

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

САБИНА АЙДЫН кызы БАЙРАМОВА
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДКА
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

3205.01 – Внутренние болезни

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2015

Диссертационная работа выполнена на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета Азербайджанского медицинского университета.

Научный руководитель:

заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук,
профессор

А.А.ГИДАЯТОВ

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

В.А.МИРЗАЗАДЕ

доктор медицинских наук,
профессор

Р.И.КУЛИЕВ

Ведущая организация: Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, кафедра внутренних болезней

Защита диссертации состоится « 21 октября » 2015 г. в «__14_00__» ч. на заседании Диссертационного Совета FD.03.012 при Азербайджанском медицинском университете.

Адрес: Az 1022, Баку, ул. Бакиханова, 23

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского медицинского университета.

Автореферат разослан «18 сентября » 2015 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета FD.03.012,
доктор медицинских наук

Н.Г.СУЛТАНОВА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Сахарный диабет (СД) занимает одно из ведущих мест среди различных распространенных хронических заболеваний. По данным экспертов ВОЗ, к 2025 году число больных СД достигнет 334-380 млн. [International Diabetes Federation, 2006; Шулутоко Б.И., Макаренко С.В., 2007]. В нашей Республике насчитывается около 150 тыс. больных СД [Отчет Европейского отдела ВОЗ, 2010]. Широкое распространение СД, развитие угрожающих жизни тяжелых осложнений, выявление этих осложнений в поздних стадиях, ранняя инвалидизация дают основание считать СД важнейшей медико-социальной проблемой.

Нарушение всех видов обмена веществ при СД, микро- и макроангиопатии, нейропатии являются причиной нарушения функции жизненно важных органов. Значительное место занимает поражение органов пищеварения у этих больных. Значимость этой проблемы заключается в том, что, при выраженных морфологических и функциональных расстройствах органов пищеварения, у больных СД отмечается очень скудная клиническая картина [Camilleri M., 2002; Dyzberg T., 2004].

По данным разных авторов, через 5 лет от начала заболевания у 22,7% больных сахарным диабетом при эндоскопическом исследовании в желудке обнаруживаются гастрит, эрозии и язвенные дефекты слизистой оболочки. А в дальнейшем эти изменения прогрессируют, и слизистая оболочка подвергается атрофическим изменениям различной степени [Чернышева Т.Е., Курникова И.А., Захарова Т.И., Бакирова М.Н., 2004]. Доказано, что язвенные дефекты слизистой оболочки желудка при сахарном диабете встречаются чаще, чем в общей популяции в целом. При этом у больных сахарным диабетом типа 2 преобладают язвы тела желудка [Шишкин А.Н., Кирилук Д.В., 2007].

Следует особо подчеркнуть, что в литературе мало сведений о дальнейшей судьбе больных с атрофическим гастритом, протекающим на фоне сахарного диабета. Между тем, в настоящее время также доказано, что больные с атрофическим гастритом и язвенной болезнью желудка больше всех подвержены риску развития рака желудка [Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., 2007]. Как известно, одной из главных причин развития рака желудка является инфекция *Helicobacter pylori* (HP) [Correa P., 2004, 2007; Fox J., 2007; Jemal A., 2011]. Распространенности HP-инфекции у больных СД посвящен ряд исследований. Результаты этих исследований весьма противоречивы

[Demir M., 2008; Ojetti V., 2005]. С другой стороны, есть ряд исследований, в которых освещены вопросы распространенности рака органов пищеварительной системы у больных СД и выявлена высокая частота рака желудка у данной категории больных по сравнению с популяцией [JiangX., BernsteinL., 2012; MoonJ., YoungK., 2013].

У больных сахарным диабетом типа 2, как правило, развивается метаболический синдром, который, в свою очередь, часто приводит к развитию различных гастроинтестинальных заболеваний, в том числе и раку кардиальной части желудка [Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., 2007].

Как известно, золотым стандартом диагностики патологии желудка является эндоскопическое исследование с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Однако эндоскопия очень трудоемкий процесс, порой возникает необходимость во множественных биоптатах. Также нужно отметить тот факт, что множество осложнений со стороны различных органов и систем у больных СД не позволяют проводить эндоскопическое исследование. В связи с этим, в последние годы для неинвазивной оценки состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ) используется тестовая система GastroPanel, созданная учеными из Финляндии. С помощью этой системы в сыворотке крови определяются пепсиноген-1, пепсиноген-2, гастрин-17 и антитела к НР. Полученные данные позволяют косвенно, но с большой точностью судить о морфофункциональном состоянии СОЖ, т.к. по данным литературы этот метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью [Sipponen P., 2004].

Учитывая вышеизложенное, в настоящее время изучение морфофункционального состояния желудка у больных СД типа 2 является актуальной проблемой современной медицины.

Цель исследования. Оценка морфофункционального состояния желудка у больных сахарным диабетом типа 2.

Задачи исследования:

1. Исследовать эндоскопическое и морфологическое состояние СОЖ у больных СД типа 2;
2. Определить распространенность *H.pylori*-инфекции у больных СД типа 2;
3. С помощью тестовой системы Гастропанель определить сывороточные концентрации пепсиногена-1, пепсиногена-2, гастрин-17 у больных СД типа 2 и провести сопоставление серологических и морфологических данных;

4. Выявить зависимость полученных данных от тяжести и давности СД типа 2.

Научная новизна работы:

- Впервые в Азербайджане были выявлены клинические особенности патологии желудка у больных СД типа 2 и выявлена их частота;
- Определены сывороточные концентрации серологических маркеров функционального состояния СОЖ и их зависимость от давности и тяжести СД типа 2;
- Определена частота НР-инфекции у больных СД типа 2;
- Проведена оценка морфологического состояния СОЖ у этих больных.

