

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ ДІАГНОСТИКИ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗМІН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА

(21) 2001010205

(22) 10 01 2001

(24) 15 06 2001

(46) 15 06 2001, Бюл. № 5, 2001 р.

(72) Степанов Юрій Миронович, Гриценко Іван
Іванович(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ(57) Спосіб оптимізації діагностики передракових
змін слизової оболонки шлунка, що включає про-
ведення фіброгастроскопії з гастробіопсією та
аналіз діагностичних показників апоптозу слизової
оболонки шлунка, який відрізняється тим, що
додатково визначають показники інтенсивності
апоптозу епітеліоцитів при аналізі діагностичних
показників розраховують апоптозний індекс (Аі) та
на цій підставі визначають ступінь ризику ракашлунка, якщо $A_i < 4,2\%$ - відсутність ризику, якщо
 A_i відповідає 4,2-4,7% - низький рівень ризику, як-
що A_i знаходиться у межах 4,8-8,1% - помірний
ризик, якщо $A_i > 8,1\%$ - це є ознакою високого ри-
зику або навіть наявності рака шлунка, при умові,
що апоптозний індекс розраховують за такою
формулою

$$A_i = \frac{A_{\text{я}} + A}{\text{загальна кількість клітин}} \times 100$$

де $A_{\text{я}} + A$ - загальна кількість апоптозних клітин,
 $A_{\text{я}}$ - кількість клітин з ознаками апоптозу у ядрах,
 A - кількість апоптозних тіл,
100 - коефіцієнт перерахунку результату у відсот-
ки

Винахід відноситься до медицини, а саме до досліджень або аналізу матеріалів особливими способами переважно біологічних, і може бути використаним у терапії, гастроентерології та онкології для покращення діагностики передракових станів слизової оболонки шлунка (СОШ) та раку шлунка (РШ). Для практичної охорони здоров'я основною проблемою залишається так звана вторинна профілактика злоякісних новоутворень. Вона заключається у ранньому активному виявленні осіб з передпухлинними та початковими стадіями пухлинних захворювань, формуванні груп підвищеного ризику, проведенні їх диспансеризації та лікування, що сприяє ранньому виявленню новоутворень.

Як відомо, рак шлунка займає одне із провідних місць у структурі онкологічної захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень [6]. Важливість своєчасної його діагностики важко переоцінити. Являючись одним з найбільш розповсюджених онкологічних захворювань, в Україні РШ лише нещодавно поступився абсолютним підтерством за показниками захворюваності та смертності від раку легень [3].

Традиційні підходи до діагностики пухлин, які використовуються до останнього часу, ґрунтуються, головним чином, на розпізнаванні симп-

томів захворювання при звертанні до лікаря самого хворого [4]. На жаль, вказана тактика не сприяє ранньому виявленню злоякісних новоутворень, оскільки у початкові періоди розвитку вони, як правило, перебігають безсимптомно, або під маскою хронічної патології шлунково-кишкового тракту. Відсутність виражених клінічних проявів новоутворення збільшує період встановлення правильного діагнозу і, тим самим, відсуває початок лікування.

Високі показники смертності свідчать про недостатню ефективність своєчасного виявлення передракових станів слизової оболонки РШ існуючими методичними підходами. За думками багатьох спеціалістів, результати лікування таких хворих, в першу чергу, залежать від стадії розвитку пухлини [4]. Нині в Україні РШ І стадії виявляється лише у 7,2% хворих, незважаючи на використання сучасних методів обстеження, таких як рентгенографія, фіброгастроскопія з прицільною біопсією, ультрасонографія, комп'ютерна томографія тощо. На момент встановлення діагнозу РШ в Україні у 1998 році неоперабельними (ІУ стадія) виявилось 39,1% хворих [3].

