

ЛИВЗАН МАРИЯ АНАТОЛЬЕВНА

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
HELICOBACTER PYLORI -АССОЦИИРОВАННОГО
ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА
В УСЛОВИЯХ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

14.00.15 –патологическая анатомия

14.00.05 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Омск – 2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Омском научно-исследовательском центре Сиб. отд-ния РАМН

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Кононов Алексей Владимирович

Официальные оппоненты:

член-корреспондент РАМН,

доктор медицинских наук, профессор Кактурский Лев Владимирович

доктор медицинских наук, профессор Казачков Евгений Леонидович

доктор медицинских наук, профессор Маев Игорь Вениаминович

Ведущая организация:

Государственное учреждение Научный центр клинической и экспериментальной медицины Сиб. отд-ния РАМН

Защита диссертации состоится 21 декабря 2006 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.065.04 Омской государственной медицинской академии по адресу: 644099, Омск, ул. Ленина, 12; тел.(381-2) 231330

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Омской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан «___» _____ 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Е.А. Потрохова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Helicobacter pylori (HP) приводит к формированию хронического гастрита, характер которого определяет весь спектр состояний, связанных с инфекцией: от бессимптомного течения до развития рака желудка. (Blaser M.J., 2002; Исаков В.А., Домарадский И.В., 2003). Эрадикация бактерии рассматривается сегодня как фрагмент протокола лечения пациентов с HP-ассоциированной патологией. Однако специфическое хроническое воспаление слизистой оболочки желудка не исчезает вместе с элиминацией возбудителя, а риск рецидива клинических симптомов в течение года сохраняется у 40-60% больных хроническим гастритом после эрадикации инфекта (Tytgat G.N.J., 2002; D. Kumar et al., 2002; Кононов А.В., 2002, 2006).

Сохранение воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка в постэрадикационном периоде, в том числе и с клиническими проявлениями диспепсии, обозначают терминами: «постэрадикационный синдром», «постэрадикационный гастрит», «экс-хеликобактерный гастрит» (Stolte M., 1999; Кононов А.В., 2006). Однако оценка течения заболевания в постэрадикационном периоде с акцентом только на клинические симптомы или только на динамику структурных изменений слизистой оболочки желудка не позволяет получить полной картины проявлений этого состояния и, следовательно, требует клинико-морфологического анализа для выработки стратегии адекватного лечения больного.

Цель исследования. Для разработки принципов курации больных HP-ассоциированным хроническим гастритом в условиях эрадикации установить закономерность динамики воспалительного инфильтрата и клеточного обновления слизистой оболочки желудка во взаимосвязи с клиническими проявлениями в открытом проспективном сравнительном контролируемом исследовании.

Задачи:

1. Изучить непосредственные и отдаленные структурные изменения слизистой оболочки желудка больных НР-ассоциированным хроническим гастритом при успешной эрадикации в проспективном контролируемом сравнительном исследовании.
2. Оценить влияние эрадикационной терапии на динамику клинических проявлений НР-ассоциированного хронического гастрита и качество жизни пациентов в проспективном контролируемом сравнительном исследовании.
3. Выявить прогностические факторы неблагоприятного течения постэрадикационного периода.
4. На основании клинико-морфологических проявлений постэрадикационного периода в открытом проспективном контролируемом сравнительном исследовании разработать принципы курации больных хроническим гастритом после эрадикации НР.

Научная новизна.

В проспективном исследовании проведен анализ динамики структурных и молекулярно-биологических характеристик слизистой оболочки желудка во взаимосвязи с клиническими проявлениями хронического НР-ассоциированного гастрита в условиях успешной эрадикации.

Предложены прогностические маркеры развития неблагоприятного течения постэрадикационного периода, разработаны показания к комбинированному лечению и пролонгации антисекреторной терапии.

Практическая значимость.

Предлагаемый алгоритм курации больных НР-ассоциированным хроническим гастритом позволяет обоснованно подходить к определению объема и продолжительности терапии пациентов.

На основании клинико-морфологического анализа разработаны критерии оценки течения заболевания, позволяющие прогнозировать эффективность лечения больного и выбрать наиболее рациональную тактику курации

пациента (необходимость проведения комбинированной терапии с включением синбиотика, пролонгации антисекреторной терапии). Клинико-экономическая эффективность предложенного алгоритма курации больных НР-ассоциированным хроническим гастритом позволяет рекомендовать эти схемы для применения в клинической практике.

Внедрение в клиническую практику.

Результаты работы используются в учебном процессе на кафедрах: патологической анатомии с курсом клинической патологии, внутренних болезней и семейной медицины последипломного образования ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрава», кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Росздрава» а также в лечебной работе учреждений здравоохранения Омской и Новосибирской областей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Характер течения экс-хеликобактерного гастрита определяется особенностями межклеточных взаимодействий воспалительного инфильтрата и эпителия слизистой оболочки желудка, сложившимися еще на этапе формирования системы «инфект-хозяин».

2. Под влиянием эрадикационной терапии редукция клинических и морфологических признаков НР-ассоциированного хронического гастрита вариабельна и асинхронна.

3. Анализ клинико-anamnestических данных, особенностей структурных (морфологическая форма и топография гастрита) и молекулярно-клеточных изменений (иммуногистохимические индексы пролиферации и апоптоза) в слизистой оболочке желудка позволяет прогнозировать течение экс-хеликобактерного гастрита.

4. Проведение пролонгированной терапии больным, имеющим риск неблагоприятного течения постэрадикационного периода, повышает эффективность лечения.

Апробация работы.

Основные положения работы доложены на Российских гастроэнтерологических неделях (Москва, 2002 – 2005), на заседаниях областного научно-практического общества патологоанатомов, терапевтов, гастроэнтерологов (Омск, 2003 - 2006), на Первом съезде терапевтов Сибирского федерального округа (Новосибирск, 2005).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 23 работы, из них - 9 в журналах по перечню ВАК Минобрнауки РФ, 2 методические рекомендации для практики здравоохранения региона.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения (обсуждения результатов исследования), выводов. Работа напечатана на 315 листах, иллюстрирована 34 таблицами, 54 рисунками. Библиографический показатель содержит 342 работы (129 источников на русском языке и 213 иностранных источника).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено в дизайне когортного открытого проспективного контролируемого с формированием когорты из 181 больного.

Критерии включения:

- пациенты, страдающие хроническим гастритом/язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с признаками и симптомами обострения;
- возраст от 18 до 60 лет;
- наличие НР подтверждено быстрым уреазным тестом и при гистобактериоскопическом исследовании гастробиоптатов;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- осложненные формы заболевания;

- прием в течение 4 недель до включения в исследование ингибиторов протонной помпы/антибактериальных средств;
- развитие побочных эффектов на получаемую терапию;
- нарушение режима лечения;
- осложненный аллергологический анамнез в отношении препаратов схемы терапии;
- алкоголизм, наркомания;
- прием лекарственных препаратов, которые могут влиять на течение основного заболевания;
- наличие НР в период контрольных исследований быстрым уреазным тестом и/или при гистобактериоскопическом исследовании гастробиоптатов.