Практическая значимость. Результаты проведенного исследования дали информацию о характере поражения желудка у больных СД типа 2. Использование тестовой системы Гастропанель позволило неинвазивным методом получить данные о состоянии СОЖ, сопоставимые с данными морфологического исследования. Полученная высокая распространенность НР-инфекции у этих больных позволила обосновать характер патологических изменений в желудке. Использование практическими врачами результатов исследования позволит осуществлять своевременную лечебно-профилактическую помощь этой категории больных.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У больных наблюдается высокая инфицированность НР, которая возрастает в зависимости от давности СД типа 2;
2. При эндоскопическом и морфологическом исследовании выявлены патологические изменения в желудке;
3. Клиническая картина патологии желудка у больных имеет свои особенности и при наличии серьезных морфофункциональных изменений протекает бессимптомно;
4. Серологические маркеры соответствуют атрофическим изменениям как в теле, так и в антральном отделе желудка;
5. Выявлена корреляционная взаимосвязь между морфофункциональными изменениями СОЖ и давностью СД типа 2.

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты внедрены в клиническую практику Центральной Бассейновой Больницы, кафедры Внутренние болезни Педиатрического факультета и в курс обучения студентов Азербайджанского Медицинского Университета.

Апробация работы. Основные положения работы доложены и обсуждены на 17 и 18-й Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 2010, 2011); на конференции, посвященной 90-летию з.д.н., проф. Т.А.Алиева (Баку, 2011); конференции по теме «Актуальные проблемы медицины» (Баку, 2014).

Первичное обсуждение диссертации прошло на кафедральном заседании кафедры внутренних болезней педиатрического факультета (25.12.2011). Апробация работы прошла на научном семинаре Апробационной Комиссии Диссертационного Совета FD.03.012 при Азербайджанском медицинском университете (04.11.2014).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ. Из них 5 – журнальные статьи.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 139 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, который включает в себя 188 источников. Диссертация иллюстрирована 22 рисунками, 18 таблицами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета Азербайджанского медицинского университета. В соответствии с поставленными задачами отбирались больные с патологией желудка в сочетании с СД типа 2 и без него. К критериям исключения из исследования относились: тяжелая сердечно-сосудистая патология (перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), хроническая почечная недостаточность, требующая диализа, онкологические заболевания, беременность, тромбоцитопения, тяжелые эндокринные расстройства, острые инфекции, злоупотребление алкоголем. При оценке СД типа 2 была использована классификация Комитета экспертов ВОЗ от 1999 года.

В ходе исследования было обследовано 210 больных СД типа 2. С учетом поставленных задач и критериев исключения, в исследование было включено 64 пациента с СД типа 2 (1-ая группа). Группа сравнения была представлена 35 больными с патологией желудка и нормальным углеводным обменом (2-ая группа). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Из 119 обследованных пациентов женщин было 63 (52,9%), мужчин – 56 (47,1%) человек. Возраст пациентов колебался от 34-х до 78-и лет и составил в среднем для 1-й группы $55,9 \pm 1,4$, а для 2-й группы – $53,3 \pm 3,6$, контрольная группа была сопоставима по полу и возрасту.

По степени тяжести больные СД типа 2 были разделены на три группы, согласно классификации ВОЗ от 1999 года. Больных с легкой степенью СД было 13 (20,3%), со средней степенью тяжести – 38 (59,4%) и с тяжелой степенью – 13 (20,3%) человек. По длительности течения СД типа 2 больные также были разделены на 3 группы: до 5-и лет – 21 пациент (32,8%), 5-10 лет – 33 пациента (51,6%), выше 10-и лет – 10 пациентов (15,6%). Длительность заболевания в среднем составила $7,3 \pm 0,4$ года. Всем больным проводилась коррекция углеводного обмена. В зависимости от получаемого лечения, больные были разделены на две категории: пациенты, получающие пероральные сахароснижающие препараты (49 пациентов – 76,6%) и больные, находящиеся на инсулинотерапии (15 пациентов – 23,4%).

Всем обследуемым проводилось комплексное обследование, включающее сбор жалоб, анамнестических данных, физикальные, клинические и биохимические методы исследования. Из инструментальных методов исследования применялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с помощью эндоскопа “Olympus” с взятием биоптатов, с последующим их морфологическим исследованием. Препараты были подготовлены по общепринятой методике. При гистологическом описании патологических изменений СОЖ использовались критерии Сиднейской классификации (1990) в Хьюстонской модификации (1996).

Гистологическим методом в биоптатах антрального отдела желудка выявляли *H. pylori* при окраске по Гимзе, по методике Аруина. Согласно методике, наличие микробных тел до 20 в поле зрения считалось слабой степенью колонизации (+); от 20-и до 50-и – умеренной степенью (++); более 50-и – выраженной степенью колонизации (+++).

Для определения концентраций пепсиногена-1 (PG1), пепсиногена-2 (PG2) и антител класса IgG к *H. pylori* (HPAb) проводилось взятие крови натощак. Постпрандиальную концентрацию гастрин-17 (G17) определяли спустя 20 минут после употребления молока, обогащенного протеином.

Серологическое исследование проводилось с помощью иммуноферментного анализа при использовании набора GastroPanel фирмы Biohit. Определяли концентрации PG1, PG2, G17 и титры HPAb. Полученные данные интерпретировали в соответствии с инструкцией фирмы-производителя, приложенной к набору. Согласно инструкции, маркером атрофии слизистой оболочки тела желудка считается уровень $PG1 < 25$ мкг/л, маркером атрофии антрального отдела – уровень $G17 < 5$ пмоль/л. Также оценивалось отношение PG1/PG2. По данным инструкции, уменьшение этого показателя ниже 2,5 является

маркером атрофии тела желудка, а увеличение выше 10-и – косвенным показателем атрофии антрального отдела желудка. Интерпретация результатов НРАb производилась следующим образом: титры НРАb<32 EU – негативный результат, 32-44 – сомнительный, выше 44 – позитивный результат.

