

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЮРІЯ ФЕДЬКОВИЧА**

**Навчально-науковий інститут біології, хімії та біоресурсів
Кафедра біохімії та біотехнології**

**БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ СЕКРЕТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ШЛУНКУ І
ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПЕРІОД ЗАГОСТРЕННЯ
ГАСТРОДУОДЕНІТУ**

**Дипломна робота
ОКР «Бакалавр»**

Виконала: студентка ІV курсу, групи
спеціальності 091-біологія
(шифр і назва спеціальності)

Єлизавета ТАТАРИН

Керівник: к.б.н., доц. Волощук О.М.

До захисту допущено:

Протокол засідання кафедри № ____
від „____” _____ 2023 р.

зав. кафедри _____ проф. Копильчук Г.П.

АНОТАЦІЯ

Бакалаврська робота присвячена аналізу показників секреторної активності шлунку і дванадцятипалої кишки у пацієнтів із *H. pylori*-асоційованим гастродуоденітом.

Встановлено, що у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованим гастродуоденітом із підвищеною кислотністю шлункового соку спостерігається зростання дебіту HCl, а також підвищення вмісту пепсину у шлунковому соці. Водночас для пацієнтів зі зниженою кислотністю шлункового соку характерне порушення секреції хлоридної кислоти та зменшення вмісту пепсину у шлунковому соці, наслідком чого буде порушення процесів травлення. При цьому аналіз показників активності ентеропептидази як показника стану дванадцятипалої кишки у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованим гастродуоденітом показав, що у хворих з підвищеною кислотністю шлункового соку спостерігається зниження активності ентерокинази, що свідчить про ураження слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Водночас для пацієнтів зі зниженою кислотністю шлункового соку характерне збереження ферментативної активності ентерокинази на рівні нижньої межі норми.

Отримані результати дозволяють правильно обрати терапевтичну тактику ведення пацієнтів із *H. pylori*-асоційованим гастродуоденітом.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ I ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	6
1.1. Загальна характеристика <i>H. pylori</i>	6
1.2. Фактори патогенності <i>H. pylori</i>	9
1.3. Особливості патогенезу <i>H. pylori</i> -асоційованих захворювань	11
1.4. Підходи до діагностики <i>H. pylori</i> -асоційованих захворювань	13
РОЗДІЛ II МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	16
2.1. Об'єкти та методи дослідження.....	16
РОЗДІЛ III РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	18
ВИСНОВКИ	24
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	25
ДОДАТКИ.....	29

ВСТУП

Нині серед неінфекційних захворювань третє місце займають патології травних органів, при цьому переважають хвороби верхніх відділів шлунко-кишкової системи. До найзустріваніших захворювань належить виразкова хвороба та гастродуоденіт [1]. Хронічний гастродуоденіт – це хронічне рецидивуюче запально-дистрофічне ураження слизових оболонок шлунка і дванадцятипалої кишки, що схильне до прогресування, та супроводжується порушенням процесів регенерації та проліферції, різноманітними секреторними та моторно-евакуаційними порушеннями. Найпоширенішими проявами цього захворювання є абдомінальний, диспептичний, інтоксикаційний та астеновегетативний [2].

Вважається доведеним, що провідну роль у патогенезі захворювань шлунку та дванадцятипалої кишки відіграють бактерії *Helicobacter pylori* [3]. *H. pylori* діагностують у майже всіх дорослих пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, у понад 92% пацієнтів із раком шлунку та активним хронічним гастритом та у понад 80% пацієнтів з виразками шлунку. Показано, що за умов елімінації цього збудника спостерігається зникнення гастриту та зменшення частоти рецидивування виразки дванадцятипалої кишки [4]. *H. pylori* здатні порушувати фактори захисту слизової оболонки шлунку, наслідком чого стає утворення мікродефектів епітелію, ушкодження ендотелію дрібних судин, порушення мікроциркуляції і живлення тканин [3]. Механізм виникнення виразки дванадцятипалої кишки за дії *H. pylori* має певні особливості. Зокрема, персистенція збудника в слизовій оболонці шлунку зумовлює викид кислого вмісту зі шлунка в дванадцятипалу кишку; при такому тривалому впливі виникає шлункова метаплазія епітеліальної тканини кишківника. В слизовій оболонці дванадцятипалої кишки з'являються епітеліюцити із рецепторами, які здатні адгезувати *H. pylori*. Після цього патологічний процес відбувається за механізмом, аналогічним для шлунка: метаплазований епітелій колонізується збудниками, ушкоджуються епітеліальні клітини слизової оболонки і виникає дуоденіт. Після руйнування

захисного шару слизу розпочинається процес утворення виразок, що чергується із регенерацією, тому формується хронічна дуоденальна виразка [5]. Це небезпечний стан, оскільки супроводжується виникненням ускладнень, зокрема гострих шлунко-кишкових кровотеч, утворення перфорацій.

Метою роботи був аналіз показників секреторної активності шлунку і дванадцятипалої кишки у пацієнтів із *H. pylori*-асоційованим гастродуоденітом.

Для досягнення мети були поставлені **завдання**:

1. Визначити вміст пепсину та дебіт хлоридної кислоти як показників секреторної функції шлунку у пацієнтів із загостренням гастродуоденіту.
2. Визначити активність ентеропептидази як показника стану дванадцятипалої кишки у пацієнтів із загостренням гастродуоденіту.

РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Загальна характеристика *H. pylori*

H. pylori належить до переліку найпоширеніших збудників у світі. В Україні частка населення, яка інфікована цим патогеном, значно вища порівняно з іншими країнами Європи [6]. Інфікування переважно спостерігається у дитинстві, прогресування захворювання може тривати багато років, при цьому персистенція *H. pylori* не супроводжується клінічними проявами. *H. pylori* в слизовій оболонці шлунка уражає епітеліоцити, нейроендокринні клітини, лейкоцити та лімфоцити. Внаслідок взаємодії з цими клітинами формуються наступні зміни: інфільтрація слизової оболонки шлунка лімфоїдними клітинами, зміни шлункової секреції та порушення клітинного циклу епітеліоцитів. Як наслідок, порушується цілісність поверхневого шару слизової оболонки шлунка, внаслідок чого епітеліоцити стають уразливішими, підвищується кислотність у шлунку. Такі впливи індукують появу запального процесу, тому лікування цього захворювання потребує комплексного підходу [7].

Helicobacter pylori – грамнегативна бактерія, клітина якої оточена глікокаліксом. З одного боку бактерії знаходяться джгутики, які необхідні для її руху. Природним середовищем для існування *H. pylori* є слиз шлунка. Бактерія може фіксуватися на епітеліоцитах шлунку з подальшою колонізацією слизової оболонки, викликаючи при цьому ушкодження і розвиток хронічного запального процесу. Виділяють низку характеристик *H. pylori* [5]:

- патоген може рухатися у різні відділи шлунку за умов зміни рН середовища
- *H. pylori* може проникати у середину епітеліальної клітини шлунку, наслідком чого буде хронізації процесу
- за дії антибіотиків можуть утворюватися стійкі кокоїдні форми *H. pylori*, які втрачають здатність до репродукції. Водночас при виникненні сприятливих умов такі кокоїдні форми знову перетворюються у повноцінні

вегетативні форми, наслідком чого стає здатність знову колонізувати слизову оболонку шлунка

- *H. pylori* здатні виявляти пряму ушкоджуючу дію на слизову оболонку шлунка.

ДНК *H. pylori* складається з 1500 генів, проте лише незначна їх кількість визначає патогенність цього збудника. Патогенність бактерії реалізується через три основні процеси: колонізацію, імунну «втечу» та індукцію захворювання. Серед основних чинників патогенності, які задіяні у колонізації, виділяють джгутики, ензим уреазу і зовнішньомембранні білки. CagA, CagPAI і VacA забезпечують імунну «втечу» та індукцію хвороби [8]. Основними компонентами джгутиків *H. pylori* є мембрани, філаментні структур, ліпополісахариди та протеїни. Функціонування і утворення джгутиків контролюється майже 40 генами. Зокрема, 4-8 джгутиків *H. pylori* забезпечують її рух у слизовій оболонці шлунку. Наслідком переміщення бактерій у слизовій оболонці є зниження в'язкості шлункового слизу через підвищення рН.

Ензим уреазу дозволяє *H. pylori* існувати та розмножуватися у кислому середовищі [9]. Зокрема, гени *ureA* і *ureB* кодують структурні субодиниці цього ензиму, *ureB* забезпечує хемотаксис лейкоцитів, *ureA* індукує запалення слизової оболонки шлунку через інтенсифікацію продукування NO. Ген *ureI* забезпечує транспорт молекул сечовини у цитоплазму *H. pylori*. Внаслідок гідролізу сечовини за дії уреазу утворюється аміак, який виявляє цитотоксичний ефект по відношенню до клітин слизової оболонки шлунка. Фіксацію бактерій *H. pylori* до клітин епітелію у шлунку забезпечують білки зовнішньої мембрани збудника, зокрема BabA, SabA, AlpA, AlpB, NorZ, NorQ, OipA. BabA. Гени родини Нор контролюють утворення специфічних протеїнів, необхідних для колонізації *H. pylori* у слизовій оболонці шлунку [8].

Для *H. pylori* оптимальними умовами існування є температура 37-42⁰ С і рН 6-8. За умов зміни умов існування, зокрема зміни рН середовища, при дії антисекреторних чи антибактеріальних препаратів збудники перетворюються

на кокові форми, нечутливі до антибіотиків [10]. Такі форми *H. pylori* стійкі до екзогенних впливів, але втрачають здатність рости і розмножуватися. Проте при потраплянні у сприятливі умови, кокові форми перетворюються на вегетативні форми і продовжують колонізувати слизову оболонку шлунка. Кокові форми виявляють вираженіші канцерогенні властивості порівняно зі спіралеподібними формами [8].

H. pylori перебуває у симбіотичних стосунках з організмом людини, при цьому є коменсалом. Такі взаємодії стають можливими, оскільки збудник знижує патогенні та вірулентні властивості, тоді як імунна система людини забезпечує протиінфекційний захист. Проте внаслідок мутацій *H. pylori* можуть утворюватися нові штами з вираженішою вірулентністю та патогенністю. Внаслідок тривалої персистенції *H. pylori* створюються умови для розвитку запальної інфільтрації слизової оболонки шлунка [11]. При адгезії *H. pylori* до слизової оболонки шлунка у клітинах інтенсифікується продукування кількох видів протеїнкіназ (ERK, p38, JNK), які є регуляторами процесу запалення. Вид протеїнкіназ залежить від штаму збудника: JNK активується переважно при інфікуванні CagA⁺-штамами *H. pylori*, наслідком чого є розвиток виразного запального процесу. Окрім того, епітеліоцити продукують прозапальні цитокіни, причому максимально виражене їх утворення спостерігається при інфікуванні штамами CagA⁺ та OipA⁺. У відповідь формується Th-1-залежна запальна відповідь, наслідком чого стає хронічна персистенція патогена без виразної клінічної картини. Водночас низька імуногенність продуктів метаболізму та поверхневих антигенів *H. pylori* опосередковують порушення адекватної імунної відповіді організму людини. Причиною низької імуногенності є подібність О-антигену ліпополісахаридів *H. pylori* з антигенами груп крові людини, що визначає фоомування молекулярної мімікрії та імунної толерантності, через що збуднику вдається уникати розпізнавання імунною системою макроорганізму. О-специфічний антиген переважно властивий для CagA⁺-штамів *H. pylori* [8].