После формирования когорты (первая исследовательская точка) и назначения стандартной эрадикационной терапии проводилось динамическое клинико-биопсийное наблюдение: через четыре недели от окончания антихеликобактерного лечения (вторая исследовательская точка) и через год от достижения эрадикации (третья исследовательская точка).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Омской государственной медицинской академии. Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и давал информированное согласие на участие в исследовании.

Размер выборки, минимально достаточный для получения доказательных данных, рассчитывался по формуле Лера для мощности 80% и двустороннего уровня значимости 0,05 (Петри А., Сэбин К., 2003):

$$N = \frac{16}{(\text{стандартизированная разность})^2}$$

Набор клинического материала проводился на базе гастроэнтерологического отделения госпиталя УВД по Омской области (начальник отделения – капитан вн. службы, врач-гастроэнтеролог высшей квалификационной ка-

тегории Е.В. Калинина; врачи-ординаторы В.Б. Левахин, О.С. Сдобнова)¹.

Оценка выраженности клинических симптомов производилась согласно балльной шкале: симптом ярко выражен, нарушает ежедневный распорядок дня пациента — 3, симптом средней степени выраженности, иногда нарушает ежедневный распорядок дня пациента — 2, симптом слабой степени выраженности, не нарушает ежедневный распорядок дня пациента — 1, симптом отсутствует — 0.

Среди обследованных 69 женщин и 112 мужчин, средний возраст составил 38,2 лет, средняя продолжительность заболевания 9,3 лет. На период включения в исследование все пациенты имели симптомы диспепсии соответственно критериям включения. Показанием к эрадикации выявленной инфекции НР у 56 включенных в исследование было наличие язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в период обострения и у 125 пациентов – хронического гастрита в периоде обострения. На момент включения в исследование жалобы на боли в эпигастральной области предъявляли 164 пациента, при этом у 84 обследованных этот симптом доминировал, что свидетельствовало о язвенно-подобном варианте течения синдрома диспепсии. 21 пациента преимущественно беспокоило чувство тяжести, раннего насыщения в подложечной области, т.е. имелись симптомы, характерные для дискинетического варианта диспепсии. У прочих 76 обследованных ведущий симптом при расспросе выделить не удалось, что свидетельствовало о наличии неспецифического варианта синдрома диспепсии.

Качество жизни определяли 8-шкальным опросником SF-36, прошедшим валидацию в Межнациональном центре изучения качества жизни.

Схемы антихеликобактерной терапии базировались на международных (Маастрихт-2 2000 г., Маастрихт-3 2005 г.) и национальных рекомендациях.

Контроль эрадикации осуществлялся через 4 недели от окончания лечения двумя методами: гистобактериоскопия в сочетании с уреазным тес-

¹ Автор выражает признательность коллективу гастроэнтерологического отделения за творческое сотрудничество.

том. Только при отрицательных результатах двух исследований инфект считался удаленным. Аналогичными методами исключалась вероятность повторного инфицирования через 1 год после эрадикации.

Эндоскопический метод.

Эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта проводилось врачом-эндоскопистом высшей квалификационной категории кандидатом мед. наук В.В. Ленбергом² с использованием аппарата GIF-P30 фирмы “Olympus”.

Диагностика НР инфекции.

В соответствии с рекомендациями Российской группы по изучению НР для идентификации инфекции использовали 2 диагностических метода: гистобактериоскопический с окраской по методу Гимзе и быстрый уреазный HELPII–тест (“Синтана СМ”, Россия).

Гистобактериоскопия проводилась в световом микроскопе при увеличении 630. При обнаружении возбудителя в гистологических препаратах выделяли 3 степени колонизации: слабую (+) - до 20 микробных тел в поле зрения; умеренную (++) - до 50 микробных тел в поле зрения и выраженную (+++) - свыше 50 микроорганизмов в поле зрения.

Оценку уреазной активности биоптата проводил врач-эндоскопист. Биоптат из слизистой оболочки желудка помещался на диск, в зависимости от интенсивности и времени появления синего окрашивания различали 3 степени инфицирования: выраженная (+++) – яркое окрашивание в первые секунды исследования; умеренная (++) – окрашивание средней интенсивности в течение 1 минуты и слабую (+) – слабое окрашивание в течение 3 минут.

Гистологические и иммуногистохимические методы.

Гистологические и иммуногистохимические исследования выполнены на кафедре патологической анатомии с курсом клинической патологии и иммуногистохимической лаборатории ЦНИЛ Омской государственной ме-

² Автор выражает признательность к.м.н. В.В. Ленбергу за творческое сотрудничество.

дицинской академии Росздрава³. Материалом для исследования послужили 2172 гастробиоптата, взятых в динамике у больных хроническим гастритом с достигнутой эрадикацией НР (по 2 биоптата из антрального отдела и тела желудка в каждой контрольной точке).

Полученные при биопсии фрагменты слизистой оболочки фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Приготовление красителей, буферных растворов, постановку соответствующих контролей проводили по прописям, приведенным в соответствующих руководствах (Лилли Р., 1969; Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996). Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Для оценки морфологических изменений слизистой оболочки желудка использовали специальную визуально-аналоговую шкалу для полуколичественного определения выраженности воспаления, активности процесса, наличия атрофии, кишечной метаплазии и степени обсемененности НР (Dixon M.F., 1996; Аруин Л.И. и соавт., 1997, 1998). В качестве градации использовались обозначения: 0 – отсутствие признака; 1 – слабая степень выраженности признака; 2 – умеренная; 3 – выраженная.

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли на микроскопе Nikon Eclipse 400 (“Nikon”, Германия), с использованием цифровой фотокамеры (“Nikon”, Германия).

Иммуногистохимические исследования выполняли на парафиновых срезах с применением стрептавидин – биотинового метода (“DAKO”, Дания, LSAB2 Systems, HRP). Демаскировку антигена проводили в цитратном буфере (pH=6,0) в бытовой СВЧ-печи «SAMSUNG –M1774R» по следующему режиму мощности: 1) 7 минут при 850 Вт; 2) перерыв 1 мин; 3) 8 минут при 650 Вт. В качестве первичных антител использовали мышинные моноклональные антитела. Биотилинированные антитела второго слоя и стрептавидин, меченный пероксидазой входили в систему визуализации “LSAB2 Sys-

³ Автор выражает признательность зав. лабораторией иммуногистохимии ЦНИЛ ОмГМА доктору мед. наук, профессору Е.А. Потроховой и ассистенту кафедры патологической анатомии с курсом клинической патологии кандидату мед. наук С.И. Мозговому.

tems, HRP” (“ДАКО”, Дания). В качестве хромогена использовался 3,3-диаминобензидина тетрагидрохлорид, входящий в коммерческий набор детекции, указанный выше. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 15 сек – 1 мин.

В препаратах при 400-кратном увеличении микроскопа определяли индекс пролиферации (ядерная метка Ki-67) и индекс апоптоза (перинуклеарная или цитоплазматическая метка ccr32 - caspase-3) в 5 случайно выбранных полях зрения (≥ 500 клеток) как долю (в %) положительно окрашенных ядер эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в трех компартментах: I- покровно-ямочный эпителий; II- перешеечная зона (истмический отдел, пролиферативный компартмент); III – основание желез (средняя и нижняя треть желез до базальных отделов) (рис. 1). Аналогичным образом, что и индекс апоптоза (ИА) и пролиферации (ИП), определялся индекс метки Bcl-2 – супрессора апоптоза.