Полученные результаты были обработаны с помощью компьютерной программы GastroSoft, прилагаемой к тест-системе. Программа констатирует наличие или отсутствие *H.pylori*-инфекции и атрофического гастрита. Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке методами медицинской статистики с учетом современных требований. Применены методы вариационного, корреляционного и дискриминантного анализов.

Вариационная статистика. Для анализа полученных количественных цифровых данных применены методы вариационной статистики. Вычислены средние значения полученных выборок (M), их среднеквадратические отклонения (σ), стандартные ошибки (m), минимальные ($\min$) и максимальные ($\max$) значения рядов. Для предварительной оценки разницы между вариационными рядами использовался параметрический критерий *t*-Стьюдента. Для сравнения и вероятностной оценки различий между значениями сравниваемых групп с малым числом вариантов ($n < 30$) был использован непараметрический ранговый *U*-критерий Уилкоксона (Манна-Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всем обследуемым было проведено анкетирование, на основе которого проанализированы диспепсические проявления в обеих группах.

У больных СД типа 2 достаточно часто встречалась безболевая форма гастродуоденальной патологии по сравнению с группой сравнения ($35,9 \pm 9,1\%$ и $8,6 \pm 4,7\%$ соответственно; $ОШ=0,2$; $95\% ДИ (0-0,7)$; $p < 0,05$). При наличии боли в 1-й группе чаще встречалась умеренная боль по сравнению со 2-й группой ($28,1 \pm 7,6\%$ и $8,6 \pm 4,7\%$ соответственно; $ОШ=5,2$; $95\% ДИ (1,0-26,1)$; $p < 0,05$). А сильная боль встречалась значительно реже ($14,1 \pm 5,9\%$ и $62,9 \pm 9,1\%$ соответственно; $ОШ=0,1$; $95\% ДИ (0-0,3)$; $p < 0,05$). Изжога у больных СД типа 2 встречалась значительно чаще, чем во второй группе ($71,9 \pm 7,6\%$ и $34,3 \pm 9,1\%$ соответственно; $ОШ=4,5$; $95\% ДИ (1,6-13,1)$; $p < 0,05$). В 1-й группе достаточно часто встречались запоры по сравнению со 2-й группой ($65,6 \pm 8,0\%$ и $25,7 \pm 8,2\%$ соответственно; $p < 0,05$). Метеоризм встречался в 1-й группе в $64,0 \pm 8,0\%$, во второй – в $37,1 \pm 9,1\%$; $p < 0,05$).

Чувство раннего насыщения почти в 2 раза чаще встречалось в 1-й группе по сравнению со второй и составило соответственно 57,8% и 28,6% ($p<0,05$). Ни одна из диспепсических жалоб не носила специфический характер и не была патогномична какой-либо гастродуоденальной патологии.

ЭГДС была произведена всем пациентам 1-й и 2-й группы. В 1-й группе у 46 (71,8%) пациентов был выявлен хронический гастрит, из них у 42 (91,3%) – *H.pylori*-ассоциированный (во 2-й группе – 28 (80%) пациентов, из них у 25 (89,3%) – *H.pylori*-позитивный), язвенно-эрозивные поражения желудка – у 5 (7,8%) пациентов, из них у 4 (80%) – *H.pylori*-позитивный) и 12п. кишки – у 9 (14,1%), из них у 8 (88,9%) – *H.pylori*-позитивный (во 2-й группе выявлена язва желудка – у 2 (5,7%), из них у 1 (50%) – *H.pylori*-позитивный) и 12п. кишки – у 4 (11,4%), из них у 3 (75%) – *H.pylori*-позитивный; у 4 (6,3%) больных – рак желудка, из них у 3 (75%) – *H.pylori*-позитивный (во 2-й группе – у 1 (2,9%) пациента – *H.pylori*-ассоциированный). Локализация язвенных дефектов была различна: в 1-й группе язвенный дефект чаще встречался в антральном отделе желудка (6 пациентов – 42,8%), что было значительно чаще, чем во 2-й группе (16,6%; $p<0,005$). Множественные язвы ни в 1-й, ни во 2-й группе не встречались. Размеры язв статистически не различались в исследуемых группах и составляли в среднем $1,3\pm 0,3$ см. В исследуемых группах у определенного количества больных выявлялись бессимптомные язвы (в 1-й группе – у 35,7%, во 2-й группе – у 16,6%; $p<0,005$), т.е. были выявлены случайно при эндоскопическом исследовании и расценивались как «немые».

При эндоскопическом исследовании были выявлены следующие варианты гастрита. У больных 1-й группы в 2 раза чаще встречался антральный гастрит по сравнению с фундальным ($p<0,05$). Также выявлены достоверные различия в распространенности отдельных форм эндоскопического гастрита в сравниваемых группах больных. Так, в 1-й группе атрофический и гиперпластический гастрит антрального отдела встречался в несколько раз чаще, чем во 2-й группе ($p<0,05$). При фундальной локализации гастрита эритематозный гастрит в среднем в 2,5 раза встречался реже в первой группе, чем во второй ($p<0,05$). Достоверных различий в распространенности эрозивного гастрита между группами выявлено не было ($p>0,05$). Геморрагический гастрит и застойная гастропатия в 1-й группе не встречались.

Таким образом, по данным эндоскопического исследования у больных СД типа 2 в $60,7\pm 6,5\%$ случаев выявлялся антральный гастрит (в группе сравнения – $32,1\pm 9,6\%$, $p<0,05$), в остальных случаях – фун-

дальный. У 10 (1,8%) пациентов эндоскопические данные гастрита встречались как в антральной, так и в фундальной части желудка, т.е. выявлялся пангастрит. По данным эндоскопического исследования, у 23 (35,9%) пациентов 1-й группы и у 7 (20%) пациентов 2-й группы выявлялся гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), $p > 0,05$. Как в 1-й, так и во 2-й группах также встречался дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) – 40,6% и 16,6% соответственно; $p < 0,05$).