Цю ознаку розглядають як основну причину розвитку аутоімунних реакцій і формування атрофічного гастриту [12].

1.2. Фактори патогенності *H. pylori*

Нині відомо, що *H. pylori* відіграє визначальну роль у виникненні виразкової хвороби шлунка [13]. Механізм виникнення виразки дванадцятипалої кишки за дії *H. pylori* має певні особливості. Зокрема, персистенція збудника в слизовій оболонці шлунку зумовлює викид кислого вмісту зі шлунка в дванадцятипалу кишку; при такому тривалому впливі виникає шлункова метаплазія епітеліальної тканини кишківника. В слизовій оболонці дванадцятипалої кишки з'являються епітеліоцити із рецепторами, які здатні адгезувати *H. pylori*. Після цього патологічний процес відбувається за механізмом, аналогічним для шлунка: метаплазований епітелій колонізується збудниками, ушкоджуються епітеліальні клітини слизової оболонки і виникає дуоденіт. Після руйнування захисного шару слизу розпочинається процес утворення виразок, що чергується із регенерацією, тому формується хронічна дуоденальна виразка [5].

Водночас інфікування шлунка *H. pylori* розглядається як фактор ризику ризику виникнення раку шлунка. Відомо, що при хронічному *H. pylori*-асоційованому гастриті спостерігається втрата залозистих структур слизової оболонки шлунка із появою атрофічного гастриту. При цьому формується метаплазія та дисплазія клітин шлунка, наслідком чого є підвищення ризику розвитку раку шлунка. Окрім того, інфікування *H. pylori* розглядається як предиктор виникнення MALT-лімфоми, оскільки вона провокує лімфоплазмноклітинну інфільтрацію слизової оболонки шлунка. Розвитку лімфоми у шлунку передують утворення асоційованої зі слизовою оболонкою лімфоїдної тканини (MALT), що є наслідком активації імунної реактивності організму на *H. pylori*.

Персистенція *H. pylori* у слизових оболонках індукує запальний процес, що зумовлено виділенням продуктів життєдіяльності бактерій [14]. Показано,

що якщо інфікування *H. pylori* відбулося у дитинстві, то може виникати атрофічний гастрит, що розглядається як передраковий стан. За умови інфікування у дорослому віці переважно виникає антральний гастрит неатрофічний

Адгезія *H. pylori* індукує сигнальну трансдукцію та реорганізацію цитоскелету клітин слизової шлунка, які починають виділяти цитокіни, зокрема інтерлейкін-8. Цитокіни посилюють міграцію лейкоцитів з кровоносного русла та активують запальний процес. При цьому активовані макрофаги продукують цілу низку прозапальних цитокінів (інтерферон- γ , TNF- α), наслідком чого буде залучення у процес запалення все більшої кількості клітин. Саме цитокіни є основними чинниками ушкодження слизової оболонки пілородуоденальної зони. Окрім того, інтерлейкін-8 посилює експресію Reg-протеїну, що пов'язують з підвищеною проліферацією епітеліоцитів, інфільтрацією слизової оболонки нейтрофілами та розвитком хронічного запалення. Ушкодження ендотелію супроводжується мікротромбоутворенням і порушенням трофіки. У свою чергу це сприяє формуванню вогнищевих інфарктів слизової оболонки, ерозії і виразок в пілородуоденальній зоні; порушенню продукування бікарбонатів і зміні секреції у шлунку [15]. Показано, що у пацієнтів з *H. pylori* базальна кислотна продукція зростає в 3 рази, кислотна продукція, стимульована гастрин-рилізінг пептидом, – у 6 разів. *H. pylori* посилює виділення гастрину G-клітинами, що в нормі в кислому середовищі гальмується. Такі зміни зумовлені вивільненням іонів амонію внаслідок уреазної реакції та порушенням кислотно-основної рівноваги з наступною активацією G-клітин.

Нині відомо, що ступінь ризику захворювання залежить від специфічної взаємодії між *H. pylori* та макроорганізмом. До основних чинників патогенності *H. pylori* належать властивості самих збудників (колонізація слизової оболонки шлунка, здатність адгезувати до епітеліоцитів, внутрішньоклітинна penetрація, цитотоксини, островці патогенності, специфічна реакція на стрес), а також реакція людини на ураження

інфекційним агентом (характер імунної відповіді, апоптичні та проліферативні процеси в слизовій оболонці гастродуоденальної зони, порушення моторної функції шлунка) [16].

Для *H. pylori* характерна антигенна мімікрія, наслідком чого є утворення антиканалікулярних антитіл. У свою чергу це індукує апоптоз спеціалізованих клітин. Існує залежність між вмістом антиканалікулярних антитіл у сироватці крові та важкістю атрофічних змін у слизових оболонках. Вірулентність *H. pylori* значною мірою визначається здатністю виділяти токсини, зокрема цитотоксин А, що зумовлює вакуолізацію епітеліоцитів через утворення у плазматичній мембрані пор [17].

