

ДОСВІД ДІАГНОСТИКИ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКА

Бурій О.М., Гомоляко І.В., Терешкевич І.С., Клочкова Н.Є., Тумасова К.П., Рижій Л.М., Сіордія Г.Г.

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова АМН України, Київ

Diagnostic Practice of the Erosive-Ulcerous Gastric Diseases

A.N. Buriy, I.V. Homolyako, I.S. Tereshkevych, N.E. Klotchkova, K.P. Tumasova, L.M. Ryzhij, G.G. Siordia

National Institute of Surgery and Transplantation named by A.A. Shalimov, Kiev, Ukraine

Received: March 5, 2010
Accepted: March 11, 2010

Адреса для кореспонденції:

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова АМН України
вул. Героїв Севастополя, 30
Київ, 02140, Україна
Тел.: +38-067-728-44-71

Summary

It is suggested to improve morphologic and diagnostic algorithm of the erosive-ulcerous diseases of the stomach by the way of putting into the list the necessary tests of optical biopsy and the investigation of neutrophil granulocytes of blood and buccal epithelium nuclei. These tests may have an essential effect on the curative tactics. These additional tests are not invasive and sensitive and have prognostic significance for improving the results of treatments.

Key words: erosion, ulcer, neoplasia, morphologic diagnostic, neutrophil granulocytes, buccal epithelium nuclei.

Вступ

Ерозивно-виразкові захворювання шлунка (ЕВЗШ) — поширена, типова для всіх розвинутих країн патологія, яка залишається важливою медичною проблемою, оскільки несе в собі небезпеку злоякісного переродження [21-26]. Патогенез ЕВЗШ складний, його головними складовими є порушення кровообігу в стінці шлунку, інфікованість *Helicobacter pylori* (HP), недостатність імунітету, наявність рефлюксної хво-

роби, порушення відновних та проліферативних процесів в слизовій оболонці шлунку (СОШ). Загальноприйнятий базовий алгоритм діагностики ЕВЗШ включає: 1) ендоскопічне дослідження; 2) виявлення *Helicobacter pylori*; 3) патогістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки шлунку (СОШ) [1]. Багаторічний власний досвід діагностики ЕВЗШ дає підстави для розширення даного алгоритму за рахунок малоінвазивних, неінвазивних досліджень та оптичної біопсії (ОБ).

Метою даної роботи є узагальнення досвіду діагностики ЕВЗШ та обґрунтування розширення діагностичного алгоритму.

Матеріали і методи

Було обстежено 324 хворих на ЕВЗШ. Для ендоскопічних досліджень був використаний ендоскоп Fujinon EWE W-4400A, Olympus, (Японія). Реєстрація змін у СОШ проводилась відповідно до термінології

Сіднейської системи класифікації гастритів [6,11,14].

Для диференційної діагностики запальних захворювань, виразкових уражень і ранніх стадій раку шлунка застосовувалась прицільна ОБ, в якості фотосенсибілізатора був використаний гіперецинвісний препарат — гіперфлав, в якості джерела світла — гелій-кадмієвий лазер ЛГН-405 К (НВП "Україна", Львів).

Гіперфлав має піки абсорбції на 550 і 595 нм і піки флуоресценції 600 і 645 нм, що відповідає пікам абсорбції і флуоресценції гіперцину. Критерієм, який визначає наявність гіперфлаву в СОШ, є визначення кривих флуоресценції гіперфлаву, що фіксуються в діапазоні 535-550 нм (рис. 1) [15,16].

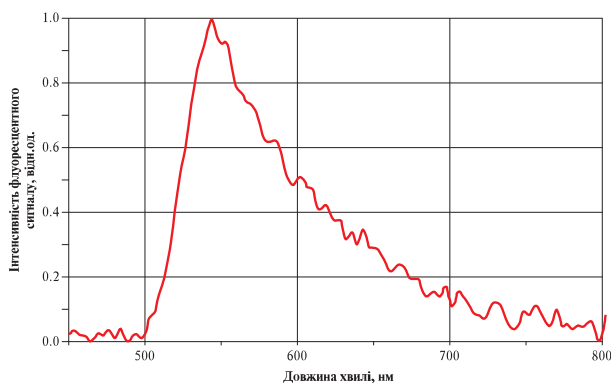


Рис. 1

Крива флуоресценції гіперфлаву, отримана через 6 годин після прийому фотосенсибілізатора (норма).

