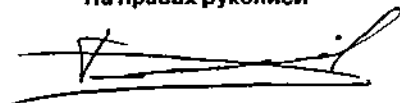


На правах рукописи



**ТОЛКАЧЕВ**  
Константин Сергеевич

**ПОСТРЕЗЕКЦИОННЫЙ *HELICOBACTER*  
*PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫЙ ГАСТРИТ.  
ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ**

**14.01.17 – хирургия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Иркутск – 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации» на базе клиники и кафедры факультетской хирургии.

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
профессор

*Щербатых Андрей Викторович*

**Официальные оппоненты:**  
доктор медицинских наук  
доктор медицинских наук,  
профессор

*Корнилов Николай Геннадьевич*

*Брегель Александр Иванович*

**Ведущее учреждение:**

*ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения и социального развития Российской  
Федерации» (г. Красноярск)*

Защита состоится « 19 » марта 2010 г. в 13<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 208.032.01 при ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ (664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1).

Автореферат разослан « 10 » февраля 2010 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор, Заслуженный врач РФ



*Желтовский Ю.В.*

2010А

9572

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

## Актуальность проблемы

Несмотря на высокую эффективность хирургических методов лечения язвенной болезни (ЯБ), резекция желудка (РЖ), наряду с определенным операционным риском, несет в себе возможность развития пострезекционного гастрита, причины и проявления которого не могут быть объяснены однозначно, а, следовательно, и попытки их устранения менее успешны (Борисов А. Е., 2002; Кузин М. И., 2001).

Воспалительные изменения слизистой оболочки культи желудка (СОКЖ) при этом находят либо при ФГС (без клинической симптоматики), либо тогда, когда пациенты приходят к врачу с жалобами на тяжесть и боли в эпигастрии, тошноту, иногда рвоту и т.д. (Исаков В. А., 2003; Khakoo S. I., 2002). Обычно на самостоятельном диагнозе «гастрит культи желудка» (ГКЖ), как причине этих довольно неспецифических симптомов, останавливаются только при исключении других постгастрорезекционных синдромов (ПГРС), в результате чего лечение этого синдрома не является своевременным, что снижает качество жизни этих пациентов (Михайлов А. П., 2002; Annibale B. et al., 2005).

Уточнение роли *Helicobacter pylori* (НР) в возникновении патоморфологических изменений слизистой оболочки нерезецированного желудка поставили перед исследователями вопрос об определении возможного значения НР в развитии ПГРС, в частности – ГКЖ. Появились немногочисленные работы, доказывающие высокую частоту обсемененности НР СОКЖ (Rozen P., 2006). При этом гастритические изменения СОКЖ под влиянием НР инфекции расцениваются по-разному: ряд исследователей указывают на ускоренное прогрессирование процессов атрофии у таких пациентов (Склянская О. Л., 2006; Peterson W. L., 2005), другие придерживаются мнения о предраковой трансформации СОКЖ (Cogea P., 2004; Uemura N., 2004). Данное заключение делает актуальным вопрос о необходимости эрадикации НР инфекции с целью уменьшения дисрегенераторных изменений СОКЖ (Walker M. M., 2003; Fichman S., 2006). Такой подход, возможно, будет являться профилактикой отсроченного возникновения рака культи желудка после РЖ. Однако данные рекомендации, как правило, остаются без внимания, так как роль НР в возникновении гастритических изменений СОКЖ недостаточно определена, и существующие подходы к проведению эрадикации остаются не востребованными (Machado J. C. et al., 2005).

В настоящее время главным аспектом лечения НР-ассоциированных заболеваний является принцип эрадикации (Исаков В. А., 2003; Leung W. K., 2006). Эффективность такого лечения переменна, а успехи в эрадикации нельзя признать оптимальными.

В литературе имеются указания о проведении антихеликобактерного лечения определенным категориям больных (Zalfertheiner P., 2007), но среди них нет указаний на проведение эрадикации при ГКЖ, ассоциированном с НР.

Таким образом, учитывая возможность колонизации НР СОКЖ, незначительную изученность патоморфологических изменений СОКЖ под воздействием НР инфекта, отсутствие методик эффективной эрадикации НР-ассоциированного ГКЖ, проведение данного исследования следует признать актуальным.

#### **Цель исследования:**

*Разработать оптимальный алгоритм диагностики и улучшить результаты лечения НР-ассоциированного гастрита культуры желудка.*

#### **Задачи исследования:**

1. Оценить информативность методов диагностики с определением специфических показателей, характеризующих изменения в слизистой оболочке культуры желудка под влиянием НР у пациентов, перенесших резекцию желудка.

2. Оценить эффективность лечения НР-ассоциированного гастрита культуры желудка, основанную на применении стандартных схем лечения и эрадикации по предложенной методике.

3. На основании современных статистических методов разработать математическую модель для определения тактики лечения НР-ассоциированного гастрита культуры желудка.

4. На основании полученных данных разработать алгоритм курации больного, перенесшего резекцию желудка.

#### **Научная новизна исследования**

Проведена оценка результатов комплексного обследования пациентов, перенесших резекцию желудка, основанная на верификации НР, и выявлена взаимосвязь между частотой, степенью инфицированности НР и характером морфологических изменений слизистой оболочки культуры желудка.

Предложен новый способ лечения НР-ассоциированного гастрита культуры желудка.

На основании современных статистических методов разработана математическая модель для определения тактики при выборе эффективного лечения НР-ассоциированного гастрита культуры желудка.

Впервые определены наиболее информативные диагностические признаки НР-ассоциированного гастрита культуры желудка, полученные в ходе проведения исследования с формированием уравнений прогноза для проведения эффективной эрадикации НР.

## **Практическая значимость**

Применен комплексный подход в диагностике и лечении больного с НР-ассоциированным гастритом культи желудка, основанный на предложенном алгоритме курации.

Использование методики определения титра анти-НР-IgG позволило улучшить диагностику НР-ассоциированного гастрита культи желудка.

На основании современных статистических методик предложен новый подход для определения тактики при выборе и проведении эффективной эрадикации НР-ассоциированного гастрита культи желудка. Новый способ лечения НР-ассоциированного гастрита культи желудка продемонстрировал большую рациональность и более выраженный клинический эффект по сравнению со стандартной схемой эрадикации НР.

Полученные результаты, а также четко выработанный алгоритм курации больных с НР-ассоциированным гастритом культи желудка могут использоваться в качестве основы при разработке новых подходов в лечении постгастрорезекционного синдрома и, возможно, способствовать совершенствованию мер по профилактике возникновения онкотрансформации СОЖК после выполнения РЖ у пациентов с НР-позитивным статусом.