1.3. Особливості патогенезу *H. pylori*-асоційованих захворювань

На частку виразкової хвороби дванадцятипалої кишки та шлунка припадає біля 12-13 % випадків захворювань ШКТ. Виразкова хвороба може виникати як у юності, так і зрілому віці. Наслідком цього захворювання може бути втрата працездатності та зниження якості життя хворих [18]. Як основний індукуючий фактор розвитку виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, а також злоякісних захворювань, розглядають інфікування *H. pylori*.

Виразкова хвороба – хронічна патологія шлунка чи дванадцятипалої кишки, що характеризується рецидивуючим перебігом та схильністю до прогресування. При цьому захворюванні у слизовій оболонці формується виразковий дефект, що надалі може рубцюватися. Серед основних причин виразкової хвороби виділяють спадковість (існує генетична схильність до появи виразок), застосування нестероїдних протизапальних засобів, негативні чинники навколишнього середовища (стреси, шкідливі звички, неправильне харчування, дисфункція регуляторних систем) та персистенція *H. pylori*.

Переважно *H. pylori* викликає хронічний гастрит, що зазвичай протікає безсимптомно [19]. Проте хронічний гастрит може прогресувати до розвитку виразкової хвороби, а при вираженій атрофії слизової оболонки може виникати аденокарцинома.

У слизовій оболонці бактерія насамперед уражає епітеліоцити та нейроендокринні клітини. При цьому спочатку спостерігається інфільтрація слизової оболонки лімфоїдними клітинами, порушення секреторної активності та клітинного циклу епітеліальних клітин. Як наслідок, цілісність поверхневих структур порушується, клітини епітелію стають ще уразливішими, рН шлункового соку знижується. Цей каскад змін індукує розвиток запалення, що надалі потребує складних терапевтичних підходів. Інфікування *H. pylori* супроводжується потраплянням кислого вмісту зі шлунка у дванадцятипалу кишку, що може призводити до метаблазії епітеліоцитів. У відповідь з'являються клітини епітелію зі специфічними рецепторами, які адгезують бактерії. Надалі метаблазований епітелій колонізується *H. pylori*, виникає дуоденіт [20]. Може спостерігатися чергування процесів утворення виразок та регенерації, що призводить до появи хронічної дуоденальної виразки. За умов хронічного атрофічного гастриту може спостерігатися втрата залозистих структур у слизових оболонках шлунка, розвиток метаблазії та дисплазії, що підвищує ймовірність появи онкологічних захворювань шлунка, насамперед його дистального відділу.

За наявності *H. pylori*-асоційованого запалення спостерігається пошкодження та руйнування епітеліоцитів [21]. Нейтрофіли, які залучаються до запального процесу, активно продукують активні форми кисню та азоту, які індукують окисну модифікацію макромолекул, насамперед ДНК. Але при цьому самі бактерії можуть зазнавати ушкоджуючої дії АФК. На сьогодні відкриті гени, які залучені у антиоксидантний захист бактерій: *ahpC* кодує протеїн, який каталізує відновлення органічних пероксидів до спиртів, *parA* кодує білок, який контролює активність нейтрофіли.

Важлива роль у патогенезі *H. pylori*-асоційованих захворювань належить імунній системі [22]. Ефектори імунної відповіді містять рецептори, які здатні розпізнавати поверхневі ліпопротеїни, ліпополісахариди, а також через використання внутрішньоклітинних сигнальних каскадів регулювати

продукування цитокінів. Наслідком запальних уражень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки може бути порушення нервової регуляції роботи ШКТ та формування функціональної диспепсії через порушення моторики верхніх відділів травної системи.

Отже, до основних ланок патогенезу можна віднести взаємодію патогену з епітеліоцитами з наступною активацією запальних процесів, що опосередковуються вивільненням прозапальних цитокінів, та порушенням бар'єрної функції. Основну роль у патогенності цієї бактерії відіграють три групи факторів: фактори колонізації (уреаза, адгезини), фактори персистенції (наявність кокових форм, виділення певних продуктів метаболізму, специфічні ензими), та прозапальні фактори і перехресно реагуючі антигени.

1.4. Підходи до діагностики *H. pylori*-асоційованих захворювань

Основним підходом для виявлення виразкової хвороби шлунка або дванадцятипалої кишки на сьогодні вважається езофагогастродуоденоскопія. Завдяки цьому методу можна встановити дефекти в слизовій оболонці шлунка, а також виявити збудник. Для діагностики *H. pylori*-асоційованих захворювань використовують різні методи [5]: прямі методи дозволяють виявити бактерію (з'являється характерне забарвлення збудника в гістологічному препараті слизової оболонки за Гімзе, Вартином-Старрі, Генте, толуїдиновим синім) та репрезентативний антиген (антиген-тест випорожнення); інша група методів дозволяє виявити специфічний продукт обміну речовин (зокрема, уреазний тест, який дозволяє встановити активність уреазини в біоптаті слизової оболонки шлунка; дихальний тест, що дозволяє зафіксувати молекули сечовини у видихуваному повітрі). Уреазний дихальний тест характеризується високою чутливістю, специфічністю, при цьому є відносно не дорогим [23].

Інший підхід передбачає поділ методів виявлення *H. pylori* на інвазивні та неінвазивні [24]. Інвазивні методи включають підходи, коли матеріалом для досліджень є біоптати слизових оболонок шлунка/дванадцятипалої кишки. Такі методи, на відміну від неінвазивних, потребують ендоскопічного

втручання. Сучасна класифікація методів діагностики *H. pylori* передбачає їх поділ на бактеріологічні (потребують посіву на спеціальні середовища); цитологічні (збудник ідентифікують у відбитках, які попередньо зафарбовують за методом Гімзи); біохімічні методи (уреазний тест, дихальний тест); серологічні (виявлення антитіл до збудника або антигенів *H. pylori*); також використовують молекулярно-генетичні методи, зокрема ПЛР [25]. Ці методи дозволяють встановити, чи інфікований пацієнт *H. pylori*, що особливо важливо при виявленні гастриту, виразкової хвороби шлунка або дванадцятипалої кишки.

