського-Гімзи, для бактеріоскопічного дослідження на наявність хелікобактерної інфекції; при наявності визначали ступінь вираженості хелікобактерного обсіменіння СОШ.

У комплекс виявлення Нр додатково було також включено проведення 13С-дихального уреазного тесту (IRIS) для оцінки загальної уреазної активності. В основі принципа роботи тесту лежить здатність уреази розщеплювати в шлунку 13С-мічену сечовину з утворенням аміаку та вуглекислого газу, в якому вуглець представлений ізотопом 13С. Аналіз приросту концентрації 13С у видихнутому повітрі проводився з використанням інфрачервоного аналізатора IRIS.

Всім хворим також проводився швидкий уреазний тест на визначення Нр. В основі принципа роботи тесту лежить здатність уреази розщеплювати сечовину на аміак та вуглекислий газ.

Для морфологічних досліджень біоптати СОШ фіксували в 10,0 % розчині нейтрального забуференого формаліну, зневоднювали в спиртах висхідної концентрації і заливали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином, альциановим синім (метод виявлення

кишкової метаплазії), ставили PAS-реакцію, проводили морфометричні дослідження з кореляційним аналізом отриманих даних.

При дослідженні шлункового соку вивчали також вміст в них нітратів та нітритів, як основних патогенетичних факторів гастроканцерогенезу. Дослідження проводили на основі ферментного перетворення нітрату в нітрит через нітратредуктазу, з подальшим калориметричним дослідженням нітриту – кольороутворюючої речовини реакції Гриса, яка базується на двокроковій реакції діазотизації.

Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику: порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (критерію t Стьюдента) за нормального розподілу цих ознак, що виражені в інтервальній шкалі, результат записувався як M±м. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілення перевіряли за допомогою методу Шапіто-Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Мана-Уїтні). Кореляційний аналіз виконували за Пірсоном (для значень, що виражені в інтервальній шкалі). Відмінності, отримані за методом парних порівнянь, вважали вірогідними при $P<0,05$. Всі вихідні результати, які було отримано при виконанні роботи, для оптимізації математичної обробки вводили у бази даних, що побудовані за допомогою електронних таблиць *Microsoft Excel 2010*. Статистичну обробку результатів здійснювали методами варіаційної статистики, реалізованими програмою AtteStat для Microsoft Windows, версії 13.1.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати клінічного та ендоскопічного досліджень хворих на ХРГ відповідали поставленим задачам. Результати опитування показали, що больовий синдром різного характеру, переважно з епігастральною локалізацією, був характерний для більшості хворих (88,3%). Полегшення больового синдрому після прийому їжі спостерігалось у 32 хворих (30,2%), самостійно він зникав у 20 хворих (18,9%) та потребував прийому ліків у 54 хворих (50,9%). Безбольова форма РГ спостерігалася у 14 хворих (11,7%), причому більшість з них відносилася до групи розвитку РГ з неясною етіологією ($p>0,05$), що може стати причиною більш пізнього виявлення ХРГ в цій групі.

Крім больового синдрому, в обстежених хворих також оцінювалися різноманітні диспепсичні прояви: відрижка гірким (43,3%), почуття гіркоти в роті (31,6%), блювота жовчю (35,0%). Частина опитаних (48,3%) відмічали стійку печію, нудоту після прийому їжі або не пов'язану з ним спостерігали у 56,7% хворих. Зниження апетиту відчували 24 хворих (20,0%). Порушення харчування зі зниженням маси тіла відмічали 22 хворих (18,3%). Підвищена маса тіла була у 20 хворих (16,7%), з них 16 жінок та 4 чоловіки.

У результаті детального аналізу клінічної симптоматики було встановлено, що для пацієнтів з ХРГ характерні різноманітні додаткові скарги, що пояснювалось не тільки основним діагнозом, але й супутньою патологією, насамперед психоформними розладами.

Ретельне ендоскопічне дослідження на етапі візуальної оцінки СОШ та ДПК дозволило виявити набряк та гіперемію слизової (96,7%), з локалізацією переважно в антрумі (61,2%). Атрофічні процеси у шлунку були виявлені у 32,5% хворих, ерозії шлунка – у 7,5% хворих, додаткові ознаки езофагіту – у 25,8% хворих. В усіх дослідних групах більш, ніж у половини хворих, спостерігались явища гіпоацидності у шлунку, які були найбільш виражені в групі ПХЕС. Гіперацидність була найбільш вираженою в групі хворих на РГ при ВХШ – 33,3% хворих.

