

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ТА ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕФЛЮКС-ГАСТРИТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИРАЖЕНОСТІ ДИСМОТИЛІТЕТУ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

Р.Я. Дутка, М.М. Буфан

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: рефлюкс-гастрит, дуоденогастральний рефлюкс, слизова оболонка шлунка, цитокіновий профіль.

Зі зміною уявлень щодо етіології, стандартів діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб змінюються й уявлення щодо патоморфозу органних порушень. Прикладом може бути збільшення частки рефлюкс-гастриту як наслідок патологічного дуоденогастрального рефлюксу (ДГР). Згідно із сучасними уявленнями, дуоденальна регургітація свідчить про дискоординацію антродуоденального сегмента, неспроможність сфінктерного апарату та гіпертензію в дванадцятипалій кишці [2]. Слизова оболонка здорової людини має природний муцинозний бар'єр, який захищає її від дії агресивних факторів і здатний протистояти короточасному рефлюксу [6]. Пошкоджуючу дію рефлюксату на слизову оболонку пов'язують насамперед з жовчаними кислотами як основним компонентом дуоденального вмісту, одна з функцій яких полягає в емульгації жирів та в руйнуванні ліпідної частини мембрани поверхневого епітелію [2, 9, 10]. Внаслідок цього слизова оболонка шлунка (СОШ) позбувається захисного шару і стає чутливою до дії агресивного шлункового соку та дуоденального вмісту. Отже, пусковим моментом патологічної дії дуоденального вмісту при ДГР є порушення захисних механізмів СОШ [3]. Тривале пошкодження СОШ агресивним кишковим вмістом призводить до дистрофічних і некробіотичних змін шлункового епітелію [2, 9]. Досі залишається нез'ясованим питання щодо зв'язку між інтенсивністю та тривалістю ДГР із морфологічними змінами СОШ, імунологічним статусом та перебігом хвороби.

Мета наших досліджень — комплексно прослідкувати взаємозалежність між клінічними проявами рефлюкс-гастриту і морфофункціональними особливостями СОШ і на цій основі розробити конкретні рекомендації щодо діагностики та прогнозу, з врахуванням специфіки змін залежно від стадії патологічного процесу.

Для досягнення цієї мети нам потрібно було вирішити такі завдання.

1. Загальноклінічно обстежити пацієнтів з рефлюкс-гастритом.
2. Морфологічно дослідити слизову оболонку шлунка.
3. Дослідити кислототвірну функцію шлунка методом рН-метрії.
4. Вивчити певні параметри імунологічного статусу.
5. Оцінити деякі показники цитокінового профілю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 58 хворих з рефлюкс-гастритом віком від 17 до 65 років. До групи контролю ввійшло 10 здорових донорів. Усі пацієнти статистично однорідні за віком, статтю та тривалістю хвороби. Верифікація діагнозу проводилась на основі: загальноклінічних обстежень, езофагогастроуденоскопії з прицільною біопсією у стандартизованих місцях з подальшим гістологічним дослідженням, УЗД внутрішніх органів, дослідження кислототвірної функції шлунка експрес-методом внутрішньошлункової рН-метрії по протягу шлунка за В.Н. Чорнобровим, виявлення *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) цитологічно, морфологічно та серологічно (виявлення титру антитіл класу IgG до *H. pylori* методом ELISA (DSL)). Усім хворим проводилася оцінка імунного статусу: гуморальний імунітет визначали за концентрацією імуноглобулінів IgA, IgM, IgG у сироватці крові методом радіальної імунодифузії в гелі за Манчіні; рівень циркулюючих імунних комплексів — за методом В.В. Желтвая; місцевий імунітет оцінювали за рівнем секреторного IgA (sIgA) у шлунковому соці методом радіальної імунодифузії в гелі за Манчіні. Цитокіновий профіль вивчали, визначаючи концентрацію цитокінів у сироватці крові імуноферментним методом: TNF- α , IL-2, IL-4 — за допомогою тест-систем «ProCon» (Санкт-Петербург, Російська Феде-

рація) та IL-10 — «Diaclo» (Франція) на імуноферментному аналізаторі «Мультискан ЕХ» (США).