Выявление экспрессии Ki-67, каспазы-3, Bcl-2 в мононуклеарных клетках собственной пластинки слизистой оболочки желудка (воспалительный инфильтрат) проводили определением процента положительно окрашенных клеток (с ядерной и цитоплазматической метками в зависимости от использованного маркера) в 10-ти случайно выбранных полях зрения (≥ 1000 клеток).

Статистические методы

При нормальном распределении количественных переменных двух групп применялся t – критерий Стьюдента с вариантами для связанных (группы пациентов до и после проведения эрадикационной терапии) и независимых (группы больных до лечения) выборок. Для сравнительной оценки переменных 3-ех групп вводился поправочный коэффициент Бонферони, который составил $0,05/3 = 1,7\%$ (Гланц С., 1999).

В случае ненормального типа распределения или анализа порядковых переменных использовались непараметрические критерии Манна – Уитни (U) для двух независимых выборок, Уилкоксона (W) – для двух связанных

выборок. При множественном сравнении (3 группы) применялся непараметрический критерий Данна (Гланц С., 1999).

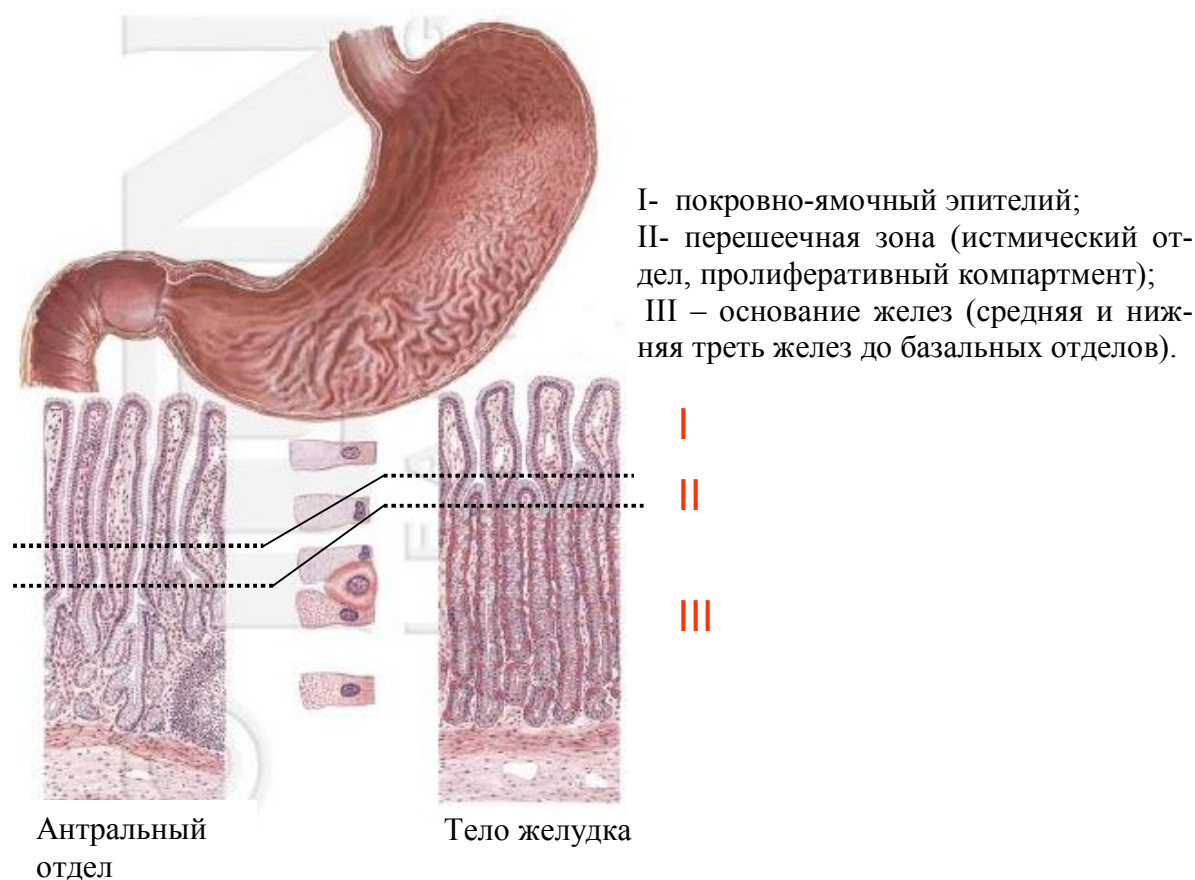


Рис. 1. Топография подсчета индексов метки в гастробиоптатах.

Статистическое измерение связи (силы и направления) проводилось путем вычисления коэффициента корреляции рангов Спирмена (ρ), который является непараметрическим аналогом коэффициента Пирсона для интервальных и порядковых переменных, не подчиняющихся нормальному распределению. Коэффициент равен +1,0 при прямой связи, -1,0 – при обратной связи, 0 – в отсутствии связи. Сила корреляционной связи оценивалась качественно: при ρ от 0,0 до -0,25 и до +0,25 – как отсутствие или слабая; при ρ от 0,26 до 0,5 (-0,26...-0,5) – как умеренная; при ρ от 0,51 до 0,75 (-0,5...-0,75) – как средняя; при ρ более 0,75 (-0,75) – как сильная.

При составлении диагностической таблицы был применен последовательный диагностический анализ, разработанный А.Вальдом. На первом этапе проводилось вычисление диагностического коэффициента признака по формуле:

$$ДК = 10 \lg \frac{P1}{P2},$$

где ДК – диагностический коэффициент; P1 – относительная частота признака при первом верифицируемом состоянии, выраженная в долях единицы; P2 - относительная частота признака при втором верифицируемом состоянии.

Затем вычислялась информативность признака по формуле Кульбака:

$$J = ДК \times \frac{1}{2} (P1 - P2),$$

где J – информативность; ДК – диагностический коэффициент; P1 – относительная частота признака при первом верифицируемом состоянии, выраженная в долях единицы; P2 - относительная частота признака при втором верифицируемом состоянии, выраженная в долях единицы.

Для расчета чувствительности и специфичности прогностических признаков, а также прогностической ценности положительного результата теста (наличия признака) и отношения шансов выстраивалась четырехпольная таблица с последующим определением показателей (табл. 1).

Таблица 1

Четырехпольная таблица для расчета прогностических признаков

		Тестируемый признак	
		Присутствует	Отсутствует
Тестируемый признак	Присутствует	А	В
	Отсутствует	С	Д

$$Se = \frac{a}{a+c}; \quad Sp = \frac{d}{b+d}; \quad PV = \frac{a}{a+b}; \quad OR = \frac{a/b}{c/d},$$

где Se (sensitivity) - чувствительность – доля лиц с наличием признака с развитием феномена интереса; Sp (specificity) – специфичность – доля лиц с отсутствием признака без развития феномена интереса; PV (positive predictive value) – прогностическая ценность положительного результата теста; OR (odds ratio) – отношение шансов эффективности стандартной терапии в данной группе пациентов по отношению к прочим больным.

