

На правах рукописи

Бурдина Елена Григорьевна

РОЛЬ ПЕРСИСТЕНЦИИ ИНФЕКЦИИ
HELICOBACTER PYLORI В ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕ-
ЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

14.00.05 - «Внутренние болезни»

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2007

Работа выполнена на кафедре гастроэнтерологии Учебно-научного Медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор Минушкин Олег Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Максимов Валерий Алексеевич
Доктор медицинских наук, профессор Лоранская Ирина Дмитриевна
Доктор медицинских наук, профессор Никифоров Петр Андреевич

Ведущая организация:

Центральный Научно-исследовательский Институт Гастроэнтерологии

Защита состоитсяиюня 2007 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 121.001.01 в Учебно-научном Медицинском центре Управления делами Президента РФ.

Адрес: 103875, Москва, ул. Воздвиженка, 6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинского центра Управления делами Президента РФ (г.Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21).

Автореферат разослан “ ____ ” марта 2007 года.

**Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук**

М.А. Ардатская

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД - аденома

БУТ - быстрый уреазный тест

ГП - гиперплазиогенный (гиперпластический) полип

ДК- двенадцатиперстная кишка

ДН - динамическое наблюдение

ДГР - дуодено-гастральный рефлюкс

КМ - кишечная метаплазия

ПГЕ2 - простагландин Е2

РЖ - рак желудка

РРТ - редко-рецидивирующий тип течения язвенной болезни

СОЖ - слизистая оболочка желудка

ХНГ - хронический неатрофический гастрит

ХАГ - хронический атрофический гастрит

ФГ - фовеолярная гиперплазия

ЧРТ - часто-рецидивирующий тип течения язвенной болезни

ЯБ - язвенная болезнь

ЯБДК - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

ЯБЖ - язвенная болезнь желудка

НР - *Helicobacter pylori*

G-17 - гастрин -17

n - число наблюдений

p - достоверность

PG-I - пепсиноген I

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Проблема хеликобактериоза остается одной из центральных в современной клинической гастроэнтерологии, хотя распространенность данной инфекции имеет наметившуюся тенденцию к снижению в большинстве экономически развитых стран, в том числе и в России. Так, в странах с высоким социально-экономическим уровнем распространенность инфекции *Helicobacter pylori* (HP) составляет 4-25%, с невысоким - 60-90% и более [Аруин Л.И., 2004, Исаков В.А., 2003, Goh, K.L., 2006]. Со второй половины XX века не стихает дискуссия о возможной инфекционной природе ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта. В итоге была доказана этиологическая роль HP в развитии антрального гастрита и через стимуляцию кислотно-пептического фактора - с пептической язвой [Marshall V.J., 1983]. Язвенная болезнь, по-прежнему, остается основной нозологической формой современной гастроэнтерологии, распространенность которой составляет около 10% взрослого населения [Минушкин О.Н., 1995, Баранская Е.К., 2006]. Достаточно велик процент осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (10-15%), таких как кровотечение, перфорация, которые продолжают оставаться причиной летальных исходов. Несмотря на стабильные показатели заболеваемости и уменьшение количества плановых операций, в большинстве регионов России отмечается рост числа осложнений язвенной болезни, требующих экстренных хирургических вмешательств, послеоперационная летальность которых достигает 20-25% [Еремина Е.Ю и др., 2006].

В последнее десятилетие активно изучается вопрос об участии данного микроба в инициации атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии, гиперпластических изменений слизистой оболочки желудка (фовеолярная гиперплазия, гиперплазиогенные полипы, аденомы), постгастрорезекционных осложнений (анастомозит, рецидивирующие язвы анастомоза, рак резецированного желудка) и даже внежелудочных заболеваний [Аруин Л.И., 2004, Вахрушев Я.М., 2005, Исаков В.А., 2003].

Феномен стабильного снижения заболеваемости дистальным РЖ также связывают с ослаблением влияния НР инфекции, доказательством чему служит факт спада заболеваемости раком желудка в странах, где эрадикационная терапия проведена практически у всего населения [Lambert R., 2003, Hunt R.H. et al., 2006].

Каковы возможные исходы прогрессирования инфекции НР? Надо ли стремиться к эрадикации микроба? Возможно ли обратное развитие морфологических изменений СОЖ и устранение риска развития РЖ после успешного уничтожения инфекции? Какие патогенетические механизмы НР инфекции ведут к развитию и прогрессированию морфологических изменений СОЖ? Следует ли признать стратегию тотальной эрадикации преждевременной? Все эти вопросы остаются предметом многолетней дискуссии. Развитие концепции факторов риска РЖ позволит активизировать систему глобальной профилактики рака желудка путем идентификации во время скрининга лиц, имеющих высокую вероятность прогрессирования пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка с последующим формированием групп риска, подлежащих динамическому наблюдению и попыткой повлиять на уровень существующих факторов риска РЖ (устранить, уменьшить степень выраженности, предупредить прогрессирование и др.).

Все вышеизложенное заставляет активно продолжать изучение проблем, связанных с персистенцией НР инфекции, а также сформулировать цель и задачи работы следующим образом.

Цель работы: на основании длительного наблюдения за больными с различной патологией желудка, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori* - установить группы риска, угрожаемые в прогрессировании морфологических изменений слизистой, в том числе пренеопластических и разработать тактику их ведения.

Задачи исследования.

1. Разработать оптимальный алгоритм исследований, позволяющий сократить продолжительность и повысить точность диагностики патологических изменений

слизистой оболочки желудка с целью формирования групп риска больных, угрожаемых в плане гастроканцерогенеза.

2. Определить место морфологического изучения слизистой оболочки желудка в комплексном обследовании лиц, страдающих хеликобактериозом. На основании морфологических данных проследить частоту трансформации слизистой и перехода больных в группу риска по раку желудка за период многолетнего наблюдения.
3. Определить место и роль функциональных исследований (кислотообразование, продукция гастрина-17 и пепсиногена I у больных, страдающих хеликобактериозом) в диагностическом алгоритме.
4. Разработать программу диспансерного наблюдения и тактику лечения (кратность, объем, целесообразность) в группах больных, угрожаемых в прогрессировании морфологических изменений слизистой оболочки желудка при максимально эффективном использовании диагностической базы многопрофильной поликлиники.
5. Оценить эффективность антихеликобактерной терапии, основанной на применении стандартных схем лечения и изучить динамику морфологических изменений СОЖ в различные сроки после эрадикационного лечения. Определить тактику ведения больных с различной патологией желудка после эрадикационной терапии.

Научная новизна. Впервые представлен многолетний опыт наблюдения с ретроспективным анализом в течение 5-20 лет за лицами, страдающими различной патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта, зависимой от персистенции НР в условиях многопрофильной поликлиники при проведении ежегодного динамического наблюдения с морфологическим исследованием гастробиоптатов. Проанализирована частота персистенции хеликобактерной инфекции, установленная различными методами, характер морфологических изменений слизистой в динамике за 5-20 лет у больных неатрофическим и атрофическим гастритом, гиперпластическими изменениями слизистой оболочки желудка (фовеолярная гиперплазия, гиперплазиогенные полипы, аденомы), с резецированным желудком.

С целью предупреждения прогрессирования пренеопластических изменений СОЖ представлен объем обследования, тактика ведения (динамического контроля) и лечения больных из групп высокого риска прогрессирования дисрегенераторных изменений слизистой желудка с изучением ближайших и отдаленных результатов (в течение 5 лет). Проанализирована распространенность факторов риска РЖ у больных с различной патологией желудка, а также частота прогрессирования имеющих морфологических изменений СОЖ с вероятностью злокачественной трансформации.

Результаты проведенной работы позволяют считать обоснованным дополнение отечественных рекомендаций по ведению больных с полипами (гиперплазиогенными и аденомами) проведением антихеликобактерной терапии, что замедляет их прогрессирование и рецидивы после полипэктомии, а, следовательно, имеет важное прогностическое значение.

Изучение больных с впервые выявленной язвой показало, что тип течения язвенной болезни зависит от персистенции НР, интенсивности обсеменения слизистой оболочки и активности воспалительного процесса.

Практическая значимость. Результаты проведенного исследования доказали необходимость комплексного обследования пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с персистенцией НР. Это обусловлено тем, что у них часто встречаются различные дисрегенераторные изменения слизистой оболочки желудка (атрофия, кишечная метаплазия, гиперплазия, дисплазия), приводящие к осложнениям и имеющие высокий риск онкотрансформации, что должно ориентировать врача на индивидуальную программу наблюдения и лечения больных. Проведенное исследование показало диагностическую значимость и первостепенную важность морфологических исследований слизистой с оценкой степени воспаления, выраженности дисрегенераторных изменений, степени обсеменения слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*, что важно для амбулаторно-поликлинической практики.

Результаты функциональных исследований (кислотообразование, гастрин-17, пепсиноген-I) проведенных в динамике, позволяют неинвазивным способом заподозрить развитие атрофии слизистой желудка и предпринять комплекс морфологических исследований.

Разработаны и предложены схемы дифференцированного подхода к наблюдению и его интенсивности в зависимости от характера морфологических и функциональных нарушений, что позволит сократить сроки наступления ремиссии, снизить частоту рецидивов заболевания и остановить прогрессирование болезни.

Установлена необходимость изучения НР у больных с гиперпластическими изменениями слизистой оболочки. При положительном результате показана эрадикация, которая предупреждает прогрессирование процесса.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Больные с заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки с целью оптимизации диагностики, лечения и наблюдения подлежат тестированию на наличие НР.
2. Персистенция инфекции НР инициирует и ускоряет процессы атрофии, желудочной и кишечной метаплазии, дисплазии, гиперплазии и их онкотрансформацию.
3. Показана связь формирования типа течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с персистенцией инфекции НР, активностью воспаления слизистой оболочки желудка.
4. Функциональные исследования (кислотообразование, гастрин-17, пепсиноген I) дают возможность, не прибегая к инвазивным исследованиям, заподозрить трансформацию неатрофического гастрита в атрофический, а хромогастроскопия позволяет контролировать распространенность очагов кишечной метаплазии.
5. Успешная эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* сопровождается снижением выраженности и активности воспаления, стабилизацией атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии.

6. Безуспешная эрадикация *Helicobacter pylori* сохраняет выраженность и активность хронического гастрита, а также ускоряет темпы прогрессирования атрофии, метаплазии и дисплазии (неоплазии). В связи с этим необходимо преодолеть резистентность инфекта и добиться его эрадикации.

7. В отечественные рекомендации по эрадикации инфекции НР целесообразно включить группу больных (не получившую отражения в Российских рекомендациях) с гиперпластическими изменениями слизистой (фовеолярная гиперплазия, гиперплазиогенные полипы, аденомы), так как персистенция инфекции *Helicobacter pylori* и воспаление слизистой ускоряет процессы их роста и трансформации.

Внедрения результатов исследования. Разработанная схема обследования, наблюдения и лечения больных с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с НР, внедрена в практику работы гастроэнтерологических отделений поликлиник Управления делами Президента РФ. Полученные результаты включены в работу кафедры гастроэнтерологии Учебно-научного Медицинского центра управления делами Президента РФ и используются в лекциях, семинарах и практических занятиях с врачами.

Основные положения и материалы диссертации представлены на VII, VIII, IX Российских Гастроэнтерологических неделях в Москве (2001, 2002, 2003 гг), Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 30-летию УНМЦ УД Президента РФ в Москве (1998 г.), юбилейной научно-практической конференции, посвященной 25-летию объединенной больницы с поликлиникой МЦ УД Президента РФ (2001 г.), на научно-практической конференции в Ижевске (2000 г.), 28-й, 30-й, 31-й и 32 конференциях гастроэнтерологов в Смоленске (2001, 2002, 2003, 2004 гг), 3-м Российском научном форуме в С.-Петербурге (сентябрь 2001 г.), международной научно-практической конференции в Полтаве (Украина, 2001г.), семинаре для практикующих врачей МЦ Управления делами Президента РФ в Москве (октябрь 2002 г.), IV конференции гастроэнтерологов Южного Федерального округа в Кисловодске (2005 г.), научно-практической конференции врачей Центрально-

го Федерального округа РФ “Новое в патогенезе, диагностике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*” в Москве (ноябрь 22-23 ноября 2006 г.), VII съезде научного общества гастроэнтерологов России “Болезнь и возраст”, Москва (март 2007 г.).