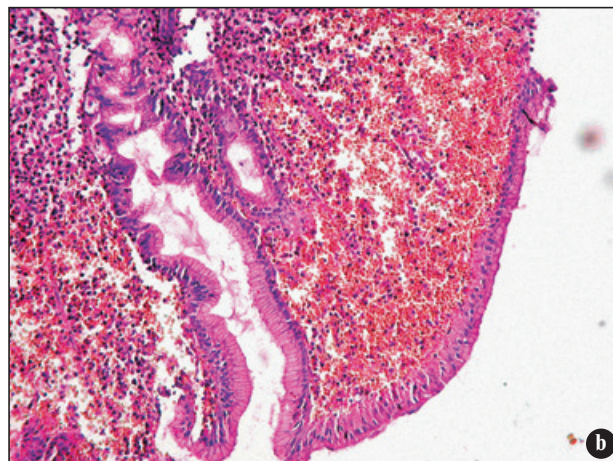
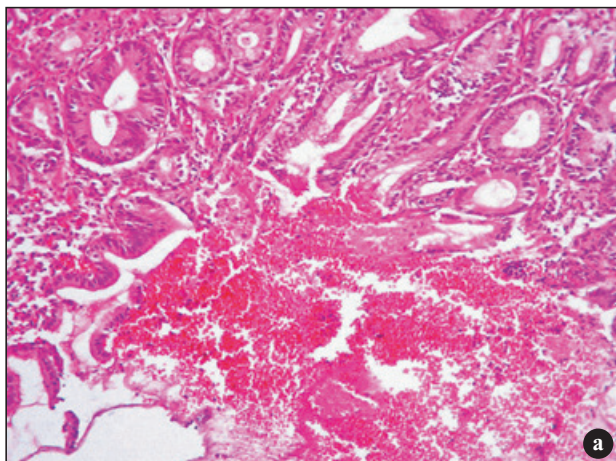


Рис. 2

Ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка.

А. Справжня ерозія. Забарвл. гематоксилином-еозином, зб. 10×20.

В. Різке розширення поверхневих капілярів і витончення пласту покривного епітелію. Забарвл. гематоксилином-еозином, зб. 10×20.

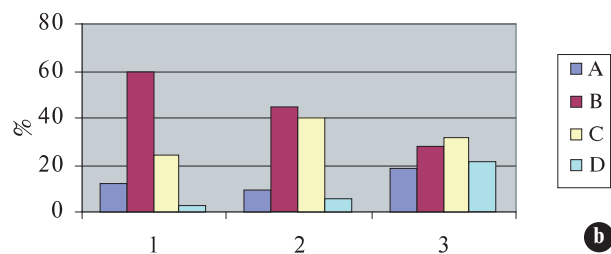
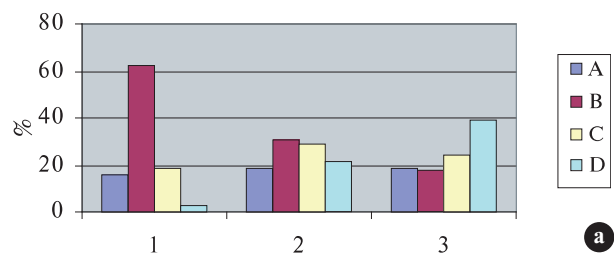


Рис. 3

А. Гістограма розподілу значень показника площі НГ при неускладненій (2) та ускладненій (3) виразці шлунка за діапазонами групування.

В. Гістограма розподілу значень показника яскравості НГ при неускладненій (2) та ускладненій (3) виразці шлунка за діапазонами групування.

По вертикалі — частота у відсотках; по горизонталі — групи дослідження.

Гіперфлав накопичується в незмінній СОШ в концентрації, достатній для виконання ОБ, в інтервалі 2-4 години з моменту перорального прийому гіперфлаву в дозі 0,1-0,15 мг/кг тіла. В ураженій СОШ — в інтервалі 4-10 годин після перорального прийому фотосенсибілізатора. Тому, ОБ проводили через 4-10 годин після прийому фотосенсибілізатора. В цей час пухлинна тканина або тканина з порушенням проліферативних процесів містить фотосенсибілізатор в кількості, яка необхідна для проведення ОБ, в той час як незмінена СОШ препарату вже не містить.

Відібрані для патогістологічного дослідження біоптати СОШ оброблялись за загальноприйнятою гістологічною методикою. НР виявляли шляхом прямого цитологічного дослідження мазків-відбитків СОШ, забарвлених за методом Романовського-Гімза з напівкількісним визначенням ступеню засмічення з діапазоном від 0 до 3 (+) [2,4,7,12,17].

У 246 хворих були виконані додаткові дослідження системи нейтрофільних гранулоцитів крові (НГ) та букального епітелію (БЕ) [6,9,18].