H. pylori-асоційований гастрит – інфекційне захворювання, що може супроводжуватися появою ускладнень, зокрема виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, раком шлунка. Проте ці захворювання вважаються виліковними, оскільки відомий збудник. Ерадикація бактерії буде призводити до поступового повного відновлення слизової оболонки шлунка, зменшення проявів диспептичних симптомів і повного одужання.

До основних методів діагностики хронічного гастриту належить [26]:

- ендоскопічний з морфологічною оцінкою біоптатів
- виявлення *H. pylori*
- визначення кислотоутворювальної та кислотонейтралізуючої функції шлунка (внутрішньошлункова рН-метрія)
- рентгенологічний.

Для визначення тактики терапії пацієнтів з функціональною диспепсією необхідним є виявлення інфікування *H. pylori*. На першому етапі рекомендується провести уреазний дихальний тест або каловий антигенний тест. Тобто, для діагностики *H. pylori* використовують прямі методи, які дозволяють виявити безпосередньо самого збудника (мікробіологічний метод розведення, гістологічне обстеження); дозволяють виявити антиген збудника (антиген-тест випорожнення) або кінцеві продукти обміну речовин бактерії (CO₂ при дихальному тесті, аміак при уреазному тесті) [27].

При зборі анамнезу важливо врахувати наявність ознак функціональної диспепсії, визначити, чи наявні тривожні симптоми. Окрім того, необхідно оцінити, чи наявні чинники ризику проявів ураження шлунку – гастрит, виразки [28].

Лабораторна діагностика передбачає проведення загального аналізу крові; при підозрі на шлунково-кишкову кровотечу – проведення аналізу калу на приховану кров. Інструментальне обстеження передбачає проведення ЕКДС, обов'язково для чоловіків після 3 років та жінок старше 45 років.

При виявленні у хворого тривожних симптомів, зокрема блювання з домішками крові, лихоманки, анемії, схуднення, підвищення ШОЕ та вираженого лейкоцитозу необхідно провести диференційну діагностику гастриту, виразки, раку шлунку.

Виявлення виразки слизової оболонки шлунка або дванадцятипалої кишки при проведенні ендоскопічного обстеження дозволяє поставити діагноз “пептична виразка шлунка” або “пептична виразка дванадцятипалої кишки” [29]. Це небезпечний стан, оскільки супроводжується виникненням ускладнень, зокрема гострих шлунко-кишкових кровотеч, утворення перфорацій. При виявленні неускладненої пептичної виразки лікування проводять сімейні лікарі, при ускладненій формі захворювання лікування проводять у спеціалізованих медичних закладах.

РОЗДІЛ II МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Об'єкти та методи дослідження

У роботі проаналізовані результати лабораторних досліджень пацієнтів з гастродуоденітом у період загострення. Діагноз підтверджений результатами ендоскопічного обстеження шлунку і дванадцятипалої кишки з забором та подальшим дослідженням біопсійного матеріалу. Для виявлення IgG до *Helicobacter pilory* усім пацієнтам проводилось серологічне дослідження. За результатами обстеження встановлено різний рівень секреторної активності шлунку та дванадцятипалої кишки.

pH шлункового соку та дуоденального вмісту визначають шляхом ендоскопічної pH-метрії.

Визначення дебіту хлоридної кислоти

Для розрахунку дебіту хлоридної кислоти використовують формулу:

$$DV = (P \cdot 160) / 10^3, \text{ де}$$

DV – істинний дебіт кислоти в досліджуваній порції, ммоль;

P – об'єм кислого компонента шлункового соку досліджуваної порції, мл.

Кислий компонент шлункового соку в кожній порції обраховують за формулою: $P = V \cdot (0,219 + 4,88 H)$,

де P – об'єм кислого компонента кожної порції шлункового соку, мл;

V – об'єм шлункового соку в досліджуваній порції, мл;

H – загальна кислотність у досліджуваній порції шлункового соку, ммоль/л” [30].

Визначення вмісту пепсину у шлунковому соці

Для визначення вмісту пепсину використовують метод Туголукова, що базується на протеолітичній дії шлункового соку на суху плазму. Кількість перетвореного субстрату вказує на вміст пепсину у шлунковому соці.

Шлунковий вміст розводять у 100 разів (до 0,1 мл відфільтрованого шлункового вмісту додають 9,9 мл дистильованої води). Готують дві пробірки

– дослідну і контрольну, у які вносять по 1 мл розведеного шлункового вмісту. У дослідну пробу додають 2 мл 2% розчину плазми, після перемішування інкубують у термостаті протягом 1 год при температурі 37 °С. Після інкубації для осадження негідролізованих білків плазми додають 2 мл 10 %ТХО, перемішують і залишають на 5 хв. Після центрифугування у пробі визначають кількість осаду. Контрольну пробу готують так само, але використовують попередньо прокип'ячений шлунковий вміст.

Показник переварювання визначають за формулою:

$$П=40 \times (V_k - V_{on})/V_k,$$

де V_k – об'єм осаду у контролі,

V_{on} – об'єм осаду у досліді.

Вміст пепсину у шлунковому вмісті розраховують за стандартною таблицею.