Незадовільний стан ранньої діагностики потребує вдосконалення старих та пошук нових методів виявлення ранніх форм РШ. До таких ме-

тодів відноситься формування груп осіб з підвищеною вірогідністю захворювання злоякісними пухлинами. Клінічні критерії такого ризику розроблені поки що у недостатньому обсязі, крім того, вони є малоінформативними. Розробка морфологічних показників ризику розвитку РШ також не відповідає сучасним вимогам, та, як правило, є недостатньою для практичної медицини.

В зв'язку з цим зростає необхідність у більшій обізнаності лікарів про передрак шлунка. Останнім часом поняття "передрак" зазнало значних змін. Нині фахівці виділяють передракові стани та передракові зміни [1]. До перших відносять ті захворювання, які значно збільшують ризик формування пухлини, до других - морфологічні зміни, при яких рак виникає з більшою долею вірогідності ніж у нормальній тканині. Вважається, що РШ розвивається на тлі різноманітних хронічних патологічних станів, які пов'язані з певними клітинними та структурними порушеннями СОШ. Патологічний процес починається з явищ запалення у СОШ у вигляді гастриту, ерозії або виразки, виникаючих під впливом різних факторів, що у подальшому може бути тлом для розвитку метapлазії і дисплазії епітеліальних клітин та раннього раку шлунка.

До передракових станів шлунка відносять: хронічний атрофічний гастрит, гастрит "перебудови", атрофічно-гіперпластичний гастрит, гастрит резекційованого шлунка, гастрит при перніціозній анемії, гіпертрофічний гастрит (хвороба Менетріє), поліпоз, хронічну виразку шлунка.

До передракових відносять такі морфологічні зміни, як виразка кишкової метapлазії та дисплазія епітелію. Однак, межа різної передракової патології є відносною. Ризик виникнення раку збільшується лише при сполученні передпухлинних станів та передракових змін, при цьому останні мають рішуче значення [9].

Відомий спосіб діагностики ранніх стадій РШ є фіброгастроскопія з гастробіопсією [1]. Обов'язково отримуються декілька біоптатів, причому перший - із найбільш підозрілої ділянки, тому що у подальшому точність біопсії може бути ускладнена кровотечею. Надалі проводять морфологічне дослідження біоптатів.

Згідно існуючої гістологічної класифікації ВОЗ, безпосереднім попередником та джерелом РШ є дисплазія епітелію шлунка. Дисплазія характеризується порушенням функціонального та морфологічного диференціювання клітин, дезорганізацією структури епітеліоцитів СОШ та появою атипичних клітин. В залежності від вираженості вказаних змін нині розглядають три ступеня епітеліальної дисплазії - легку (I), помірну (II) та важку (III). Вони відрізняються за інтенсивністю запальних, регенераторних та дисрегенераторних процесів у СОШ [7]. Клітинний атипізм характеризується збільшенням розміру клітин: поліморфізмом гіперхроматозом та збільшенням ядер, порушенням поляризації їх розташування і збільшенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення; виникненням ядерців, базофільною цитоплазми: появою та зростанням багаторядності клітинного пласту.

Порушення диференціювання пов'язано зі зменшенням або припиненням секреції шлункового епітелію; зміниються її характер; у СОШ ви-

никають мікропапілярні утворення, які стирчать у просвіт шлункових ямок або локалізуються на поверхні зборок слизової, це створює картину дезорганізації СОШ.

При виявленні ознак важкої дисплазії загальноприйнято проводити повторні біопсії, оскільки такий ступінь дисплазії часто свідчить не про те, що у хворого виникає рак, але про те, що він вже існує. Після виявлення дисплазії РШ діагностується, як правило, протягом 6 місяців [4]. На підставі даних мікроскопічного дослідження СОШ може бути визначено контингент хворих, страждаючих передпухлинною патологією шлунка, саме такі пацієнти у першу чергу мають бути відібрані у групу підвищеного онкологічного ризику.