Блідість та витонченість СОШ, що свідчать про виражені атрофічні процеси у шлунку, було виявлено у 39 (32,5%) хворих. Ерозії шлунка визначались у 9 (7,5%) хворих. Додаткові ознаки езофагіту: набряк та гіперемія слизової оболонки стравоходу, які можуть свідчити про гастро-езофагеальний рефлюкс (ГЕР), було виявлено у 31 (25,8%) хворого (рис.1).

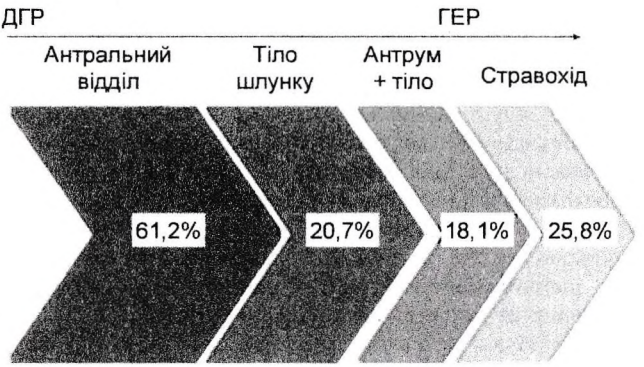

Рисунок 1. Залучення СО травного тракту у процес рефлюкс-залежного запалення, що відбувається у висхідному напрямку – від антрального відділу до стравоходу.

Під час ендоскопічного дослідження проводився забір біоптатів для проведення швидкого уреазного тесту, за результатами якого наявність Нр-інфекції спостерігалась у 56,7 % хворих. Частота виявлення Нр за результатами цитологічного дослідження мазків-відбитків була вищою, ніж за результатами швидкого уреазного тесту, та склала 68,3%. За результатами 13С-дихального уреазного тесту на визначення Нр (IRIS) позитивні результати спостерігались у 73,7 %, при цьому середня концентрація 13СО2 склала 37,8%, що свідчить про високий ступінь обсіменіння СОШ у досліджених хворих.

Оцінка ступеня ДГР базувалася на визначенні кількісного вмісту жовчних кислот у шлунковому соці. Для проведення подальших досліджень всі хворі були розподілені нами на 4 групи, залежно від ступенів ДГР: I група склала 54 (45,0%) хворих, з рівнем жовчних кислот в середньому 1,096±0,02 г/л, II група –

26 (21,7%) хворих, в середньому 1,53±0,04 г/л, III група – 6 (5,0%) хворих – 1,90±0,07 г/л, та IV група – 8 (6,7%) хворих – 2,15±0,00 г/л.

Розподіл хворих на групи для подальшого дослідження, за інтенсивністю ДГР, з урахуванням вмісту жовчних кислот

Група	Ступінь інтенсивності ДГР	Вміст жовчних кислот в шлунковому вмісті (г/л)
I	Легкий	1,0 - 1,3
II	Помірний	1,4 - 1,7
III	Інтенсивний	1,8 - 2,0
IV	Найінтенсивніший	Більше 2,0

У зв'язку з тим, що загального клінічного та ендоскопічного дослідження недостатньо для повної характеристики ХРГ, ретельне вивчення всіх змін на тканинному рівні представляється можливим лише при морфологічному дослідженні.

Для адекватної характеристики ХРГ та оцінки морфологічного стану СОШ в обстежених хворих проведено дослідження біоптатів тіла та антрального відділу шлунка. Виявилось, що морфологічну основу гастриту при ХРГ в 100,0 % випадків складала запальна лімфо-плазмоцитарна інфільтрація, яка носила переважно дифузний характер.

У більшості хворих на хронічний РГ з неясною етіологією ДГР та на фоні виразкової хвороби шлунка спостерігався пангастрит з ураженням як тіла, так і антрума (відповідно 41,2% та 44,4%). Натомість у хворих на хронічний РГ, поєднаний з постхолецистектомічним синдромом, частіше переважало ізольоване запалення антрального відділу шлунка (48,0%).

Ознаки гострого запалення у вигляді набряку та порушення мікроциркуляції, спостерігали у 36,2% та 35,1%, відповідно. Фовеолярна гіперплазія, що відображає процеси регенерації, характерні для рефлюкс гастриту, відмічена у 30,9% в антральному відділі, та в 25,7% випадків у фундальному відділі.

Атрофія СОШ, як зменшення площі або повне зникнення залозистих одиниць за умов заміщення розширеною (фіброзованою) власною пластинкою, яке призводило до зменшення залозистої маси, але не мало на увазі будь-яких змін нативного клітинного фенотипу, спостерігали у 88 із 120 хворих. Загальна частота атрофії склала, таким чином, 73,3%. Водночас, більш глибокі ураження СОШ, поєднання атрофії з «перебудовою» залоз та атрофічно-гіперпластичний гастрит, відмічено майже у половини – 56 хворих.