Согласно требованиям к представлению результатов исследований, посвященных лечению (Evidence-Based Medicine и ACP Club), рассчитывались показатели COP (снижение относительного риска), CAP (снижение абсолютного риска) и ПОП (повышение относительной пользы), ПАП (повышение абсолютной пользы), а также ЧБНЛ (NNT) – число больных, которых необходимо лечить.

$$COP = (ЧИЛ-ЧИК)/ЧИК; \quad CAP = (ЧИЛ-ЧИК); \quad ПОП = (ЧИЛ-ЧИК)/ЧИК; \\ ПАП = (ЧИЛ-ЧИК); \quad ЧБНЛ = 1/ПАП,$$

где ЧИЛ – частота исходов в группе лечения, ЧИК – частота исходов в группе контроля.

Для оценки клинико-экономической эффективности терапии проводился фармакоэкономический анализ с определением показателя соотношения затраты – эффективность:

$$CEA = DC + IC / Ef,$$

где CEA - соотношение затраты - эффективность (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC - прямые затраты; IC - не-прямые затраты; Ef - эффективность лечения.

Для расчетов использован статистический пакет Microsoft Excel для операционной системы Windows XP.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До проведения эрадикации при поверхностном гастрите покровный эпителий и эпителий желез сохраняли нормальное строение и гистохимические свойства. Уровень колонизации слизистой оболочки НР прямо коррелировал с показателями активности и степени воспаления. В антральном отделе желудка была обнаружена средняя прямая корреляционная связь ($\rho=0,76$; $p<0,01$) между степенью НР-колонизации и активностью воспаления, и аналогичная связь ($\rho=0,58$; $p<0,01$) между показателем микробной колонизации и выраженностью мононуклеарной воспалительной инфильтрации. В теле желудка корреляционная связь была оценена как средняя прямая ($\rho=0,7$; $p<0,01$) и умеренная прямая ($\rho=0,3$; $p<0,05$) для активности и степени воспаления соответственно. В гастробиоптатах 51 пациента был отмечен феномен неопределенной атрофии желез – имитация истинного дефицита железистых клеток за счет «раздвигания» желез воспалительным инфильтратом.

У больных атрофическим гастритом при исследовании гастробиоптатов было выявлено истончение слизистой оболочки с уменьшением объемной плотности желез. Также отмечалась лимфоплазмочитарная инфильтрация с формированием фолликулов, при этом большая плотность воспалительного инфильтрата соответствовала участкам с более выраженной инволюцией желез. Между степенью атрофии и морфологическими признаками хронического гастрита была обнаружена корреляционная связь: прямая умеренной силы между атрофией и активностью, степенью воспаления; обратная между атрофией и степенью колонизации НР ($p = -0,73$).

При исследовании уровня экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза в слизистой оболочке желудка до эрадикации инфекта выявлялись метки Ki-67 и каспазы-3 в эпителиальных клетках и лимфоцитах, отражая активацию пролиферации и апоптоза, характерных для инфицирования НР (Jang T.J., Kim J.R. , 2000; Maeda S., Yoshida H., Mitsuno Y. et al., 2002; Yang Y.,

Deng C.S., Peng J.Z. et al., 2003). Между ИА и ИП выявлена прямая связь с уровнем колонизации слизистой оболочки желудка НР. Значения корреляционных связей для антрального отдела оценивались как средняя ($\rho=0,64$ и $\rho=0,57$ соответственно); в теле желудка как умеренная ($\rho=0,48$ и $\rho=0,32$ соответственно). Выявленные зависимости, вероятно, опосредованы наличием прямой корреляционной связи между уровнем колонизации инфекта и выраженностью воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка, поскольку при длительном течении гастрита влияние факторов НР на процессы клеточного обновления уступает влиянию факторов воспаления (Steven F. et al., 2001; Genta R. et al., 2005).

При выявленных общих тенденциях, молекулярно-биологическая характеристика атрофического гастрита достоверно отличалась от таковой при поверхностном гастрите. ИА при атрофических изменениях слизистой оболочки желудка был достоверно выше. Для компенсации дефицита клеток регенераторные возможности пролиферативного компартмента повышались – индекс пролиферации возрастал с расширением генеративной зоны, что соответствует понятию об ускоренном клеточном обновлении эпителия слизистой оболочки желудка в ответ на его повреждение НР прямым – через факторы патогенности или опосредованным (с участием воспалительного инфильтрата) образом (Ивашкин В.Т. и др., 2002; Пасечников В.Д. и др., 2003; Bjorkholm B. et al., 2003; Megraud F. et al., 2005; Peek R.M. et al., 2006). ИП достоверно не различались ($p>0,05$) в зависимости от наличия атрофии, что приводило к неполной компенсации убыли клеток и при атрофическом гастрите клеточный дефицит обуславливал дефицит желез.

1. Непосредственные и отдаленные структурные изменения слизистой оболочки желудка больных НР-ассоциированным хроническим гастритом при успешной эрадикации.

Для оценки непосредственных эффектов эрадикации была сформирована когорта 75 больных хроническим гастритом на основе дополнительных

критериев. Во-первых, пациенты не получали терапии сопровождения к стандартному антихеликобактерному лечению. Во-вторых, при сохранении симптомов диспепсии после окончания приема препаратов стандартной антихеликобактерной схемы в период до проведения контрольных диагностических тестов для оценки эффективности проведенной эрадикационной терапии пациентам рекомендовался прием антацида (рутацид, маалокс) в режиме «по требованию» (при сохранении симптомов диспепсии) с учетом количества потребления больным антацидного препарата. В-третьих, в связи с предшествующими условиями, в исследование были включены только больные хроническим гастритом. При гистологическом исследовании биоптатов до проведения эрадикации поверхностный гастрит был диагностирован у 52 пациентов и атрофический – у 23 пациентов.

После эрадикации НР отмечено снижение прежде всего активности гастрита при более сдержанных темпах редукции моноуклеарной воспалительной инфильтрации (табл. 2). Выявлено, что выраженность признаков хронического воспаления в слизистой оболочке желудка уменьшалась медленнее у больных атрофическим гастритом, что согласуется с данными и других исследователей (Jakic-Razumovic et al, 2000; Мозговой С.И., 2003, Потрохова Е.А., 2004, Кононов А.В. 1997-2006).

В результате антихеликобактерной терапии происходило достоверное снижение ИП и ИА в эпителиоцитах слизистой оболочке желудка, что характеризовало нормализацию клеточного обновления в отсутствие инфекта. Достоверное снижение аналогичных показателей имело место и в теле желудка ($p < 0,05$ при использовании критерия Манна-Уитни). Несмотря на достоверное снижение ИП во второй исследовательской точке, экспрессия Ki-67 продолжала оставаться высокой, что отражалось и в расширенном пролиферативном компартменте.