Апробация диссертации состоялась 16 февраля 2007 года на научно-практической конференции кафедр гастроэнтерологии и эндоскопии ФГУ “Учебно-научный Медицинский центр“ УД Президента РФ.

Публикации. Материалы диссертации отражены в 44 научных работах, из них 13 - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 380 страницах и состоит из введения и четырех глав, включающих обзор литературы, 3 глав собственных исследований, включающих характеристику материала и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы.

Библиографический указатель содержит 283 источника (108 отечественных, 175 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 94 таблицами и 40 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период 5-летнего наблюдения с ретроспективным анализом в динамике (за 5-20 лет) обследовано 1248 пациентов, проходивших ежегодное диспансерное обследование в системе медицинских учреждений УД Президента РФ (ФГУ “Поликлиника N 1,2,3”), на базе кафедры гастроэнтерологии в 51 ГКБ, медсанчасти N 58, Центрального клинического госпиталя ФТС России. Распределение по группам, полу, возрасту и длительности заболевания представлено в таблице 1. К моменту начала наблюдения мы располагали подробными данными ежегодной диспансеризации из имеющегося электронного банка данных. Анамнестические данные уточнялись по материалам архивных и текущих амбулаторных историй болезней и выписным эпикризам госпитализаций. Симптоматику оценивали с помощью опрос-

ника, путем личной беседы и осмотра больных; была заведена карта наблюдения, заполнение которой велось в течение нескольких лет для оценки в динамике изучаемых явлений.

Таблица 1 - Общая характеристика наблюдавшихся больных

| | Группы наблюдавшихся | Количество пациентов | | | Средний возраст | Длительность заболевания (гг) |
|---|---|----------------------|------------|-------------|-----------------|-------------------------------|
| | | ♂ | ♀ | Всего | | |
| 1 | Хр. гастрит неатрофический (ХНГ) атрофический (ХАГ) | 141 | 110 | 251 | 63,8±10,2 | 13,3±4,7 |
| | | 28 | 33 | 61 | 61,5±9,5 | 10,4±3,8 |
| | | 113 | 77 | 190 | 66,1±11,0 | 16,2±5,7 |
| 2 | Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) | 93 | 81 | 174 | 61,2±8,6 | 21,1±10,6 |
| 3 | Язвенная болезнь 12-перстной кишки (ЯБДК) впервые выявленная язва длительно болеющие ЯБДК | 173 | 142 | 315 | - | - |
| | | 41 | 64 | 105 | 37,5±4,7 | - |
| | | 132 | 78 | 210 | 58,6±6,3 | 18,5±7,1 |
| 4 | Гиперпластические изменения СОЖ фовеолярная гиперплазия (ФГ) гиперплазиогенные полипы (ГП) аденомы (АД) | 164 | 142 | 306 | 65,8±8,9 | 7,3±3,0 |
| | | 71 | 6 | 134 | 63,2 ±10,6 | 7,3±3,2 |
| | | 70 | 71 | 141 | 67,5±9,9 | 8,1±2,8 |
| | | 23 | 8 | 31 | 68,9±8,9 | 6,4±5,3 |
| 5 | Оперированный желудок (ОЖ) по Бильрот I по Бильрот II проксимальная резекция | 109 | 51 | 160 | 65,3 ±11,2 | 15,2±7,1 |
| | | 39 | 15 | 54 | 65,4±12,3 | 11,6±5,8 |
| | | 54 | 23 | 77 | 63,5±11,1 | 18,3±6,3 |
| | | 16 | 13 | 29 | 69,9±7,6 | 15,6±9,2 |
| 6 | Практически здоровые | 22 | 20 | 42 | 43,1±3,3 | - |
| | Всего: | 702 | 546 | 1248 | - | - |

Проспективное наблюдение включало, помимо общеклинических методов исследования, **эндоскопическое исследование** (использовались аппараты GIF-Q10, GIF-Q20, GIF-P30 фирмы «Olympus», видеосистема «Pentax» EG-2901) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДК) с **морфологическим изучением** гастробиоптатов (окраска гематоксилином и эозином) из антрального и фундального отделов, ДК (у больных ЯБДК), у больных после резекции желудка - из области анастомоза и сохраненной части желудка с диагностикой НР (окраска по методу Гимзы, степень обсемененности слизистой оболочки желудка НР оценивали согласно критериям, предложенным Л.И. Аруином и соавт. в 1993 г.), определением **местной уреазной активности** (Сю-тест) до и после эрадикационного лечения в установленные сроки, в дальнейшем ежегодно. Хромогастроскопия проводилась на базе медсанчасти

№ 58 (к.м.н. Сорокин И.С.) и Центрального клинического госпиталя ФТС России (зав. эндоскопическим отделением Дроздов О.В.).

Гистологические изменения СОЖ оценивали согласно модифицированной Сиднейской классификации, 1996 г.: все изменения характеризовались полуколичественно, т.е. как слабые, умеренные или выраженные с применением визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), степень дисплазии (неоплазии) - по Новой Международной классификации дисплазий, 2000.

Проведя комплексную диагностику НР инфекции различными методами (гистологический, оценка местной уреазной активности с помощью СЛО-теста, серологический, тест для выявления ДНК НР в кале с помощью ПЦР, уреазный дыхательный тест, цитологический) и, сравнив их диагностическую ценность, мы пришли к выводу о наличии издержек, свойственных каждому из них, решили остановиться на определении НР гистологическим методом с подтверждением уреазной активности СЛО-тестом.

У больных с впервые выявленной язвой ДК (n=105) и контрольной группы (n=42) использовался **иммуноморфологический метод** Sternberg с антисыворотками к гастрину 1-17 и соматостатину 1-14, а также комплексом пероксидаза-антипероксидаза фирмы "Miles" (Великобритания) - для выявления G- и D-клеток. Количество окрашенных эндокринных клеток подсчитывали в световом микроскопе фирмы "Ампливал" (Германия) при увеличении x 400 с помощью морфометрической сетки (размер 0,194 x 0,194 мм) Автандилова Г.Г., исследуя в каждом препарате 5-10 полей зрения, и выражали числом клеток на 1 мм² поверхности слизистой оболочки.

Оценка кислотообразующей функции проводилась с помощью **компьютерной рН-метрии желудка** («Гастроскан 5», «Исток-Система», Россия).

Методом радиоиммунологического анализа (РИА) в крови определяли концентрацию базального пепсиногена I (PGI), базального и стимулированного пищей гастрина (stG-17) (у больных хроническим гастритом, ЯБЖ и ЯБДК), соматостати-

на и простагландина E2 (у больных ЯБДК, ЯБЖ). Для регистрации использовали наборы реактивов GASK-PR фирмы CIS bio international (G-17) (Франция) и SB-PEP-SI (SORIN BIOMEDICA, Италия) (PGI), “DRG” (США) (соматостатин, простагландин E2). Нормой базального G-17 считали уровни 15-85 пг/мл, PGI - 20-80 нг/мл. Маркером атрофии слизистой оболочки антрального отдела считали уровни стимулированного (постпрандиального) G-17 < 15 пг/мл, тела желудка - базального PGI < 20 нг/мл.

С целью проведения эрадикационного лечения использовались стандартные схемы, рекомендованные Маастрихт I (с 1996 до 2000 года) и Маастрихт II (с 2002 до 2005 года). Эффективность терапии оценивали на основании клинического симптомокомплекса, результатов эндоскопического и морфологического исследований и уреазного теста.

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета прикладных статистических программ «Stats Graphics 2000». Для качественных различий между группами применялся метод анализа таблиц сопряженных признаков с вычислением критерия согласия χ^2 (хи квадрат). Для сравнения цифровых данных 2-х выборок пользовались критерием Стьюдента (t). За достоверное различие принимали различие на уровне значимости 95% при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Результаты диагностики НР - инфекции и морфологического изучения слизистой оболочки желудка.

Инфицированность пилорическим хеликобактером, по данным комплексного применения гистологического, серологического исследований, уреазных тестов, ПЦР диагностики, составила 78,7% (ХНГ), 66,3% (ХАГ), 93,0% (ЯБЖ), 96,6% (ЯБДК), 62,7% (ФГ), 49,7% (ГП), 54,8% (АД), 66,3% (ОЖ). Полученные данные свидетельствуют о высокой степени ассоциации изучаемых заболеваний с НР

(Рис.1). Так как группа инфицированных составляет большую часть, ведение этих больных должно базироваться на обязательном определении инфекции НР.

Результаты морфологического исследования показали, что **активность** (Рис.2) воспаления (нейтрофильная инфильтрация) различной степени выраженности была выявлена практически у всех инфицированных (95-100%), в то время как у неинфицированных активный гастрит определялся достоверно ($p < 0,05$) реже - от 5- до 30%.

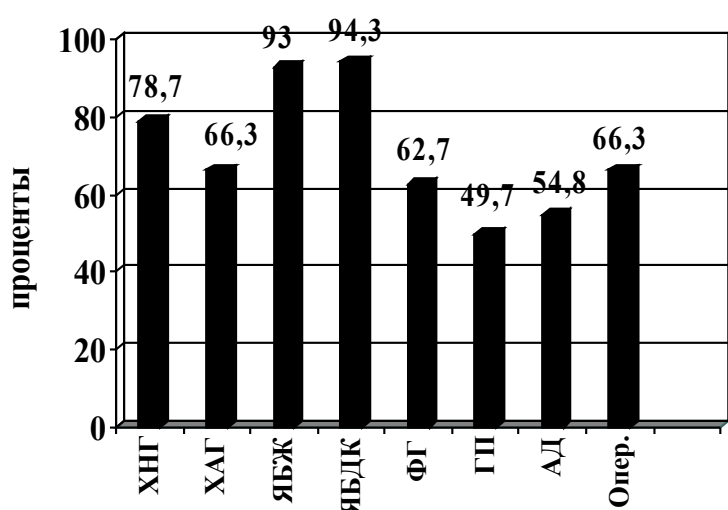


Рис.1 - Частота НР- инфекции в исследуемых группах

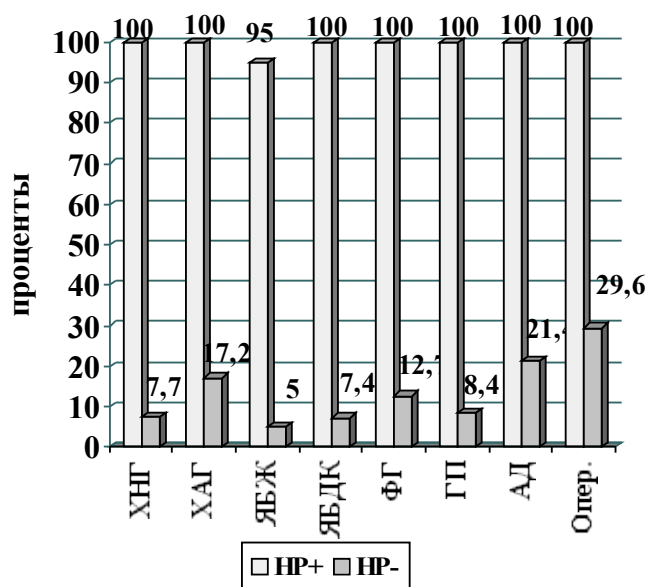


Рис.2 - Частота выявления активного гастрита в зависимости от НР+/-

У инфицированных больных достоверно чаще регистрировалась 3-я и 2-я степени **хронического воспаления (мононуклеарная инфильтрация)** (Рис. 3). У неинфицированных доминировала 1-я степень мононуклеарной инфильтрации (Рис.4).