Морфологічне дослідження дозволило виділити заміщення нативних залоз шлунку за рахунок повної (тонкокишкової, тип I) кишкової метаплазії (КМ) з добре визначеними келихоподібними клітинами та щітковою облямівкою та неповної (товстокишкової, КМ тип II), яка характеризувалась накопиченням крапель інтрацитоплазматичного муцину різних розмірів і відсутністю визначеної щіткової облямівки. При цьому, частіше за все

гіперплазія залоз супроводжувала КМ II типу ($p<0,05$), а при атрофічному гастриті з «перебудовою» епітелію достовірно частіше ($p<0,001$) спостерігалась КМ I.

Із збільшенням віку хворих частота метапластичних змін різко підвищувалася: проведений аналіз показав, що у пацієнтів віком до 30 років КМ I та КМ II виявляється найрідше (6,25 %). У наступній віковій категорії (30–55 років) виявляється збільшення частоти КМ до 31,25 %, тоді як у віковій категорії більше 55 років КМ спостерігається найчастіше, досягаючи частоти 62,5%, що достовірно перевищує аналогічний показник у попередніх вікових категоріях ($p<0,05$). В 15,0 % випадків на тлі хронічного РГ відмічалася дисплазія шлункових залоз, яка при порівнянні із КМ характеризувалася, в першу чергу, гіперхромазією та відносним збільшенням ядер клітин, при частково збереженій залозистій будові (рис.2).

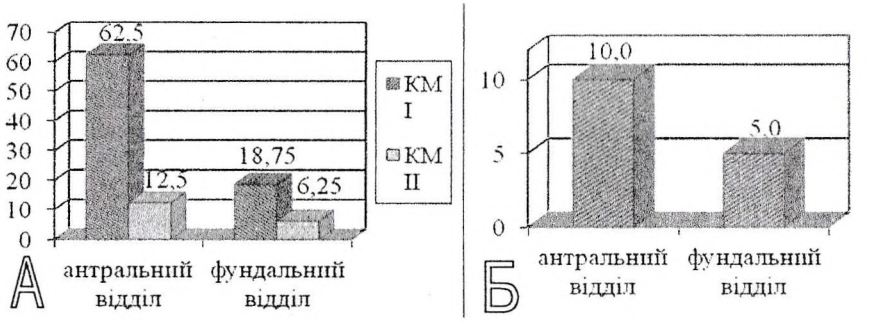

Рисунок 2. Частота (%) виявлення КМ (А) та дисплазії СОШ (Б) в різних відділах шлунка у хворих на ХРГ.

Серед хворих зі сполученням КМ та дисплазії СОШ, незалежно від ступеня важкості цих змін, переважали пацієнти Нр(+). При цьому, частота виявлення Нр у хворих зі сполученням КМ I-II типів та дисплазії знаходилась фактично на одному рівні (92,3-100%) і статистично вірогідно перевищувала аналогічний показник у хворих на атрофічний гастрит без «перебудови» епітелію ($p<0,05$), де ці зміни були відсутніми. Максимальних значень розглянутий показник досяг у групі хворих з КМ II типу та дисплазією, які всі без винятку (100 %) виявилися інфікованими Нр.

Важливо відмітити, що більшість хворих, у яких виявлена КМ, мали виражений ступінь обсіменіння Нр – 56,25%. При цьому серед хворих з КМ I цей показник склав 53,8%, а при КМ II – 66,7% ($p>0,05$).

Проведені розрахунки виявили, що концентрація жовчних кислот у шлунковому соці Нр(+) та Нр(-) хворих достовірно відрізнялась. Загалом у групі обстежених рівень жовчних кислот був підвищеним і склав у Нр(+) хворих 1,35±0,07 г/л, тоді як у Нр(-) – 0,93±0,05 г/л, в обох випадках достовірно відрізняючись від здорових (відповідно, $p<0,001$ та $p<0,05$). У всіх групах у

Hp(+) хворих концентрація жовчних кислот в шлунковому вмісті була достовірно вище, ніж у Hp(-) хворих.

Концентрація жовчних кислот у шлунковому вмісті обстежених хворих без урахування етіології ДГР, незважаючи на явну тенденцію, достовірно не відрізнялась між хворими з атрофією та без неї. Також не було достовірної різниці між рівнем жовчних кислот у групах хворих при неясній етіології рефлюксу та при ВХШ ($p>0,05$). Водночас, є важливим факт, що різниця була достовірною у хворих, де ДГР асоціювався з ПХЕС. Рівень жовчних кислот суттєво відрізнявся у хворих цієї групи з атрофією СОШ – 1,27±0,12 г/л та у хворих без атрофії – 0,92±0,08 г/л ($p<0,05$). Це вказує на самостійну роль ДГР як чинника перебудовних змін у хворих з ПХЕС, що співпадає з даними інших авторів (Репін М.В., 2015; Stefănescu G, 2009).