У всех обследуемых во время эндоскопического исследования были взяты биоптаты из антрального и фундального отделов желудка. По данным морфологического исследования, у всех обследуемых (в обеих группах) были выявлены изменения в СОЖ. Согласно Сиднейской системе, морфологическая картина у обследуемых представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Морфологическая картина слизистой оболочки желудка
у обследованных больных**

Формы гастрита	Отдел желудка	1-ая группа(n=64)		2-ая группа(n=35)	
		абс.	%	абс.	%
Поверхностный	Ф	5	7,8±3,4%	3	8,6±4,7%
	А	–	–	2	5,7±3,9%
С поражением желез без атрофии	Ф	11	17,2±4,7%	10	28,6±7,6%
	А	9	14,1±4,3%	4	11,4±5,4%
Атрофический Умеренный	Ф	4	6,3±3,0%	7 *	20,0±6,8%
	А	13	20,3±5,0%	6	17,1±6,4%
Атрофический выраженный	Ф	–	–	2	5,7±3,9%
	А	18	28,1±5,6%	1 **	2,9±2,8%
Атрофический с кишечной метаплазией	Ф	–	–	–	–
	А	4	6,3±3,0%	–	–

Прим.: статистически значимая разница между показателями групп: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

В 1-й группе у 44(68,7%) пациентов выявлялся антральный (во 2-й группе – у 13 (37,1%) пациентов; $p < 0,05$), а у 20(31,3%) пациентов – фундальный гастрит (во 2-й группе – у 22 (62,9%) пациентов; $p < 0,05$). Выявлялись различия в выявлении различных гистологических вариантов гастрита в сравниваемых группах. Поверхностный фундальный гастрит в обеих группах встречался примерно с одинаковой частотой (7,8% и 8,6% соответственно; $p > 0,05$). Однако антральный поверхностный гастрит в группе больных с СД типа 2 не встречался (в группе сравнения – в 5,8% случаев; $p < 0,05$). Достоверных различий между

частотой встречаемости антрального гастрита с поражением желез без атрофии в группах выявлено не было (14,1% и 11,4% соответственно; $p>0,05$). Однако фундальный гастрит с поражением желез без атрофии в 1-й группе встречался несколько реже по сравнению с группой сравнения (17,1% и 28,6% соответственно; $p<0,05$). Атрофический выраженный антральный гастрит в 1-й группе встречался в несколько раз чаще, чем в группе сравнения (28,1% и 2,8% соответственно; $p<0,05$). Кишечная метаплазия в фундальном отделе в обеих группах не встречалась, а в антральном отделе выявлялась только в группе больных СД типа 2 (в 6,3% случаев). Таким образом, у большинства больных СД типа 2 гистологически выявлялся антральный гастрит, причем преобладал атрофический выраженный вариант. Из 64-х больных у 25-и (39,9%) наблюдались легкие морфологические изменения (поверхностный гастрит и поражения желез без атрофии). У 39 (60,9%) больных имели место атрофические изменения, причем у 22 (34,4%) пациентов эти изменения были выраженными. Из них у 4 (6,3%) больных атрофические изменения сочетались с явлениями метаплазии.

У большинства больных (54,3%) из группы сравнения, в отличие от больных с сахарным диабетом, морфологические изменения носили неглубокий характер (явления поверхностного гастрита и поражения желез без атрофии). Атрофические изменения наблюдались у 45,7% больных, причём умеренная атрофия встречалась в 4,3 чаще, чем выраженная.

Следовательно, наличие у больных сахарного диабета приводит к более частым и глубоким изменениям в слизистой оболочке желудка по сравнению с морфологическими изменениями у лиц с гастродуоденальной патологией без сахарного диабета.

У всех 7-и *H.pylori*-негативных больных анализ морфологических изменений слизистой оболочки показал наличие только поверхностного гастрита.

Известно, что в развитии гастродуоденальной патологии первостепенную роль играет *Helicobacter pylori*-инфекция. Обследование больных на наличие *H.pylori*-инфекции выявило высокую инфицированность ею у больных СД (87,1%), у больных без СД этот показатель составил 85,7%.

Была проанализирована зависимость распространенности морфологических форм гастрита в зависимости от давности диабета. В группе больных с давностью диабета до 5-и лет у 5 (23,8%) пациентов выявлялся поверхностный гастрит и у 16 (76,2%) пациентов – гастрит с поражением желез без атрофии. В группе больных с давностью диабета 5-10 лет у 17 (51,5%) пациентов наблюдался умеренный атрофический, у 4 (12,1%) – поверхностный, а у 12 (36,4%) – выраженный атро-

фический гастрит. В группе больных с давностью диабета более 10-и лет в 6 (60%) случаях выявлялся выраженный атрофический гастрит и у 4 (40%) пациентов – выраженный гастрит с метаплазией. Зависимости морфологических изменений слизистой оболочки желудка от степени тяжести сахарного диабета выявлено не было ($p>0,05$).

Было проведено морфометрическое исследование с определением состояния G-клеток. У больных 1-й группы определялось достоверное снижение плотности гастринпродуцирующих клеток по сравнению со 2-й группой и с контролем ($8,5\pm0,8$ в 10 полях зрения; $19,5\pm1,5$ и $21,2\pm1,8$ соответственно; $p<0,05$), что свидетельствует об атрофических изменениях слизистой оболочки антрального отдела желудка. По данным морфометрического метода отмечено уменьшение гастринпродуцирующих G-клеток и выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между плотностью этих клеток и давностью СД типа 2 ($r=-0,5$). Зависимости от тяжести СД выявлено не было.