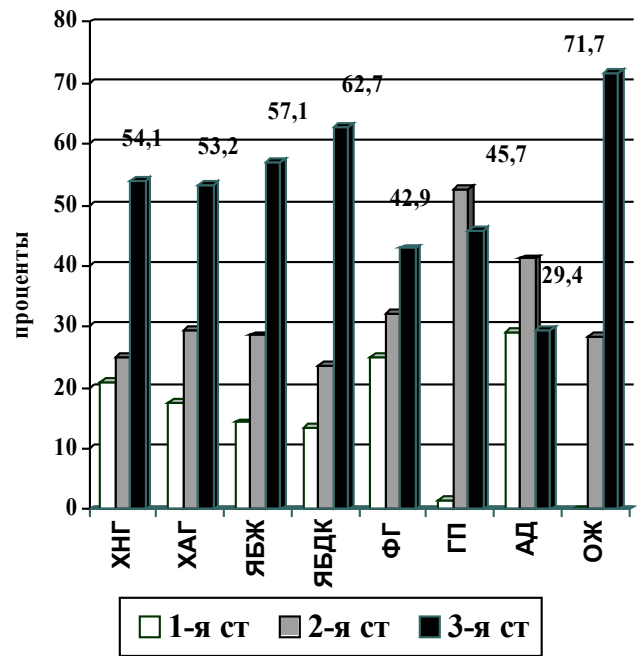


Рис.3 – Выраженность хр. воспаления (моноклеарная инфильтрация) СОЖ у больных инфицированных НР

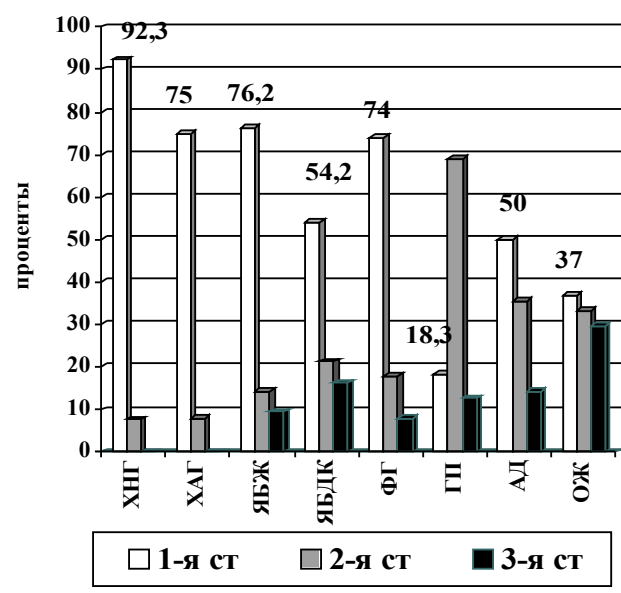


Рис. 4 – Выраженность хр. воспаления (моноклеарная инфильтрация) СОЖ у больных неинфицированных НР

Частота встречаемости **кишечной метаплазии (КМ)** (от 8 до 48%) также преобладала у НР инфицированных, однако, различия были статистически недостоверными (Рис.5).

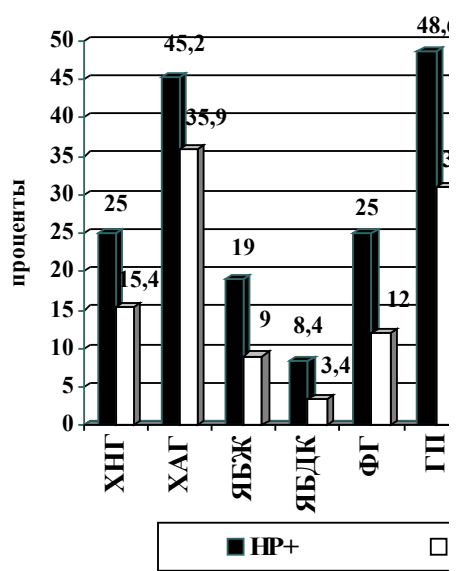


Рис. 5 - Частота выявления КМ в зависимости от НР+/-

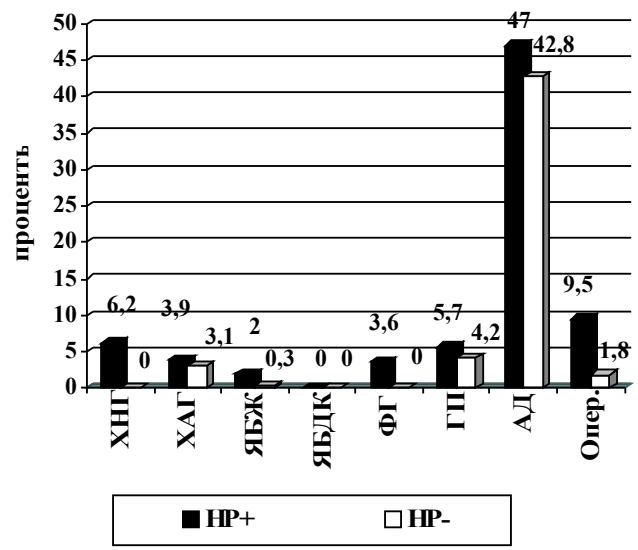


Рис.6 - Частота выявления дисплазии в зависимости от НР+/-

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, показавшими, что в 10-40% случаев у лиц с хроническим гастритом находят очаги пол-

ной и неполной кишечной метаплазии в СОЖ [Аруин Л.И.,1998, Баранская Е.К., 2006, Маев И.В.,2006]. Для оценки площади очагов КМ, установленной гистологически, выполнялась хромогастроскопия (с 0,25% раствором метиленового синего), позволившая проспективно оценить ее динамику, в том числе и после проведения эрадикации.

Известно, что при нарушении регуляции роста и дифференцировки эпителия, возрастает вероятность возникновения и степень выраженности структурных изменений СОЖ. Так, среди обследованных, **дисплазию** различной степени выраженности чаще определяли у НР инфицированных лиц (Рис.6). Относительно высокая частота дисплазии в группе инфицированных обусловлена выраженным активным воспалением, имитирующим т.н. неопределенную дисплазию, окончательное установление сущности которой возможно только после проведения эрадикации и уменьшения степени воспалительной инфильтрации.

Метаплазия и дисплазия представляют собой продукт эволюции хронического гастрита, этиологическим фактором которого чаще всего является НР. Дисплазия отражает глубокие качественные изменения клеточного обновления с необратимыми нарушениями программы стволовых клеток. Ввиду того, что НР могут колонизировать диспластически измененный эпителий [Аруин Л.И., 2001], а, следовательно, инициировать каскад с появлением свободных радикалов и других генотоксических факторов, можно предполагать, что эрадикационная терапия – это возможность предотвращения прогрессирования дисплазии.

Таким образом, установленная в настоящем исследовании высокая частота выявления инфекции НР у исследуемых групп, а также сопутствующие ей морфологические изменения слизистой оболочки желудка, в том числе пре-неопластические, степень их выраженности, коррелирующая с наличием инфекта, подтверждают положение о необходимости тестирования больных с патологией верхних отделов ЖКТ на наличие НР, так как от этого будет зависеть и характер лечения больных, и интенсивность их наблюдения.

2. Прогнозирование течения впервые выявленной язвы двенадцатиперстной кишки.

Изучение больных с впервые выявленной язвой ДК (Рис.7) позволило установить зависимость формирования типа течения заболевания от персистенции инфекции и интенсивности обсеменения СО НР. Так, для **ЧРТ** характерна высокая степень обсеменения слизистой антрально-пилорического отдела, частое обсеменение слизистой тела желудка и луковицы ДК, а для **РРТ** обратная зависимость (низкая степень обсемененности СО антрально-пилорического отдела, редкое присутствие НР в теле желудка и луковице ДК). Сравнение этих данных с изучением больных длительно страдающих ЯБДК показало, что указанные характеристики сохраняются, а при изменении степени колонизации СО НР или после эффективной эрадикации, изменяется тип течения болезни.

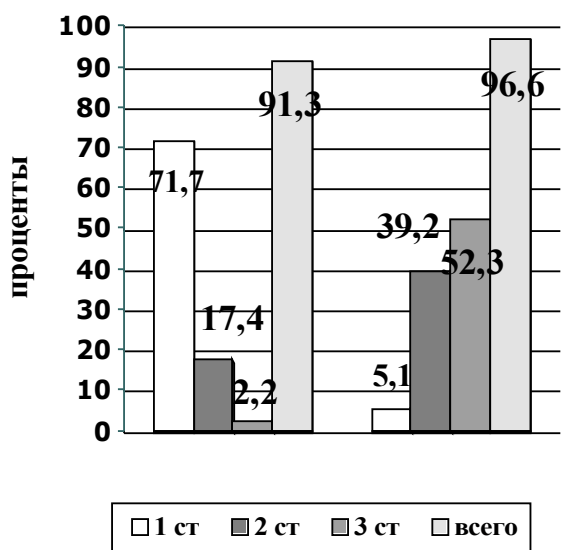


Рис.7 – Зависимость типа течения ЯБДК от персистенции НР и степени обсеменения

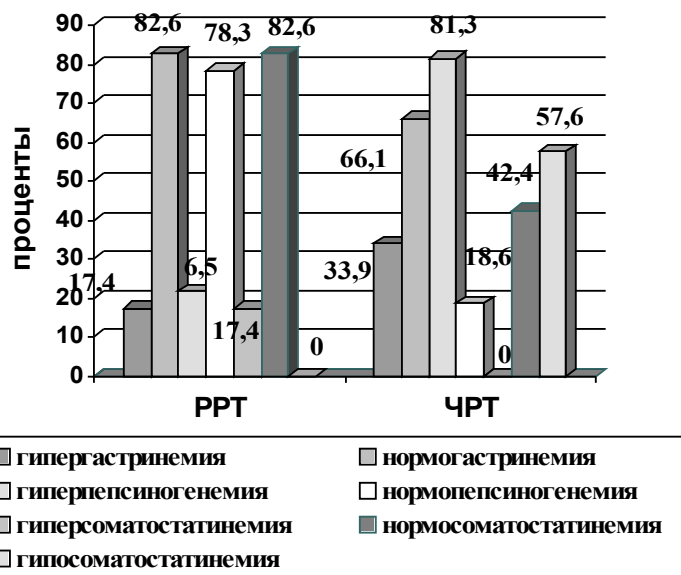


Рис.8 – Результаты исследования G-17, PGI и соматостатина в зависимости от типа течения ЯБДК

Морфологические данные, представленные в таблице 2, не противоречат этому положению. Так, у больных с ЧРТ течения болезни чаще встречается хронический гастрит ($p > 0,05$) высокой активности ($p > 0,05$) с признаками

атрофии в пилороантральном отделе ($p < 0,05$), атрофический дуоденит ($p < 0,05$), кишечная ($p > 0,05$) и желудочная метаплазия ($p < 0,05$).

При РРТ на фоне низкой степени колонизации НР, чаще фиксировался хронический гастрит слабой активности и дуоденит без признаков атрофии, невысокая частота встречаемости очагов кишечной и желудочной метаплазии.

Таблица 2 - Зависимость типа течения ЯБДК (n=105) от морфологических показателей

| Показатели | РРТ | | ЧРТ | |
|------------------------------|------|-------|------|---------|
| | n=46 | 43,8% | n=59 | 56,2% |
| Хр. воспаление | 43 | 93,5 | 59 | 100 |
| I степень | 33 | 71,7 | 8 | 13,6*** |
| II степень | 8 | 17,4 | 14 | 23,7 |
| III степень | 2 | 4,4 | 37 | 62,7*** |
| Активность | 40 | 86,9 | 58 | 98,3* |
| I степень | 30 | 65,2 | 8 | 13,6*** |
| II степень | 7 | 15,2 | 14 | 23,7 |
| III степень | 3 | 6,5 | 36 | 61,0*** |
| Локализация атрофии | | | | |
| Анtrum | 2 | 4,4 | 13 | 22,0* |
| Тело | 7 | 15,2 | 7 | 11,9 |
| ДК | 8 | 17,8 | 21 | 35,6* |
| КМ (СОЖ) | 2 | 4,4 | 7 | 11,9 |
| Желудочная метаплазия | 2 | 4,4 | 17 | 28,8 |

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Тип течения ЯБДК характеризовался и функциональными изменениями. Так, усиление “агрессивных” факторов при ЧРТ сопровождалось (Рис.8) гиперпепсиногенемией (81,3%), тенденцией к гипергастринемии (34%), гиперплазией гастродуоденальных G-клеток, гиперсекрецией соляной кислоты (69,5%) и ослаблением “защитных” факторов - в виде недостатка числа D-клеток в пилорическом отделе желудка, гипосоматостатинемией (57,6%). Однако, эти показатели не были статистически достоверными.