Визначення активності ентеропептидази. В основі методу лежить здатність ентеропептидази активувати трипсиноген шляхом часткового протеолізу, перетворюючи його в трипсин. Якщо у секреті підшлункової залози низький вміст ентеропептидази, то утворюються незначна кількість трипсину, який активує хімотрипсиноген, що також наявний у секреті. За таких умов активність хімотрипсину буде перевищувати активність трипсину, тому буде спостерігатися згурдження казеїну у присутності кальцію і фосфору. Якщо у секреті підшлункової буде високий вміст ентеропептидази, тоді активність трипсину буде висока і казеїн буде переварюватися без згурджування. Для визначення активності ентеропептидази необхідно встановити, у якій порції розведеного матеріалу спостерігається повне переварювання казеїну.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel, використовуючи t-критерій Стьюдента. Вірогідними вважали результати, якщо $p < 0,05$.

РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вважається доведеним, що провідну роль у патогенезі захворювань шлунку та дванадцятипалої кишки відіграють бактерії *Helicobacter pylori* [3]. *H. pylori* діагностують у майже всіх дорослих пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, у понад 92% пацієнтів із раком шлунку та активним хронічним гастритом та у понад 80% пацієнтів з виразками шлунку. Інфікування *H. pylori* негативно впливає на моторику кишківника внаслідок порушення функції водія ритму шлунку, сприяє виникненню шлункових дисритмій, дуодено-гастрального рефлюкса. Тому за наявності клінічних проявів захворювань гастродуоденальної зони насамперед проводять тести на виявлення *H. pylori*. Для подальшого аналізу нами були відібрані історії *H. pylori*-позитивних пацієнтів.

Для виявлення і кількісної оцінки патологічних змін гастродуоденальної зони насамперед проводять рН-метрію шлункового соку [31]. Аналіз результатів рН-метрії шлункового соку показав, що у частини пацієнтів (група I) рН шлункового соку був нижчим за норму, тоді як у іншій частині пацієнтів (група II) значно перевищував норму (рис. 1).

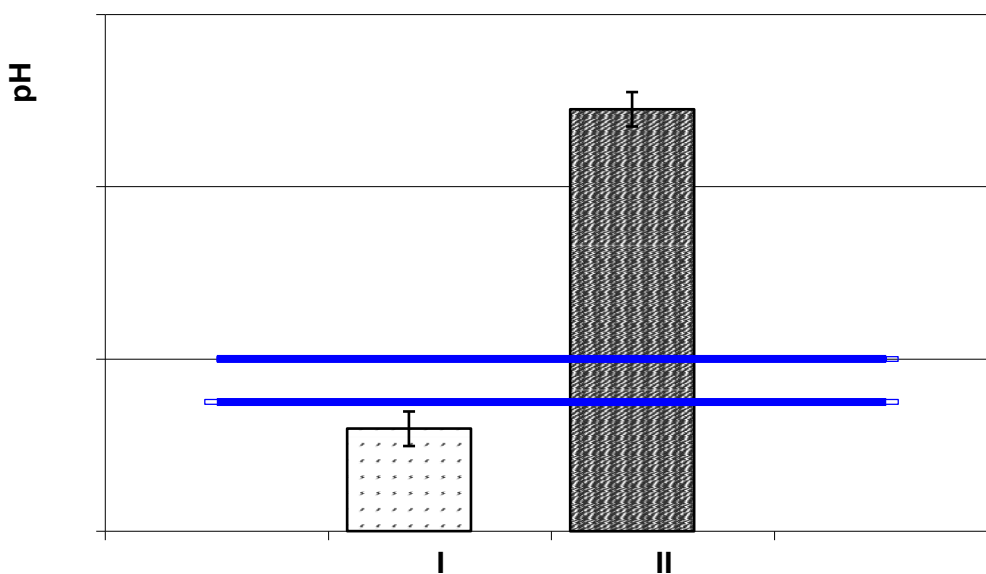


Рис. 1. рН шлункового соку у пацієнтів з гастродуоденітом

Внутрішньошлункова рН-метрія широко впроваджена у практику лікаря-гастроентеролога і вважається найдостовірнішим методом для оцінки стану кислотоутворення в шлунку. Знання рН шлунка важливе для підбору схеми лікування хворих з *H. pylori*-асоційованими захворюваннями.

Автори Сірчак Є., Пацкун С. показали, що “НР чітко модулює секрецію шлункової кислоти кількома способами. Розвиток гіпо- або гіперхлоргідрії залежить від тривалості інфікування, переважного анатомічного місця інфекції, спектра факторів вірулентності бактерії, генетичних та імунологічних відповідей організму. Для існування у шлунку НР повинна була розробити унікальну реакцію на кислотність для полегшення акліматизації до кислоти. Ця реакція вимагає здатності відчувати зміни в навколишньому/периплазматичному і цитоплазматичному рН, ініціювати швидко й стійку зміну транскрипції відповідних генів. Гени, пов’язані з акліматизацією до кислоти, моторикою, F_0F_1 -АТФазою, реактивними видами кисню та островом патогенності T4SS/Cag, показали підвищену експресію при кислому рН, причому активність деяких генів значно зростала при різних екстремальних значеннях кислотності. Здатність НР відчувати кислотність є критичною не тільки для активації кислотної акліматизації, але й для стимулювання транскрипції факторів вірулентності, необхідних для колонізації. Вплив кислоти і сечовини є критичним для всіх аспектів виживання НР у шлунку” [32].