Отже, злоякісний потенціал атрофічного гастриту та інших передракових станів шлунка визначається за ступенем диспластичних змін СОШ. У разі виявлення важкої дисплазії виконується контрольне дослідження з метою пошуку невиявленої пухлини.

Виявлення дисплазії інших ступенів має бути підставою для формування групи онкологічного ризику, пацієнти цієї групи потребують ретельного диспансерного спостереження та своєчасного адекватного лікування.

До причин, що стримують досягнення ефективності раннього розпізнавання РШ, належать труднощі вказаної ендоскопічно-морфологічної діагностики цього захворювання. Наприклад, при гастроскопії досить важко візуально диференціювати початкові форми карциноми від вогнищ гіперта дисплазії зборок СОШ, а також від аденоматозних поліпів [4]. Навіть проведення гастробіопсії з послідовним морфологічним дослідженням біоптатів не дає гарантії точності встановленого діагнозу.

Мікроскопічна диференційна діагностика між вираженими диспластичними процесами СОШ та початковим раком цього органу нерідко є непростю справою. Така рання діагностика РШ базується перш за все на виявленні атипізму клітинних елементів. Однак, оцінка критеріїв, які характеризують клітинний атипізм, часто є суб'єктивною та в значній мірі залежить від особистого досвіду досліджувача. Внаслідок цієї обставини частота хибнопозитивних та хибнонегативних заключень залишається достатньо високою.

До основи винаходу покладено завдання вдосконалити відомий спосіб діагностики передракових змін СОШ та раннього РШ, застосування якого дозволило би більшою мірою, ніж існуючі методи, об'єктивізувати і таким чином підвищити ефективність морфологічного дослідження біоптатів СОШ у хворих на передракові захворювання шлунка.

Означений вище технічний результат згідно предмету винаходу досягається тим, що у відомому способі діагностики передракових змін СОШ та раннього РШ особливість полягає у тому, що крім виявлення дисплазії епітеліоцитів шлунка та визначення ступеня її вираженості додатково проводять якісну та кількісну оцінку клітин, які знаходяться у стані апоптозу. В зв'язку з цим, необхідно відмітити, що роль апоптозу у гастрокарциногенезі з боку фахівців знаходиться у стані інтенсивного вивчення, а методи його оцінки у СОШ поки що недостатньо відомі практичним лікарям. Тому

вважаємо доцільним висвітлити певну інформацію, яка стосується цього важливого біологічного явища

Нині існує уявлення про те, що у будь-якій клітині багатоклітинного організму закладена певна генетична програма, яка обумовлює її природню загибель. Ця програма надто важлива для гомеостазу тканин, збереження кількості повноцінних та видалення пошкоджених клітин. Апоптоз є фізіологічною альтернативою проліферації, він здійснює їх елімінацію, забезпечуючи рівновагу між цими різноспрямованими процесами.

Відкриття феномену апоптозу J. Керр [8] можна порівняти з такими відкриттями біологічної науки як, наприклад, відкриття клітинного циклу. Нині все більш очевидним стає суттєве значення апоптозу у розвитку патології. Його порушення лежать в основі таких захворювань, як хронічний гастрит, гепатити, аутоімунні серцево-судинні, нервові та онкологічні захворювання [1, 5].

Процес апоптозу здійснюється за декількома етапами. Спочатку виникають зміни ядер з конденсацією хроматину на периферії ядра та зі створенням повних або неповних кілець біля внутрішньої поверхні ядерних мембран. При цьому спостерігається зменшення розмірів ядра (пікноз), його фрагментація (кариорексіс). Це є головною морфологічною ознакою апоптозу. У подальшому відбувається конденсація, ущільнення клітинних органел, зменшення об'єму цитоплазми. Закінчується все тим, що клітини розпадаються на дрібні тільця, оточені мембраною, які містять залишки органел та ядра. Перелічені поетапні зміни структури клітин виступають морфологічними ознаками апоптозу та використовуються фахівцями як критерії його кількісної оцінки [8].