Уменьшение плотности воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки желудка было ассоциировано с достоверным

увеличением ИА в клетках воспаления, тогда как число экспрессирующих Вс1-2 клеток достоверно не менялось.

Таблица 2

Полуколичественная характеристика морфологических признаков хронического гастрита в биоптатах антрального отдела желудка лиц с поверхностным гастритом и атрофией слизистой оболочки до и после эрадикации ($M \pm s$)

Исследуемые группы	Значения признаков хронического гастрита (до эрадикации/после эрадикации)		
	Воспаление	Активность	Атрофия
Поверхностный гастрит, n=52	2,0±0,34 1,17±0,28 *	1,97±0,34 0,35±0,21 *	-
Атрофический гастрит, n=23	2,0±0,21 1,52±0,18 *	1,66±0,24 0,54±0,32 *	1,88±0,37 1,83±0,22

* $p < 0,05$

Морфологические изменения в слизистой оболочке желудка через год после эрадикации инфекта отражали дальнейшую регрессию воспалительных изменений (табл.3).

Характерным для годовичного постэрадикационного периода было «исчезновение» феномена неопределенной атрофии, что было связано с уменьшением плотности воспалительной инфильтрации и уходом пациентов в рубрику с истинной атрофией или без таковой. Вероятно, результаты ряда исследований, в которых у части пациентов обнаружено исчезновение атрофии слизистой оболочки желудка в течение одного-двух лет после эрадикации инфекта (Ito M. et al., 2002) обусловлены именно тем обстоятельством, что из наблюдения не были исключены пациенты с феноменом неопределенной атрофии.

Сохранение кишечной метаплазии, атрофии слизистой оболочки желудка после эрадикации инфекта при частичной регрессии степени выраженности признака было отмечено и ранее (Ravizza M., 2002; Rocco A. et al.,

2002). С клинических позиций элиминация инфекта, способствуя нормализации темпов клеточного обновления (Matysiak-Budnik T, Megraud F., 2006), позволяет остановить прогрессирование предраковых изменений слизистой оболочки желудка (Tsai CJ et al., 2006), является мерой профилактики рака желудка (Correa P., 2004; Malfertainer P., Megraud F., Morain C., 2005).

Таблица 3

Гистологические изменения в слизистой оболочке желудка в динамике в течение года под влиянием эрадикационной терапии

Признак	Количество пациентов (n=181) в исследовательской точке		
	До эрадикации	Через 4 недели от эрадикации	Через 12 месяцев от эрадикации
- отсутствие признаков воспаления	0	0	24
- уменьшение степени воспаления	0	36	106
- сохранение степени воспаления	0	145	51
- распространенность гастрита			
пангастрит	87	56	37
антрум-гастрит	94	119	120
- НР-колонизация			
антрального отдела*	108	0	0
антрум+тело	73	0	0
- атрофия желез, степень**			
слабая	36	43	43
умеренная	22	7	14
выраженная	0	0	0
неопределенная атрофия	51	29	0
- лимфоидные фолликулы			
Антрум	43	23	2
тело	7	0	0
- кишечная метаплазия			
Полная (тип I)	29	27	27
неполная (тип II)	7	7	7

Примечания: * в первой исследовательской точке: 43 - слабая степень, 67 - умеренная, 71 –выраженная; ** наблюдение признака в антральном отделе желудка

Анализ результатов гистологического исследования гастробиоптатов через один год от эрадикации инфекта позволил выявить 3 группы больных:

- восстановление структуры слизистой оболочки желудка (полная редукция воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, содержа-

ние межэпителиальных лимфоцитов (1-5 на 100 эпителиоцитов) соответствует норме) отмечено у 24 (13,2%) пролеченных;

- частичный регресс воспалительных изменений при гистологическом исследовании гастробиоптатов выявлен у 106 больных (58,6%);

- сохранение выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и спустя год после элиминации возбудителя зафиксировано у 51 (28,2%) пациента.

При исследовании уровня экспрессии Ki-67 и каспазы-3 в эпителиоцитах наиболее характерных компартментов (II и I соответственно) через один год после эрадикации НР наблюдалось дальнейшее достоверное ($p < 0,01$) падение ИП, тогда как уровень ИА оставался неизменным. Полученные данные созвучны результатам ранее проведенных исследований о сдерживании, а затем и редукции гиперпролиферации слизистой оболочки желудка при эрадикации НР (Demiray M. et al., 2004).

В условиях элиминации инфекта происходило снижение ИА и ИП как при поверхностном гастрите, так и в условиях атрофии слизистой оболочки желудка во второй исследовательской точке, причем преобладало снижение ИА (рис. 2). Зона апоптоза (экспрессия каспазы-3) значительно сокращалась по протяженности, практически во всех наблюдениях ограничиваясь верхушками желудочных валиков. Зона пролиферации также уменьшилась и определялась главным образом в пределах перешейка желез с единичными Ki-67 – позитивными клетками в фовеолярной зоне. ИА в обеих группах при сравнении показателей второй и третьей исследовательских точек не изменился. Однако следует отметить, что через 4 недели и через год после эрадикации ИА в группе с атрофией был достоверно выше, иллюстрируя смещение процессов клеточного обновления в слизистой оболочке желудка в сторону преобладания апоптоза. В отличие от лиц с поверхностным гастритом при атрофическом ИП в третьей исследовательской точке по сравнению со второй достоверно не снижался.