Хлоридна кислота в шлунку забезпечує антисептичну, бактерицидну дію і при її дефіциті у шлунковому вмісті захисні механізми порушуються, тому в кишечник можуть потрапляти бактерії з подальшою зміною його мікрофлори. Тому симптомами зниженої кислотності шлунка може бути закреп або навпаки проноси.

До основних показників шлункової секреції, які визначають при *H. pylori*-асоційованих захворюваннях гастродуоденальної зони, належить дебіт хлоридної кислоти [33]. Цей показник характеризує абсолютну кількість

хлоридної кислоти, яка секретується за одиницю часу (1 год), і виражається в мілімолях.

Аналіз результатів лабораторних досліджень показав, що дебіт хлоридної кислоти значно перевищує норму у пацієнтів з підвищеною кислотністю шлункового соку, водночас у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлункового соку спостерігається зниження дебіту хлоридної кислоти (рис. 2).

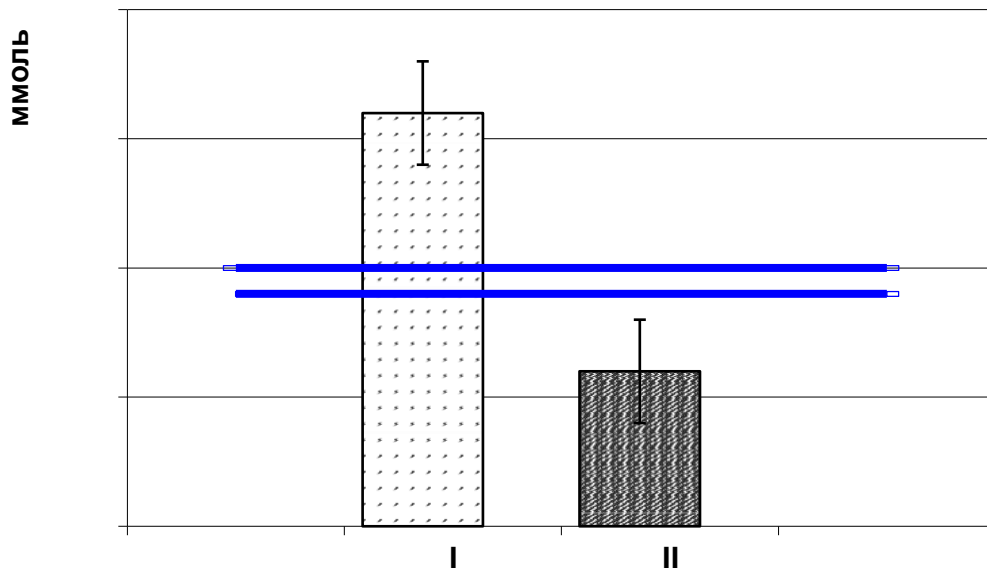


Рис. 2. Дебіт хлоридної кислоти у пацієнтів з гастродуоденітом

Визначення показників дебіту хлоридної кислоти у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованими захворюваннями важливе для оцінки прогнозу захворювання. Показано, що зростання рівня дебіту хлоридної кислоти викликає ризик розвитку ускладнень (наприклад, шлунково-кишкових кровотеч і перфорації виразки), зростає ймовірність виникнення рецидивів.

Зниження дебіту хлоридної кислоти може вказувати на пригнічення кислотоутворюючої функції парієтальних клітин слизової оболонки шлунка та формування відносної ахлоргідрії, яка існує у двох формах.

Результати аналізу лабораторних досліджень показали, що для пацієнтів з підвищеною кислотністю шлункового соку характерне підвищення вмісту пепсину у ньому. Водночас у пацієнтів зі зниженою кислотністю спостерігається зниження вмісту пепсину у шлунковому соці (рис. 3).

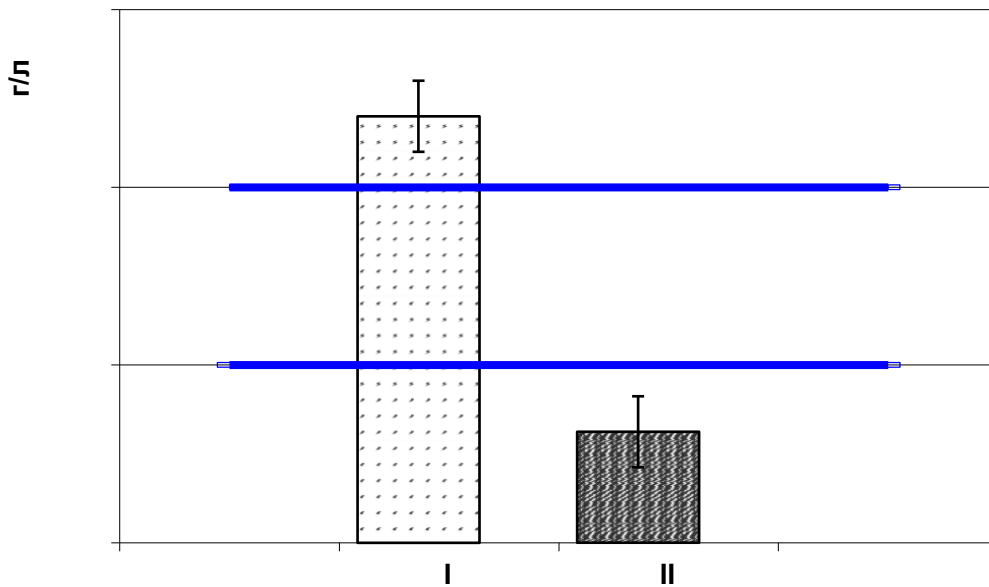


Рис. 3. Вміст пепсину у шлунковому соці пацієнтів з гастродуоденітом

Наслідком порушення продукування пепсину і хлоридної кислоти буде порушення процесу травлення, оскільки вони відіграють важливу роль забезпеченні процесу перетравлювання їжі.