## **Внедрение результатов в практику**

Полученные данные внедрены и используются в работе хирургической клиники ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», в хирургическом отделении Окружного военного госпиталя № 325 г. Иркутска, хирургическом отделении МСЧ ФГУП «Аэропорт-Иркутск».

## **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. При НР-ассоциированном гастрите культи желудка происходят выраженные патоморфологические изменения слизистой оболочки культи желудка, которые находят свое подтверждение в клинической, эндоскопической, рентгенологической и серологической картине.
2. Наиболее информативным методом диагностики НР инфекта у больных, перенесших РЖ, является иммуноферментный анализ титра анти-НР-IgG.
3. Использование в качестве лечения НР-ассоциированного гастрита культи желудка эрадикации по предложенной методике является эффективным способом коррекции клинических, эндоскопических, патоморфологических, серологических изменений происходящих в слизистой оболочке культи желудка под влиянием инфекта.
4. Использование математической модели при выборе эрадикации позволяет улучшить результаты лечения НР-ассоциированного гастрита культи желудка.

### **Апробация работы**

Материалы исследования представлены на XIII, XVI съездах Ассоциации хирургов Иркутской области (Иркутск, 2006; 2009), VIII Международной научной конференции «Восстановительная и профилактическая медицина» (Иркутск, 2007), Международном съезде хирургов (Зеленодольск, 2007), 75-й научно-практической конференции «Вопросы клинической и экспериментальной медицины» (Иркутск, 2008), Научно-практической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (Иркутск, 2009), Конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика К.Р. Седова (Иркутск, 2008), Заседании Иркутского областного общества хирургов (Иркутск, 2009), III съезде хирургов Сибири и Дальнего востока (Томск, 2009).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 3 – в журналах, реферируемых Высшей аттестационной комиссией России, получен патент на изобретение № 2359673, 2 удостоверения на рационализаторские предложения.

### **Структура и объем работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Текст изложен на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирован 29 таблицами, 53 рисунками. Библиография содержит 190 источников, из них 84 на русском и 106 – на иностранных языках.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика материала**

Работа выполнена на основе прямого и ретроспективного анализа результатов обследования и хирургического лечения 79 пациентов с 2005 по 2008 гг. Всем пациентам ранее была выполнена РЖ в разных лечебных учреждениях г. Иркутска и Иркутской области. 65 (82,3 %) из них выполнена РЖ в хирургическом отделении факультетских клиник. Критерии отбора были следующие: в основную группу (ОГР) вошли 56 (70,9 %) пациентов, у которых выявлены различные ПГРС. В группу клинического сравнения (ГКС) включены 23 (29,1 %) пациента, перенесшие РЖ, не имеющие ПГРС и не предъявляющие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта на момент осмотра. Критерием включения в ГКС стало отсутствие инфицирования НР. Среди обследованных было 53 (67,1 %) мужчины и 26 (32,9 %) женщины. Средний возраст пациентов в ОГР и ГКС составил  $46,4 \pm 1,7$  и  $46,6 \pm 3,0$  года соответственно. Основным заболеванием, послужившим причиной РЖ, была язвенная болезнь желудка

(ЯБЖ) у 52 (65,8 %) и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) у 27 (34,2 %) пациентов, осложненная кровотечением в 40 (50,6 %) случаях, субкомпенсированным стенозом выходного отдела желудка в 9 (11,4 %) наблюдениях, перфорацией в 17 (21,5 %) наблюдениях и пенетрацией в 6 (7,6 %) наблюдениях. У 7 (8,9 %) пациентов показанием к выполнению РЖ послужило отсутствие эффекта от проводимой консервативной терапии. Основным видом оперативного вмешательства в ОГР являлась РЖ по Бильрот-II у 38 (67,9 %) пациентов в различных модификациях. РЖ по Бильрот-I выполнена у 18 (22,8 %) больных. В ГКС 14 (60,9 %) пациентам произведена РЖ по Бильрот-II, а по Бильрот-I – у 9 (11,4 %). Точность группирования пациентов на ОГР и ГКС составила 79,82 %. Согласно классификации (Петровского Б. В., 1967) произведен анализ характера ПГРС у пациентов ОГР. Установлено, что у 48 (85,7 %) пациентов ОГР преобладали органические поражения КЖ: ГЮЖ у 46 (82,1 %) больных, пептическая язва гастроэнтероанастомоза (ГЭА) в 1 (1,8 %) наблюдении. Функциональные расстройства наблюдались в 9 (16,1 %) наблюдениях, в том числе: демпинг-синдром различной степени тяжести – у 7 (12,5 %) пациентов, синдром приводящей петли – в 1 (1,8 %) случае и явления постгастрорезекционной астении – у 1 (1,8 %) пациента. После оперативного вмешательства в исследуемых группах в среднем прошло  $4,85 \pm 0,52$  года.

#### **Характеристика и методы обследования больных**

Исследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, а также дополнительные методы диагностики.

ФГС (заведующая отделением Г.П. Лях, доц. к.м.н. С.М. Кузнецов) проводилась всем пациентам ОГР и ГКС для визуального осмотра слизистой пищевода, СОКЖ, забора биопсийного материала для дальнейшего исследования. Состояние СОКЖ описывалось согласно критериям эндоскопического раздела «Сиднейской классификации» с учетом ее модификации в 1996 г. Оценка состояния СОКЖ производилась по следующим параметрам: отеку СОКЖ, локальной, диффузной, распространенной гиперемии СОКЖ, рыхлости, эрозиям, изменению складок СОКЖ, атрофии, видимости сосудистого рисунка, наличию петехий и геморрагий СОКЖ. При выполнении ФГС произведен забор биопсийного материала СОКЖ из мест с максимально выраженной гиперемией и отеком. После забора биопсийного материала использован цитологический метод диагностики ИР. Для оптимизации цитологической диагностики инфекции ИР предложена методика получения и исследования пристеночной слизи КЖ (удостоверение на рационализаторское предложение № 4345). В проводимом исследовании использована методика полуколичественной оценки степени колонизации СОКЖ ИР (Л.И. Аруин., 1995).

За основу при оценке морфологических изменений СОКЖ взята визуально-аналоговая шкала, разработанная M.F. Dixon et al. (1997) на базе «Сиднейской классификации» (с. Хьюстон, 1996) хронического гастрита для

определения выраженности воспаления, активности процесса, наличия атрофии, кишечной метаплазии.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа определялись анти-НР-IgG в сыворотке крови тест-системами Иммунокомб фирмы «Orgenics, Израиль». Считывание и интерпретация результатов производилась на основании инструкции к набору по изменению величин титра анти-НР-IgG, превышающих диагностический порог в 20 Ед/мл. Титр 20–60 Ед/мл соответствовал (+) степени, титр 60–120 Ед/мл – (++) и > 120 Ед/мл – (+++). На основании показателей титра анти-НР-IgG все обследуемые пациенты разделены на две группы: НР-негативные пациенты, что соответствовало титру анти-НР-IgG менее 20 Ед/мл и НР-позитивные пациенты, что соответствовало титру анти-НР-IgG более 20 Ед/мл.