Особливе значення має вивчення апоптозу у СОШ. Цей аспект проблеми пов'язаний з існуючими даними відносно суттєвих порушень клітинного об'новлення та проліферативних процесів при розвитку хронічного гастриту [1]. Більш того, власні дослідження дозволяють нам вважати, що ці порушення в більшій мірі виявляються при атрофічному гастриті, особливо з наявністю метapластичних та диспластичних змін в епітелії СОШ, що є характерним для передракових захворювань шлунка [2].

Пропонуємо спосіб діагностики передракових змін СОШ та раннього РШ проводиться після фіброгастроскопії з множинною гастробіопсією. При цьому беруть не менш п'яти біоптатів із антрального та кардіального відділів малої кривизни, передньої та задньої стінок тіла шлунка.

Виявлення апоптозних клітин та вивчення їх морфологічних особливостей проводиться за допомогою світлової мікроскопії (x400) гістологічних препаратів. Для цього використовують тонкошарові зрізи забарвлені загальноприйнятими барвниками азуром А або гематоксилін-еозином.

Мікроскопічними критеріями клітин, які знаходяться у стані апоптозу, є швидка конденсація ядерного матеріалу, брунькування клітин зі ство-

ренням компактних апоптозних тілець, які оточені плазматичною мембраною та містять у собі достатньо збережені органели. За цими ознаками апоптозні клітини істотно відрізняються від некротичних клітин, у яких цілісність хроматину, органел та плазматичної мембрани значно порушена.

Після ідентифікації клітин, які знаходяться у стані апоптозу, проводять їх кількісну оцінку. Для цього окремо підраховують загальну кількість клітин з ознаками апоптозу у ядрах, але ще зі збереженою цитоплазмою (Ая) а також - кількість апоптозних тіл, утворених після фрагментації ядра та розпаду клітин (Ат). Апоптоз рахують на 100 клітин, інтенсивність його визначають у вигляді апоптозного індексу (Аі) у відсотках за формулою:

$$A_i = \frac{A_{\text{я}} + A}{\text{загальна кількість клітин}} \times 100$$

де Ая+Ат - загальна кількість апоптозних клітин

Ая - кількість клітин з ознаками апоптозу у ядрах,

Ат - кількість апоптозних тіл,

100 - коефіцієнт перерахунку результату у відсотки

На завершення порівнюють значення діагностичного індексу з критеріальними і таким чином визначають 4 градації онкологічного ризику:

Аі < 4,2% - відсутність ризику

Аі = 4,2 - 4,7% - низький рівень ризику

Аі = 4,8-8,1% - помірний ризик

Аі > 8,1% - високий ризик або наявність раку шлунка

На кафедрі гастроентерології та терапії ДД-МА заявлений спосіб був використаний у діагностиці 60 хворих, які страждали хронічним атрофічним гастритом з перебудовою епітелію та іншими передраковими станами шлунка.

З метою оцінки ефективності та вірогідності пропонуємих діагностичних заходів були використані 2 контрольні групи пацієнтів: одна - здорових осіб (n=25), друга - з раннім РШ (n=25). У цих групах також проводилось порівняльне визначення кількісних характеристик апоптозу у гастробіоптатах. Було встановлено (табл. 1), що СОШ здорових пацієнтів (I контрольна група) характеризується відносно невисокою кількістю епітеліоцитів, які знаходяться у стані апоптозу (Аі=2,2±0,4%). Цей показник складається із сукупності відповідної кількості клітин за ознаками апоптозу у ядрах (Ая=1,2±0,4%) та клітин, фрагментованих на апоптозні тіла (Ат=1,0±0,3%). Отримані величини ми у подальшому розглядали як нормативи інтенсивності апоптозу.

У хворих на атрофічний гастрит відмічається збільшення інтенсивності апоптозу виразність якого залежить від наявності "перебудови" епітелію СОШ та ступеня важкості дисплазії.