Цитометрія НГ (площа, s , μm^2 та яскравість цитоплазми, int , у.о.) проводилась в мазках крові, забарвлених за методикою Романовського-Гімза. Методика базується на співставленні ультраструктурних, цитохімічних, та морфометричних характеристик НГ з виділенням 4-х типів з умовними позначеннями: $sI(A)$ — "малі", $sII(B)$ — "середні", $sIII(C)$ — "збільшені", $sIV(D)$ — "великі"; $\text{intI}(A)$ — "темні", $\text{intII}(B)$ — "помірні", $\text{intIII}(C)$ — "просвітлені", $\text{intIV}(D)$ — "світлі" [5,19,20]. Показник "S" характеризує розміри НГ та їх адгезивність, показник "int" — стан внутрішньоклітинних структур та рівень окислювальної активності НГ [5,19,20]. При проведенні аналізу враховували співвідношення різних типів НГ та рівень поліморфізму системи [10]. Стан системи НГ є маркером вираженості метаболічної інтоксикації [13,24].

Каріометрію ядер БЕ (площа в μm^2 і яскравість в у.о.) здійснювали у мазках-зіскрібках з внутрішньої поверхні щоки, забарвлених за Романовським-Гімзою за такою ж методикою з виділенням 4 типів ядер БЕ [3]. Оцінювали співвідношення різних типів ядер БЕ та рівень поліморфізму системи.

Результати цитометрії НГ та каріометрії БЕ у хворих на ЕВЗШ порівнювали з такими у здорових осіб (К, $n=10$). При проведенні цитометрії використане програмне забезпечення *DP-SOFT* (Німеччина) та *Paradise* (Україна). Достовірність результатів оцінювали за критеріями Стьюдента та Пірсона, використана послідовна статистична процедура Байеса. Статистична обробка результатів — ПК, пакет "Statistica for Windows" версія 6.0 (розробка Stat Soft and Inc. 1984-2001, USA).

Результати дослідження

Ендоскопічний ефект ерозування створюють поверхневі порушення цілісності покривного епітелію розмірами від 0,1 до 0,5 см з наявністю крововиливів різної інтенсивності. Діагностичне значення ерозій залежить від локалізації, стійкості до лікування, а також фонових змін СОШ. Плоскі та припідняті ерозії та вузлуватість типові для антрального відділу шлунку і є однією з найбільш типових ознак *НР*-інфекції. За наявності таких ерозій в 86% випадків виявляли *НР*-інфікованість (рис. 2).

Фоновими відносно ерозій і також типовими для *НР*-інфекції є гіпертрофія СОШ, ендоскопічні ознаки активного запального процесу та їх сполучення: плямиста еритема, набряк та вузлуватість; дифузна та плямиста еритема; дифузна і плямиста еритема та різні види ерозій; дифузна і плямиста еритема та геморагічні ерозії. Гістологічна картина СОШ при *НР*-інфекції характеризується вираженою дифузною запальною інфільтрацією лімфоцитарного складу; спостерігається різна кількість НГ в залежності від активності запального процесу. Інфільтрат збільшує відстань між залозами, що створює ефект атрофії.

Ерозивні та виразкові ушкодження СОШ можуть супроводжувати неопластичні процеси в шлунку, особливо на ранніх стадіях і спостерігаються в зоні власне пухлини і перифокально. На відміну від ерозій, асоційованих з *НР*-інфекцією, вони виникають на іншому ендоскопічному фоні — на фоні атрофічного гастриту. Слід підкреслити, що ендоскопічні характеристики атрофічного та *НР*-негативного гастриту є спільними. До них належить згладжений вигляд складок, набряк, строкатість, дифузна еритема або розмитий мармуровий малюнок, що розповсюджуються на весь шлунок, інтрамуральні крововиливи (петехії) та ангіоектазії, цілісність СОШ над якими збережена. Поява розмитого мармурового малюнку обумовлена розширеними поверхневими судинами, які просвічують через потоншену СОШ. Візуалізація судинних структур свідчить про значні ішемічні порушення в СОШ, а ерозивні утворення на фоні описаних вище змін є підозрілими щодо наявності ранніх проявів злоякісного процесу. В цих випадках доцільно проводити ОБ і детальне гістологічне дослідження.

Відома залежність між наявністю злоякісних новоутворень, атрофічних змін у СОШ та відсутністю *НР*-інфікованості. Гістологічна картина атрофічного гастриту виявлялась з однаковою частотою (90,9%) і при злоякісних новоутвореннях і у *НР*-негативних хворих. Ендоскопічно виявлені атрофії відповідають два види гістологічних змін — істинна атрофія із зменшенням загального об'єму СОШ або різко виражений набряк із збільшенням просторів між залозами. Останній ендоскопічно створює картину тьмяності та характерного блиску СОШ. Крім того, атрофічному гастриту притаманний виражений поліморфізм будови — сполучення гіперпластичних, атрофічних змін та різних видів кишкової метаблазії.