При выполнении рентгенологического исследования КЖ придавалось значение ее форме, положению, состоянию складок и рельефу СОКЖ.

### **Методы антихеликобактерного лечения**

Антихеликобактерное лечение проводили у всех НР-позитивных пациентов, из которых сформировали две группы. Пациенты первой группы получали стандартную схему перорально: омепразол 2 раза в день по 20 мг + кларитромицин 1000 мг (2000 мг в сутки) + амоксициллин 500 мг (1000 мг в сутки). Пациентам второй группы проводили ЭПМ (патент № 2359673). Предварительно до начала лечения назначали мотилак в дозе 20 мг два раза в день за 60 минут до еды в течение 1–2 дней, затем на курс лечения назначали мотилак в дозе 15 мг три раза в день за 60 минут до еды и параллельно суспензированную смесь антибактериальных и антацидного препаратов по 5 миллилитров 4 раза в день за 30 минут до еды. В качестве антибактериальных препаратов применяли кларитромицин в количестве 50 мг и амоксициллин 100 мг, а в качестве антацидного – альмагель в количестве 240 мл. Для достижения эффекта антибактериальные препараты измельчали в фарфоровой ступке, далее смешивали с 240 мл альмагеля при комнатной температуре до создания однородной суспензии. Курсовая доза кларитромицина составляет 2400 мг, а амоксициллина 4800 мг. Курс лечения составляет 12 дней.

Основанием для применения схем эрадикации у НР-позитивных пациентов послужили международные (Маастрихт-2, 2000, Маастрихт-3, 2005) и национальные рекомендации (Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с НР, 2006).

### **Методы статистического анализа**

Для статистического анализа полученных результатов применялись методы описательной и сравнительной статистики. Различия считались достоверными при уровне значимости не менее 95 %. Для сравнения полученных результатов



использовался Z критерий (С. Гланц., 1998). Качество выработанных правил оценивалось сопоставлением результатов классификации с исходной классификацией объектов в обучающей матрице с использованием дискриминантного анализа. После обследования больного определялись количественные значения симптомов, включенных в линейные дискриминантные функции (ЛДФ), и по их величине определялось решение об отнесении больного к той или иной группе. Мощность дискриминации оценивалась по значению статистики  $\lambda$  Уилкса. Оценка информативности признаков, включенных и не включенных в ЛДФ, оценивалась по F-критерию. Коэффициенты корреляции рассчитаны по Пирсону.

Расчеты были сделаны на кафедре информатики и компьютерных технологий ИГИУВа (под руководством заведующего кафедрой информатики и компьютерных технологий, доцента, члена-корреспондента РАЕН И.М. Михалевича) с помощью современных статистических пакетов в среде «Microsoft Windows XP» на компьютере IBM PC.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая картина у больных ОГР складывалась из проявлений ГЮЖ и сочетанных ПГРС. При этом среди пациентов ОГР, имеющих НР-позитивный статус, клинические проявления носили более выраженный характер в отличие от НР-негативных пациентов в ОГР ( $p_z < 0,05$ ). Наиболее значимыми клиническими проявлениями у НР-позитивных пациентов были: тяжесть в подложечной области – в 40 (90,9 %) наблюдениях, болевой синдром у всех НР-позитивных пациентов, с локализацией болей в эпигастральной области в 35 (44,3 %) случаях. У 18 (22,8 %) пациентов отмечалось усиление болевого синдрома после еды, а также наблюдалась рвота непроизвольного характера в 7 (8,9 %) наблюдениях. Явления метеоризма в 25 (56,8 %) случаях, утомляемости со слабостью в 25 (56,8 %) наблюдениях также являлись постоянными жалобами у НР-позитивных пациентов ОГР. У 12 (26,3 %) НР-негативных пациентов ОГР отмечались жалобы, обусловленные наличием основного ПГРС.

### Результаты определения титра анти-НР-IgG

НР-позитивный статус верифицирован у 44 (78,6 %) пациентов ОГР. Титр 20–60 Ед/мл определен в 25 (56,8 %) случаях, титр 60–120 Ед/мл в 12 (27,3 %) наблюдениях и более 120 Ед/мл у 7 (8,9 %) пациентов. Определена оценка чувствительности решающих правил при сопоставлении результатов степени обсемененности и изменением титра анти-НР-IgG, точность диагностики при этом имела достоверность – 95,45 % (рис. 1).

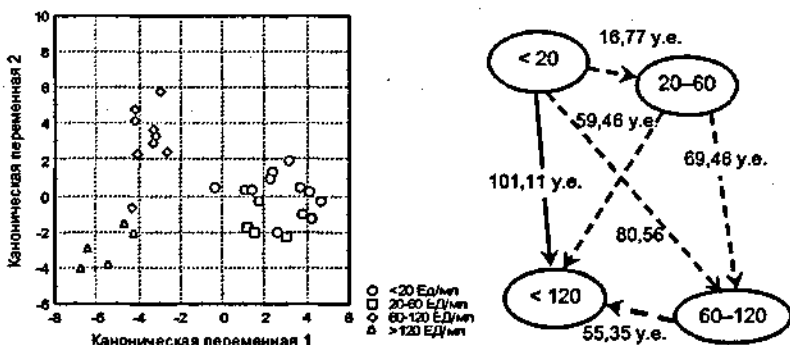


Рис. 1. Положение центровидов при определении уровня анти-HP-IgG в координатах ЛДФ.

### Результаты ФГС

У HP-положительных пациентов ОГР, в отличие от HP-негативных пациентов ОГР и ГКС значительно преобладали явления отека в 44 (100 %) наблюдениях, локальной гиперемии – в 25 (56,8 %), распространенной гиперемии – в 12 (27,5 %) наблюдениях, рыхлости – в 36 (81,8 %), эрозии – в 6 (13,6 %), петехии – в 5 (11,4 %), а также изменения складок в 20 (45,5 %) случаях ( $p_2 < 0,05$ ). Эндоскопически у HP-положительных пациентов в КЖ определялось повышенное слизеобразование.

### Рентгенография оперированного желудка

Рентгенологические признаки ГКОЖ у HP-положительных пациентов проявлялись в виде утолщенных складок СОКЖ с наличием в КЖ натощак жидкости и слизи в 20 (45,5 %) наблюдениях. Данные проявления носили более выраженный характер в отличие от HP-негативных пациентов ОГР и ГКС ( $p_2 < 0,05$ ).