Лікування відповідало сучасним принципам терапії відповідних нозологічних форм захворювань [2], його метою було відновлення моторно-евакуаторної функції гастродуоденальної зони (прокінетики), зниження дії агресивних факторів на СОШ, посилення репаративних процесів за допомогою (цитопротекторів, адсорбентів жовчних кислот), нормалізація кислототвірної функції шлунка (за допомогою невсмоктуючих антацидів), ерадикація *H. pylori* у хворих з гастродуоденальною патологією, асоційованою з *H. pylori* (за допомогою антибактеріальних засобів), препаратів урсодезоксихолевої кислоти). Тривалість курсу лікування становила в середньому 3 тижня, у разі необхідності його продовжували до 4 тижнів. Отримані дані опрацьовані за допомогою статистичних програм з визначенням показника достовірності.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клінічних проявів показав, що у хворих з хронічним гастритом у разі наявності ДГР абдомінальний біль був тупим ниючим у 69,4% випадків, посилювався після їжі і був помірним — у 77,6%, сильним — у 22,4%, з локалізацією переважно в епігастральній ділянці — 67,5%) та іррадіацією в ліве підребер'я — 46%). З проявів шлункової та кишкової диспепсії основними симптомами були гіркота в роті, відрижка гірким та повітрям, нудота та блювання з домішками жовчі, метеоризм, чергування проносів та закрепів. Виявлено певну залежність зазначених симптомів від нерегулярності харчування, переїдання, особливо увечорі вживання жирних та гострих страв, зловживання алкоголем та куріння.

Морфологічні особливості СОШ залежали від загальноклінічних критеріїв. Так, поверхневий гастрит у хворих з ДГР, який клінічно характеризувався неінтенсивним тупим болем з локалізацією в епігастральній ділянці, спостерігався у 9,4% випадків. Достовірно частіше виявляли гастрит з пошкодженням залоз без атрофії (46,5%), при цьому в клінічній картині, крім болю різної інтенсивності в епігастрії, спостерігалися ознаки шлункової диспепсії, такі як гіркота в роті, відрижка та нудота. Наявність атрофії шлункових залоз різного ступеня була характерною особливістю морфологічних змін СОШ. Так, атрофічний гастрит помірно виражений виявляли у 27,9% хворих та виражений — у 16,2%, крім зазначених вище клінічних проявів, він супроводжувався також ознаками кишкової диспепсії (метеоризм, проноси, чергування проносів та закрепів). Більш ніж у половини випадків у хворих з рефлюкс-гастритом спостерігалися ознаки активності процесу — набряк (67,4%) та геморагії (31,2%) у власній пластинці. Із хронічних змін у більшості пацієнтів з ДГР виявлено мононуклеарну інфільтрацію власної пластинки, тоді як інфільтрація лімфоцитами, еозинофілами та нейтрофілами спостерігалась в поодиноких випадках. На нашу думку, поява в шлунку жовчі є

пусковим механізмом розвитку у власній пластинці слизової мононуклеарної інфільтрації, що узгоджується з даними інших авторів [9, 10]. У 41,9% хворих запальні зміни СОШ супроводжувалися кишковою метаплазією та у 62,7% — фовеолярною гіперплазією із заглибленням ямок та видовженням валиків, що можна вважати одним із проявів пристосувальної реакції СОШ у відповідь на тривалу дію рефлюксату та одним із надійних критеріїв ДГР [10, 14].

Обсіменіння СОШ *Helicobacter pylori* при ДГР виявлено у 62,3% випадків: у 44% спостерігався легкий ступінь обсіменіння, в 16,2% — середній, в 2,3% — високий. У осіб з патологією гастродуоденальної зони без порушень антродуоденальної моторики цей показник був значно вищим — 98% випадків. Можна припустити, що більш низька заселеність СОШ *H. pylori* у хворих з ДГР може бути зумовлена «сануючою» дією рефлюксату на слизову поверхню шлункових валиків, а також кишковою метаплазією шлункового епітелію [12, 13].