Ерозивні ураження СОШ інфекційного походження ефективно усуваються при адекватній терапії. Рецидивування ерозій СОШ, особливо на фоні атрофії, потребує

використання ОБ з метою своєчасного виявлення злоякісного переродження.

Ендоскопічна та гістологічна картина пептичних виразок шлунка добре відома, але слід особливо підкреслити, що дно пептичної виразки і виразки злоякісної пухлини часто має подібну будову з формуванням грануляційної тканини та фіброзу. Тому біоптати, отримані з дна виразки є неінформативними на відміну від отриманих з її країв.

Незважаючи на всі успіхи лікування пептичних виразок шлунку, існує група хворих з ускладненим хронічним перебігом, з розвитком стенозування, які потребують хірургічного лікування.

У вирішенні питання щодо прогнозу захворювання, можливість виникнення ускладнень та про доцільність і своєчасність хірургічного лікування допомогу можуть надати цитометричні дослідження системи НГ, як головного елемента неспецифічного захисту організму.

На рис. 3 представлені характеристики розподілу різних типів НГ за показниками площі та яскравості у хворих з неускладненою та ускладненою виразкою відносно контролю. В контролі достовірно переважають НГ sII(B) типу, відсоткове співвідношення різних типів НГ є стабільним з нормальним рівнем поліморфізму. У хворих на виразку за показником площі спостерігається суттєве зменшення частки НГ sII(B) типу та збільшення частки маргінальних форм НГ sI(A) і sIV(D). Їх сумарна частка за неускладненої виразки досягає 40%, ускладненої — 60%, значно зростає поліморфізм системи. За показником яскравості за неускладненої виразки зберігається високий вміст НГ intII(B) типу та вдвічі збільшується частка НГ intIII(C) типу. Для ускладненої виразки типовим є зростання поліморфізму та частоти маргінальних функціонально неактивних форм НГintI(A) і intIV(D) типів — більше 40%.

Підвищення частки маргінальних форм свідчить про більш високий рівень метаболічної інтоксикації, наявність більш виражених структурно-функціональних порушень в системі НГ і про високу вірогідність ускладнень. Ці дані співпадають з результатами клінічних спостережень і є підставою для вирішення питання щодо хірургічного втручання. Подібні результати були отримані по відношенню до всіх проявів ЕВЗШ, що робить доцільним включенням кількісних досліджень системи НГ в діагностичний алгоритм при ЕВЗШ.

ЕВЗШ нерідко супроводжуються появою в СОШ ділянок дисплазії. Ендоскопічно виявлена "дисплазія" охоплює осередкові процеси, які за своїм виглядом відрізняються від здорової слизової оболонки. Точність визначення морфологічної суті "дисплазії" при ендоскопічному дослідженні в значній мірі залежить від досвіду ендоскопіста та від роздільної здатності ендоскопічного обладнання. Гістологічно в таких ділянках СОШ можуть спостерігатись різні морфологічні зміни — дійсна дисплазія, кишкова метаплазія, поліпоїдна трансформація з циліндроклітинною метаплазією, аденоматоз або прови раннього раку. Тому ендоскопічно виявлена "дисплазія" завжди потребує прицільності взяття біопсії, що забезпечується ОБ, та гістологічного підтвердження. Викорис-

тання ОБ та прицільність забору матеріалу дозволили підвищити точність діагностики завдяки на 5,4% порівняно з контрольною групою, в якій ОБ не використовувалась.

Гіперплазія СОШ з поліпоїдною трансформацією, циліндроклітинною метаплазією і посиленням секреторної активності епітелію виникають в СОШ у відповідь на дуодено-гастральний рефлюкс і носять пристосувально-захисний характер. Головною властивістю цих змін є зворотність. Ендоскопічно їх виявлення пов'язане з гребене-подібною еритемою, яка вказує на вираженість, розповсюдженість та протяжність рефлюксних потоків. Наявність жовчного рефлюксу морфологічно проявляється формуванням характерних "штопоровидних" залоз (рис. 4). В частині випадків реактивні зміни СОШ супроводжуються розвитком аденоматозу та дисплазії.

Суттєвим здобутком використання ОБ стало виявлення множинних ділянок "дисплазії" в різних відділах шлунку причому частота таких знахідок останнім часом збільшилась на 23,3%. Частота виявлення передракових станів або ранніх ракових змін за останні 10 років збільшилась на 7,8%, що пов'язане з дійсним збільшенням частоти цієї патології і підвищенням можливостей діагностики завдяки ОБ і прицільності взяття матеріалу (рис. 5). Наявність множинних ділянок "дисплазії" вказує на більш агресивний перебіг захворювання та на можливість виникнення множинних осередків злоякісного переродження.