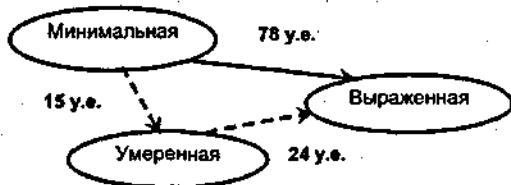
### Результаты цитологического исследования слизистой оболочки культи желудка

При цитологическом исследовании полученного материала установлена разная частота присутствия HP в зависимости от характера проведенного ранее оперативного вмешательства. Так, после операции по методу Бильрот-I HP обнаружен у 27 (61,4 %), а по Бильрот-II – у 17 (38,6 %) пациентов. Точность группирования пациентов по способу оперативного вмешательства и верификации HP составила 80,72 %.

При морфологическом исследовании состояния СОКЖ определена разная степень активности воспалительного процесса. Морфологические изменения, характеризующие степень активности ГКОЖ у HP-положительных пациентов в ОГР, представлены в виде: минимальной степени у 25 (56,8 %) пациентов, умеренной степени – у 12 (27,3 %), выраженной степени – у

7 (15,9 %) пациентов, с прямой разной силы коррелирующие со степенью колонизации НР. При определении зависимости активности воспалительного процесса от степени обсемененности СОКЖ НР определена оценка чувствительности решающих правил, точность группирования при этом составила 94,87 %. Граф близости (удаленности) у пациентов с разной степенью обсемененности СОКЖ НР в *m*-мерном пространстве составил расстояние: между минимальной степенью активности и умеренной расстояние в 15 у.е., между минимальной и выраженной 78 у.е., между умеренной и выраженной 24 у.е. (рис. 2).

Удаленность степеней активности друг относительно друга свидетельствуют о выраженном отличии в активности воспалительного процесса в СОКЖ в зависимости от степени обсемененности СОКЖ НР бактериями.



**Рис. 2.** Распределение графа близости (удаленности) между степенью обсемененности СОКЖ НР и степенью активности воспалительного процесса.

При выполнении морфологического исследования среди НР-позитивных пациентов ОГР атрофия СОКЖ разной степени выраженности отмечена у 24 (54,5 %) пациентов. Определено преобладание умеренной степени атрофии в 8 (33,3 %) наблюдениях, выраженной – в 3 (12,5 %), легкой степени атрофии – в 13 (54,2 %) наблюдениях. Выявлена прямая, разной силы корреляционная связь, между степенью обсемененности СОКЖ НР и степенью атрофии СОКЖ. Одним из самых ранних признаков появления дисрегенераторных процессов СОКЖ у НР-позитивных пациентов ОГР являлась ФГ ( $p_2 < 0,05$ ). Отмечалась разная частота фовеолярной гиперплазии (ФГ) в зависимости от степени обсемененности НР, так при (+) – у 8 (50,0 %) пациентов, при (++) – у 5 (31,3 %), при (+++) – у 3 (18,8 %) пациентов в ОГР. Выявлена прямая, разной силы корреляционная связь между степенью обсемененности СОКЖ НР и ФГ. Кишечную метаплазию неполного типа наблюдали в 5 (11,4 %) наблюдениях среди НР-позитивных пациентов ОГР. Кишечная метаплазия полного типа зафиксирована в 1 (14,3 %) случае при легкой степени обсемененности НР, в 2 (28,6 %) при умеренной степени и в 4 (57,1 %) наблюдениях при выраженной степени обсемененности НР СОКЖ. На фоне хронического воспаления СОКЖ, поддерживаемого НР инфекцией, имели место дисрегенераторные изменения СОКЖ у 23 (52,3 %) НР-позитивных пациентов ОГР ( $p_2 < 0,05$ ). Определена разной силы прямая корреляционная связь между

степенью дисплазии и степенью колонизации НР. Установлено, что степень дисрегенераторных изменений зависела от степени колонизации СОКЖ НР и отличалась от состояния СОКЖ НР-негативных пациентов в ОГР и ГКС. Так, при минимальной степени колонизации преобладали явления ФГ в 8 (50,0 %) наблюдениях, дисплазии 1 степени – в 4 (33,3 %). При умеренной степени колонизации преобладали явления ФГ в 5 (31,3 %) наблюдениях, тонкокишечной метаплазии – в 2 (28,6 %), дисплазии 1 степени – в 8 (66,7 %), дисплазии 2 степени – в 4 (57,1 %) наблюдениях. При выраженной степени колонизации НР преобладали явления ФГ в 3 (18,8 %) наблюдениях, толстокишечной метаплазии – в 4 (80,0 %), дисплазии 2 степени – в 2 (28,6 %), дисплазии 3 степени – в 3 (75,0 %) случаях.

### Лечение НР-ассоциированного гастрита культуры желудка

В ходе выполнения работы выработано положение, согласно которому всем больным, перенесшим РЖ, имеющим НР-ассоциированный ГКОЖ, показано эрадикационное антихеликобактерное лечение. При проведении эрадикации все НР-позитивные пациенты в ОГР разделены на две группы ( $n = 22$  и  $n = 22$ ) ( $p_z > 0,05$ ). При проведении эрадикации комплексное контрольное исследование проводили через 4 и 12 недель от окончания эрадикации. Эффективность лечения оценивали по изменению клинической симптоматики, эндоскопических характеристик СОКЖ визуально, изменению гистоморфологической картины и степени обсемененности НР СОКЖ.

С 4-й недели при проведении стандартной схемы лечения отмечено плавное снижение степени колонизации СОКЖ НР ( $p_z > 0,05$ ). При этом число лиц с умеренной степенью и выраженной степенью колонизации практически не претерпело изменений (рис. 3).

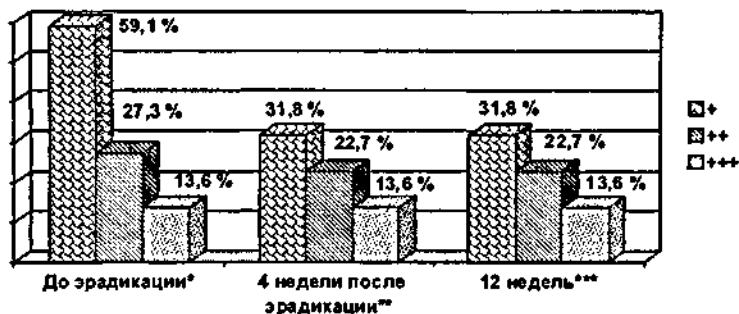


Рис. 3. Оценка степени колонизации НР СОКЖ цитологическим методом при проведении стандартной эрадикационной терапии. Различия: \* и \*\*, \* и \*\*\*, \*\* и \*\*\* ( $p_z > 0,05$ ) по Z критерию.