Персистенція *H. pylori* в слизовій оболонці шлунку зумовлює викид кислого вмісту зі шлунка в дванадцятипалу кишку; при такому тривалому впливі виникає шлункова метаплазія епітеліальної тканини кишківника. В слизовій оболонці дванадцятипалої кишки з'являються епітеліоцити із рецепторами, які здатні адгезувати *H. pylori*. Після цього патологічний процес відбувається за механізмом, аналогічним для шлунка: метаплазований епітелій колонізується збудниками, ушкоджуються епітеліальні клітини слизової оболонки і виникає дуоденіт. Після руйнування захисного шару слизу розпочинається процес утворення виразок, що чергується із регенерацією, тому формується хронічна дуоденальна виразка [5].

Для оцінки функціонального стану дванадцятипалої кишки у клінічній практиці визначають активність ферменту ентеропептидази в дуоденальному вмісті. Аналіз результатів лабораторних досліджень показав, що у всіх пацієнтів з підвищеною кислотністю шлункового соку спостерігається зниження активності ентеропептидази нижче за показники норми (рис. 4). Отримані результати свідчать про ураження слизової оболонки

дванадцятипалої кишки та порушення її функціонального стану. Водночас для пацієнтів зі зниженою кислотністю характерне збереження показників активності ентеропептидази на рівні нижньої межі норми.

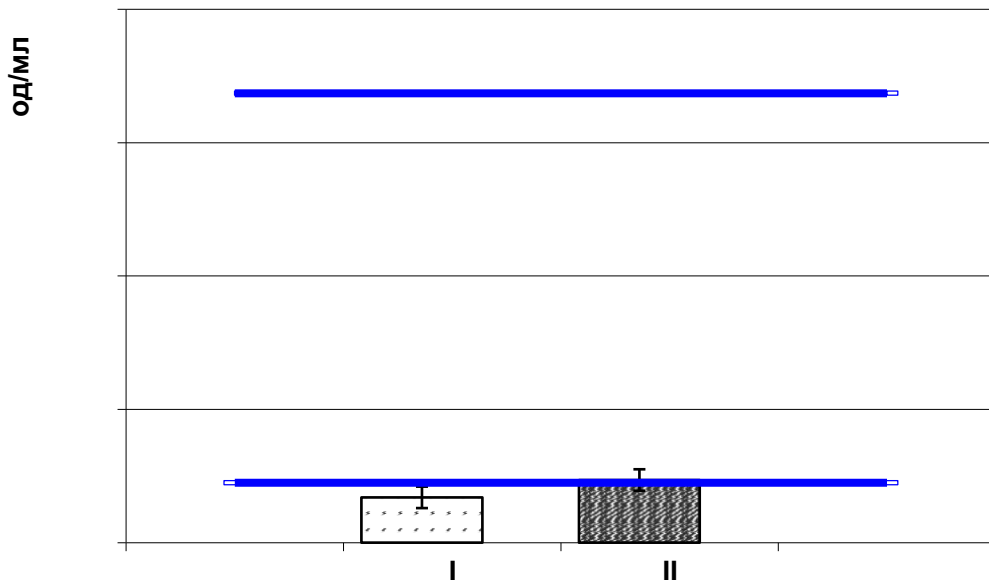


Рис. 4. Активність ентеропептидази у вмісті дванадцятипалої кишки пацієнтів з гастродуоденітом

Порушення функціональної активності дванадцятипалої кишки може виникати внаслідок *H. pylori*-індукованих запальних процесів, що у свою чергу супроводжуються порушенням продукування інтерстиціальних гормонів. Оскільки ці гормони задіяні у регуляцію моторно-секреторної функції шлунково-кишкового тракту, їх дефіцит може призводити до біліарних дисфункцій та функціональних розладів панкреатичної залози. Зміни, які при цьому виникатимуть, можуть викликати цілу низку порушень: порушення моторної функції дванадцятипалої кишки → порушення розпізнавання макромолекул їжі з травними ензимами; порушення нейтралізації дуоденального вмісту → порушення активності ензимів панкреатичної залози; порушення моторики дванадцятипалої кишки → блокування відтоку жовчі і панкреатичного соку → відносна біліарна та панкреатична недостатність. Через такі зміни у роботі травного тракту буде

погіршуватися всмоктування мономерів та виникати дефіцит окремих нутрієнтів, а надалі і білково-енергетична недостатність.

ВИСНОВКИ

1. Показано, що у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованим гастродуоденітом із підвищеною кислотністю шлункового соку спостерігається зростання дебіту HCl, а також підвищення вмісту пепсину у шлунковому соці. Водночас для пацієнтів зі зниженою кислотністю шлункового соку характерне порушення секреції хлоридної кислоти та зменшення вмісту пепсину у шлунковому соці, наслідком чого буде порушення процесів травлення.

2. Аналіз показників активності ентеропептидази як показника стану дванадцятипалої кишки у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованим гастродуоденітом показав, що у хворих з підвищеною кислотністю шлункового соку спостерігається зниження активності ентерокинази, що свідчить про ураження слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Водночас для пацієнтів зі зниженою кислотністю шлункового соку характерне збереження ферментативної активності ентерокинази на рівні нижньої межі норми.

Отримані результати дозволяють правильно обрати терапевтичну тактику ведення пацієнтів із *H. pylori*-асоційованим гастродуоденітом.