Завдяки ОБ був встановлений важливий факт. За останні 5-7 років збільшилась в 10 разів, в середньому від 2% до 20%, частота своєрідного варіанту дисплазії. Його характерними гістологічними ознаками є наявність "штампованих" залоз, різка мономорфність клітин залозового епітелію та їх ядер, які мають характерну витягнуту форму, орієнтовані вертикально відносно базальної мембрани і мають гало навколо ядра і нагадують зерна вівса — "вівсяноклітинна" дисплазія. Вивчення серійних зрізів показало, що в межах невеликої ділянки СОШ, ураженої цим видом патології можуть спостерігатись послідовні стадії малігнізації. Цей вид дисплазії слід розглядати як облігатний передраковий стан з відповідним підходом до діагностики та лікування (рис. 6). Характерна будова епітелію і папілярна будова карцином, сформованих на тлі цього виду дисплазії, не виключає її папіломавірусної природи.

Складність ендоскопічного і патогістологічного виявлення раннього раку на фоні ЕВЗШ, а також неможливість в ряді випадків при невеликій кількості матеріалу провести ефективну диференційну діагностику є підставою для залучення до діагностичного процесу дослідження ядер БЕ.

Таблиця 1. Ступені дисплазії букального епітелію

Типи дисплазії	Ступені дисплазії	Бали	Ймовірність доброякісної ерозивно-виразкової патології	Ймовірність карциноми шлунка
Норма/слабка дисплазія	I	5,5-8	0,98	0,02
Помірна дисплазія	II	8,1-10,6	0,85	0,15
Виражена дисплазія	III	10,7	0,2	0,8

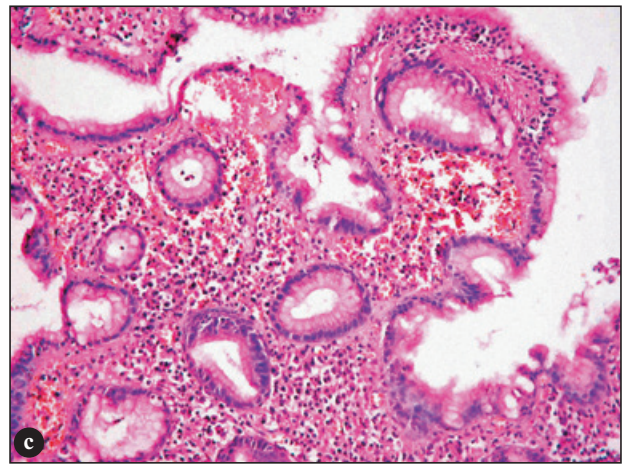
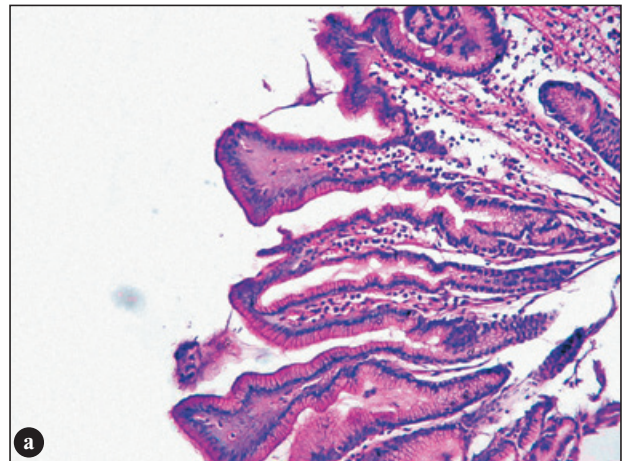
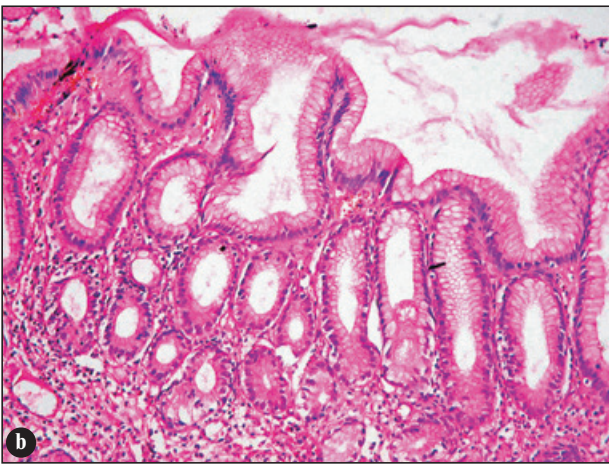
Рис. 4

Варіанти захисно-приспосувальних реакцій СОШ.

А. Реакція СОШ на жовчний рефлюкс. Забарвл. гематоксиліном-еозином, зб. 10×10.