Таким чином, загальноклінічні прояви ДГР порівняно з морфологічними змінами СОШ можна поділити на дві групи. Перша група характеризується поверхневим гастритом з відсутністю атрофії залоз СОШ, невираженою мононуклеарною інфільтрацією, високим ступенем обсіменіння *H. pylori* і відсутністю кишкової метаплазії у СОШ, що відповідає помірним больовим проявам в епігастральній ділянці та ознакам шлункової диспепсії, яка мала нестійкий характер і була пов'язана з характером їжі. Для другої групи клініко-морфологічних змін властивий різний ступінь атрофії СОШ, з наявною кишковою метаплазією і мононуклеарною інфільтрацією, фовеолярною гіперплазією і мінімальним ступенем обсіменіння *H. pylori*. При цьому в клінічній картині на тлі больового синдрому переважали явища як шлункової, так і кишкової диспепсії (відрижка, нудота, періодичне блювання, метеоризм, чергування проносів і закрепів). Цей розподіл пацієнтів з ДГР у подальшому може використовуватися як маркер для характеристики клініко-функціональних та імунологічних зрушень.

Вивчення кислототвірної функції шлунка при гастриті з ДГР методом інтрагастральної рН-метрії що нормо- та гіперацидний стани (відповідно 30% та 46,7%) відповідали в більшості випадків клінічно першій групі, визначеній нами за клініко-морфологічними критеріями. Гіпоацидний (35,7%) і анацидний (10,7%) стани відповідали другій групі пацієнтів. Результати обстеження кислототвірної функції шлунка при гастриті з ДГР наведено в табл. 1.

Слід зазначити достовірне підвищення ЦІК, особливо в групі хворих з атрофічними змінами СОШ, що узгоджується з даними інших авторів [1]. Такі показники, як IgA, IgM, IgG, у пацієнтів з ДГР статистично достовірно не змінювалися. Маркером стану місцевого імунітету гастродуоденальної зони за даної патології був рівень sIgA в шлунковому соці, який істотно знижувався. При цьому прогресивне зменшення спостерігалось у пацієн-

Таблиця 1. Розподіл обстежених хворих з рефлюкс-гастритом за показниками комп'ютерної внутрішньошлункової рН-метрії по протягу шлунка згідно з функціональним інтервалом рН

| Група спостереження | Стан кислототвірної функції шлунка | | | | | | | | |
|---------------------|------------------------------------|------|----------------|------|---------------|------|-------------|------|----------------|
| | Гіперацидність | | Нормоацидність | | Гіпоацидність | | Анацидність | | рН min (M ± m) |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | |
| 1-ша (n = 30) | 14 | 46,7 | 9 | 30,0 | 7 | 23,3 | 0 | 0 | 2,1 ± 0,18 |
| 2-га (n = 28) | 7 | 26,3 | 8 | 28,6 | 10 | 35,7 | 3 | 10,7 | 3,7 ± 0,32 |

тів з атрофічною формою хронічного гастриту, що може бути також пов'язано із зниженням рівня плазматичних клітин [4, 8, 10]. Низький рівень sIgA у шлунковому соці хворого свідчить про його належність до другої клініко-морфологічної групи. Таким чином, серед імунологічних показників, найбільш достовірнішим критерієм важкості рефлюкс-гастриту є вміст секреторного sIgA в шлунковому соці. Показники імунного стану та цитокінового профілю у хворих з рефлюкс-гастритом наведено у табл. 2.