У більшості хворих на РГ (96,7%) спостерігали підвищення рівня гастрину. Так, у групі хворих на РГ з неясною етіологією рефлюксу в середньому спостерігалась гіпергастринемія на рівні 244,6±23,8 пг/мл. Вміст гастрину був підвищеним у всіх хворих 34 (100,0%) і коливався в межах від 125,2 пг/мл до 477 пг/мл. Дослідження хворих на РГ при ВХШ показало, що середній вміст гастрину сироватки крові зафіксований на рівні 225,9±20,9 пг/мл, що також говорить про гіперпродукцію останнього у порівнянні із контрольною групою ($p<0,001$).

Рівні гастрину значно відрізнялись у залежності від ступеня ДГР. Так, у хворих з 1-2 ст. ДГР вміст гастрину в середньому підвищувався до 240,23±13,32 пг/мл, тоді як у хворих з ДГР 3-4 ст. рівень гастрину підвищувався до 461,46±48,45 пг/мл, що у 1,92, тобто майже в 2 рази вище, ніж у хворих з 1-2 ст. ДГР. У хворих, інфікованих Hp, рівень гастрину був вищим (285,7±19,0 пг/мл) в 1,8 рази, ніж у хворих без встановленої Hp-інфекції (159,26±12,41 пг/мл; $p<0,05$). Рівень гастрину був вищим у групі з КМ/Д – 261,55±19,67 пг/мл, ніж без цих передракових змін 205,38±23,04 пг/мл ($p<0,05$).

Дослідження вмісту нітросполук у біоптатах хворих на ХРГ показало, що їх кількість склала 3,97±1,2 мкмоль/л, тоді як у здорових – 1,27±0,33 мкмоль/л ($p<0,05$). Втім, розрахунок становлення відносин не виявив впливу цього показника на розвиток морфологічних змін СОШ. Рівні нітросполук в біоптатах не відрізнялись у хворих з атрофією та без неї, а також при КМ та Д та без цих змін ($p>0,05$). При цьому у здорових співвідношення нітратів (0,97±0,21мкмоль/л) та нітритів (0,30±0,12 мкмоль/л) склало 3,2:1 з переважанням нітратів, тоді як у хворих це співвідношення склало 1:1,17 (рис.3).

Концентрація нітратів та нітритів при РГ знаходилась у хворих з 1 та 2 ступенями ДГР відповідно, на рівні– 6,81±0,64 мкмоль/л та 9,02±1,04 мкмоль/л, з переважанням нітритів. У хворих з 3 та 4 ступенями ДГР вміст нітратів був підвищений ще більше, до 21,81±4,39 мкмоль/л, тобто в 2,4 рази, а нітритів – до 21,95±4,69 мкмоль/л, в 3,2 рази більше, ніж у хворих з 1-2 ступенями ДГР ($p<0,01$), з співвідношенням нітратів до нітритів як 1:1. Це може вказувати на достовірно більшу затримку вивчених нітросполук у відповідь на більш інтенсивний ДГР.

Для оцінки значущості цього взаємозв'язку розрахований коефіцієнт кореляції між рівнями нітрозосполук та жовчних кислот. Коефіцієнт кореляції склав 0,673 для нітратів та 0,699 для нітритів ($p<0,001$), що вказує на сильний взаємозв'язок цих показників. Враховуючи те, що атрофічні процеси, які супроводжують РГ, є чинником перебудовних змін у СОШ, було вивчено рівень нітратів та нітритів у хворих на РГ різної етіології у залежності від наявності атрофії СОШ (рис.3). Спостерігалась достовірна відмінність між цими показниками у групі хворих з РГ на фоні ПХЕС. У хворих з атрофією СОШ показники нітрозосполук були у 2 рази вищі за показники у хворих без атрофії СОШ. Так, рівень нітратів у хворих на РГ з ПХЕС при наявності атрофії склав 10,75±2,21 мкмоль/л, тоді як без атрофії – 5,44±0,91 мкмоль/л ($p<0,05$). Рівень нітритів на фоні атрофії у цих хворих склав 8,23±1,67 мкмоль/л, тоді як без атрофії – 4,23±0,49 мкмоль/л ($p<0,05$).