Степень выраженности воспалительных изменений СОЖ при гистологическом исследовании оценивали в соответствии с визуально-аналоговой шкалой Хьюстонской модификации Сиднейской системы.

Слабая степень мононуклеарной инфильтрации собственной пластинки антрального отдела желудка выявлена у 8 (18,2%) пациентов, умеренная – у 9 (20,4%), высокая – у 27 (61,4%) пациентов. Слабая степень мононуклеарной инфильтрации собственной пластинки тела желудка выявлена у 4 (20%) пациентов, умеренная – у 11 (55%), высокая – у 5 (25%) пациентов. Таким образом, в антральном отделе желудка чаще встречалась высокая степень мононуклеарной инфильтрации ($p<0,05$), а в теле желудка – умеренная степень ($p<0,05$).

Степень активности гастрита определялась в соответствии со степенью выраженности инфильтрации собственной пластинки СОЖ нейтрофильными лейкоцитами. Неактивный хронический антральный гастрит выявлен у 2 (4,5%) пациентов. Слабая степень активности выявлена у 8 (18,2%), умеренная – у 10 (22,8%) и высокая – у 24 (54,5%) больных. В теле желудка неактивный гастрит отмечался у 2 (10%) пациентов. Слабая степень активности выявлена у 6 (30%) пациентов, умеренная – у 7 (35%) и высокая – у 5 (25%) пациентов.

В биоптатах, взятых из СОЖ, было проведено определение НР. В 1-й группе больных в 57 (89,1%) случаях была выявлена инфекция НР (во 2-й группе – 55 (85,9%) случаев; $p>0,05$). Достоверных различий в распространенности НР в биоптатах в группах исследуемых выявлено не было, но выявлены достоверные различия в степени обсемененности НР в группах больных. Так, в 1-й группе чаще встречалась об-

семененность ++(42,8%) и +++(28,1%). В группе сравнения больше половины больных (54,3%) имели обсемененность СОЖ НР +.

В соответствии с Хьюстонской модификацией Сиднейской системы, была определена степень тяжести атрофии в антральном и фундальном отделах желудка. Согласно классификации, она определялась следующим образом: стадия 0 – отсутствие атрофии, 1 – легкая степень, 2 – умеренная и 3 – выраженная. Так, по полученным данным, в антральном отделе желудка по степеням тяжести атрофии больные распределились следующим образом: в 1-й группе 0 степень выявлена не была (во 2-й группе – у 6 (46,1%) пациентов), 1 – у 9 (20,5%) пациентов (во 2-й группе – у 2 (15,4%) пациентов; $p>0,05$), 2 – у 13 (29,5%) пациентов (во 2-й группе – у 4 (30,7%) пациентов; $p>0,05$) и 3 – у 22 (50%) пациентов (во 2-й группе – у 1 (7,7%) пациента; $p<0,05$). В теле желудка эти показатели были следующими: 0 степень – у 5 (25%) пациентов (во 2-й группе – у 3 (13,6%) пациентов; $p<0,05$), 1 – у 11 (55%) пациентов (во 2-й группе – у 10 (4,5%) пациентов; $p<0,05$), 2 – у 4 (20%) пациентов (во 2-й группе – у 7 (31,8%) пациентов; $p<0,05$). 3 степень тяжести у пациентов первой группы не выявлялась (во 2-й группе – у 2 (9,1%) пациентов; $p<0,05$).

Таким образом, у больных СД типа 2 в 50% случаев в антральном отделе встречался выраженный, а в теле желудка с той же частотой – гастрит легкой степени тяжести.

Всем обследуемым (64 пациента с СД типа 2 и 28 пациентов с патологией желудка без диабета) было проведено исследование с помощью тестовой системы GastroPanel с определением в сыворотке крови концентраций пепсиногена-1 (PG-1), пепсиногена-2 (PG-2), гастриина-17 (G-17), являющихся маркерами функциональной активности слизистой оболочки желудка (соответственно, в теле и антральном отделе). Кроме того, данная система позволила определить титры иммуноглобулинов класса G против *H.pylori* (antiHPIgG).

Данные, полученные при иммуноферментном анализе, представлены в табл.2. Как видно из данной таблицы, уровень G17 как в 1-й, так и во 2-й группах достоверно различались по сравнению с контролем ($p<0,001$). Были выявлены и достоверные различия между 1-й и 2-й группами ($p<0,05$). Однако у больных 1-й группы показатели были ниже установленных нормативов фирмы-производителя и характеризовали атрофию слизистой оболочки антрального отдела желудка, а у больных 2-й группы они оставались в пределах нормы. Средние показатели PG1 достоверно отличались от показателей контрольной группы ($p<0,05$), однако достоверно не различались в исследуемых груп-

пах ($p>0,05$). Достоверных различий PG2 в исследуемых группах получено не было ($p>0,05$). Средние показатели соотношения PG1/PG в 1-й группе составили $4,2\pm0,33$. Однако разброс показателей был очень велик (min 0,29 и max 22,96).

Таблица 2

Данные иммуноферментного исследования

Показатели	Больные С Дти- па 2(n=64)	Группа сравнения(n=15)	Контроль (n=20)
G17, пмоль/л	$4,47\pm0,37$ (0,54 – 12,9)***	$4,44\pm1,20$ (0,35 – 14)***	$13,43\pm1,70$ (7,8 – 21,5)
PG1, мкг/л	$67,6\pm5,5$ (9,1 – 231,5)	$67,9\pm4,2$ (44 – 91)*	$84,6\pm6,3$ (44,8 – 112,4)
PG2, мкг/л	$20,0\pm2,0$ (1,35 – 78,1)	$15,1\pm1,5$ (6,6 – 25,8)*	$20,9\pm1,9$ (13,4 – 31,5)
PG1/PG2	$5,72\pm0,69$ (0,29 – 23,0)	$4,96\pm0,41$ (2,57 – 8,18)	$4,20\pm0,33$ (2,98 – 5,62)
antiHPIgG	$74,1\pm4,3$ (12,1 – 119)***	$58,9\pm9,3$ (12,3 – 112)***	$15,5\pm1,5$ (7 – 23)