В. Поліпійдна трансформація СОШ в стінці виразки. Забарвл. гематоксиліном-еозином, зб. 10×10.

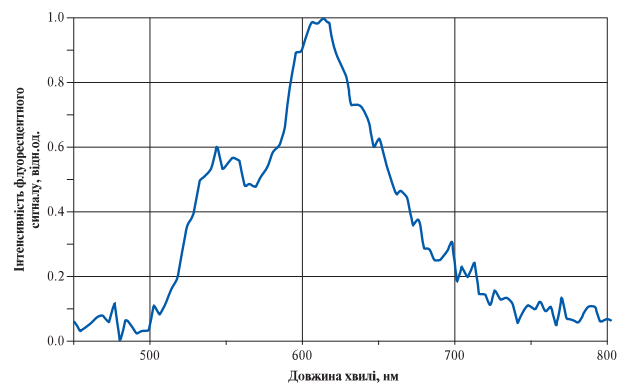
С. Папілярні розростання СОШ в стінці виразки. Забарвл. гематоксиліном-еозином, зб. 10×10.



Дослідження БЕ базується на уявленнях про цитологічну реактивність, системність змін в епітелії при різних патологічних станах та про його чутливість до метаболічних розладів [3,8]. Об'єктом каріометрії є ядра проміжних клітин БЕ, які мають заокруглену або еліпсоїдну форму з добре вираженим характерним рисунком ядерного хроматину. У хворих на ЕВЗШ візуально зміни в цитограмах БЕ незначні. При неопластичних процесах спостерігається порушення проліферативних процесів, поява клітин парабазального і базального шару, посилення поліморфізму БЕ, виражені ознаки дистрофії, причому кількість клітин БЕ з вираженими дегенеративними змінами може досягати 60%.

На рис. 7 показані достовірні відмінності в характері розподілів значень показника площі та яскравості ядер БЕ при ЕВЗШ та карциномах шлунку. За наявності карциноми навіть на ранніх її стадіях спостерігається суттєве зростання частки ядер БЕ sI(A) та intI(A) типів. Зміщення розподілів в бік низьких значень супроводжується значним посиленням поліморфізму системи.

На основі даних каріометрії та статистичної послідовної процедури Байеса побудована шкала бальної діагностики для визначення ступеня диспластичних змін (табл. 1). Виявлення III ступеня дисплазії БЕ вказує на суттєві

**Рис. 5**

Крива флуоресценції гіперфлаву, отримана через 6 годин після прийому фотосенсибілізатора (аденокарцинома шлунку).

порушення проліферації БЕ, на наявність значної метаболічної інтоксикації, що є підставою для проведення більш глибоких досліджень.

Таким чином, спираючись на досвід діагностики ЕВЗШ та карцином шлунку, слід зазначити, що проведення ОБ суттєво збільшує діагностичні можливості

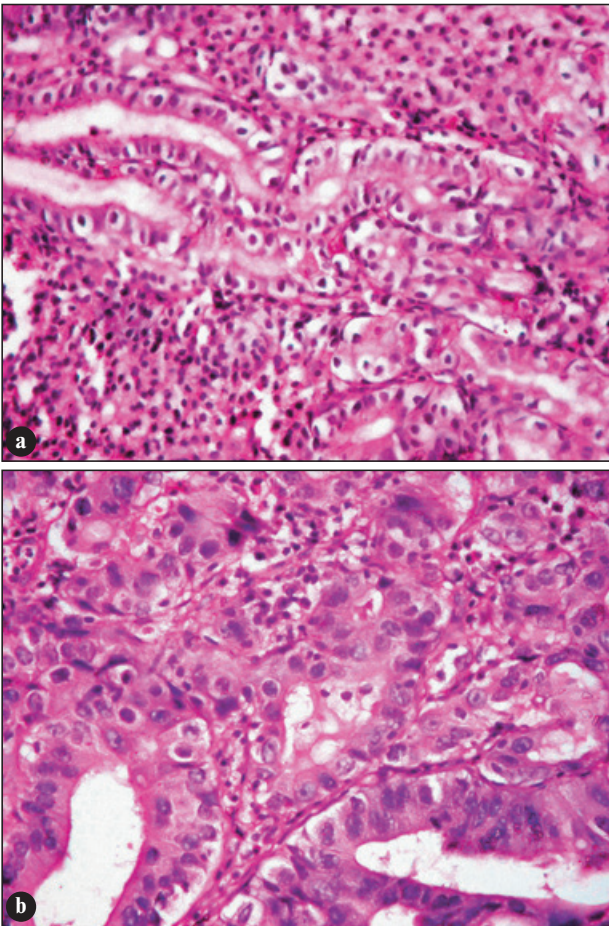


Рис. 6

Хворий Т., "вівсяноклітинна" дисплазія.