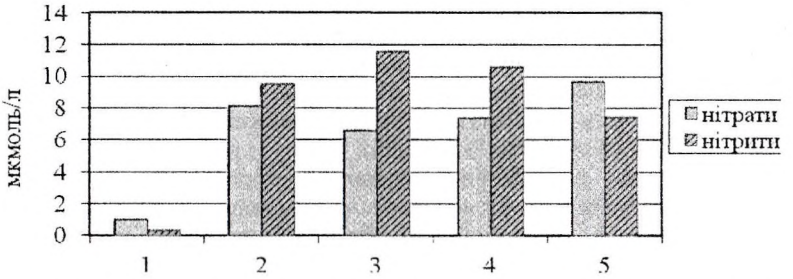

Рисунок 3. Аналіз вмісту нітратів та нітритів шлункового соку в дослідних групах та групі порівняння. 1 – умовно здорові (група порівняння); 2 – хронічний РГ загалом; 3 – хронічний РГ при неясній етіології рефлюксу; 4 – хронічний РГ при ВХШ та ДК; 5 – хронічний РГ при ПХЕС

Також вираженим був взаємозв'язок між рівнями нітратів, нітритів та гастрину: відповідно, 0,747 та 0,650 ($p<0,001$). Меншою, на рівні середньої тісноти зв'язку встановлена кореляція рівнів нітратів та нітритів з рівнем pH шлунка: відповідно, 0,418 та 0,424 ($p<0,001$). Всі встановлені значущі кореляції мали позитивну спрямованість, тобто підвищені рівні нітросполук відповідали й більшим рівням жовчних кислот, гастрину крові та pH шлунка.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі гастроентерології щодо визначення та покращення діагностики хронічного рефлюкс гастриту шляхом встановлення клініко-біохімічних та морфофункціональних особливостей шлунка та на підставі вивчення взаємозв'язків між основними діючими чинниками.

1. Типова клінічна картина хронічного гастриту пов'язана з больовим та диспепсичним синдромами, а типова ендоскопічна картина – з гіперемією й набряком слизової оболонки шлунку (96,7%), явищами атрофії (32,5%), до яких долучається забарвлення шлункового вмісту у жовтий колір, зяяння воротаря,

безпосередня візуалізація надходження дуоденального вмісту до шлунку.

2. При гістологічному дослідженні слизової оболонки шлунку хворих на хронічний рефлюкс гастрит атрофічні процеси спостерігаються у 73,3% випадків, в 26,7% до атрофії приєднується кишкова метаплазія, а в 15,0 % випадків – дисплазія шлункових залоз. Фовеолярна гіперплазія, що відображає процеси регенерації, характерні для рефлюкс гастриту, відмічається у 40 %, при цьому у 30,9% в антральному відділі, та в 25,7% випадків у фундальному відділі. Інтегральний показник «кишкова метаплазія + дисплазія» є важливим критерієм оцінки важкості передракових змін у хворих на хронічний рефлюкс гастрит, що достовірно пов'язаний з гіперплазією шлункових залоз, Нр, підвищенням рівня нітритів у шлунковому соці ($p<0,05$) та рівня сироваткового гастрину ($p<0,05$).

3. У хворих на хронічний рефлюкс гастрит за результатами швидкого уреазного тесту Нр-інфекція виявляється в 56,7% всіх випадків. За результатами морфологічного тесту частота виявлення Нр складає 68,3%, за результатами 13С-дихального уреазного тесту — 73,3%. Серед хворих з диспластичними змінами в слизовій оболонці шлунку хелікобактерна інфекція визначається у 100%, з них легкий ступінь обсіменіння лише у 11,1%, помірний – у 33,%, а виражений – у 55,6% ($p<0,05$).

4. У хворих на хронічний рефлюкс гастрит вміст жовчних кислот у шлунку перевищує їх вміст у здорових в 1,5 рази, відповідно склавши 1,22±0,05 г/л проти 0,80±0,04 г/л ($p<0,001$). У Нр(+) хворих вміст жовчних кислот у шлунку вище, ніж у Нр(-) та складає 1,35±0,07 г/л у порівнянні із 0,93±0,05 г/л ($p<0,05$). У групі хворих з рефлюкс гастритом на тлі постхолецистектомічного синдрому, за наявності атрофії слизової оболонки шлунку, рівень жовчних кислот був значно вищим, ніж без атрофії, 1,27±0,12 г/л проти 0,92±0,08 г/л ($p<0,05$).

5. У переважної більшості хворих на хронічний рефлюкс гастрит спостерігається підвищення вмісту міжтравного гастрину сироватки крові (350,85±30,89) у порівнянні із контролем (100,6±2,9; $p<0,001$). Підвищення рівня гастрину достовірно залежить від підвищення вмісту жовчних кислот у шлунку ($r=+0,838$, $p<0,001$), Нр-інфекції ($r=+0,697$, $p<0,001$), залуження шлунку ($r=+0,468$, $p<0,001$) та наявності атрофії шлункових залоз ($p<0,001$).