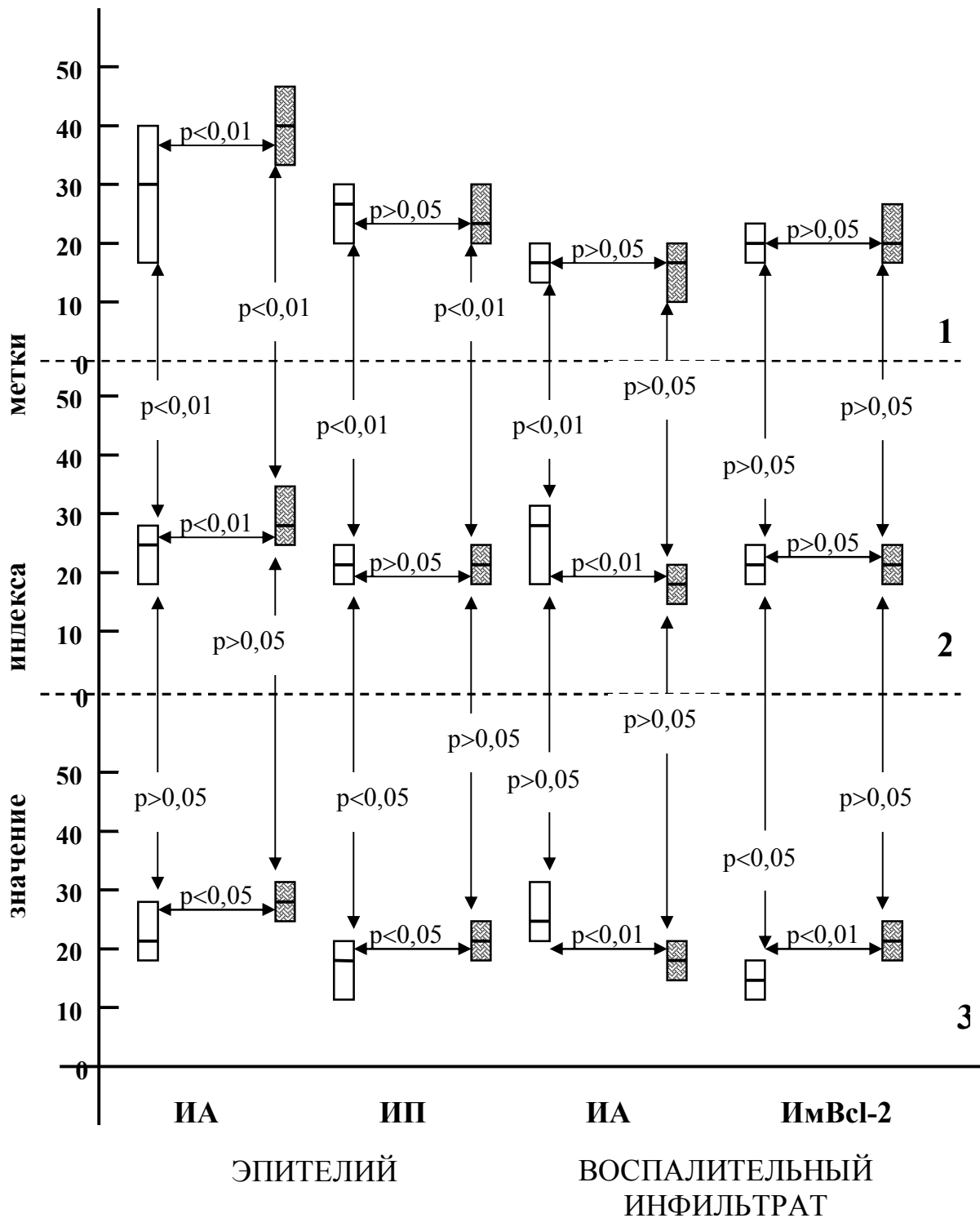


Рис 2. Значения квартилей и медианы ИП, ИА и метки Vcl-2 (ИмVcl-2) в эпителии и воспалительном инфильтрате слизистой оболочки антрального отдела желудка в исследуемых группах в трех исследовательских точках (светлый прямоугольник – интерквартильный интервал значений индексов для группы поверхностного гастрита, заштрихованный прямоугольник – интерквартильный интервал значений индексов для группы атрофического гастрита)

Через год после эрадикации инфекта индекс метки Bcl-2 в воспалительном инфильтрате при поверхностном гастрите достоверно снижался, чего не наблюдалось в группе лиц с атрофическим гастритом, где аналогичный показатель продолжал оставаться высоким. У больных поверхностным гастритом в антральном отделе после эрадикации отмечалось достоверное увеличение экспрессии каспазы-3, тогда как для аналогичного показателя в группе атрофического гастрита достоверных различий в уровне экспрессии обнаружено не было. Интересно, что в теле желудка индекс апоптоза в мононуклеарном инфильтрате после успешной эрадикационной терапии в обеих группах оставался неизменным (достоверно не отличался, $p > 0,05$). Помимо этого, выявлен достоверно более высокий индекс метки каспазы-3 в мононуклеарном воспалительном инфильтрате слизистой оболочки антрального отдела у лиц с поверхностным гастритом после эрадикации во второй и третьей исследовательских точках по сравнению с аналогичными показателями группы с атрофическим гастритом. ИА в инфильтрате при атрофии во всех исследовательских точках оставался практически неизменным.

Проведенным исследованием показано, что персистенция мононуклеарного воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка может обеспечиваться низким уровнем экспрессии эффекторной каспазы апоптоза – каспазы-3 и экспрессией Bcl-2. Данный феномен на иммуногистохимическом уровне изучения соответствует уже утвердившимся представлениям о том, что персистенция воспалительного инфильтрата в отсутствие инфекта сохраняется до полугода и более (Vincze A. et al., 2001; Kumar D. et al., 2002; Fichman S. et al., 2004; Peek R.M. et al., 2005; Kusters J.G. et al., 2006; Portal-Celhay C. et al., 2006). При сопоставлении показателей индекса экспрессии Bcl-2 клетками мононуклеарного инфильтрата в зависимости от характера течения постэрадикационного периода было выявлено наличие достоверных различий в уровне экспрессии данного белка при персистенции степени воспаления и при полном его регрессе. Низкий уровень экспрессии антиапоптотического белка является отражением наиболее благоприятного течения пе-

риода после элиминации инфекта. С другой стороны, сохранение экспрессии Bcl-2 сдерживает активность процессов апоптоза и способствует выживанию мононуклеаров и сохранению воспалительной инфильтрации в собственной пластинке слизистой оболочки желудка, по сути являясь механизмом персистенции воспаления.

В отсутствие НР основным фактором, определяющим темп клеточного обновления в слизистой оболочке желудка становится мононуклеарный воспалительный инфильтрат собственной пластинки слизистой оболочки, который осуществляет реализацию программы апоптоза через систему FasL-FasR межэпителиального CD8-лимфоцита и мукоцита (Maeda S. et al., 2002; Shimada M., et al., 2003). При анализе иммуногистохимических показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка пациентов с различными вариантами течения постэрадикационного периода (восстановление структуры слизистой оболочки, уменьшение выраженности воспаления, персистенция воспалительного инфильтрата) было выяснено, что показатели пациентов первой и третьей групп имеют статистически достоверные различия, что согласуется с полученными данными о существовании прямой корреляционной связи ИА и ИП эпителиоцитов и выраженностью мононуклеарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка.

Таким образом, течение постэрадикационного периода хронического гастрита гетерогенно и определяется особенностями межклеточных взаимодействий воспалительного инфильтрата и эпителия слизистой оболочки желудка, сложившимися еще на этапе формирования системы «инфект-хозяин».

2. Влияние эрадикационной терапии на динамику клинических проявлений НР-ассоциированного хронического гастрита.

В результате недельного курса эрадикационной терапии удалось купировать клинические симптомы заболевания у 62,7% пролеченных к дню окончания приема препаратов схемы. Эффективность антихеликобактерного лечения была наиболее высокой в купировании болевого синдрома (боли в

эпигастральной области в дневное время, а также в ночное время), что связано с наличием антисекреторного препарата в схемах стандартной терапии первой и второй линии и отражает эквивалентность клинической эффективности недельного антихеликобактерного лечения и короткого курса ингибитора протонной помпы (Blum A.L. et al., 2000, Smucny J. et al., 2001, O'Morain C., 2006). Важным непосредственным эффектом эрадикационной терапии является повышение качества жизни больных НР-ассоциированным хроническим гастритом: отмечены статистически достоверно более высокие показатели по шкалам боли и физического ролевого функционирования до и через 4 недели после элиминации бактерии.