Маркером важкості перебігу гастриту з ДГР є вміст у сироватці крові прозапальних (TNF-α, IL-2) та протизапальних (IL-4, IL-10) цитокінів [5,7]. Рівень TNF-α у групі пацієнтів зростав майже втричі порівняно з контролем (відповідно 103,7 ± 11,7) та (39,1 ± 7,8) пкг/мл, тоді як цей же показник при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки з ДГР статистично достовірно не змінювався, що доведено нами [4]. Отже, рівень TNF-α може бути критерієм глибини змін СОШ, особливо для другої групи хворих. Аналогічна картина спостерігалася і

щодо IL-2, рівень якого також підвищувався (табл. 2). Вміст IL-4 був підвищеним порівняно з групою контролю, тоді як рівень IL-10 був нижчим за контрольні величини. Одним з можливих пояснень цієї невідповідності у змінах вмісту протизапальних цитокінів може бути зменшення ознак запального процесу у пацієнтів з явищами метаплазії епітелію, що, в свою чергу, зумовлює низький вміст цитокіну IL-10 і може бути індикатором ступеня важкості процесу і глибини змін СОШ.

Таким чином, можна стверджувати, що вивчена нами гастродуоденальна патологія — рефлюкс-гастрит залежно від ступеня морфологічних, функціональних та імунологічних порушень корелює із загальноклінічними проявами і характеризується двома стадіями розвитку. Перша стадія проявляється зворотними змінами в СОШ, що свідчить про відсутність або невиразність морфологічних змін слизової, що підтверджується відповідним рівнем sIgA, близьким до норми обсягінням Н. рулорі. Друга стадія характеризується глибшими змінами СОШ з атрофією і кишковою метаплазією

Таблиця 2. Показники імунного стану та цитокінового профілю у хворих з рефлюкс-гастритом залежно від стадії патологічного процесу (M ± m)

| Показник | Група спостереження | | | |
|-----------------------------|---------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| | Контрольна (n = 10) | I група (n = 30) | II група (n = 28) | P ₂ |
| TNF-α, пкг/мл | 39,1 ± 7,8 | 63,2 ± 10,4; P ₁ < 0,001 | 103,7 ± 11,7; P ₁ < 0,001 | < 0,001 |
| IL-2, пкг/мл | 35,6 ± 8,3 | 59,5 ± 4,7; P ₁ < 0,001 | 91,7 ± 5,6; P ₁ < 0,001 | < 0,001 |
| IL-4, пкг/мл | 63,7 ± 9,3 | 78,3 ± 5,8; P ₁ < 0,05 | 124,7 ± 9,6; P ₁ < 0,001 | < 0,001 |
| IL-10, пкг/мл | 2,8 ± 0,5 | 2,4 ± 0,4; P ₁ > 0,05 | 1,9 ± 0,6; P ₁ > 0,05 | > 0,05 |
| IgA, г/л | 2,2 ± 0,1 | 2,42 ± 0,2; P ₁ > 0,05 | 2,56 ± 0,4; P ₁ > 0,05 | > 0,05 |
| IgM, г/л | 1,06 ± 0,1 | 1,3 ± 0,3; P ₁ > 0,05 | 1,16 ± 0,2; P ₁ > 0,05 | > 0,05 |
| IgG, г/л | 11,8 ± 0,4 | 13,8 ± 1,3; P ₁ > 0,05 | 10,2 ± 1,2; P ₁ > 0,05 | < 0,05 |
| ЦІК, у.о.д. | 12,2 ± 1,2 | 18,3 ± 1,5; P ₁ < 0,01 | 15,0 ± 1,1; P ₁ < 0,05 | < 0,05 |
| sIgA, г/л у шлунковому соці | 0,86 ± 0,05 | 0,65 ± 0,09; P ₁ > 0,05 | 0,42 ± 0,06; P ₁ < 0,05 | > 0,05 |

Примітка. P₁ — достовірність порівняно з контрольними величинами.

P₂ — достовірність різниці між показниками 1-ї та 2-ї груп.

сю шлунка, значним зменшенням вмісту sIgA, значним зростанням рівня прозапальних цитокинів. Ці зміни відображуються в клінічній картині цієї патології і вказують на ступінь її хронізації.