У больных с РРТ подобных изменений обнаружено не было. Так, больные с РРТ течения ЯБДК (Рис.8) характеризовались слабым усилением “агрессивных” факторов: нормальное число G-клеток, нормосекреция соляной кислоты (60,9%), нормопепсиногенемия I (78,3%), нормогастринемия (82,6%).

Эти данные представляют значительный клинический интерес, т.к. позволяют уже при первоначальном исследовании больного, предположить каким

будет тип течения болезни и в какую группу наблюдения будет отнесен больной.

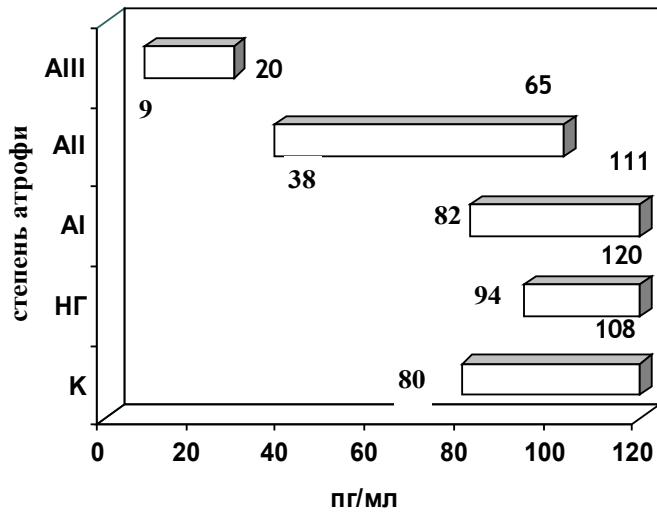
3. Роль и место функциональных исследований (радиоиммунологического исследования (РИ) концентрации гастрина -17, пепсиногена I и кислотообразования) в динамическом наблюдении больных.

А. Изучение показателей радиоиммунологического исследования (рис. 9, 10, таблица 3) и сравнение их с данными морфологических исследований показали, что в подгруппе больных с атрофией слизистой **антрального отдела** уменьшение концентрации стимулированного гастрина (stG-17) нарастало по мере прогрессирования степени атрофии (из-за уменьшения G-клеток), достигая статистически значимых различий, по сравнению с контрольной группой при умеренной ($51,12 \pm 13,93$ пг/мл; $t=2,10$, $p<0,05$) и выраженных ($14,80 \pm 5,43$ пг/мл, $t=3,62$, $p<0,001$) степенях атрофии.

Аналогично, с увеличением степени выраженности атрофии слизистой **фундального отдела** (потеря главных клеток фундальных желез) уменьшалась концентрация базального пепсиногена I (PG-I). Статистически достоверные различия константированы только при выраженной ($14,41 \pm 5,10$ нг/мл, $t=2,31$, $p<0,05$) атрофии слизистой (Рис.10).

Мультифокальная локализация атрофии (пангастрит) сопровождалась снижением средних значений обоих показателей.

Радиоиммунологическое исследование можно рассматривать как ценный неинвазивный метод, позволяющий заподозрить начало прогрессирования атрофии слизистой антрального отдела, тела желудка и провести биопсию слизистой. В случае подтверждения атрофии, больные сразу должны попасть в группу риска по развитию рака выходного отдела желудка. По литературным данным, риск развития рака, при наличии атрофии, увеличивается в 18 раз [Sirponen P. et al., 2002].



К - контрольная группа, НГ – неатрофический гастрит, AI, AII, AIII – слабая, умеренная, выраженная атрофия слизистой оболочки желудка

Рис. 9 – Уровень стимулированного G-17 в зависимости от степени атрофии СОЖ антрального отдела

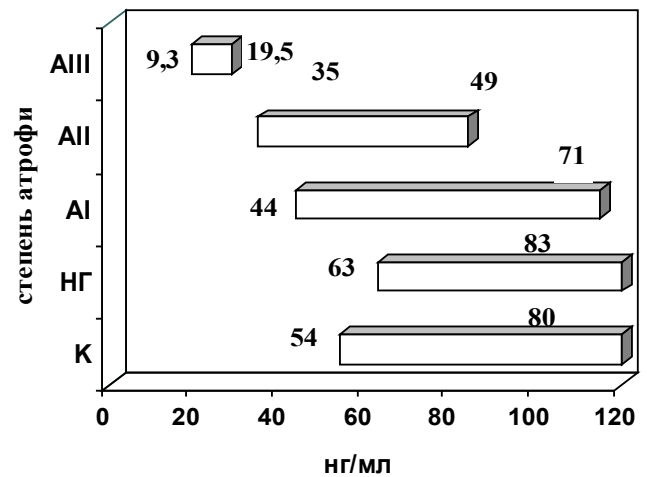


Рис.10 – Уровень базального PG I в зависимости от степени атрофии СОЖ фундального отдела

Следовательно, своевременное выявление атрофии СОЖ - первый диагностический этап в формировании группы риска по раку желудка для создания эффективной социально ориентированной системы профилактики рака желудка (проведения углубленного обследования - эндоскопии и морфологического исследования биоптата). Хотя атрофический гастрит является прерогативой морфологического исследования (необратимая утрата желез желудка с замещением их фиброзной тканью или метаплазированным эпителием), о степени выраженности и локализации атрофического процесса также могут свидетельствовать показатели, характеризующие функциональную активность СОЖ: атрофия слизистой антрального отдела сопровождается снижением продукции стимулированного белком пищи (пост-прандиального) гастрин - 17 (G-17), фундального - пепсиногена-I (PG-I) и кислотообразования.

Высокая частота инфицирования НР РФ создает предпосылки для широкого распространения гастрита, а в старших возрастных группах - атрофического гастрита, что делает актуальным скрининг этого заболевания (выявление атрофии

различных отделов) как предракового. Выраженный атрофический гастрит может развиваться по крайней мере у 10% лиц, инфицированных НР, в течение жизни [Пасечников В.Д., 2006, Сиппонен П., 2005].

Таблица 3 - Результаты изучения уровней *гастрина-17* и *пепсиногена I* у больных хроническим *атрофическим гастритом* (n=190)

| НР-статус | N | Концентрация G-17 (пг/мл) | | Концентрация PG-I (нг/мл) | |
|--|-----------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|-------------|
| | | базальная | стимулированная | базальная | |
| | | M±σm | M±σm | M±σm | |
| Топографические варианты гастрита и степень выраженности атрофии. | | | | | |
| 1 | Антральный | 96 | 35,21±8,42 | 54,05±11,22* | 64,47±15,87 |
| | <i>1.1 слабая</i> | 51 | 51,59±11,89 | 96,24±14,26 | 62,14±14,31 |
| | НР + | 32 | 53,28±7,97 | 90,78±8,67 | 65,74±10,73 |
| | НР - | 19 | 49,90±15,81 | 101,70±19,85 | 58,54±17,89 |
| | <i>1.2 умеренная</i> | 28 | 40,90±7,03 | 51,12±13,93* | 67,68±16,73 |
| | НР + | 20 | 40,16±5,97 | 50,78±7,19* | 66,12±11,37 |
| | НР - | 8 | 41,64±8,09 | 51,46±20,67 | 69,24±22,09 |
| | <i>1.3 выраженная</i> | 17 | 13,16±6,35 | 14,80±5,43*** | 68,60±16,59 |
| | НР + | 12 | 12,37±5,79 | 11,68±3,91** | 63,93±9,48 |
| | НР - | 5 | 13,95±6,91 | 17,80±6,95* | 73,27±23,70 |
| 2 | Фундальный | 49 | 70,49±10,75 | 139,45±10,01** | 37,81±16,77 |
| | <i>2.1 слабая</i> | 18 | 68,50±10,99 | 141,65±10,21* | 57,19±13,42 |
| | НР + | 12 | 71,16±9,48 | 145,01±7,88* | 54,04±10,10 |
| | НР - | 6 | 65,84±12,50 | 138,29±12,54 | 60,34±16,74 |
| | <i>2.2 умеренная</i> | 17 | 70,43±8,64 | 116,55±13,60 | 41,84±6,80 |
| | НР + | 10 | 73,21±6,91 | 117,67±10,74 | 40,71±4,26 |
| | НР - | 7 | 67,65±10,37 | 115,43±16,46 | 42,97±9,34 |
| | <i>2.3 выраженная</i> | 14 | 72,56±12,64 | 105,71±6,22 | 14,41±5,10* |
| | НР + | 10 | 75,63±10,71 | 99,03±4,96 | 13,02±3,36* |
| | НР - | 4 | 69,49±14,57 | 112,39±7,48 | 15,08±6,84 |
| 3 | Пангастрит | 45 | 33,56±8,7 | 51,47±8,40** | 38,29±7,90* |
| | <i>3.1 слабая</i> | 14 | 54,99±6,72 | 96,47±8,32 | 59,45±12,60 |
| | НР + | 5 | 55,13±7,84 | 91,32±9,42 | 55,96±9,98 |
| | НР - | 9 | 54,85±5,60 | 101,62±7,22 | 62,94±15,22 |
| | <i>3.2 умеренная</i> | 16 | 33,96±16,00 | 44,65±12,62* | 39,70±8,59 |
| | НР + | 15 | 34,71±15,92 | 38,10±13,71* | 38,21±8,60 |
| | НР - | 1 | 23,76 | 51,20 | 41,20 |
| | <i>3.3 выраженная</i> | 15 | 11,74±3,40 | 13,31±4,34*** | 15,73±2,52* |
| | НР + | 10 | 9,38±3,74 | 8,79±3,10** | 14,27±2,00* |
| | НР - | 5 | 14,10±3,06 | 17,83±5,58* | 17,19±3,04 |
| 4 | Контрольная группа | 42 | 56,44±20,24 | 93,57±13,59 | 67,29±13,04 |

Р(к) - достоверность различий к контрольной группе (парные групповые сравнения) * - р(к) < 0,05, ** - р(к) < 0,01, *** - р(к) < 0,001

Интегрированную характеристику структурной сохранности СО можно получить на основании суммарной информации результатов взаимодополняющих методов: РИ и гистологического.

Мы, на основании полученных данных, не можем подтвердить такой частой трансформации атрофии слизистой в рак, но установление кишечной метаплазии и дисплазии заставляет наблюдать этих больных, как потенциально готовых к раковой трансформации.

Б. Изучение кислотообразующей функции желудка. Зависимость клинических проявлений от кислотной продукции.

Анализ состояния **кислотообразующей функции желудка** (таблица 4) у больных хроническим гастритом позволил сделать вывод, что у лиц с длительным воспалительным процессом ($17,2 \pm 5,1$ лет) слизистой чаще определялся сниженный уровень кислотности (гипо- и анацидность). Повышенное и нормальное кислотообразование отмечено у больных с менее продолжительным анамнезом ($12,0 \pm 5,7$ лет). Различия в продолжительности заболевания у лиц и гипо- и анацидностью в сравнении с гипер- и нормаацидностью статистически недостоверны ($p < 0,05$).

Сопоставление клинических проявлений и нарушений кислотообразующей функции у больных хроническим гастритом позволило установить некоторые закономерности.