Рецидивирование клинической симптоматики в течение 12 месяцев от достижения эрадикации было отмечено у 54,3% больных хроническим гастритом, индуцированным НР. Характер диспепсии (язвенно-подобный, дискинетический, неспецифический) не был постоянным, при этом отмечена меньшая выраженность симптома дневной боли (на основе балльной оценки) в сравнении с периодом персистенции НР (табл. 4). Постэрадикационный период характеризовался повышением качества жизни пациентов в сравнении с периодом обострения гастрита до антихеликобактерного лечения. Однако в группе пациентов с рецидивом синдрома диспепсии показатель ролевого эмоционального функционирования при анкетировании опросником SF-36 был достоверно ниже, чем до эрадикации.

Таблица 4

Динамика выраженности симптомов заболевания
(отдаленные эффекты эрадикационной терапии)

Симптом	До начала эрадикационной терапии, $M \pm s$	В период рецидива клинической симптоматики, $M \pm s$
Ночная боль в эпигастральной области	$1,221 \pm 0,155$	$0,871 \pm 0,129$
Боль в эпигастральной области в течение дня	$2,015 \pm 0,116$	$1,478 \pm 0,207^*$
Чувство тяжести/раннего насыщения	$1,581 \pm 0,142$	$1,480 \pm 0,182$

*- $p < 0,05$ до эрадикационной терапии и в период рецидива клинической симптоматики после успешного антихеликобактерного лечения

Литературные данные о редукции частоты и выраженности симптомов диспепсии при эрадикации инфекта противоречивы (Laheij R.J.F. et al., 2004). Вместе с тем, при сопоставлении результатов исследований с периодом наблюдения, имеется тенденция к разрешению симптомов при более длительном (в течение 3 лет и более) периоде без НР (Маев И.В., 2006).

Таким образом, динамика редукции клинических симптомов, активности и выраженности воспаления не совпадает во времени. К ранним эффектам успешного антихеликобактерного лечения следует отнести прежде всего купирование проявлений синдрома диспепсии, угнетение активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, а к отдаленным – наступающую более медленно редукцию мононуклеарного инфильтрата. Постэрадикационный период при общих тенденциях динамики клинических и структурных характеристик гастрита отличается вариабельностью, при этом возможными исходами годового периода отсутствия инфекта являются: рецидив симптомов диспепсии и персистенция воспалительного инфильтрата; частичный регресс выраженности воспаления; полная редукция воспалительных изменений при отсутствии проявлений диспепсии.

Изучение динамики клинических и структурных признаков НР-ассоциированного хронического гастрита в постэрадикационном периоде с описанием феномена персистенции воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки желудка при отсутствии инфекта (экс-хеликобактерный гастрит) не означает выделения новой нозологической единицы. Успешно проведенная антихеликобактерная терапия приводит к патоморфозу хронического НР-ассоциированного гастрита, что требует указания факта эрадикации возбудителя при формулировке диагноза. Такая стратегия не вступает в противоречие с общепринятой МКБ-Х, но позволяет расширить представление о НР-ассоциированном хроническом гастрите.

3. Прогностические факторы неблагоприятного течения постэрадикационного периода.

Помимо отмеченной благоприятной динамики симптомов заболевания под влиянием эрадикации НР, были зафиксированы и негативные побочные эффекты антихеликобактерного лечения, среди которых доминировали вздутие и урчание живота, а также расстройства стула. В результате проведенного статистического анализа были выявлены прогностические признаки синдрома кишечной диспепсии, индуцированного эрадикационной терапией: частота обострений основного заболевания 2 раза в год и более, длительность заболевания 10 лет и более, проведение антихеликобактерного лечения препаратами второй линии, проведение антибактериального лечения в ближайшие 6 месяцев (вне связи с основным заболеванием).

При сопоставлении различных вариантов течения хронического гастрита в постэрадикационном периоде было выявлено, что пациенты с персистенцией воспалительного инфильтрата имеют более высокий риск развития рецидива клинической симптоматики после успешного антихеликобактерного лечения (табл. 5). Так, среди пациентов с сохранением степени воспаления слизистой оболочки желудка в течение года после состоявшейся эрадикации пациентов с рецидивом клинической симптоматики было в 4 раза больше, чем с бессимптомным течением постэрадикационного периода. Изменение топографии хронического гастрита по данным эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта также ассоциируется с частотой рецидивов симптомов диспепсии, при этом наибольшая частота встречаемости диспепсии была отмечена у больных с регрессом пангастрита до антрум-гастрита и наименьшая – у пациентов с редукцией антрум-гастрита.

Установлены прогностические признаки неблагоприятного течения постэрадикационного периода: клинические данные о часторецидивирующем течении заболевания (обострения за последний год 2 раза и более), а также длительность заболевания 10 лет и более. Признаком, выявляемым при эндо-

скопическом исследовании верхних отделов пищеварительного тракта до инициации терапии и имеющим значение для прогноза неблагоприятного течения постэрадикационного периода, явилось обнаружение эрозий слизистой оболочки желудка. При биопсийной диагностике для прогноза важным было установление воспаления как антрального отдела, так и тела желудка (пангастрит), а на молекулярно-биологическом уровне - сохранение имевшегося до эрадикации инфекта ИА в клетках мононуклеарного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки желудка в раннем постэрадикационном периоде (к 4 неделе от окончания успешного антихеликобактерного лечения).

Таблица 5

Встречаемость симптомов диспепсии

Признак	Рецидив симптоматики, n = 98	Отсутствие симптомов диспепсии в течение года, n=83
Динамика топографии хронического гастрита в постэрадикационном периоде (по данным эндоскопического исследования)		
Сохранение пангастрита	13	22
Редукция пангастрита до антрум-гастрита	59	14
Редукция пангастрита	1	8
Сохранение антрум-гастрита	21	23
Редукция антрум-гастрита	4	16
Динамика показателя выраженности мононуклеарной воспалительной инфильтрации		
Персистенция воспаления	49	12
Уменьшение степени воспаления	49	47
Редукция воспаления	0	24

Установление прогностических факторов, в свою очередь, позволило в последующем рассчитать информативность этих признаков, диагностические коэффициенты и составить диагностическую таблицу (табл. 6). Были заданы пороги, достижение которых при суммировании диагностических коэффи-

ентов позволяет говорить о развитии неблагоприятного течения раннего постэрадикационного периода. Величины пороговых сумм диагностических коэффициентов при допустимом проценте ошибок первого и второго рода 2% составили +22 -22. При достижении порога со знаком "+" выносится решение о высоком риске неблагоприятного течения экс-хеликобактерного гастрита, а при достижении порога со знаком "-" – о благоприятном течении постэрадикационного периода. Применение разработанной диагностической таблицы с учетом уровня информативности (значимости) каждого признака позволяет обоснованно подходить к прогнозу постэрадикационного периода у каждого больного.