6. Розвиток хронічного рефлюкс гастриту пов'язаний із підвищенням рівня нітратів та нитритів у шлунковому соці. У групі хворих з рефлюкс гастритом на тлі постхолецистектомічного синдрому, за наявності атрофії слизової оболонки шлунку, показники нітросполук у 2 рази вищі за аналогічні показники у хворих без атрофії ($p<0,05$), та різко збільшуються за наявності Нр-інфекції – майже в 3 рази перевищуючи рівні у Нр(-) хворих ($p<0,001$). Підвищення нітросполук корелює з гіпергастринемією ($r=+0,747$ для нітратів, $r=+0,650$ для нітритів, $p<0,001$), зі збільшенням жовчних кислот у шлунковому вмісту (відповідно, $r=+0,673$, $+0,699$, $p<0,001$), з залуженням шлунка (відповідно, $r=+0,418$, $r=+0,424$, $p<0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При веденні пацієнтів з хронічним рефлюкс гастритом рекомендовано враховувати не тільки особливості перебігу ДГР, а і наявність/вираженість Нр-інфекції, яка може значно підсилювати дію рефлюксату. Підставою для ретельного морфологічного дослідження є наявність загострення хронічного гастриту, а також супутні діагнози виразкової хвороби шлунка ($p<0,001$), постхолецистектомічного синдрому ($p<0,05$) у зв'язку з більшою частотою виявлення диспластичних змін серед даної категорії хворих.
2. При обстеженні хворих з хронічним рефлюкс гастритом, окрім візуальної ендоскопічної оцінки, доцільно використовувати об'єктивну градацію інтенсивності рефлюксу на підставі вмісту жовчних кислот у шлунковому вмісті, згідно розробленої шкали: I ступінь – легкий (1,0-1,3 г/л); II ступінь – помірний (1,4-1,7 г/л); III ступінь – інтенсивний (1,8-2,0 г/л); IV ступінь – найінтенсивніший (більше 2,0 г/л).
3. При обстеженні хворих з хронічним рефлюкс гастритом та високими ступенями вираженості ДГР рекомендується проводити вимірювання рівня сироваткового гастрину та комплексне діагностичне дослідження шлункового соку (отриманого при виконанні ендоскопії), з оцінкою впливу таких чинників, як співвідношення нітратів/нітритів. Підвищення рівня нітритів у шлунковому вмісті є підставою для проведення активної роботи з виявлення джерел нітритів та зменшення їх надходження до шлунка, а також лікування Нр-інфекції та ДГР, що посилюють їх дію.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Коваленко А.Н. Содержание метаболитов NO в желудочном соке больных хроническим рефлюкс гастритом / А.Н. Коваленко // Збірник наукових робіт «Гастроентерологія». – 2014. – №54 (4). – С.14-19.

2. Степанов Ю.М. Содержание сывороточного гастрина у пациентов с рефлюкс гастритом / Ю.М.Степанов, Л.Н.Мосийчук, А.Н. Коваленко// Збірник наукових робіт «Гастроентерологія». – 2014. – №52 (2). – С.32-36. *(дисертантом проведено підбір хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку)*

3. Коваленко А.Н. Дуоденогастральний рефлюкс та його взаємозв'язок з інфекцією Helicobacter pylori / А.Н. Коваленко, А.В.Саленко, Ю.С. Бреславець // Збірник наукових робіт «Гастроентерологія». – 2015. – №57 (3). – С.15-17. *(дисертантом проведено підбір хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку)*

4. Степанов Ю.М. Дуоденогастральний рефлюкс та його вплив на вираженість морфологічних змін слизової оболонки шлунка / Ю.М.Степанов, А.Н. Коваленко, А.В.Саленко // Медичні перспективи. – 2015. – №XX (3). – С.21-26. *(дисертантом проведено підбір хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку)*

5. Степанов Ю.М. Helicobacter pylori та морфофункціональна характеристика слизової оболонки шлунка у хворих на хронічний рефлюкс гастрит