Так, среди больных ХГ с **гиперацидностью** ($n=33$) преобладали НР-позитивные больные (78,8%, $n=26$) как в подгруппе ХНГ (82,6%, $n=19$), так и ХАГ (70%, $n=7$). Язвенно-подобная симптоматика у больных с гиперацидностью была установлена только у НР-позитивных (79,9%, $n=20$): 78,9%, $n=15$ и 7,43%, $n=5$, соответственно по подгруппам (ХНГ и ХАГ), т.е. чаще у больных ХНГ ($p > 0,05$).

У больных ХГ и **нормаацидностью** ($n=109$) была выявлена аналогичная закономерность - чаще отмечали НР-позитивных лиц (79,8%, $n=87$) в обеих подгруппах (ХНГ и ХАГ): 76,5%, $n=26$ и 81,3%, $n=61$, соответственно. Клинически больные с нормальным кислотообразованием характеризовались бессимптомностью течения ХГ (71,56%, $n=78$), жалобы предъявляли преимущественно инфицированные НР лица (28,4%, $n=31$) из подгруппы ХНГ (87,1%, $n=27$). У четырех больных хрониче-

ским гастритом с явлениями атрофии на фоне персистенции НР (12,9%) регистрировали преимущественно желудочную диспепсию.

Гипоацидность чаще регистрировали у НР-позитивных больных, но с меньшим превалярованием, чем у лиц с гипер- и нормаацидностью (55,9%, n=57): 75%, n=3 и 55,1%, n=54, соответственно по подгруппам (ХНГ и ХАГ). Бессимптомное течение хронического гастрита (30,4%, n=31) было характерно преимущественно для неинфицированных НР лиц (74,2%, n=23).

Анацидность была установлена только у больных атрофическим гастритом как НР-позитивных (57,1%, n=4), так и НР-негативных (42,9%, n=3), различия статистически недостоверны ($p>0,05$). У всех больных с анацидностью клинический симптомокомплекс, если он был представлен, включал диспепсические жалобы.

Таблица 3 - Результаты исследования кислотности желудочного сока у больных хроническим гастритом

| НР-статус | Данные <u>внутрижелудочной рН-метрии</u> | | | | | | | |
|---------------------------------------|--|--------------|-----------------|--------------|----------------|--------------|-------------|-------------|
| | Гипер-ацидность | | Нормо-ацидность | | Гипо-ацидность | | Анацидность | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Хронический гастрит (ХГ), n=251 | 33 | 13,14 | 109 | 43,43 | 102 | 40,64 | 7 | 2,79 |
| НР + (n=174) | 26 | 14,94 | 87 | 50,00 | 57 | 32,76 | 4 | 2,30 |
| НР - (n=77) | 7 | 9,09 | 21 | 27,27 | 45 | 58,44 | 3 | 3,90 |
| А. Неатрофический гастрит (ХНГ), n=61 | 23 | 37,70 | 34 | 55,74 | 4 | 6,56 | 0 | 0,00 |
| НР + (n=48) | 19 | 39,58 | 26 | 54,17 | 3 | 6,25 | 0 | 0,00 |
| НР - (n=13) | 4 | 30,77 | 8 | 61,54 | 1 | 7,69 | 0 | 0,00 |
| Б. Атрофический гастрит (ХАГ), n=190 | 10 | 5,26 | 75 | 39,47 | 98 | 51,58 | 7 | 3,68 |
| НР + (n=126) | 7 | 5,55 | 61 | 48,41 | 54 | 42,86 | 4 | 3,17 |
| НР - (n=64) | 3 | 4,68 | 14 | 21,87 | 44 | 68,75 | 3 | 4,69 |

Наши данные подтверждают мнение других исследователей [Ливзан М.А., 2004], что помимо “инфекта”, ведущими патогенетическими механизмами развития абдоминальной боли и диспепсического синдрома являются: состояние кислотной продукции, моторные нарушения и состояние рецепторов слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

Больных хроническим гастритом НР-позитивных с повышенной кислотопродуцирующей функцией следует отнести к группе риска по язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, так как помимо НР, у них отмечено преобладание **факторов агрессии** (соляная кислота, пепсин, нарушения моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта) на фоне снижения **факторов защиты** (уменьшение продукции слизи, нарушение регенерации эпителия и микроциркуляции).

Таким образом, при хроническом воспалении СОЖ обнаруживаются различные нарушения кислотопродуцирующей функции, зависящие от присутствия/отсутствия инфекции НР, длительности хронического воспалительного процесса, морфологического характера изменений слизистой (атрофия и ее выраженность). Так, у лиц с персистирующей НР инфекцией чаще встречается гиперацидность, что сопровождается выраженными воспалительными изменениями слизистой. Снижение кислотопродуцирующей функции чаще отмечается у лиц в отсутствие НР-инфекции или низкой степени колонизации НР на фоне атрофии слизистой.

4. Результаты эрадикационного лечения больных.

При использовании стандартных эрадикационных схем в лечении исследуемых групп были получены следующие результаты.

В процессе проспективного наблюдения (Рис.11) за больными **ЯБДК** - 5-летняя ремиссия была достигнута в 76%, у остальных больных антихеликобактерная терапия снизила частоту рецидивов, предупредила угрозу осложненного течения, при этом большинство рецидивов было сопряжено не с язвой, а с эрозивным процессом. Причиной обострений явились либо рецидив инфекции, либо прием НПВС.

В начале наблюдения

В отдаленные сроки (после эрадикации через 5 лет)



Рис.11 - Отдаленные результаты изучения характера течения ЯБДК.

Достигнутая эрадикация НР у больных **хроническим гастритом** приводила сначала к снижению воспалительной активности, а затем к ее ликвидации (Рис.12). Число мононуклеарных клеток, являющихся основным признаком хронического воспаления также снижалось, но преимущественно в отдаленные сроки после эрадикации. Среди больных после успешной эрадикации прогрессирования атрофии и КМ зафиксировано не было.

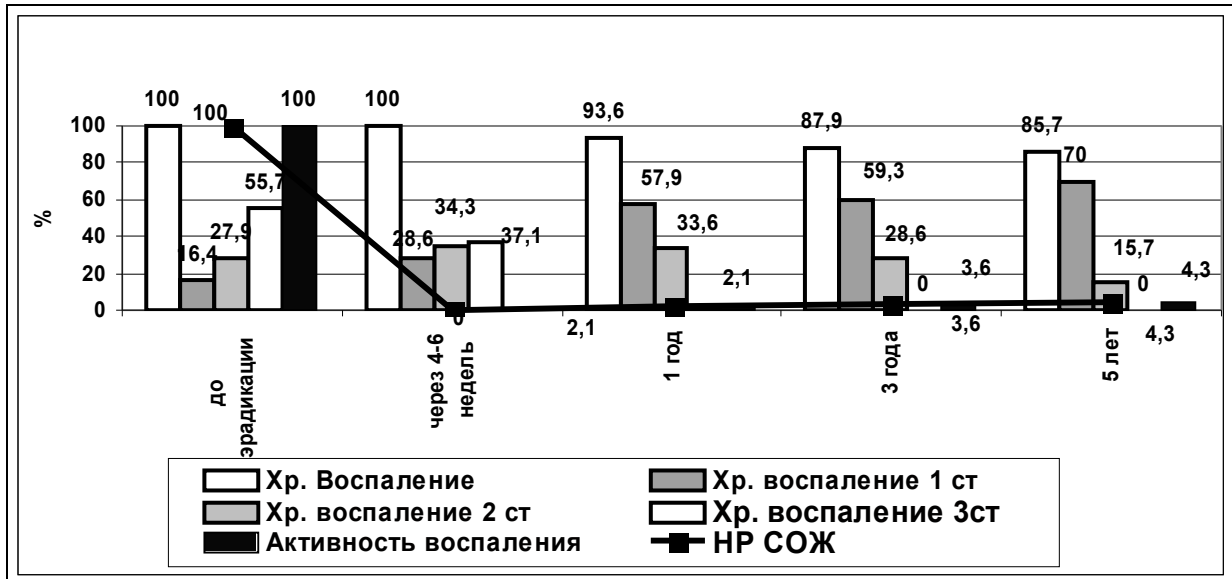


Рис. 12 – Динамика НР и воспаления до и после эрадикации у больных хр. гастритом после эрадикации

В группе больных с сохраняющейся персистенцией НР (Рис. 13) частота хронического гастрита и степень мононуклеарной инфильтрации за 5 лет наблюдения практически не изменилась, активность гастрита (нейтрофильная инфильтрация) также не претерпела существенных изменений. Пятилетнее наблюдение продемонстрировало прогрессирование пренеопластических изменений: атрофии (n=3), КМ (n=3), дисплазии (n=3) (неопределенная 2, низкая степень 1).

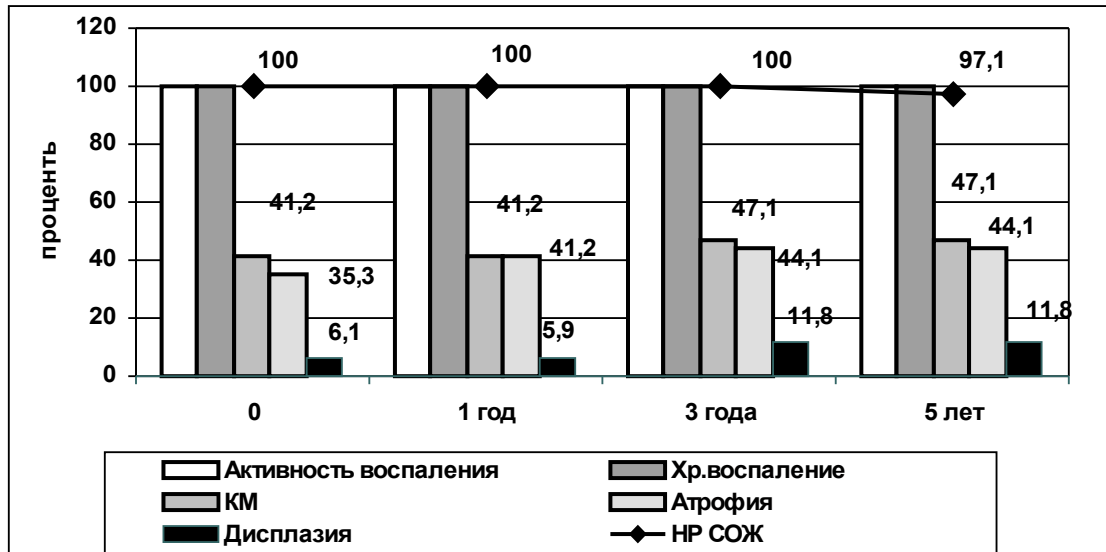


Рис. 13 – Динамика HP и морфологических изменений у больных хроническим гастритом без эрадикации

Пятилетнее наблюдение за больными **язвенной болезнью желудка (ЯБЖ)** после успешной антихеликобактерной терапии показало отсутствие прогрессирования изменений слизистой, в том числе и потенциально опасных в развитии рака: атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии.

Успешная терапия снизила также частоту рецидивов ЯБЖ до 3-4% в год, предотвратила осложненное течение заболевания. Причиной обострений явились либо рецидив HP, либо использование НПВП.

В тех случаях, когда эрадикацию провести не удалось - ежегодная частота рецидивов в среднем за 5 лет составила 14%, у 1 го больного - осложнилось ЖКК, у 2-го - стенозом выходного отдела желудка, а у -3-го к концу 5-летнего наблюдения отмечено прогрессирование исходных морфологических показателей до дисплазии высокой степени. Во всех случаях потребовалось оперативное вмешательство.

У больных с **фовеолярной гиперплазией** после успешной эрадикации (n=61) - увеличение количества и размеров очагов ФГ зафиксировано только у одного больного (1,64%) через 3 года наблюдения на фоне реинфекции HP. Среди лиц с сохраняющейся персистенцией HP (n=23), увеличение количества очагов ФГ зарегистрировано в 4-х случаях (16,7%): через год наблюдения у 2-х (8,7%) больных в антруме (n=1) и в теле (n=1), через 3 года - у одного больного (4,3%) в теле и через четыре года в одном случае (4,3%) в антруме, что статистически достоверно

чаще ($p < 0,05$), чем в группе после эффективно проведенного эрадикационного лечения. У двух больных (8,7%) отмечено увеличение размеров очагов ФГ на фоне выраженного активного воспаления СОЖ, обусловленного НР.