Прим.: статистически значимая разница с показателями контрольной группы:

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

Этот показатель был очень важен для нас, потому что PG2 синтезируется как в антральном отделе желудка, так и в теле. И по алгоритму тестовой системы соотношение этих показателей является диагностически значимым для топической диагностики атрофии. Поэтому все больные 1-й группы, согласно этому соотношению, были разделены на 3 группы: первая подгруппа – больные, у которых средние значения PG1/PG2 были меньше 2,5 (по алгоритму фирмы-производителя это значение является показателем атрофии тела желудка). Эту подгруппу составили 17 (26,5%) больных, средние значения PG1/PG2 составили $1,38\pm0,18$. Вторая подгруппа – больные, у которых это соотношение составило выше 10 (по алгоритму фирмы-производителя это является косвенным показателем атрофии антрального отдела желудка). В этой группе было 10 больных (15,6%) и средние значения PG1/PG2 составили $16,25\pm1,80$. Третью подгруппу составили больные со средними значениями данного соотношения в пределах 2,5-10. Количество больных в этой группе было 37 и средние значения составили $4,86\pm0,32$ (табл.3).

Как видно из данной таблицы, во всех трех подгруппах была достоверно снижена концентрация G17 (по сравнению с контролем), что свидетельствует об атрофии антрального отдела желудка. В первой группе также было снижено содержание PG1 (по сравнению как с

группой здоровых, так и с группой сравнения) и PG1/PG2. Эти данные свидетельствуют о том, что в этой группе больных, наряду с атрофией антрального отдела, отмечается и атрофия тела желудка.

Таблица 3

Данные иммуноферментного исследования в различных подгруппах

Показатели	I подгруппа (< N) (n=17)	II подгруппа (>N) (n=10)	III подгруппа (~N) (n=37)	Контроль (n=20)
G17 пмоль/л	4,78±0,62 (0,9–10,8)***	3,33±0,66 (0,54–7,8)***	4,64±0,54 (0,54–12,9)***	13,43±1,70 (7,8–21,5)
PG1 мкг/л	34,8±6,9 (9,1–112,8)***	62,4±8,8 (31–103)*	84,2±7,4 (10,1–231,5)	84,6±6,3 (44,8–112,4)
PG2 мкг/л	27,9±3,8 (7,5–60,2)	4,5±1,0 (1,35–10,3)***	20,5±2,5 (3,6–78,1)	20,9±1,9 (13,4–31,5)
PG1/PG2	1,38±0,18 (0,29–2,46)***	16,25±1,80 (10–23)***	4,86±0,32 (2,53–9,58)	4,20±0,33 (2,98–5,62)

Прим.: статистически значимая разница с показателями контрольной группы:

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Во второй подгруппе отмечалось снижение уровня PG2 и повышение соотношения PG1/PG2, что является еще одним доказательством функциональной недостаточности антрального отдела желудка.

Таким образом, у всех больных СД типа 2 выявлялась функциональная недостаточность антрального отдела желудка и у 26,5% больных также отмечалась атрофия и функциональная недостаточность тела желудка.

В 1-й группе были получены высокие титры антител к HP и была выявлена положительная корреляция между длительностью диабета и инфицированностью HP ($r=0,47$). Также была выявлена корреляционная взаимосвязь между различными показателями, полученными при иммуноферментном методе (табл.4).

Таблица 4

Корреляционная матрица связей между различными показателями

Показатели	Длительность заболевания	G17	PG1	PG2	PG1/PG2
Длительность заболевания		– 0,47***	– 0,17	– 0,17	+ 0,04
G17			+ 0,18	+ 0,23*	– 0,19
PG1				+ 0,52 ***	+ 0,02
PG2					– 0,53 ***
PG1/PG2					

Прим.: статистическая значимость коэффициента по Фишеру: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$;

*** – $p < 0,001$.

В ходе исследования также была изучена чувствительность, специфичность и диагностическая ценность тест-системы GastroPanel. Для G-17 данная тест-система обладает высокой специфичностью (100%), чувствительностью (62,7%) и положительной предсказательной полезностью. Общий диагностический вес метода для G-17 составил 69,6%.

Для соотношения P1/P2, несмотря на высокую специфичность, она показала низкую чувствительность и низкий общий диагностический вес метода. Однако при одновременной оценке соотношения P1/P2 и G-17 GastroPanel дала более высокую чувствительность, чем только для показателя G-17 (76,6% по сравнению с 62,5%). Также возрос и общий диагностический вес теста с 69,6% до 81%.

Таким образом, тестовая система GastroPanel обладает высокой диагностической ценностью для диагностики морфофункциональных изменений в СОЖ у больных СД типа 2. Однако нужно отметить, что, наряду с определением уровня G-17, целесообразно определять уровень P1, P2 и их соотношение.

Полученные данные продемонстрировали высокую инфицированность *H.pylori* и широкую распространенность атрофического гастрита среди больных сахарным диабетом. Установлено, что наличие данного микроорганизма увеличивает риск развития рака желудка в 4-20 раз [ChuanZ.,2005; MagalhaesQ.,2006]. С другой стороны доказано, что *H.pylori*-ассоциированный гастрит является первой ступенью «каскада Корреа», ведущего к развитию рака желудка [CorreaP.,2007]. Наши данные свидетельствуют о высокой вероятности влияния сахарного диабета на предопухоловое состояние желудка (атрофия, метаплазия). В последние годы появился ряд зарубежных публикаций, свидетельствующих о частоте развития рака желудка у больных сахарным диабетом типа 2 [ChuanZ.,2005; LiuY.,2005]. Следовательно, сахарный диабет типа 2 можно отнести к группе риска развития рака желудка, что требует включения больных сахарным диабетом в число нуждающихся в своевременном гастроэнтерологическом исследовании.