Показники апоптозу епітеліоцитів шлунка у здорових, хворих з передраковими станами та раком шлунка

Характер патології	n	Показники апоптозу		
		Ая (%)	Ат (%)	Аі (%)
Здорові (контроль I)	25	1,2±0,4	1,0±0,3	2,2±0,3
Дисплазія I	32	2,5±0,4*	1,7±0,8	4,2±0,7*
Дисплазія II	16	2,9±0,5*	1,9±0,7	4,8±0,8*
Дисплазія III	12	5,1±1,3*	3,1±1,0	8,2±2,1*
Рак шлунка (ранній)	25	5,4±1,5*	3,1±1,1	8,5±2,1*

Примітки: * - $p < 0,05$, у порівнянні зі здоровими.

Зокрема хворі на атрофічний гастрит з явищами дисплазії I та особливо дисплазії II характеризуються збільшенням апоптозного процесу у порівнянні зі здоровими особами (до $A_i = 4,2 \pm 0,7\%$ та $4,8 \pm 0,8\%$) відповідно. Але наявність у хворих важкої форми дисплазії (III ступеню) пов'язується з надто ризиком посилення апоптозу епітеліоцитів шлунка. При цьому показники A_i ($8,2 \pm 2,1\%$) більш ніж у 3 рази перевищують відповідний критерій у здорових осіб і більш ніж у 1,5 рази - у хворих з дисплазією II і дисплазією I.

Отже, результати проведених досліджень дозволили встановити, що розвиток передракових змін у СОШ та раннього РШ супроводжується збільшенням інтенсивності апоптозу. Ця закономірність стала підставою для визначення критичних рівнів апоптозного індексу у СОШ хворих з урахуванням різних ступенів їх онкологічного ризику.

У остаточному вигляді, ця градація має такий вигляд.

- $A_i = < 4,2\%$ - відсутність ризику
- $A_i = 4,2 - 4,7\%$ - низький рівень ризику
- $A_i = 4,8 - 8,1\%$ - помірний ризик
- $A_i = > 8,1\%$ - високий ризик або наявність раку шлунка.

Для ілюстрації наводимо приклади використання заявляемого способу діагностики у клініці.

Приклад 1. Хворий Б., 62 роки, поступив у клініку УкрНДІ гастроентерології 06.09 2000 (№ історії хвороби 1923) з клінічними ознаками хронічного атрофічного гастриту.

Дані обстеження:

ЕГДС від 05.09.2000 (до лікування)

-У антральному відділі по задній стінці шлунка розташовується дефект слизової на стінці шлунка глибиною до 3-4 мм. Краї дефекта грубі, горбисті.

Отримано ГБ ЦТ. Заключення: хронічна виразка пилоробульбарного відділу шлунка.

Результати морфологічного дослідження: ЦТ 7.09.2000 №503 (3).

1. Хронічний гастрит без загострення. Флора дрібна, густа.

2. Хронічний дуоденіт. Флора не виявлена.

ГБ 7.09.2000 Б№6468-69 Хронічний атрофічний гастрит, загострення.

Б№6470-73 Епітелій, який має структуру 12 п. кишки з ознаками хронічного поверхневого запалення.

ЕГДС від 2.10.2000 (після лікування).

У антральному відділі по задній стінці розташовується дефект слизової до $2 \times 1,0$ см з рівними

але сочними краями, дефект охоплює воротаря та частину цибулини, обумовлює стенозування. Отримано ГБ+ЦТ. Заключення: виразка антрального відділу шлунка, можливо злоякісного характеру.

Результати морфологічного дослідження: ЦТ 04.10.2000 №537:

У мазках з країв виразки шлунка відмічається важка дисплазія покровноямкового епітелію.

ГБ 04.10.2000

Б №6443-44 По краях виразки - гіперплазія ямок з дисплазією епітелію та кишковою метаплазією покровно-ямкового епітелію.