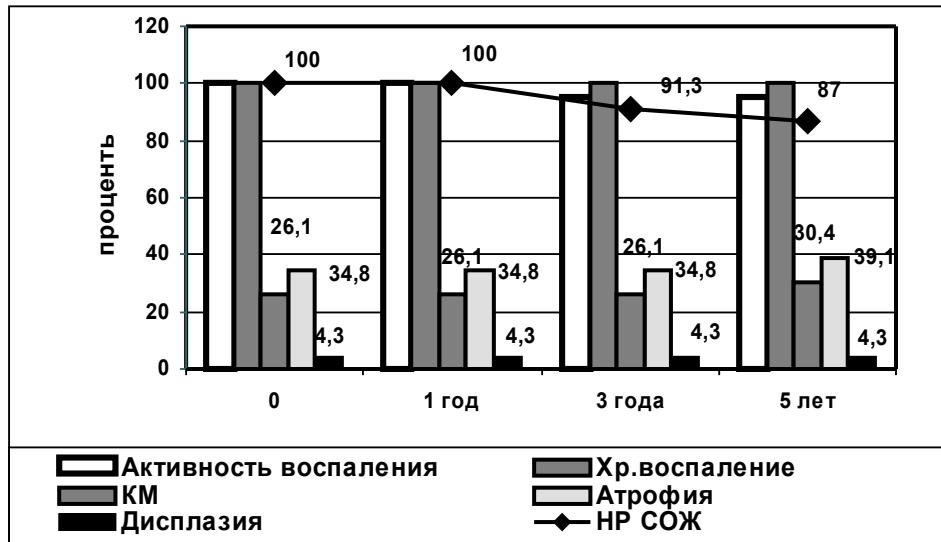


Рис.14 - Динамика НР и морфологических изменений у больных ФГ без эрадикации

Частота хронического гастрита и его активность в присутствии НР практически не изменилась, в 4,3% случаев впервые была констатирована атрофия ($n=1$) и неполная КМ ($n=1$) к концу 5-летнего наблюдения, один случай неопределенной дисплазии трансформировался в дисплазию низкой степени (Рис.14).

Динамическое 5-летнее эндоскопическое наблюдение за больными с **гиперплазическими полипами** после эффективно завершённой эрадикации ($n=56$), продемонстрировало отрицательную динамику в 7,1% , $n=4$ (первичный полип ($n=1$), рецидив ($n=1$), увеличение размеров ($n=1$) и увеличение количества полипов($n=1$)) на фоне реинфекции НР, что потребовало повторного курса эрадикационного лечения. У остальных больных отмечена регрессия степени выраженности хронического воспаления и его активности, отсутствие прогрессирования изменений слизистой, потенциально опасных в плане развития рака (атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии).

В группе лиц с ГП без эрадикации (n=14) отрицательная динамика была зарегистрирована в 71,4%, n=10 (первичный полип (n=5), рецидив (n=1), увеличение размеров (n=2) и увеличение количества полипов(n=)), что статистически достоверно чаще ($p<0,05$), чем в группе после эффективно проведенного эрадикационного лечения.

Морфологически за 5-летний период наблюдения, отмечено сохранение активности и выраженности хронического воспаления, впервые констатированы признаки атрофии у 21,3%, частота КМ увеличилась с 35,7 до 50,0% (Рис.15).

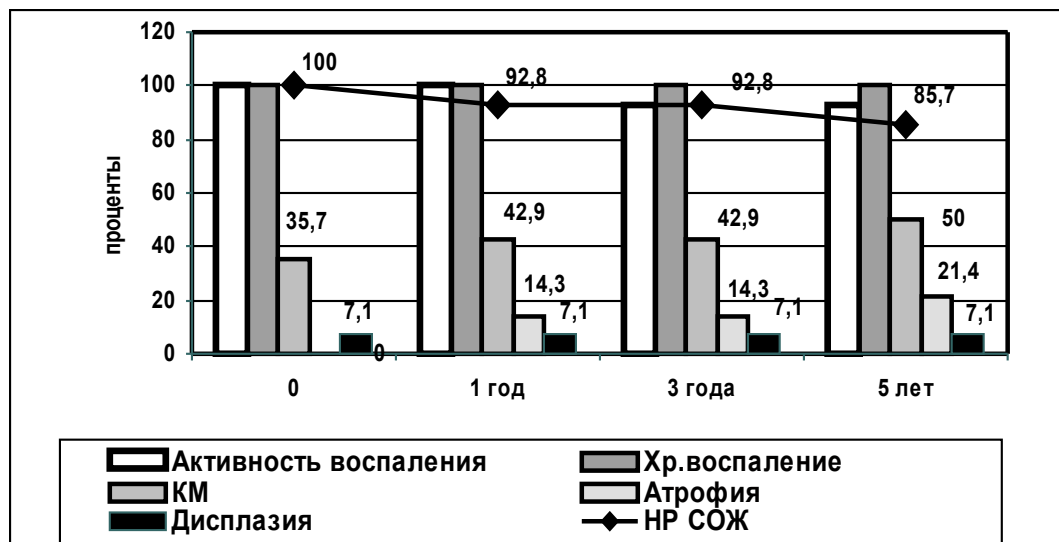


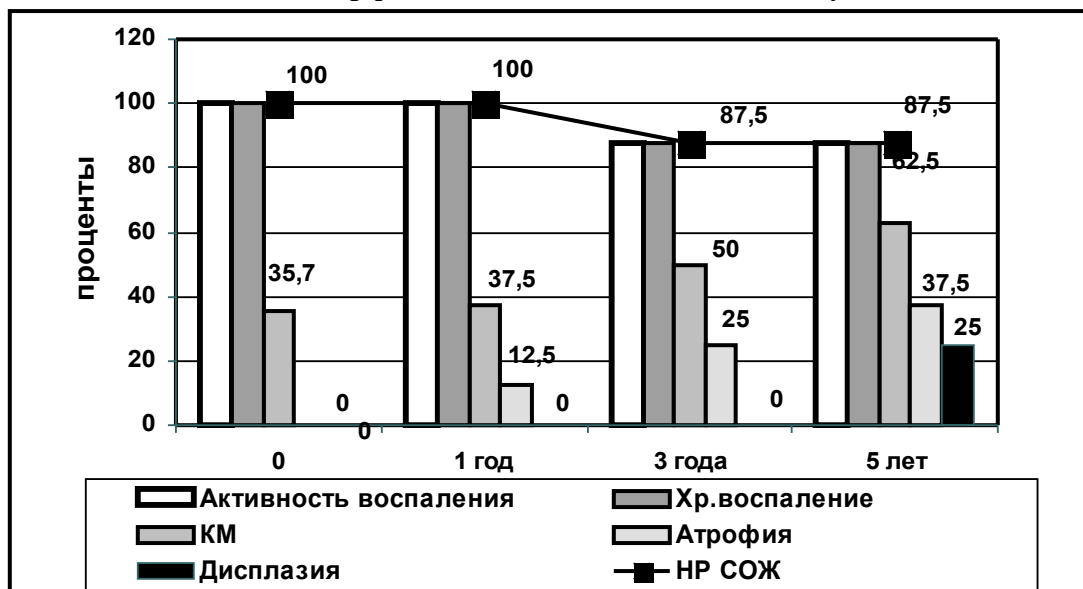
Рис.15 - Динамика НР и морфологических изменений у больных ГП без эрадикации

Отдаленные результаты эрадикационной терапии (n=9) больных с АД демонстрируют полипообразование только в одном случае (11,1%) в теле желудка через 3 года наблюдения на фоне реифекции НР.

У больных с сохраняющейся персистенцией НР (n=8) зарегистрировано появление новых аденом у 2-х больных (25,0%). Онкотрансформации и рецидивов АД после эндоскопического удаления за пятилетний период не наблюдали. Анализ морфологического мониторинга СОЖ в условиях персистенции НР показал сохранение прежней интенсивности воспаления, появление новых случаев атрофии (37,5%, n=3), КМ (25,0%, n=2), дисплазии (25,0%, n=2), один из которых - высокой

степени (Рис.16). Оба случая сформировались на фоне распространенных очагов неполной и полной КМ. В случае дисплазии высокой степени - больному было проведено оперативное вмешательство. Прогрессирование морфологических изменений у лиц с гиперпластическими изменениями СОЖ, в том числе онкотрансформация при сохраняющейся персистенции НР инфекции на фоне предраковых изменений (атрофия, кишечная метаплазия и дисплазия) было подтверждено результатами других наблюдений (Вахрушев Я.М. и др., 2005, Куренков Е.Л. и др., 2004, Murakami R. et al., 2001).

Рис.16 – Динамика НР и морфологических изменений СОЖ у больных АД без эрадикации



Несмотря на сомнения по поводу возможности истинной регрессии атрофии, кишечной метаплазии и тем более дисплазии, зависящей от способности регенерации специализированной железистой ткани, ликвидация одного из причинных факторов гастроканцерогенеза, должно, по крайней мере, предотвратить или снизить темпы прогрессирования предраковых изменений слизистой оболочки желудка, что и было продемонстрировано в нашем исследовании.

Таким образом, НР инфекция является одной из главных причин активного воспаления у больных с гиперпластическими изменениями слизистой желудка. С течением времени это приводит к прогрессированию дистрофических изменений, в том числе и гиперплазий. Проведенное эффективное эрадикационное лечение

приводит на ранних этапах к уменьшению степени воспалительной активности, а в отдаленные сроки к стабилизации морфологических изменений слизистой (атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии), что заметно отодвигает опухолевую трансформацию.

Результаты проведенной работы позволяют считать обоснованным дополнение отечественных рекомендаций по ведению больных с гиперпластическими изменениями слизистой, а именно: рекомендовать антихеликобактерную терапию, что имеет важное прогностическое значение.

Успешная эрадикация НР после **резекции желудка** (n=86) приводит к уменьшению воспалительной активности и отсутствию прогрессирования изменений слизистой, потенциально опасных в гастроканцерогенезе. Главным критерием клинической эффективности эрадикации служило рубцевание язвенного дефекта в анастомозе и ликвидация эрозивного процесса. Так через 4 недели полное рубцевание язвенного дефекта было отмечено у всех больных эрозивно-язвенным анастомозитом (4,65%, n=4). У 17 больных с верифицированным до лечения эрозивным процессом (эрозивный анастомозит) при контрольной ЭГДС отмечена полная эпителизация эрозий.

У больных с несостоявшейся эрадикацией пятилетнее наблюдение продемонстрировало прогрессирование в течение нескольких лет пренеопластических изменений слизистой. Так, у четырех больных (20,00%) за пятилетний период впервые развилась **атрофия** слизистой оболочки сохраненной части желудка: слабая (10,0%, n=2), умеренная (10,0%, n=2). В области анастомоза новые случаи атрофии зарегистрированы в одном (5,0%) случае. Частота встречаемости **КМ** за время проспективного наблюдения удвоилась в сохраненной части и составила к концу наблюдения 20,0 % (n=4): полная (10,0%, n=2), неполная (10,5%, n=2). В области анастомоза зарегистрирован 1 новый случай КМ (полная+неполная) через 3 года наблюдения.

Новые случаи **дисплазии (неоплазии)** в сохраненной части желудка были зафиксированы у 1-го больного: дисплазия низкой (3 категории) степени (n=1) через 3 года наблюдения и трансформация ее на пятом году наблюдения в неинвазивную карциному на фоне неполной КМ и атрофии, что потребовало оперативного вмешательства.

Результаты нашего исследования подтверждают значение НР инфекции в возникновении постгастрорезекционных осложнений воспалительного, дистрофического и диспластического характера. Присутствие НР в резецированном желудке, по данным проведенного нами исследования, составляет 60,0-75,0% и зависит от характера оперативного вмешательства, что согласуется с результатами других авторов [Курыгин А.А., 2004, Асхерханов Г.Р., 1998], а также сохранения кислотопродуцирующей функции желудка в случае экономной резекции.