А. Ділянка "вівсяноклітинної" дисплазії в слизовій оболонці шлунка. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення ок. 10, об. 20.

В, С. Етапи злоякісної трансформації в ділянці "вівсяноклітинної" дисплазії. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення ок. 10, об. 40 (В), 20 (С).

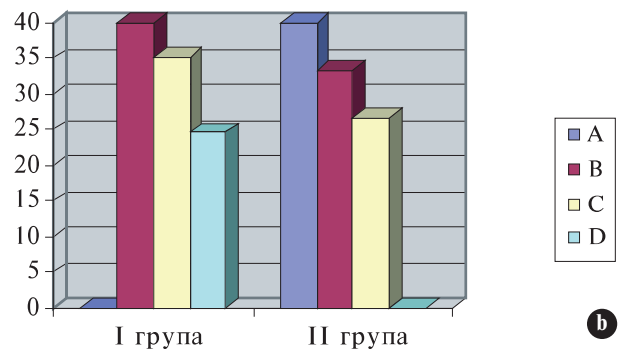
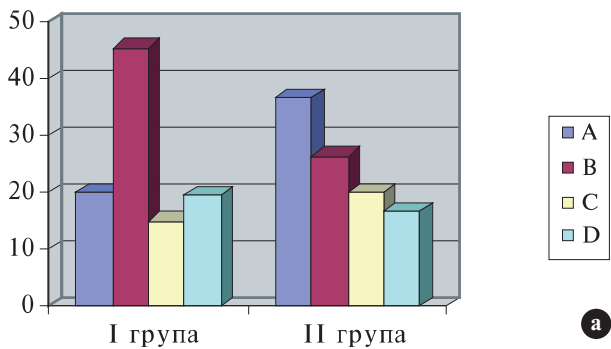
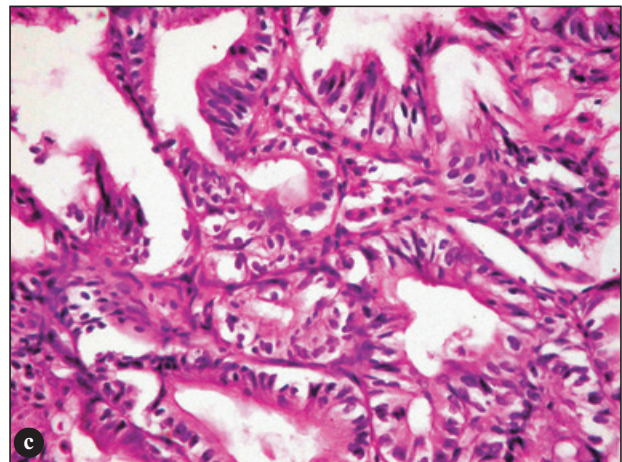


Рис. 7

Розподіл значень показника площі (А) та яскравості (В) ядер БЕ при ЕВЗШ (I гр.) і карциномах шлунку (II гр.).

По вертикалі — частота у відсотках; по горизонталі—діапазони групування.

ендоскопічного обстеження і дозволяє своєчасно виявити ранні прояви дисплазії та карциноми. Дослідження системи НГ і БЕ є неспецифічними щодо наявності ЕВЗШ та карциноми шлунку, але саме вони характеризують стан неспецифічного захисту організму і дозволяють виявити ранні ознаки посилення метаболічної інтоксикації та

ранні ознаки порушень проліферативних процесів в слизовій оболонці травного каналу. Кожен з діагностичних методів, включаючи і базові, не дає стовідсоткового результату, але в комплексі вони дають змогу більш точної діагностики і, відповідно більш правильного лікування. Особливо це стосується системи НГ та БЕ, які завдяки

своїй неінвазивності та чутливості можуть бути використані для отримання додаткових критеріїв для виявлення пацієнтів з ризиком розвитку карциноми шлунку, а також для скринінгу. Крім того додаткові тести мають прогностичне значення і можуть суттєво впливати на лікувальну тактику.

Отже, запропонований діагностичний алгоритм включає:

1. ендоскопічне дослідження з використанням ОБ;
2. виявлення *Helicobacter pylori*;
3. патогістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки шлунку (СОШ);
4. цитометричне дослідження системи НГ крові;
5. каріометричне дослідження БЕ.