Б №6743 У лейкоцитарному детриті виявлені гіперхромні круглі напівлізовані епітеліоцити, що не дозволяє виключити злоякісну пухлину.

УЗД від 08.09.2000 Заключення: УЗД - ознаки хронічного панкреатиту.

Ро-скопія шлунка від 11.09.2000 Заключення: Виразкова хвороба шлунка, але не можливо виключити малигізацію.

Були проведені також загальноклінічні дослідження крові, сечі, калу, біохімічні дослідження крові (печінковий комплекс, глюкоза, коагулограма). В усіх перелічених аналізах не було визначено будь-яких відхилень від норми.

В результаті проведених досліджень на першому етапі було встановлено діагноз виразкова хвороба (вперше виявлена), активна виразка шлунка. Хронічний панкреатит. При цьому за результатами повторної ЕГДС звичайного та морфологічного дослідження виникла підозра на рак шлунка, але критеріїв малигізації не було визначено.

Тому було здійснено додаткове морфологічне дослідження біоптатів (Б №643-44 та Б №6743) з використанням методики якісного та кількісного визначення апоптозу епітеліоцитів СОШ. При цьому розраховані апоптозні індекси ($A_i = 8,3\%; 9,2\%; 7,5\%$) суттєво перевищували цей показник у здорових людей ($A_i = 2,2\%$). Ця обставина у значній мірі визначила високий ризик у хворого злоякісного враження СОШ.

Тому було прийнято рішення продовжити подальші з'ясування характеру існуючого у хворого враження шлунка. З цією метою була виконана додаткова (по-третє) ЕГДС з множинною гастробіопсією, за результатами якої й був діагностований рак шлунка (аденокарцинома) з виразкуванням.

Отже, завдяки використаному способу морфологічного дослідження з урахуванням пропонуємих критеріїв був своєчасно виставлений діагноз раку шлунка, а хворий таким чином отримав своєчасне хірургічне лікування.

Приклад 2. Хвора І, 43 роки, поступила у клініку УкрНДІГ гастроентерології 10.04 2000 р (№ історії хвороби 965) з клінічною картиною хронічного гастриту та виразкової хвороби.

Дані обстеження:

ЕГДС 31.03.2000 - слизова шлунка дрібноплямиста, з помірно виразними зборками. У області кута шлунка на малій кривині неглибокий дефект слизової 0,8-1,0 см у діаметрі, края нечіткі, зі слабким запальним валом. Ворота прохідні, цибулина чиста, отримано ГБ та ЦТ. Заключення: Виразка кута шлунка, не можна виключити малігнізацію.

ГБ - В усіх препаратах кров, лейкоцити, детрит.

ЦТ - У мазках лейкоцитарний детрит, хелікоподібна флора не виявлена.

Експрес-рН-метрія (11.04.2000) Заключення: Гіпоацидність виразна (рН=5,2).

УЗД (17.04.2000). Заключення: Хронічний холецистопанкреатит. Гемангіома печінки.

Роскопія шлунка (06.04.2000). Заключення: Виразка шлунка, не можна виключити малігнізацію. Рекомендовано ЕГДС-контроль після лікування. З боку загальноклінічних аналізів крові, сечі, калу відхилень від норми не виявлено.

В результаті проведених досліджень було встановлено діагноз: Виразкова хвороба, вперше виявлена. Активна виразка кута шлунка. Хронічний панкреатит. Гемангіома печінки. На цій підставі хвора отримала традиційне противиразкове лікування, після якого були виконані контрольні дослідження.

ЕГДС - контроль 20.04.2000 р. У області кута шлунка зберігається дефект слизової до 1,0 см у діаметрі без позитивної динаміки. Отримано ГБ та ЦТ. ЦТ (№265) 20.04.2000 р.: Епітеліальний склад мазків мізерний. Кров, елементи гострого запалення на тлі хелікоподібної флори.