/ Ю.М.Степанов, А.Н. Коваленко, Н.Ю.Ошмянська // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – №6 (92). – С.22-28. *(дисертантом проведено підбір хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку)*
6. Степанов Ю.М. Значення кишкової метаплазії та дисплазії у морфологічній діагностиці хворих на хронічний рефлюкс гастрит / Ю.М.Степанов, А.Н. Коваленко, Н.Ю.Ошмянська // Збірник наукових робіт «Гастроентерологія». – 2017. – №63 (1). – С.13-19. *(дисертантом проведено підбір хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку)*
7. Пат. № 104066 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики рефлюкс гастриту за інтенсивністю ступеня дуоденогастрального рефлюксу / Ю.М.Степанов, Л.М.Мосійчук, О.М.Коваленко, К.П.Парамонова, І.А.Клєніна – № u201506679; заявл. 12.01.2016; опубл. 12.01.2016, бюл. № 1. – 10 с.: іл. *(Здобувач проводив патентний пошук, набір матеріалу, гістологічне дослідження).*
8. Kovalenko A.N. Clinical and morphological characteristics of chronic gastritis in the patients of different age groups with H.Pilori infection / A.N. Kovalenko // Abstract book of the 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists. (Kharkiv, Ukraine, 14-15 мая 2015). – 2015. – P. 81-83.
9. Коваленко А.Н. Желчные кислоты и гастропатология / А.Н. Коваленко // Бюллетень XV чтений им.В.В.Подвысоцкого (Одесса, Украина, 26-27 мая 2016). – 2016. – С.9-10.
10. Степанов Ю.М. Содержание сывороточного гастрина у пациентов с рефлюкс гастритом в зависимости от уровня желчных кислот / Ю.М.Степанов, А.Н. Коваленко // Бюллетень XV чтений им.В.В.Подвысоцкого (Одесса, Украина, 27-28 мая 2015). – 2015. – С.175-176. *(дисертантом проведено підбір хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка тез до публікації)*
11. Степанов Ю.М. Содержание сывороточного гастрина у пациентов с рефлюкс гастритом в зависимости от НР-инфицирования / Ю.М.Степанов, А.Н. Коваленко // Материалы III международного конгресса «Медицина транспорта - 2015», (Одесса, Украина, 15-17 сентября 2015). – 2015. – С.189-190. *(дисертантом проведено підбір хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка тез до публікації)*

АНОТАЦІЯ

Коваленко О.М. Клініко-біохімічні та морфо-функціональні особливості хронічного рефлюкс гастриту. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.36 – гастроентерологія. – ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, 2017.

Дисертація присвячена вивченню клінічних проявів та покращенню діагностики хронічного рефлюкс гастриту шляхом встановлення клініко-біохімічних та морфо-функціональних особливостей шлунка, та на підставі вивчення взаємозв'язків між основними діючими чинниками.

Було встановлено, що розвиток хронічного рефлюкс гастриту пов'язаний із наявністю Нр-інфекції, підвищенням рівня нітросполук у шлунковому соці та рівня сироваткового гастрину; на гістологічному дослідженні проаналізовано частоту та вираженість атрофічних, гіперпластичних та передракових змін слизової оболонки шлунка; запропонована об'єктивна шкала вираженості дуодено-гастрального рефлюксу за вмістом жовчних кислот у шлунковому соці.

Ключові слова: хронічний рефлюкс гастрит, дуодено-гастральний рефлюкс, жовчні кислоти, нітрити, нітрати, міжтравний гастрин, кишкова метаплазія, дисплазія шлункового епітелію.

АННОТАЦИЯ

Коваленко А.Н. Клинико-биохимические и морфо-функциональные особенности хронического рефлюкс гастрита. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.36 - гастроэнтерология. - ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днипро, 2017.

Дисертация посвящена изучению клинических проявлений и улучшению диагностики хронического рефлюкс гастрита путем установления клинико-биохимических и морфо-функциональных особенностей желудка, и на основании изучения взаимосвязей между основными действующими факторами.

Было установлено, что развитие хронического рефлюкс гастрита связано с наличием Нр-инфекции, повышением уровня нитросоединений в желудочном соке и уровня сывороточного гастрина; при гистологическом исследовании проанализована частота и выраженность атрофических, гиперпластических и предраковых изменений слизистой оболочки желудка; предложена объективная шкала выраженности дуодено-гастрального рефлюкса по содержаний желчных кислот в желудочном соке.

Ключевые слова: хронический рефлюкс гастрит, дуодено-гастральный рефлюкс, желчные кислоты, нитриты, нитраты, гастрин, кишечная метаплазия, дисплазия желудочного эпителия.

SUMMARY

Kovalenko O.M. Clinical, biochemical and morpho-functional features of chronic reflux gastritis. - As a manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.36 - gastroenterology. - SI "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, 2017.

Based on the results of the analysis undertaken in 140 cases, of whom 120 were patients with chronic reflux gastritis and 20 were conditionally healthy individuals, clinical clinical manifestations and recommendations for optimizing the diagnosis of chronic reflux gastritis were studied using general clinical, instrumental,

morphological, laboratory, biochemical and statistical methods by revealing and analyzing the clinical, biochemical and morphofunctional features of the stomach, as well as studying the interrelationships between the main acting factors.