Многолетний эндоскопический и морфологический (с верификацией НР инфекции) мониторинг больных после резекции желудка с ретроспективным (в сроки от одного до 15 и более лет) и проспективным наблюдением (от одного до 5 лет), позволяют считать, что персистенция НР и степень колонизации СОЖ микробом в оперированном желудке также зависит от срока, прошедшего после операции: по мере удлинения времени после операции уменьшается частота обнаружения и степень колонизации НР, что связано с угасанием кислотообразующей функции желудка.

Гастрит резецированного желудка по поводу рака желудка - сравнительно новое обязательное показание для антихеликобактерной терапии (основные положения I (1996 год) и II (2000 год) и III (2005 год) Маастрихтского соглашений), обладающей выраженным антипролиферативным потенциалом (после эрадикации в СОЖ уменьшается активность орнитиндекарбоксилазы - ключевого фермента в регуляции роста эпителиальных клеток, усиливается апоптоз), что предотвращает неопластическую трансформацию.

Таким образом, после эрадикации НР нейтрофильная инфильтрация СОЖ разрешается сравнительно быстро и полно. Разрешение лимфоплазмоцитарной инфильтрации занимает несколько лет. Эрадикация предупреждает трансформацию антрального гастрита в пангастрит и снижает риск развития атрофического гастрита, предупреждает возникновение и прогрессирование пренеопластических изменений (кишечной метаплазии, неоплазии, гиперплазии) Отказ от проведения эрадикации приводит к прогрессированию воспаления, метаплазии, неоплазии и приближает к раковой трансформации слизистой.

Заключение. Результаты нашего многолетнего (ретро- и проспективного) исследования подтверждают положение, что проблема хронических воспалительных заболеваний желудка, ассоциированных с инфекцией НР, по-прежнему, актуальна и значима. Нами был проведен в динамике анализ этиологических факторов, клинических симптомов, функциональных и морфологических показателей у пациентов с различными заболеваниями желудка, ассоциированными с НР инфекцией до и после эрадикационного лечения.

Хронический гастрит, инициированный НР является самой распространенной патологией желудка, в морфогенезе которого ведущим является нарушение синхронности фаз клеточного обновления (активная пролиферация и ускоренная миграция), что ведет к транслокации не полностью дифференцированного эпителия. Для наступления структурных изменений (кишечная метаплазия, дисплазия), характерных для **атрофического гастрита**, нарушения клеточного обновления должны быть стойкими и длительными, а, следовательно, и причина, их вызвавшая, должна существовать долго (персистенция НР) - по крайней мере более 10 лет.

Интенсификация дисрегенераторных процессов растет, а компенсаторные механизмы истощаются, не только с увеличением длительности воспаления СОЖ в присутствии инфекта, но и зависит от генетических детерминант НР, которые обуславливают динамику воспалительной и иммунной ответной реакции хозяина, вы-

раженность (стадию) гастрита, что в свою очередь, коррелирует со степенью обсеменения слизистой оболочки НР. В основе современного представления о механизме желудочного гастроканцерогенеза положена концепция персистенции инфекции НР как инициирующего фактора в онкотрансформации СОЖ. По современным представлениям, опасность развития рака желудка у инфицированных в 8 раз выше, чем у неинфицированных. Наши данные по больным с атрофическим гастритом и гиперпластическими изменениями СОЖ подтверждают это положение (прогрессирование атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии у больных с сохраняющейся персистенцией НР и отсутствие прогрессирования после успешной эрадикации). Морфологические изменения (активное хроническое воспаление, кишечная метаплазия, неоплазия), инициированные инфекцией повышают риск развития пренеопластических изменений слизистой, гиперпролиферативных заболеваний и рака желудка.

Успешно проведенная эрадикационная терапия продемонстрировала регрессию активного воспалительного процесса и предупреждение прогрессирования, а в ряде случаев обратное развитие пренеопластических изменений СОЖ.

Эрадикация НР с целью предотвращения развития рака желудка может не иметь успеха, если процессы атрофии и кишечной метаплазии, дисплазии (неоплазии) перешли за грань обратимости. Вот почему было важно определить группы больных, имеющих повышенный риск развития рака желудка, которым проведение эрадикационной терапии будет целесообразным.

Полученные в ходе работы результаты, позволяют обсуждать возможность и целесообразность формирования групп наблюдения больных с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в том числе группы онкориска с целью определения оптимального объема и выбора темпа наблюдения НР - позитивных больных, не только в качестве канцеропревенции, но и для коррекции имеющихся морфологических сдвигов в СОЖ, связанных непосредственно с активностью гастритического процесса.

ВЫВОДЫ

1. Учитывая роль персистенции *Helicobacter pylori* в прогрессировании заболеваний желудка, больных, имеющих хронический активный гастрит, язву желудка и/или двенадцатиперстной кишки, атрофический гастрит, гиперпластические изменения слизистой, желудочную и/или кишечную метаплазию, неоплазию, необходимо тестировать на наличие *Helicobacter pylori*.)
2. Стандартом диагностики патологических состояний слизистой оболочки желудка, ассоциированных с НР, остается морфологическое изучение слизистой антрально-пилорического отдела, тела желудка и определение уреазной активности в гастробиоптате.
3. Функциональные исследования (кислотообразование, гастрин-17, пепсиноген I) дают возможность установить сроки трансформации неатрофического гастрита в атрофический и провести гастробиопсию, а проведение хромогастроскопии - установить распространенность кишечной метаплазии слизистой оболочки и ее динамику.
4. Алгоритм наблюдения за больными с патологией желудка необходимо формировать в зависимости от наличия или отсутствия инфекции НР. Формирование групп наблюдения и тактика лечения зависит от морфологических изменений слизистой оболочки, угрожаемых в развитии онкотрансформации и других осложнений (кровотечение, пенетрация, перфорация, часто- и непрерывно-рецидивирующие формы язвенной болезни).
5. Помимо показаний установленных международными и российскими рекомендациями, тестированию на наличие НР и эрадикации подлежат больные с гиперпластическими изменениями слизистой оболочки желудка (фовеолярная гиперплазия,

гиперплазиогенные полипы, аденомы), так как их прогрессирование зависит от персистенции микроба.

6. У больных с впервые выявленной язвой двенадцатиперстной кишки степень обсемененности слизистой НР определяет степень активности хронического воспаления и формирование типа течения язвенной болезни.

7. Успешная эрадикация НР устраняет активность воспаления слизистой оболочки в ранние сроки, предупреждает прогрессирование и трансформацию пренеопластических изменений в рак (атрофии, кишечной метаплазии и неоплазии) в отдаленные сроки после лечения.

Больным с неэффективной эрадикацией, но показавшим уменьшение степени обсемененности слизистой оболочки НР, проводится лечение с использованием квадротерапии; больным, сохранившим исходную степень обсеменения - необходимо проведение повторного курса антихеликобактерной терапии после установление чувствительности к антибиотикам.

8. Перед плановой операцией по поводу заболеваний желудка больной должен быть тестирован на наличие НР и пройти эрадикацию либо до операции, либо в ранний послеоперационный период.

9. За период пятилетнего наблюдения больных исследуемых групп (n=1248) оперативное лечение (резекция желудка) потребовалось 10 больным (0,8%): одному (0,08%) по поводу осложненного течения язвенной болезни желудка и 9-ти (0,72%) вследствие прогрессирования морфологических изменений в дисплазию высокой степени и рак.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В амбулаторно-поликлинической практике при проведении обследования больных с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, следует определять наличие инфекции НР.

2. Для формирования группы динамического наблюдения (ДН), кроме наличия инфекции НР, необходимо определить морфо-функциональный статус (кислотообразование, гастрин-17, пепсиноген I).

3. Целесообразно сформировать следующие группы наблюдения, каждая из которых подлежит особой форме ведения.

I группа - хронический неатрофический гастрит, НР - ассоциированный.

Активное наблюдение за пациентами этой группы осуществляет участковый терапевт с осмотром 1 раз в 6 месяцев и исследованием желудка 1 раз в год (ЭГДС с биопсией слизистой из антрально-пилорического отдела и тела желудка). Консультация гастроэнтеролога после получения данных исследования. В случае необходимости длительного приема НПВС, эрадикационная терапия показана, в других случаях лечение проводится по желанию пациента после подробной консультации с врачом. В случае успешно проведенной эрадикационной терапии пациент может быть снят с ДН.

II группа - хронический атрофический гастрит, в том числе с кишечной метаплазией и/или с неоплазией, НР - ассоциированный.

Активное наблюдение за пациентами с кишечной метаплазией осуществляет участковый терапевт с осмотром 1 раз в 6 месяцев и исследованием желудка 1 раз в год (чередовать ЭГДС с рентгенологическим исследованием). Больным показано эрадикационное лечение. Эндоскопический контроль динамики распространенности кишечной метаплазии целесообразно проводить с использованием хромогастроскопии с определением зоны распространения. После успешно проведенной эрадикационной терапии (что должно быть подтверждено результатами морфологического исследования и уреазным тестом) пациенты продолжают активно наблюдаться участковым терапевтом для своевременного прохождения контрольных исследований желудка с той же кратностью: 1 раз в год, чередуя ЭГДС с рентгенологическим исследованием.

Группа больных с неоплазией требует более активного наблюдения, которое осуществляет участковый терапевт с осмотром 1 раз в 6 месяцев, эндоскопическое

исследование 2 раза в год и более с расширенной биопсией, по показаниям проведение оперативного вмешательства (резекции желудка или местного эндоскопического лазерного воздействия). Консультация гастроэнтеролога и/или онколога по показаниям.

III группа - язвенная болезнь желудка, НР- ассоциированная. Всем больным, независимо от стадии заболевания, проводится эрадикационное лечение с последующим контролем за его эффективностью в установленные сроки. ДН проводится гастроэнтерологом с осмотром 1 раз в 6 месяцев и исследованием желудка 1 раз в год постоянно (чередовать ЭГДС с рентгенологическим исследованием).

В тех случаях, когда эрадикацию провести не удалось или она оказалась неэффективной, возможно прогрессирование исходных показателей (воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия) и тогда интенсивность наблюдения зависит от характера атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии и их динамики.

IV группа - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, НР-ассоциированная. Всем больным проводится эрадикационное лечение независимо от стадии болезни. При неосложненном течении заболевания, ДН проводится участковым терапевтом с осмотром 1 раз в 6 месяцев и исследованием желудка 1 раз в год (чередовать ЭГДС с рентгенологическим исследованием). Консультация гастроэнтеролога по показаниям. При часто-рецидивирующем или осложненном течении, ДН больных проводится гастроэнтерологом, при изменении типа течения, которое возможно после успешной эрадикации, передается участковому терапевту. При отсутствии обострений ЯБДК в течение 5 лет и стабильном отсутствии НР пациент снимается с ДН.

V группа - гиперпластические изменения слизистой оболочки желудка (фовеолярная гиперплазия, гиперплазиогенные полипы, аденомы), НР-ассоциированные. Всем больным с гиперпластическими изменениями слизистой и персистенцией НР - инфекции показано эрадикационное лечение.

Активное наблюдение пациентов с **фовеолярной гиперплазией** осуществляет участковый терапевт, с **гиперплазиогенными полипами и аденомами** - хирург с осмотром 1 раз в 6 месяцев. Сроки исследования желудка определяются индивидуально, но не реже 1 раза в год. Пациенты после операции по поводу полипов или доброкачественных опухолей должны находиться в группе повышенного онкологического риска не менее 3-х лет. Больные с выраженной структурной перестройкой СОЖ (атрофия, кишечная метаплазия и/или дисплазией) составляют группу риска по раку желудка и требуют более интенсивного наблюдения (эндоскопическое исследование 2 и более раз в год с расширенной биопсией), по показаниям проведение оперативного вмешательства (полипэктомия, резекция желудка).