ВЫВОДЫ

1. У всех обследованных больных сахарным диабетом типа 2 были выявлены патологические изменения гастродуоденальной зоны при скудной клинической картине. Эндоскопическое исследование позволило выявить хронический гастрит у 71,8% больных, язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки – у 17,1% больных, язвенную болезнь желудка – у 7,8% больных

и рак желудка – у 6,3% больных сахарным диабетом типа 2. Гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс был выявлен соответственно у 35,9% и 40,6% больных сахарным диабетом типа 2. В группе больных сравнения эти показатели оказались соответственно в 1,8 и 2,5 раза ниже.

2. Установлена высокая степень инфицированности Нр-инфекцией как у больных с сахарным диабетом типа 2, так и у больных гастродуоденальной патологией без сахарного диабета (89,2% и 85,7% соответственно). Степень инфицированности в группе больных СД была выраженной.
3. У больных сахарным диабетом типа 2 имеют место более выраженные морфологические изменения слизистой оболочки желудка, чем у больных с гастродуоденальной патологией без сахарного диабета; выраженная атрофия слизистой оболочки желудка на фоне сахарного диабета типа 2 встречалась в 9,7 раз чаще, чем в группе больных сравнения ($p < 0,01$). На характер морфологических изменений оказывало определенное влияние давность сахарного диабета: при длительности диабета до 5 лет преобладали умеренные изменения, у лиц с длительностью диабета более 5 лет превалировал выраженный атрофический гастрит ($p < 0,01$). Зависимости морфологических изменений слизистой оболочки желудка от степени тяжести сахарного диабета выявлено не было ($p > 0,05$).
4. По данным иммуноферментного метода, у всех больных СД типа 2 отмечалась функциональная недостаточность антрального отдела желудка, а у 26,5% обследованных выявлялась еще и функциональная недостаточность тела желудка. Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между сывороточной концентрацией G17 и длительностью СД типа 2 ($r = -0,4$).
5. Выявлена тесная корреляция между результатами гистологического и серологического методов исследования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая тот факт, что данные, полученные при серологическом исследовании коррелировали с данными морфологического исследования СОЖ, является целесообразным использование «Гастропанели» в качестве скринингового метода исследования у больных СД. В случае выявления серьезных

изменений серологических показателей, рекомендуется проводить этим больным ЭГДС с прицельной биопсией с последующим морфологическим исследованием.

2. Учитывая высокую инфицированность НР у больных СД типа 2 и высокую распространенность хронического гастрита у них, следует отнести данную категорию пациентов в группу риска по развитию рака желудка. Следовательно, необходима своевременная эрадикация НР с целью профилактики необратимых явлений в СОЖ.
3. Больные СД типа 2, наряду с наблюдением эндокринолога, должны быть и под наблюдением врачей-гастроэнтерологов.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Морфофункциональное состояние желудка у больных сахарным диабетом второго типа// Sağlamlıq, 2010, №7, с.7-11 (соавт.: Гидаятов А.А., Сулейманов З.М.).
2. Сахарный диабет второго типа и состояние желудка// Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2012, №2, с.59-62 (соавт.: Гидаятов С.А., Алиханова И.Ч., Меджидова С.А.).
3. Helicobacter Pylori инфекция у больных сахарным диабетом// Практична медицина, 2012, №2(том XVIII), с.38-43 (соавт.: Гидаятов А.А., Алиханова И.Ч., Алиева С.А.)
4. Морфофункциональное сопоставление состояния желудка у больных с сахарным диабетом II типа// Sağlamlıq, 2012, №5, с.86-90.
5. Морфофункциональный статус слизистой оболочки желудка у больных сахарным диабетом второго типа //Биомедина, 2013, №2, с.14-15 (соавт.: Гидаятов А.А., Садыгов Б.И., Гусейнова Х.Г., Мусаев Д.С.).
6. Морфофункциональное состояние желудка у больных сахарным диабетом 2 типа / Материалы 17-й Российской гастроэнтерологической недели 10-12 октября 2011 г. Москва. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии, 2011, с.26 (соавт.: Гидаятов А.А., Алиханова И.Ч.).
7. Состояние желудка у больных сахарным диабетом 2 типа/ Материалы конференции, посвященной 90-летию з.д.н., проф. Т.А.Алиева, Баку, 2011, с. 64-65.

8. Использование тестовой системы GastroPanel для оценки функционального состояния у больных сахарным диабетом второго типа / Материалы 18-й Российской гастроэнтерологической недели 8-10 октября 2012 г, Москва. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии, 2012, с.15 (соавт.: Гидаев А.А., Алиханова И.Ч.).
9. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка у больных сахарным диабетом 2 типа/ Материалы конференции «Актуальные проблемы медицины», Баку, 2014, с. 144-145 (соавт.: Гидаев А.А., Алиханова И.Ч., Алиева С.А.).
10. Изучение морфофункциональных изменений желудка у больных сахарным диабетом типа 2//Metabolizm Jurnalı, 2015, №2, с.36-43 (соав.: Гидаев А.А., Алиханова И.Ч., Алиева С.А., Гидаева Л.А.).

SƏBİNƏ AYDIN qızı BAYRAMOVA
TİP 2 ŞƏKƏRLİ DİABET XƏSTƏLƏRİNDƏ MƏDƏNİN
MORFOFUNKSIONAL VƏZİYYƏTİ

XÜLASƏ

Hazırkı tədqiqatın məqsədi şəkərli diabet tip 2 xəstələrində mədənin funksional vəziyyətinin qiymətləndirilməsi olmuşdur.