Література

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.А., Исаков В.А. (1998) Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. (Москва). "Триада-Х". 483 с.
2. Аруин Л.И. (1995) *Helicobacter pylori*: начало второго десятилетия. VII сессия Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Архив патологии. 3: 77
3. Борисенко Г.Г., Лунина Г.И., Базикян Э.А., Ковалева А.М. (2009) Оценка морфологических изменений слизистой оболочки полости рта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Клиническая медицина. 6: 4-9
4. Гомоляко І.В., Бурий О.М., Рижій Л.М., Крошук В.В. (2001) Ендоскопічні та морфологічні прояви гелікобактеріозу та рефлюкс-гастриту в осіб молодого віку. Укр. журн. малоінвазив. та ендоск. хірургії. 5; 2: 23-25
5. Гомоляко І.В., Тумасова К.П. (2001) Ультраструктурна та морфометрична характеристика нейтрофільних гранулоцитів крові. Цитология и генетика. 5: 44-48
6. Гомоляко І.В., Тумасова К.П., Клочкова Н.Є. (2006) Нейтрофільні гранулоцити крові в нормі та при патології (цитологічне дослідження). Лабораторна діагностика. 4; 38: 53-55
7. Діброва Ю.А. (2010) Численні та препілоричні виразки шлунку. Клінічна хірургія. 1: 5-8
8. Кветной И.М., Робакидзе Н.С., Костючек И.Н., Шукина О.Б., Прошаев К.И. (2009) Морфологические и иммуногистохимические характеристики слизистой оболочки полости рта у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Клиническая медицина. 11: 49-51
9. Либерман Л.Н., Матушенко А.Г. (1989) Морфометрический метод исследования лимфоцитов крови. Лаб. дело. 2: 18-20
10. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. (1982) Методы обработки медицинской информации. (Киев). "Вища школа". 159 с.
11. Никишаев В.И., Врублевская Е.О., Лемко И.И. (2004) Эндоскопические классификации и комментарии к ним. (Киев). "Гамма Колір". 32 с.
12. Пальцев М.А., Грачев С.В., Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Серов В.В., Ющук Н.Д., Попова Т.С. (2001) Прогноз развития гастроэнтерологии и гепатологии на ближайшие 10 лет. Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1: 7-13
13. Пинегин Б.В., Маянский А.Н. (2007) Нейтрофилы: структура и функция. Иммунология. 6: 374-382
14. Поддубный Б.К., Малихова О.А., Кашин С.В. (2007) Увеличительная и узкоспектральная эндоскопия: новые возможности диагностики патологических процессов пищевода и желудка. Возможности NBI в эндоскопической диагностике заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. (Москва). "Олимпас Москва". с. 10-14
15. Полсачев В.И., Алексейцева С.П., Лазарев В.В., Брагинская О.В. (1999) Перспективы и возможности люминисцентной дифференциальной диагностики в эндоскопии язв желудка. Хірургія. 3: 25-27
16. Полсачев В.И. (1992) Флюоресцентный метод в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных заболеваний желудка. Вестн. хирургии. 1: 95-97
17. Преображенский В.Н., Кириллов В.А., Сероштанова А.Ф., Ермаков Е.В., Катков В.И. (1988) Состояние микроциркуляции у больных с длительно незаживающими язвами желудка. Клин. хирургия. 5: 73-75
18. Саенко В.Ф., Гомоляко І.В., Тумасова К.П. та ін. (2006) Характеристика нейтрофільних гранулоцитів крові при пептичних виразках 12-палої кишки. Журнал АМН України. 12; 3: 525-532
19. Тумасова К.П. (1997) Структурно-функциональная характеристика кислородзависимой бактерицидной системы нейтрофильных гранулоцитов. Збірник наукових робіт, присвячений 25-річчю інституту клінічної та експериментальної хірургії АМН України. (Київ). с. 252-258
20. Фролов О.К., Копійка В.В., Федотов Є.Р., Фролова Л.О. (2006) Цитометричний метод виявлення активованих лімфоцитів у периферичній крові. Лабор. діагностика. 4: 55-59
21. Fennerty M.B. (2003) Gastric intestinal metaplasia on routine endoscopic biopsy. Gastroenterology. 125: 586-590
22. Fertitta A.M., Comin U., Terruzzi V. et al. (1993) Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. Endoscopy. 25: 265-268
23. Rugge M., Leandro G., Farinatti F. et al. (1995) Gastric epithelial dysplasia: how clinicopathologic background relates to management. Cancer. 76: 376-82
24. Samuelsson M., Samuelsson P., Svanborg C. (2001) Neutrophil recruitment, chemokine receptors, and resistance to mucosal infection. J. Leukoc Biol. 69: 899-906
25. Svanborg C., Godaly G., Hedlund M. (1999) Cytokine responses during mucosal infections: role in disease pathogenesis and host defence. Curr. Opin. Microbiol. 2: 99-105
26. Leung W.K., Sung J.J.Y. (2002) Review article; intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. Aliment. Pharmacol. Ther. 16: 1209-1216