VI группа - оперированный желудок, НР- ассоциированный. Активное наблюдение за больными после резекции желудка по поводу осложненного течения язвенной болезни проводится хирургом и гастроэнтерологом в течение 12 месяцев, при этом если обнаруживается НР - инфекция, то проводится эрадикационное лечение. Затем пациенты передаются под наблюдение участковому терапевту с осмотром 1 раз в 6 месяцев и исследованием желудка 1 раз в год (чередовать ЭГДС с рентгенологическим исследованием). Через 5 лет при отсутствии болезни оперированного желудка больной может быть снят с ДН. Консультация гастроэнтеролога по показаниям.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Денисов Л.Е., Сербин А.М. Роль Н.Рylogi в онкотрансформации поражений слизистой оболочки желудка. //Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию УНЦ МЦ УД Президента РФ. - 1998.- С.73-74.
2. Бурдина Е.Г., Денисов Л.Е., Минушкин О.Н., Сербин А.М. Основные принципы формирования групп повышенного онкологического риска по раку желудка. //Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию УНЦ МЦ УД Президента РФ. - 1998.- С.74-75.
3. Денисов Л.Е., Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Сербин А.М., Коновалов С.В. Формирование групп риска по раку желудка. //Кремлевская медицина. - М.- 1999. - N 1. - С. 13-17.

4. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Денисов Л.Е., Кутепова С.Ю., Бурков С.Г. Резекция желудка и *Helicobacter pylori*. // **Кремлевская медицина**. - М.- 2000.- N 1. - С. 63-65.
5. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Денисов Л.Е., Кутепова С.Ю., Бурков С.Г. В кн.: Современные тенденции развития гастроэнтерологии. Целесообразность проведения эрадикационной терапии *H. pylori* у больных с резецированным желудком. //Материалы научно-практической конференции 21-22 сентября.- Ижевск.- 2000.- С. 33-34.
6. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Денисов Л.Е., Кутепова С.Ю., Бурков С.Г. Перспективные направления в изучении патогенеза, новые технологии диагностики и лечения в гастроэнтерологии. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* после резекции желудка. Взгляд на проблему. //Труды 28-й конференции 18-20 мая.- Смоленск-Москва. - 2000 г. - С.231-235.
7. Минушкин О.Н., Денисов Л.Е., Бурдина Е.Г., Кутепова С.Ю., Бурков С.Г. *Helicobacter pylori* после резекции желудка. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**. - 2001. - Том XI.- N 2. - С.34 -37.
8. Минушкин О.Н., Бурков С.Г., Бурдина Е.Г., Сербин А.М. Некоторые аспекты взаимосвязи полипоза желудка, хеликобактерной инфекции и рака желудка. Обзор. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**.- 2001.- N 3. - С. 7-11.
9. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Кутепова С.Ю. Роль хеликобактерной инфекции в поражении слизистой оболочки после резекции желудка. //Гастробюллетень. Гастроэнтерология. Гепатология. Проктология. Фармакотерапия. Материалы 3-го Российского научного форума 12-14 сентября. - С.-Петербург.- 2001.- С.54.
10. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Арутюнов А.Г., Бурков С.Г. Инфекция *H. pylori* - фактор риска развития гиперпластических процессов слизистой оболочки желудка. //Гастробюллетень. Гастроэнтерология. Гепатология. Проктология. Фармакотерапия. Материалы 3-го Российского научного форума 12-14 сентября. - С.-Петербург.- 2001.- С.18.
11. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Кутепова С.Ю. Роль хеликобактерной инфекции в инициации аденом слизистой оболочки желудка. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**. Приложение N 15. Москва. Материалы Седьмой Российской Гастроэнтерологической Недели 29 октября-2 ноября 2001.- С.19.
12. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Бурков С.Г., Кутепова С.Ю. *H. pylori* у больных с гиперпластическими процессами слизистой и после резекции желудка. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**. Приложение

№15. Москва. Материалы Седьмой Российской Гастроэнтерологической Недели 29 октября -2 ноября 2001.- С.28.

13. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г. Существует ли связь между хеликобактерной инфекцией и гиперпластическими процессами слизистой желудка? //Міжвідомчий збірник. Гастроентерологія. Дніпропетровськ. Випуск 32. - 2001.- С.62-67.

14. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г. Хеликобактерная инфекция и гиперпластические процессы слизистой желудка. //Материалы научно-практической конференции, посвященной 25-летию Объединенной больницы с поликлиникой. - 2001.- М.- С.75 - 79

15. Бурдина Е.Г. Роль хеликобактерной инфекции в инициации фовеолярной гиперплазии слизистой оболочки желудка. //Материалы научно-практической конференции "Актуальные вопросы клинической медицины" 6-7 декабря 2001г, посвященной 25-летию работы объединенной больницы с поликлиникой МЦ УД Президента РФ. - М. - С. 55-56.

16. Минушкин О.Н., Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Бурдина Е.Г., Кутепова С.Ю. О взаимосвязи гиперпластических процессов слизистой оболочки желудка и хеликобактерной инфекции (по данным поликлинического центра). //Терапевтический архив - М.- 2002.- № 1. - С.37 - 40.

17. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Кутепова С.Ю. Гиперпластические процессы слизистой оболочки желудка и хеликобактерная инфекция. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - М.- 2002.- № 1.- С.46- 48.

18. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г. *Helicobacter pylori* в патологии слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки (результаты динамического наблюдения) //Кремлевская медицина. Гастроэнтерология. Гепатология. - 2002.- №1. - С.7-10.

19. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н. Хеликобактерная инфекция и атрофический гастрит. //Современные аспекты патогенеза, перспективы диагностики и лечения в гастроэнтерологии: Труды 30-й конференции гастроэнтерологов. - Смоленск-Москва, 16-18 мая 2002. - С.17-22.

20. Бурдина Е.Г., Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Минушкин О.Н. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка у больных с хеликобактерной инфекцией. //Труды 30-й конференции (16-18 мая) "Современные аспекты патогенеза, перспективы диагностики и лечения в гастроэнтерологии" Смоленск-Москва С.183-185.

21. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Кутепова С.Ю. Проллиферативные процессы желудка и персистенция инфекции хеликобактер пилори. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №17. Москва. Материалы Восьмой Российской Гастроэнтерологической Недели 18 ноября -21 ноября 2002.- С.21.

22. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Кутепова С.Ю. Состояние слизистой оболочки желудка при персистенции геликобактерной инфекции. //Гастроэнтерология С.-Петербурга. Научно-практический журнал. Материалы 4-го Российского научного форума. N 2-3. - 2002- С. 33.
23. Бурдина Е.Г. Хеликобактерная инфекция и прогрессирование атрофического гастрита. //Некоторые актуальные вопросы клинической медицины. МЦ УД Президента РФ. ОБП. - М.- 2002.- С.112 - 114.
24. Бурдина Е.Г. Персистенция инфекции *H. pylori* и прогрессирование морфологических изменений слизистой оболочки желудка. //Негативные эффекты лечения. Сочетанные болезни органов пищеварения и отягощение их другой патологией; различные аспекты диагностики и лечения в гастроэнтерологии. Труды 31-й конференции 22-24 мая 2003 г. - Смоленск-Москва.- С.221-226.
25. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Арутюнов А.Г., Бурков С.Г. *H. pylori* и аденомы желудка. //Негативные эффекты лечения. Сочетанные болезни органов пищеварения и отягощение их другой патологией; различные аспекты диагностики и лечения в гастроэнтерологии. Труды 31-й конференции 22-24 мая 2003 г. - Смоленск-Москва.- С.79-83
26. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н. Персистенция инфекции *H. pylori* и прогрессирование морфологических изменений слизистой оболочки желудка. //Кремлевская медицина. - 2003.- N 1. - С.55-57.
27. Бурков С.Г., Бурдина Е.Г. Инфекция *H. pylori* с позиции практического врача. //Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.- М.- 2003.- N 5. - С.16-20.
28. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Арутюнов А.Г., Свирчев В.В., Бурков С.Г. Хеликобактерная инфекция и изменения слизистой оболочки резецированного желудка. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы Девятой Российской Гастроэнтерологической Недели, 20-23 октября. Приложение N21.- 2003.- С.23.
29. Бурдина Е.Г. Патология слизистой оболочки желудка и персистенция хеликобактерной инфекции. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы Девятой Российской гастроэнтерологической Недели, 20-23 октября. Приложение 21.- 2003.- С.23
30. Бурдина Е.Г. Роль персистенции хеликобактерной инфекции в патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. //Materia Medica. Бюллетень для врачей и фармацевтов. N2-3 (38-39). - С.16-24.
31. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г. *H. pylori* и аденомы желудка в поликлинической практике. //Терапевтический архив.- 2004.- N1. - С.27- 28

32. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н. Наблюдение и ведение больных после резекции желудка. //Труды 32-й конференции (20-22 мая), 2004 года, «Ошибки» природы, цивилизации, медицины и болезни органов пищеварения. Перспективы гастроэнтерологии», Смоленск-Москва. - 2004.- С.174-178.
33. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Арутюнов А.Г., Бурков С.Г. Инфекция хеликобактер пилори - фактор риска прогрессирования атрофического гастрита. //Южно-Российский медицинский журнал. Научно-практический медицинский журнал для врачей, фармацевтов и руководителей здравоохранения. Материалы III конференции гастроэнтерологов Южного Федерального Округа.- Ростов.- 2004.- N3. - С.61.
34. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н. Морфофункциональный статус слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом. //Гастроэнтерология Юга России. Материалы IV конференции гастроэнтерологов Южного Федерального округа. - 2005.(28-29 апреля).- Кисловодск - Ростов-на-Дону. Спецвыпуск. С.8-10.
35. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка при персистенции хеликобактерной инфекции. //РМЖ. - 2005.- N.5- С.11-13.
36. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н. Динамика морфологических изменений слизистой оболочки желудка после эрадикационной терапии у больных, страдающих хеликобактериозом. //Кремлевская медицина. - 2005.- N 4. - С.70-73.
37. Бурдина Е.Г., Майорова Е.М., Григорьева Е.В., Тимофеева И.И., Минушкин О.Н. Гастрин -17 и пепсиноген I в оценке состояния слизистой оболочки желудка. //РМЖ.- 2006.- N.2. - С.9 -11.
38. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Демина Е.А., Аронова О.В., Майорова Е.М., Володин Д.В., Агафоникина И.В. Влияние персистенции инфекции H. pylori на формирование типа течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. //Актуальные вопросы клинической медицины.- М.- 2006. - Т. I. - С.125-134.
39. Минушкин О.Н., Аронова О.В., Шулешова А.Г., Бурдина Е.Г. Современный взгляд на эрадикационную терапию. //Актуальные вопросы клинической медицины - М.- 2006. - Т. I. - С.110 -115.
40. Минушкин О.Н., Аронова О.В., Шулешова А.Г., Бурдина Е.Г. Отдаленные результаты антихеликобактерной терапии пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. //Актуальные вопросы клинической медицины - М.- 2006. - Т. I. - С.116 -121.
41. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Агафоникина И.В., Ларина В.Б., Чернявская О.А. Динамика морфологических изменений слизистой оболочки желудка после проведения эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью желудка. //Актуальные вопросы клинической медицины. Сборник трудов научной конференции, посвященной 25-летию ФГУ «Поликлиника N 3». - 2006.- С.54-58.
42. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Иванова О.И., Шулешова А.Г., Бурдина Е.Г., Володин Д.В. Возраст и эрадикационное лечение язвенной болезни двенадцатиперст-

ной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. //Альманах клинической медицины. Новое в патогенезе, диагностике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Материалы научно-практической конференции врачей Центрального Федерального округа Российской Федерации. - М.- 2006.- Том XIV.- С.68-72.

43. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Ларина В.Б., Шулешова А.Г., Чернявская О.А. Отдаленные результаты эрадикационного лечения больных язвенной болезнью желудка. //Кремлевская медицина. - 2007. - N 1.

44. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Иванова О.И., Шулешова А.Г., Бурдина Е.Г., Володин Д.В. Возрастные аспекты эрадикации. //Терапевтический архив.- 2007.- N1.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
www.gastroscan.ru/literature/