Tədqiqat zamanı 210 ŞD tip 2 xəstəsi müayinə edilmişdir. 1-ci qrupa ŞD tip 2 olan 64 xəstə daxil edilmişdir. Müqayisə qrupu mədə patologiyası və normal karbohidrat mübadiləsi olan 35 xəstə ilə təqdim olunmuşdur. Kontrol qrupu 20 praktik sağlam şəxs təşkil etmişdir. 119 müayinə olunmuş xəstədən 63-ü kişi (52,9%), 56-sı isə (47,1%) qadın olmuşdur. Xəstələrin yaşı 34-dən 78-ə qədər dəyişirdi.

ŞD tip 2 xəstələri ağırlıq dərəcəsinə görə ÜST-ün təsnifatına əsasən (1999) üç qrupa bölünmüşdülər. Yüngül dərəcəli ŞD xəstələrin 13-də (20,3%), orta ağırlıq dərəcəli ŞD xəstələrin 38-də (59,4%) və ağır dərəcəli ŞD xəstələrin 13-də (20,3%) rast gəlinmişdi. ŞD tip 2 gedişinin davam etmə müddətinə görə xəstələr 3 qrupa bölünmüşdülər: 5 ilə qədər – 21 xəstə (32,8%), 5-10 il – 33 xəstə (51,6%), 10 ildən artıq – 10 xəstə (15,6%). Xəstəliyin davam etmə müddəti orta hesabla $7,3 \pm 0,4$ il təşkil etmişdir. Bütün xəstələrə şikayətlərin, anamnestik məlumatların toplanmasını, fizikal, klinik və biokimyəvi tədqiqat metodlarını daxil edən kompleks müayinələr aparılmışdır. Instrumental tədqiqat metodlarından biopatlarnın götürülməsi ilə ezofagoqastroduodenoskopiya aparılmışdır. PG1, PG2 və HPAb titrləri GastroPanel dəstindən istifadə edilməklə, immunoferment analizin köməyi ilə təyin edilmişdir.

Tədqiqatın nəticəsində müayinə edilən şəkərli diabet tip 2 xəstələrinin hamısında kasad klinik əlamətlər olduğu halda, qastroduodenal zonanın patoloji dəyişiklikləri aşkar edilmişdir. Həm şəkərli diabet tip 2 xəstələrində, həm də qastroduodenal patologiyalı şəkərli diabetlə xəstələrdə Hp-infeksiyası ilə yüksək infeksiyalanma müəyyən edilmişdir (müvafiq olaraq 89,2% və 85,7%).

Şəkərli diabet tip 2 xəstələrində qastroduodenal patologiyası olan şəkərli diabetlə xəstələrlə müqayisədə, mədənin selikli qişasının daha ifadəli morfoloji dəyişiklikləri yer alır; şəkərli diabet tip 2 fonunda mədənin selikli qişasının ifadəli atrofiyası müqayisə qrupunun xəstələrinə nisbətən 9,7 dəfə çox rast gəlinir ($p < 0,01$).

GastroPanel test sistemi şəkərli diabet tip 2 xəstələrində xronik gastritin diaqnostikasında yüksək spesifikasiyə (100%), həssaslığa (62,7%) və müsbət

proqnostik yararlığa malikdir. G-17 üçünmetodunümumidiaqnostikçəkisi 69,6% təşkil etmişdir.

SABINA AYDIN BAYRAMOVA

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE STOMACH IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

SUMMARY

The aim of this study was evaluation the morphofunctional state of the stomach in patients with diabetes mellitus type 2.

The study examined 210 patients with diabetes mellitus type 2. In this study was involved 64 patients with diabetes mellitus type 2 (the first group). The comparison group was represented by 35 patients with pathology of the stomach and normal carbohydrate metabolism (the second group). The control group consisted of 20 healthy individuals. Of the 119 studied patients women were 63 (52,9%), men – 56 (47,1%) patients. The age of patients ranged from 34 to 78 years old.

According to degrees of severity patients with diabetes mellitus type 2 were divided into three groups (WHO classification of 1999). Patients with mild diabetes were 13 (20,3%), with moderate severity – 38 (59,4%) and severe degree – 13 (20,3%) patients. By duration of diabetes mellitus type 2 patients were divided into 3 groups: up to 5 years – 21 patients (32,8%), 5-10 years – 33 patients (51,6%), above 10 years – 10 patients (15,6%). Duration of disease was averaged $7,3 \pm 0,4$ years. All surveyed patients underwent a comprehensive study, including the collection of complaints, medical history, physical, clinical and biochemical methods of study. Of instrumental methods used esophagogastroduodenoscopy with biopsy, followed by their morphological study. Concentration of PG1, PG2, G17 and HPAb-titles determined by ELISA using a set of GastroPanel.

As a result of the study, all patients with diabetes mellitus type 2 were identified pathological changes of gastroduodenal zone with poor clinical picture. The high rate infection of Hp in patients with diabetes mellitus type 2 and in patients with gastroduodenal pathology without diabetes (89,2% and 85,7%, respectively).

In patients with diabetes mellitus type 2 have a more pronounced morphological changes of gastric mucosa than in patients with gastroduodenal pathology without diabetes; atrophy of the gastric mucosa against the background of diabetes mellitus type 2 occurred in 9,7 times more than in the comparison group of patients ($p < 0,01$). Also found that the test system GastroPanel has high specificity (100%), sensitivity (62,7%) and positive predictive utility in the diagnosis of chronic gastritis in patients with diabetes mellitus type 2.

Kağız formatı 60x84 $\frac{1}{16}$.
Sıfariş 468 Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

SƏBİNƏ AYDIN QIZI BAYRAMOVA

**TİP 2 ŞƏKƏRLİ DİABET XƏSTƏLƏRİNDƏ MƏDƏNİN
MORFOFUNKSIONAL VƏZİYYƏTİ**

3205.01 – Daxili xəstəliklər

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2015