Данные изменения подтверждаются динамикой сероконверсии титра анти-НР-IgG антител в Ед/мл (рис. 4).

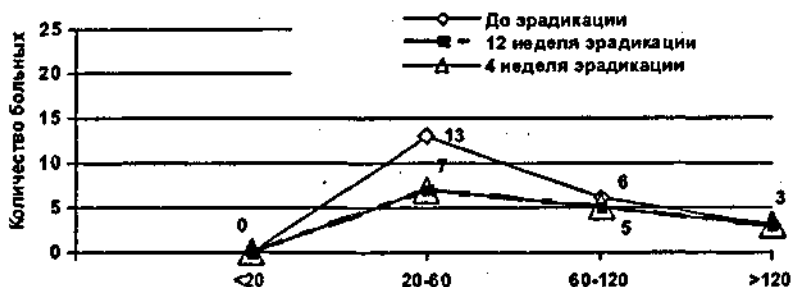


Рис. 4. Динамика сероконверсии анти-HP-IgG у пациентов при применении стандартной схемы эрадикации.

При выполнении ФГС на фоне проводимой эрадикационной терапии по стандартной схеме получены значимые отличия в показателях, характеризующих состояние СОЖЖ в момент проведения контроля, по сравнению с до эрадикационным периодом ( $p_z < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1

*Сравнительная характеристика состояния СОЖЖ у HP-положительных пациентов ОГР до и после проведения эрадикации по стандартной методике через 4 и 12 недель*

Изменения СОЖЖ	HP-положительные пациенты		
	до эрадикации <sup>1</sup>	4 неделя <sup>2</sup>	12 недель <sup>3</sup>
	п (%) *сравнение <sup>1-3</sup>	п (%) *сравнение <sup>1-2</sup>	п (%) *сравнение <sup>2-3</sup>
Отек СОЖЖ	22 (100 %)*	16 (72,7 %)*	18 (81,8 %)
Локальная гиперемия	13 (59,1 %)	8 (36,4 %)	8 (36,4 %)
Распространенная гиперемия	3 (13,6 %)	3 (13,6 %)	3 (13,6 %)
Диффузная гиперемия	6 (27,3 %)	5 (22,7 %)	5 (22,7 %)
Рыхлость	20 (90,9 %)*	16 (72,7 %)	16 (72,7 %)
Эрозии	3 (13,6 %)	3 (13,6 %)	3 (13,6 %)
Изменения складок	9 (40,9 %)	8 (36,4 %)	8 (36,4 %)
Атрофия СОЖЖ	3 (13,6 %)	3 (13,6 %)	3 (13,6 %)
Видимость сосудистого рисунка	2 (9,1 %)	6 (27,3 %)	6 (27,3 %)
Петехии, геморрагии	2 (9,1 %)	1 (4,5 %)	1 (4,5 %)

Примечание: \* -  $p_z < 0,05$  по Z критерию.

На фоне проведения ЭПМ отмечено значимое снижение степени колонизации НР в отличие от группы пациентов с применением стандартной схемы лечения ( $p_z < 0,05$ ) (рис. 5).

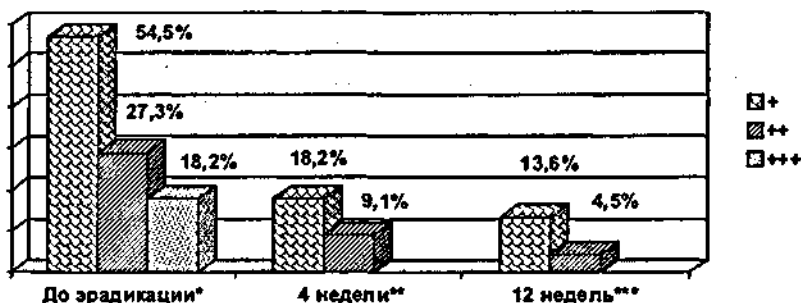


Рис. 5. Оценка степени колонизации НР СОЖК цитологическим методом при проведении ЭПМ. Различия: (+)\* и (+)\*\*; (+)\* и (+)\*\*\* ( $p_u < 0,05$ ) по Z критерию.

При этом отмечено резкое снижение степени колонизации НР за счет всех степеней (минимальной, умеренной, выраженной). Наблюдалось отчетливое изменение выраженной степени колонизации, начиная уже с 4-й недели, вплоть до ее полного купирования. Эти показатели подтверждены данными сероконверсии титра анти-НР-IgG в динамике в Ед/мл (рис. 6).

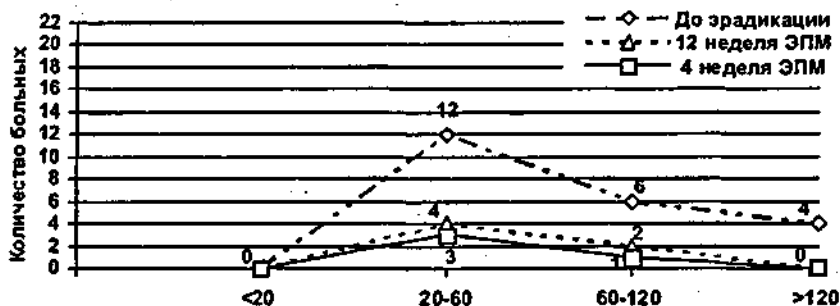


Рис. 6. Динамика сероконверсии анти-НР-IgG у пациентов при ЭПМ.

При проведении ЭПМ выполнена ФГС и морфологическое исследование через 4-12 недель и установлены показатели, характеризующие состояние СОЖК, при определении которых не наблюдается динамики в их обратном развитии или она незначительна ( $p_z > 0,05$ ), а также показатели, которые имели обратное развитие или были полностью нейтрализованы ( $p_z < 0,05$ ) (табл. 2, 3).

Таблица 2

**Сравнительная характеристика состояния СОЖК  
у НР-позитивных пациентов ОГР в доэрадикационном периоде  
и после проведения ЭПМ через 4 и 12 недель**

Изменения СОЖК	НР-позитивные пациенты		
	до эрадикации <sup>1</sup>	4 неделя <sup>2</sup>	12 недель <sup>3</sup>
	n (%) *сравнение 1-3	n (%) *сравнение 1-2	n (%) *сравнение 2-3
Отек СОЖК	22 (100 %)*	3 (13,6 %)*	2 (9,1 %)
Локальная гиперемия	12 (54,5 %)*	2 (9,1 %)*	1 (4,5 %)
Распространенная гиперемия	4 (18,2 %)	-	-
Диффузная гиперемия	6 (27,3 %)	-	-
Рыхлость	16 (72,7 %)*	2 (9,1 %)*	1 (4,5 %)
Эрозии	3 (13,6 %)	-	-
Изменения складок	11 (50,0 %)*	3 (13,6 %)*	2 (9,1 %)
Атрофия СОЖК	4 (18,2 %)	4 (18,2 %)	4 (18,2 %)
Видимость сосудистого рисунка	3 (13,6 %)*	15 (68,2 %)*	15 (68,2 %)
Петехии, геморрагии	3 (13,6 %)	-	-

Примечание: \* -  $p_z < 0,05$  по Z критерию.