It was found that the typical clinical picture of chronic gastritis is associated with pain and dyspeptic syndrome, and a typical endoscopic picture is associated with hyperemia and edema of the gastric mucosa (96.7%), atrophy (32.5%), which was associated with the coloration of gastric contents into yellow color, gaping of the gatekeeper, direct visualization of duodenal contents in a stomach. At histological examination of the gastric mucosa of patients with chronic reflux-gastritis, atrophic processes were observed in 73.3% of cases, in 26.7% intestinal metaplasia were accompanied with atrophy, and in 15.0% of cases – with dysplasia of the gastric glands. Foveolar hyperplasia, which reflects the regeneration processes characteristic for reflux gastritis, was observed in 40%, with 30.9% in the antrum, and in 25.7% of cases in the fundus.

In patients with chronic reflux gastritis, according to the results of a rapid urease test, Hp infection was detected in 56.7% of cases. According to the results of the morphological test, the rate of Hp was 68.3%, according to the results of the 13C-respiratory urease test - 73.3%. Among patients with dysplastic changes in the gastric mucosa, Helicobacter pylori infection was detected in 100% of cases, of which light degree of contamination were observed only in 11.1%, moderate degree of contamination in 33%, and pronounced degree of contamination in 55.6% ($p < 0.05$) . The integral index "intestinal metaplasia + dysplasia" is an important criterion for assessing the severity of precancerous changes in patients with chronic reflux gastritis, which is reliably associated with hyperplasia of the gastric glands, Hp, an increase in the level of nitrites in gastric juice ($p < 0.05$) and serum gastrin ($P < 0.05$). The basis for a thorough morphological study is the presence of chronic gastritis exacerbation, as well as concomitant diagnoses of gastric ulcer ($p < 0.001$), postcholecystectomy syndrome ($p < 0.05$), due to a higher incidence of dysplastic changes among this category of patients.

In patients with chronic gastrointestinal reflux, the content of bile acids in the stomach exceeds their content in healthy individuals by a 1.5, being 1.22 ± 0.05 g/L in comparison with 0.80 ± 0.04 g/L ($p < 0.001$). In Hp (+) patients, the content of bile acids in the stomach was higher than that of Hp (-) (1.35 ± 0.07 g / l compared to 0.93 ± 0.05 g / l). In the group of patients with reflux gastritis against the background of postcholecystectomy syndrome, in the presence of atrophy of the gastric mucosa, the level of bile acids was much higher than without atrophy, 1.27 ± 0.12 g / l compared to 0.92 ± 0.08 g / L ($p < 0.05$). In the vast majority of patients with chronic reflux-gastritis, an increase in serum gastrin content was observed in comparison with the controls ($p < 0.001$). The increase in the level of gastrin significantly depended on the increase in the content of bile acids in the stomach ($r = + 0.838$, $p < 0.001$), Hp infection ($r = + 0.697$, $p < 0.001$), alkalization of the stomach ($r = + 0.468$, $p < 0.001$) and presence of gastric atrophy ($p < 0.001$).

The development of chronic reflux gastritis was associated with an increase in the level of nitrates and nitrites in gastric juice. In the group of patients with reflux gastritis against the background of postcholecystectomy syndrome, in the presence of

the gastric mucosa atrophy, nitrocompounds were 2 times higher than in the patients without atrophy ($p < 0.05$), and increased gradually with Hp infection, being almost 3 times higher than in the Hp (-) patients ($p < 0.001$). An increase in the level of nitrocompounds correlated with hypergastrinemia ($r = +0.747$ for nitrates, $r = + 0.650$ for nitrites, $p < 0.001$), with an increase in the number of bile acids in gastric juice (respectively, $r = +0.673$, $+0.699$, $p < 0.001$) With alkalization of the stomach ($r = + 0.418$, $r = + 0.424$, $p < 0.001$).

Key words: chronic reflex gastritis, duodenogastric reflux, bile acids, nitrites, nitrates, serum gastrin, intestinal metaplasia, gastric dysplasia.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВХШ	– Виразкова хвороба шлунка
ГДЗ	– Гастродуоденальна зона
ГЕР	– Гастро-езофагеальний рефлюкс
ДГР	– Дуодено-гастральний рефлюкс
ДПК	– Дванадцятипала кишка
ЕГДС	– Езофагогастродуоденоскопия
Hp	– Helicobacter pylori
КМ	– Кишкова метаплазія
ПХЕС	– Постхолецистектомічний синдром
РГ	– Рефлюкс гастрит
СОШ	– Слизова оболонка шлунка
ХГ	– Хронічний гастрит
ХРГ	– Хронічний рефлюкс гастрит
ШКТ	– Шлунково-кишковий тракт

Підписано до друку 25.05.17. р. формат 60Х 90/16

Умовних друкар., арк., 0,9.Обл. - вид.,арк., 0,9. Друк ризографія.

Тираж 100 пр. Замовлення № 50

Надруковано ВТК «Друкар» ДЗ «ДМА МОЗУ»

м. Дніпро, пл. Соборна, 4