Таким чином, описані нами особливості патогенезу і клініки рефлюкс-гастриту дають можливість розробити та рекомендувати патогенетичну терапію з врахуванням стадії процесу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Архій Е.Й., Желтвай В.В., Росул М.В. Діагностичні критерії імунологічної реактивності при патології шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи // Наук. вісн. УжДУ.— 1998.— № 5.— С. 69—71.
2. Бабак О.Я. Желчный рефлюкс: современные взгляды на патогенез и лечение // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 1 (11).— С. 28—30.
3. Белова Е.В., Вахрушев Я.М. Характеристика агрессивных факторов при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // Терапевт. арх.— 2002.— № 2.— С. 17—20.
4. Буфан М.М., Дутка Р.Я. Стан місцевого та системного імунітету у хворих на гастродуоденальну патологію на тлі дуоденогастрального рефлюксу // Практична медицина.— 2004.— Т. 10, № 2.— С. 37—42.
5. Калинин А.В., Коломоец А.Н., Волчек И.А. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при язвенной болезни желудка, ассоциированной с геликобактериозом // Военно-мед. журн.— 2003.— № 4.— С. 62.
6. Кімакович В.Й., Чоп'як В.В., Бродик О.В. Імунна система шлунково-кишкового тракту в нормі та патології.— Тернопіль: Укрмедкнига, 1999.— С. 100.
7. Кондрашина Э.А., Калинина Н.М., Давыдова Н.И. и др. Особенности цитокинового профиля у пациентов с хроническим Н. pylori-ассоциированным гастритом и язвенной болезнью // Цитокины и воспаление.— 2002.— № 4.
8. Островский А.Б., Николаева Л.В., Исакова В.Н. Секреторный иммуноглобулин желудка у больных хроническим гастритом // Терапевт. арх.— 1998.— № 12.— С. 70—71.
9. Ткаченко Е.И., Голофеевский В.Ю., Щаблин О.А. Клинические и функционально-морфологические особенности хронического рефлюкс-гастрита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— № 1.— С. 9—17.
10. Dalenback J., Abrahamson H., Bjornson E. et al. Human duodenogastric reflux, retroperistalsis, and MMC // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.— 1998.— Vol. 275.— P. 762—769.
11. Dixon M.F. Bile Reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia // Gut.— 2002.— Vol. 51.— P. 351—355.
12. Kopanski Z. The effect of Helicobacter pylori infection and duodenogastric reflux on the histology of gastric mucosa in peptic ulcers // Folia Med. Cracov.— 1998.— Vol. 37. № 1—2.— P. 3—14.
13. Voutilainen M., Juhola M., Farkkila M. et al. Foveolar hyperplasia at the gastric cardia: prevalence and associations // J. f Clin. Pathol.— 2002.— Vol. 55.— P. 352—354.
14. Zerbib F., Bicheler V., Joubert M. et al. H. pylori and transient lower esophageal sphincter relaxations induced by gastric distension in healthy humans // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.— 2001.— Vol. 281, N 2.— P. 350—356.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕФЛЮКС-ГАСТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ДИСМОТИЛИТЕТА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Р.Я. Дутка, М.М. Буфан

Представлены результаты комплексного обследования пациентов с рефлюкс-гастритом. Установлена взаимозависимость между общеклиническими проявлениями болезни и морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка, функциональным и иммунологическим дисбалансом, что послужило основанием для выделения двух стадий патологического процесса с целью дифференцированной коррекции данной патологии.

CLINIC-MORPHOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL DESCRIPTION OF REFLUX-GASTRITIS DEPENDING ON THE INTENSITY OF GASTRODUODENAL DYSMOTILITY

R.Y. Dutka, M.M. Bufan

The results of complex investigations of patients with reflux-gastritis have been presented. The relationship has been established between the general clinic manifestations of the disease with the morphological changes of gastric mucosa, functional and immunological disbalance that served as foundation for the selection of two stages of pathological process with the purpose of differential correction of this pathology.