Таблица 3

**Морфологическая картина СОЖК  
при применении стандартной схемы и ЭПМ**

Изменения СОЖК	НР-позитивные пациенты	
	ЭПМ (до эрадикации – 12 недель) n (%)	стандартная схема (до эрадикации – 12 недель) n (%)
Атрофия СОЖК	11 (50,0 %) – 11 (50,0 %)	13 (59,1 %) – 13 (59,1 %)
ФГ	9 (40,9 %) – 1 (4,5 %)*	7 (31,8 %) – 6 (27,3 %)
Метаплазия полного типа	4 (18,2 %) – 3 (13,6 %)	3 (13,6 %) – 3 (13,6 %)
Метаплазия неполного типа	3 (13,6 %) – 3 (13,6 %)	2 (9,1 %) – 2 (9,1 %)
Дисплазия СОЖК	14 (63,6 %) – 13 (59,1 %)	10 (45,5 %) – 10 (45,5 %)

Примечание: \* -  $p_z < 0,05$  по Z критерию.

Для подтверждения эффективности проводимой терапии при использовании разных методик произведено вычерчивание гистограмм А и Б (рис. 7).

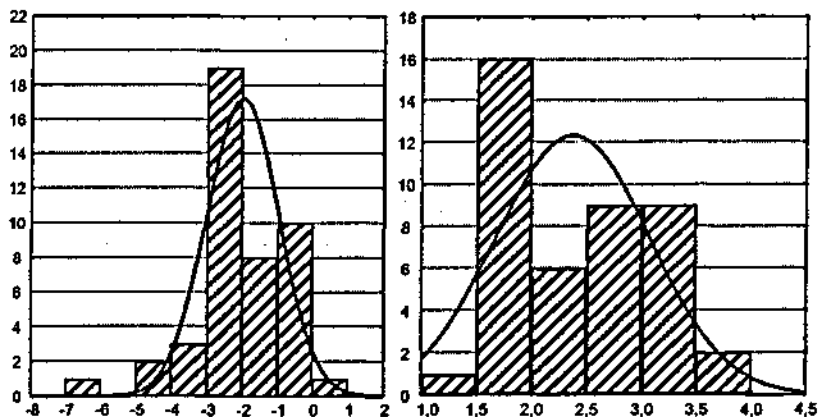


Рис. 7. Гистограмма распределения средних значений канонических переменных у пациентов со стандартной схемой лечения и пациентов с ЭПМ, где (А) – стандартная схема лечения, (Б) – ЭПМ.

С целью совпадения значений по горизонтали произведено сопоставление кривых гистограмм А и Б, при этом установлено, что прямая гистограммы А и Б не пересекаются. Такой показатель свидетельствует о том, что результаты лечения пациентов гистограммы Б (ЭПМ) значительно отличаются и являются лучше результатов лечения пациентов гистограммы А. При сопоставлении результатов классификации по ЛДФ с исходной классификацией по группам выборки определена оценка чувствительности решающих правил. Точность диагностики в исходе между пациентами ОГР и пациентами ГКС имела достоверность 95,13 % (рис. 8).

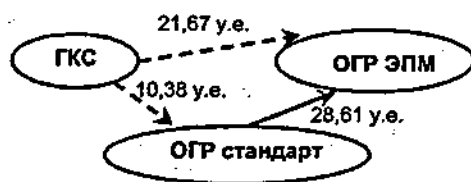


Рис. 8. Распределение графа (близости) удаленности у пациентов ОГР и ГКС.

При определении тактики проведения эрадикации НР-ассоциированного ГЮЖ создана математическая модель (удостоверение на рационализаторское предложение № 4418). Произведена условная разбивка всех признаков полученных при проведении исследования на группы 1, 2 и 3 (рис. 9). При проверке ЛДФ установлено, что правомерность разделения пациентов на группы 1, 2, 3 составляет 89,26 %. Пациенты группы 1, 2, 3 на данном этапе, согласно модели, не получали ни одной из предложенных эрадикационных методик.



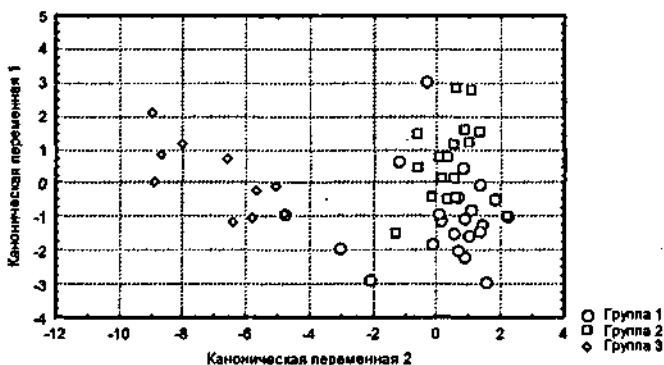


Рис. 9. Положения центроидов при формировании групп 1, 2, 3.

Установлено, что наиболее удаленными оказались группа 2 и 3. Группа 2 от группы 3 на 56,50 у.е., группа 1 от группы 3 на 55,27 у.е., группа 1 от группы 2 на 5,55 у.е. Для подбора эффективной схемы лечения (стандартной или ЭПМ) принимается решение добавить к группам 1, 2, 3 группу 4 и 5 (рис. 10). Группа 4 – это группа пациентов со стандартной схемой лечения. Группа 5 – это группа пациентов с ЭПМ. Точность разделения на группы 1, 2, 3, 4 и 5 составила 68,35 %.

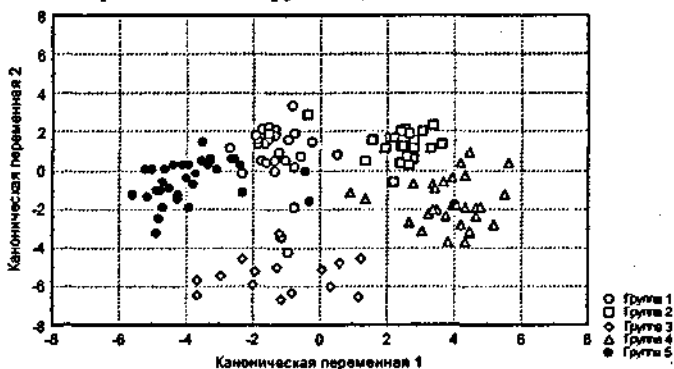


Рис. 10. Положения центроидов при формировании групп 1, 2, 3, 4, 5.