ГБ (№ 2978-9) - хронічний атрофічний гастрит з кишковою метаплазією покрівно-ямкового епітелію, без загострення.

ГБ (№2980-85) - кров, детрит, грануляційна тканина, у детриті - окремі гіперхромні клітини, які потребують додаткового дослідження.

Додаткове дослідження біопатів ГБ (№2980-85) на апоптоз - середні рівні апоптозного індексу (Аі) у біоптатах: 8,3%; 8,8%; 8,8%; 9,2%; 9,0%, що суттєво перевищує нормальні значення.

Отримані показники апоптозу свідчать про високий ризик раку шлунка. Тому було прийнято рішення провести по-третє морфологічну діагностику СОШ у хворої. Для цього виконана ЕГДС від 10.05.2000. Залишається дефект слизової 0,8 x 1,0 см, отримано ГБ та ЦТ.

ЦТ №294 (12.05.2000). Низькодиференційована аденокарцинома, частина клітин - персюватих, виразкування.

ГБ №3269-70, 3271-72, 3273-74 (12.05.2000) - низькодиференційована аденокарцинома виразкування.

Таким чином, завдяки проведеному додатковому дослідженню апоптозу у гастробіоптатах при повторній (контрольній) ЕГДС виникла картина великого ризику раку шлунка, який й був діагностований під час додаткової (по-третє) ЕГДС з морфологічним аналізом гастробіопатів.

Хвора з діагнозом рак шлунка (151.0Д) своєчасно була направлена на хірургічне лікування, прооперована та виписана у задовільному стані.

Таким чином, після проведення клінічного випробування запропонованого способу оптимізації діагностики передракових змін слизової оболонки шлунка, заявником встановлено, що заявлений спосіб може бути широко використаний в практичній гастроентерології, терапії та онкології; для заявляемого об'єкту у тому вигляді, як він характеризується у незалежному пункті формули, підтверджена можливість його здійснення за допомогою вказаних у заявці або відомих до дати пріоритету діагностичних приладів і середовищ; спосіб, що втілює заявляемий винахід при здійсненні, забезпечує досягнення позитивного результату, а саме суттєво збільшує ефективність морфологічної діагностики передракових змін слизової оболонки та раннього раку шлунка по відношенню до прототипу з можливістю його здійснення на ранніх етапах розвитку патології.

Джерела інформації:

1. Аруин А.И., Капуллер Л.А., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. - М.: Трида - X, 1998. - 483с.
2. Степанов Ю.М. Морфологическая характеристика апоптоза и митотической активности эпителиоцитов желудка у больных неатрофическими и атрофическими формами хронического гастрита // Врачебное дело. - 2000. - №5 - С.39-42.
3. Трапезников Н.Н., Абдрахманов Ж.Н., Алиев Д.А. и др. Состояние онкологической помощи населению государств СНГ // Онкология. - 2000. - Т.2, №1-2. - С.6-10.
4. Циммерман Я.С. Хронический гастрит как фактор повышенного риска рака желудка // Сов. медицина. - 1990. - №6 - С.29-35.
5. Цыпленкова В.Г., Бескровнова Н.Н. // Арх.напол. - 1996. - №5. - С.71-74.
6. Correa P., Chen V. In: Cancer Surveys. - Vol. 19/20: Trends in Cancer incidence and Mortality. Imperial Cancer Research Fund. - 1994. - P.55-76.
7. Grundman F. Histologic types and possible initial stages in early gastric carcinoma // Acta Hepatogastroenterol. (Stuttg.). - 1975. - 154, №3. - P.256-280.
8. Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in the tissue kinetics // Br. J. Cancer. - 1972. - 26. - P.239-257.
9. Rugge M., Leandro G., Farinati F. et al. Gastric epithelial dysplasia // Cancer. - 1995. - №76. - P.376-382.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 - 72 - 89 (03122) 2 - 57 - 03