Произведены вычисления центров тяжести вновь полученных кластеров. При этом вычисление центров тяжести и перемещение точек производилось до тех пор, пока не была найдена стабильная конфигурация (рис. 11).  $D^2$  Махалобиса в 24,48 у.е., подчеркивает удаленность координат центров проекций сравниваемых групп, подтверждая тем самым высокую достоверность различий между выделенными группами пациентов. Предпочтительность использования ЭПМ для эффективной эрадикации становится очевидной. Следовательно, пациентам первой группы необходимо применение стандартной эрадикационной схемы, а ЭПМ пациентам второй группы.

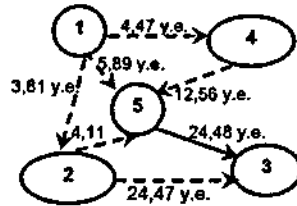


Рис. 11. Распределение графа близости (удаленности) в группах 1, 2, 3, 4, 5.

Для построения модели прогноза проведения эффективной эрадикации принимаются во внимание наиболее информативные признаки, для которых уровень значимости по F-критерию ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Коэффициенты ЛДФ в группах 1, 2, 3

Таблица 4

Диагностический признак	Группа 1	Группа 2	Группа 3	А Уилкса
Обсемененность НР щеточным способом ( $X^1$ )	-2,67195	0,71171	4,5781	0,08871456
Отек СОЮК визуально ( $X^2$ )	0,83100	-1,00548	-0,1912	0,0866178
Локальная гиперемия СОЮК визуально ( $X^3$ )	-0,39948	0,72450	0,9052	0,0807775
Распространенная гиперемия визуально ( $X^4$ )	-0,08174	-0,03431	1,3610	0,0737009
Активность воспалительного процесса СОЮК морфологически ( $X^5$ )	0,37782	1,39172	-1,6198	0,0744134
Определение титра анти-НР-IgG в Ед/мл ( $X^6$ )	-0,87903	-3,82188	11,1940	0,1166851
Постоянная	-1,99801	-2,67768	-20,859	

Определены прогностические коэффициенты  $F_1, F_2, F_3$  (строится модель прогноза) на основе значений переменных, имеющих вид:

$$F_1 = -1,99801 - 2,67195 \times X^1 + 0,8310 \times X^2 - 0,39948 \times X^3 - 0,08174 \times X^4 + 0,37782 \times X^5 - 0,87903 \times X^6$$

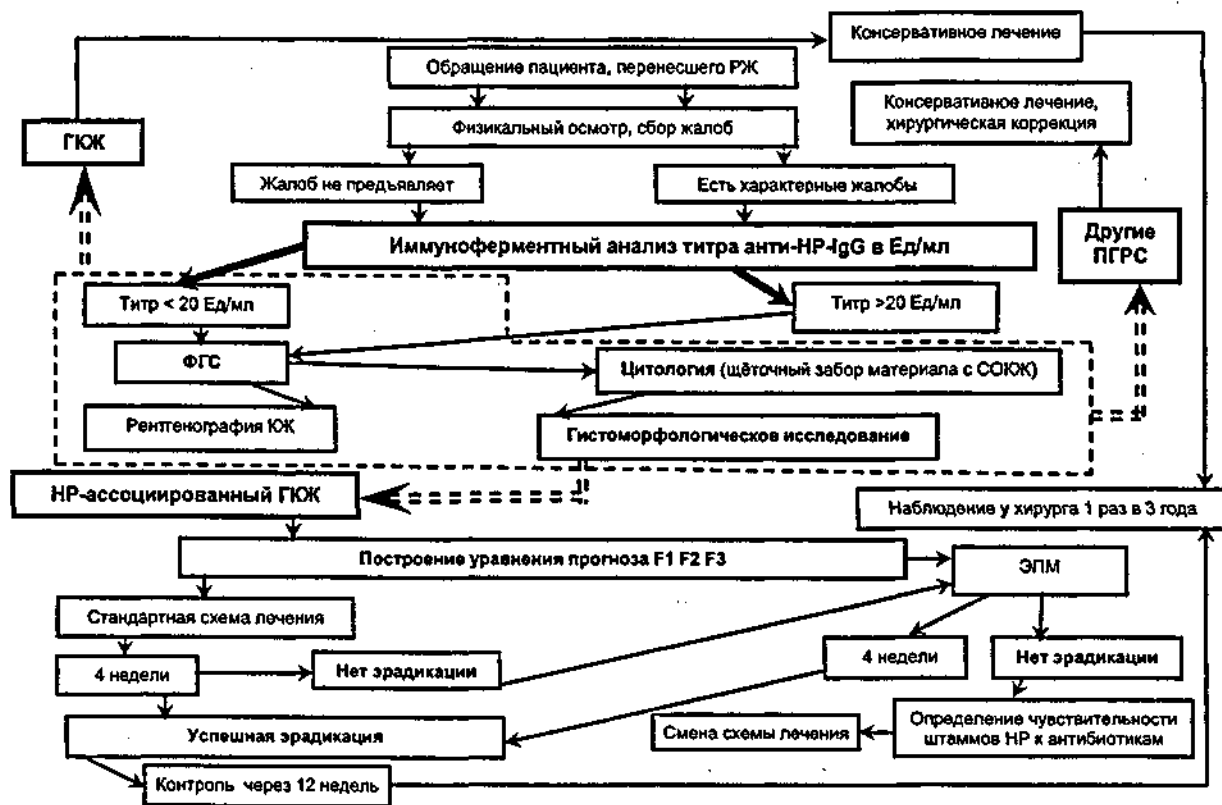
$$F_2 = -2,67768 + 0,71171 \times X^1 - 1,00548 \times X^2 + 0,72450 \times X^3 - 0,03431 \times X^4 + 1,39172 \times X^5 - 3,82188 \times X^6$$

$$F_3 = -20,859 + 4,5781 \times X^1 - 0,1912 \times X^2 + 0,9052 \times X^3 + 1,3610 \times X^4 - 1,6198 \times X^5 + 11,1940 \times X^6,$$

где  $X_{1-6}$  – числовые значения переменных для диагностических признаков полученных в ходе проведения исследования.

На практике при обследовании больного и определении диагностического признака ( $X^1-X^6$ ) в модель прогноза устанавливается значение для каждого из них от «1 до 3», а при его отсутствии значение – «0». Прогностическое значение принимается по функции с наибольшим значением. Если  $F_1 > F_2 > F_3$ , то обследуемому пациенту необходимо применение стандартной эрадикационной терапии. При  $F_2 > F_3 > F_1$  пациенту с НР-ассоциированным ГЭК необходимо выполнение ЭПМ.

Для оптимизации процесса диагностики и лечения, больных с НР-ассоциированным ГЭК нами предложен алгоритм курации (рис. 12). В его основу положены методы диагностики и лечения, полученные в ходе проведения исследования.



19 Рис. 12. Алгоритм курации больного, перенесшего РЖ.

## ВЫВОДЫ

1. НР-ассоциированный гастрит культуры желудка характеризуется патоморфологическими изменениями в слизистой оболочке культуры желудка, которые находят свое подтверждение в клинической, эндоскопической, рентгенологической и серологической картине.

2. Определение титра анти-НР-IgG является наиболее информативным методом диагностики НР у пациентов с гастритом культуры желудка.

3. Применение ЭПМ является более эффективным методом лечения НР-ассоциированного гастрита культуры желудка в сравнении со стандартной схемой лечения.

4. Предложенный алгоритм курации больных, перенесших резекцию желудка с формированием модели прогноза, может быть использован для улучшения диагностики и результатов лечения НР-ассоциированного гастрита культуры желудка.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно всем больным после резекции желудка, независимо от сроков, прошедших после операции и причины резекции, проводить диагностику НР.

2. В качестве эффективного метода верификации НР у пациентов с гастритом культуры желудка рекомендуется использование метода определения титра анти-НР-IgG.

3. При наличии НР в слизистой оболочке культуры желудка, больным показано антихеликобактерное лечение. Лечение возможно в двух вариантах: в виде стандартной эрадикационной схемы или в виде эрадикаций по предложенной методике.

4. Применение алгоритма, разработанного на основании комплексной диагностики больных, позволяет повысить эффективность курации больного НР-ассоциированным гастритом культуры желудка, своевременно назначить наиболее эффективную схему эрадикации, обоснованно оценить эффективность проводимого лечения, а значит индивидуально по отношению к каждому пациенту разработать систему лечебных и профилактических мероприятий.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Толкачев К. С., Щербатых А. В. К вопросу о проблеме *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита культуры желудка и тактике его лечения // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – Т. 61, № 3. – С. 16-19.

2. Толкачев К. С., Щербатых А. В., Богдарьян В. В. Гастрит культуры желудка. Современное состояние проблемы // Синграальная хирургия. – 2006. – № 3–4. – С. 71–74.
3. Толкачев К. С., Щербатых А. В. Диагностика и подход к тактике лечения *H. pylori*-ассоциированного гастрита культуры желудка // Вестник ОО «Ассоциация хирургов Иркутской области». – Иркутск, 2006. – С. 123.
4. Гастрит культуры желудка: верификация и подход к профилактике / К. С. Толкачев [и др.] // Восстановительная и профилактическая медицина : мат. науч.-практ. конф., Иркутск, 14–15 июн., 2007 г. – Иркутск, 2007. – С. 117–119.
5. *Helicobacter pylori*. Клинико-морфологический аспект особенностей повреждения слизистой оболочки культуры резецированного желудка / К. С. Толкачев [и др.] // Традиции и современность : мат. науч.-практ. конф., посвященной 90-летию со дня рождения академика К. Р. Седова, Иркутск, 16–19 апр., 2008 г. – Иркутск, 2008. – С. 198–203.
6. Толкачев К. С., Михалевиц И. М., Щербатых А. В. Математический подход к выбору эффективной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита культуры желудка // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 84, № 1. – С. 28–31.
7. Особенности повреждения слизистой оболочки культуры желудка при инвазии *Helicobacter pylori* / К. С. Толкачев [и др.] // Вестник ОО «Ассоциация хирургов Иркутской области». – Иркутск, 2009. – С. 184–185.
8. *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит культуры желудка. Диагностика и подходы к лечению / К. С. Толкачев [и др.] // Вестник ОО «Ассоциация хирургов Иркутской области». – Иркутск, 2009. – С. 100–102.
9. Толкачев К. С. *Helicobacter pylori* и морфо-диагностические изменения при гастрите слизистой оболочки культуры желудка // Вопросы клинической и экспериментальной медицины : мат. науч.-практ. конф., Иркутск, 29 апр., 2008 г. – Иркутск, 2008. – С. 23–25.
10. Толкачев К. С., Щербатых А. В. Разработка модели при эрадикации *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита культуры желудка // Актуальные проблемы современной хирургии и травматологии : мат. III съезда хирургов Сибири и Дальнего Востока, Томск, 15–16 окт., 2009 г. – Томск, 2009. – С. 275–276.
11. Толкачев К. С., Щербатых А. В. Гастрит культуры резецированного желудка // Актуальные проблемы современной хирургии и травматологии : мат. III съезда хирургов Сибири и Дальнего Востока, Томск, 15–16 окт., 2009 г. – Томск, 2009. – С. 276–277.
12. Толкачев К. С., Щербатых А. В. Оценка эффективности нового способа терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита культуры желудка // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 5. – С. 124–127.

## Список изобретений по теме диссертации

1. Способ лечения хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита культи желудка ; пат. 2359673 Рос. Федерация ; МПК А16К 31/454, А16К 31/7048 (2006.01), А16К 31/616 (2006.01), А16К 31/06 (2006.01), А16Р 1/04 (2006.01) / Толкачев К. С., Щербатых А. В.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ». – № 2007115764/14 ; заявл. 25.04.2007 ; опубл. 27.06.2009, Бюл. № 18. – 1 с.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЗУЕМЫХ В РАБОТЕ

ГЮК	– гастрит культи желудка
ГКС	– группа клинического сравнения
ГЭА	– гастроэнтероанастомоз
ЮК	– культи желудка
ЛДФ	– линейные дискриминантные функции
НР	– <i>Helicobacter pylori</i>
ОГР	– основная группа
ПГРС	– постгастрорезекционный синдром
РЖ	– резекция желудка
СОЮК	– слизистая оболочка культи желудка
у.е.	– условные единицы
ФГС	– фиброгастроскопия
ФГ	– фовеолярная гиперплазия
ХГ	– хронический гастрит
ЭПМ	– эрадикация по предложенной методике
ЯБ ДПК	– язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЯБЖ	– язвенная болезнь желудка
+	– минимальная степень колонизации <i>Helicobacter pylori</i>
++	– умеренная степень колонизации <i>Helicobacter pylori</i>
+++	– выраженная степень колонизации <i>Helicobacter pylori</i>

---

Подписано в печать 20.01.2010. Бумага офсетная. Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,0  
Тираж 100 экз. Заказ 106-10.

---

РИО НЦ РВХ СО РАМН  
(Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел 29-03-37. E-mail: arleon58@gmail.com)

12-9572

2010A  

---

9572