Таблица 6

Диагностическая таблица
для прогноза неблагоприятного течения постэрадикационного периода
у больного НР-ассоциированным хроническим гастритом

Признак	Величина признака	Диагностические коэффициенты
Длительность заболевания	до 5 лет	-3
	10 лет и более	+2
Частота обострений заболевания в течение года до эрадикации инфекта 2 раза и более	Да	+5
	Нет	-4
Эрозии слизистой оболочки желудка в текущем обострении	Да	+3
	Нет	-2
Пангастрит	Да	+2
	Нет	-2
Выраженность воспаления при исследовании гастробиоптатов через 4 недели от окончания антихеликобактерного лечения	Выраженная	+3
	Умеренная	+2
	Минимальная	-5
Сохранение уровня ИА мононуклеарного инфильтрата через 4 недели от окончания эрадикационной терапии	Да	+5
	Нет	-6

Следовательно, прогноз постэрадикационного периода может и должен осуществляться на основании характеристик гастрита, сформированного в результате длительного взаимодействия инфекта и макроорганизма еще до инициации антихеликобактерного лечения.

4. Принципы курации больных хроническим гастритом при эрадикации НР.

Для оптимизации терапии у больных, имеющих прогностические факторы развития синдрома кишечной диспепсии, изучалась эффективность включения синбиотика в качестве препарата сопровождения к эрадикации. Дополнительный критерий включения - наличие не менее двух факторов риска развития синдрома кишечной диспепсии; дополнительные критерии исключения - наличие симптомов кишечной диспепсии на момент включения в исследование, указание в анамнезе на момент исследования факта приёма препаратов, нормализующих микробиоценоз кишечника. В соответствии с указанными критериями, была сформирована исследовательская когорта из 30 пациентов в возрасте от 21 года до 45 лет (средний возраст 39,5 лет). Больные основной группы помимо препаратов эрадикационной терапии, получали синбиотик на протяжении 14 дней, а больные группы сравнения – ту же терапию, но без синбиотика. Через неделю от включения в исследование, при повторном опросе и осмотре синдром кишечной диспепсии, индуцированный проведением эрадикационной терапии, был отмечен у 14 больных, при этом в основной группе, пациенты которой получали синбиотик, не было зафиксировано возникновение диареи, а вздутие или урчание живота было отмечено лишь двумя больными. Более быстрое купирование симптомов основного заболевания, меньшая частота развития побочных эффектов и повышение эффективности эрадикационной терапии на фоне пробиотической терапии была отмечена и другими исследователями (Nista E. C., 2004, Myllyluoma E. et al., 2005), что делает целесообразным назначение препаратов, нормализующих видовой состав кишечной микрофлоры (Маев И.В., Хавкин А.И., 2004; Broekaert I.J. et al., 2006; Floch M.H. et al., 2006).

Риск рецидива клинической симптоматики в постэрадикационном периоде опосредован влиянием персистирующего воспалительного инфильтрата на состояние кислотопродуцирующей функции желудка. Участие воспалительного инфильтрата в регуляции уровня кислотной продукции формирует-

ся еще на этапе колонизации слизистой оболочки желудка НР (Pflock M. et al., 2006), поскольку непосредственный контакт мононуклеаров с G-клетками способен стимулировать секрецию гастрина (Lehmann F.S. et al., 1996), а содержание иммунореактивных G и D клеток в слизистой оболочке желудка не зависит от степени колонизации инфекта, но коррелирует со степенью воспалительных изменений (Liu Y., Tytgat GNJ et al., 2005). Помимо этого, работами последних лет показано, что в течение 12 недель от эрадикации НР происходит повышение кислотной продукции, связанное с увеличением экспрессии париетальными клетками H⁺/K⁺-АТФ mRNA (Osawa H, et al., 2005, Thong-Ngam D, et al., 2005). Высказывается мнение о необходимости антисекреторного лечения в течение до 6 месяцев после эрадикации бактерии для профилактики эрозивного поражения гастродуоденальной зоны (Miyake K., Tsukui T., 2002). Терапия ингибитором протонной помпы не приводит к возрастанию пролиферативной активности эпителиоцитов желудка и не влияет на экспрессию p53 при отсутствии повреждающих слизистую оболочку желудка факторов (Hritz I., Herszenyi L., 2005).

В качестве феноменов интереса, отражающих неблагоприятное развитие гастрита при элиминации возбудителя были рассмотрены две основные составляющие – рецидив клинической симптоматики и сохранение степени воспалительной мононуклеарной инфильтрации в собственной пластинке слизистой оболочки. Первый феномен, отражающий клиническую эффективность антихеликобактерного лечения, снижает качество жизни пациентов и приводит к финансовым потерям вследствие снижения трудоспособности пациентов и необходимостью затрат на диагностическое обследование и приобретение медикаментозных средств. Вторым феноменом, отражающим биологическую эффективность эрадикации, не менее важен, поскольку при персистенции мононуклеарной инфильтрации сохраняются механизмы прогрессирования структурных изменений слизистой оболочки желудка и в отсутствие инфекта.

Для оптимизации терапии у больных, имеющих прогностические факторы риска рецидива синдрома диспепсии, изучалась эффективность пролонгирования стандартной эрадикационной терапии ингибитором протонной помпы (омепразол 20 мг/сут.) до 4 недель.

Дополнительный критерий включения в исследование: наличие не менее двух прогностических факторов риска развития синдрома диспепсии в постэрадикационном периоде.

Были рассчитаны показатели СОР, САР, ПОП и ЧБНЛ:

$$\text{СОР} = |\text{ЧИЛ}-\text{ЧИК}|/\text{ЧИК} = |18,75-71,88|/71,88=0,74;$$

$$\text{САР} = |\text{ЧИЛ}-\text{ЧИК}| = 53,13\%$$

$$\text{ПОП} = |\text{ЧИЛ}-\text{ЧИК}|/\text{ЧИК} = (81,25\%-28,12\%)/28,12\%=1,89$$

$$\text{ЧБНЛ} = 1/\text{САР} = 1,88$$

Пролонгация стандартной эрадикационной терапии ингибитором протонной помпы больных хроническим поверхностным гастритом с высокой степенью риска развития рецидива синдрома диспепсии в течение года после элиминации инфекта позволяет увеличить число больных с клинической ремиссией заболевания в постэрадикационном периоде в 1,9 раза по сравнению со стандартной терапией.

Фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» пролонгированной антисекреторной терапии у лиц с прогностическими признаками неблагоприятного течения постэрадикационного периода позволил продемонстрировать и экономическую целесообразность такого подхода - СЕА с учетом как прямых, так и косвенных затрат у 1 больного основной группы составил 5994,13 руб. и 15648,67 руб. для 1 больного группы сравнения.

Пациенты группы риска, страдающие хроническим поверхностным гастритом, помимо пролонгации антисекреторной терапии, нуждаются и в более пристальной курации в постэрадикационном периоде. Персистенция мононуклеарного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки желудка, поддерживаемая и без НР, по сути представляет собой субстрат для возможного прогрессирования структурных изменений и в постэрадика-



Рис. 3 Алгоритм курации больного НР-ассоциированным гастритом при наличии показаний к эрадикации инфекта

ционном периоде. В связи с этим диспансерное наблюдение как больных экс-хеликобактерным атрофическим гастритом, так и больных с неблагоприятным течением экс-хеликобактерного поверхностного гастрита должно осуществляться ежегодно (рис. 3).

Применение алгоритма, разработанного на основании комплексного клинико-морфологического анализа, позволяет повысить эффективность курации больного НР-ассоциированным хроническим гастритом, своевременно назначить наиболее эффективную схему лечения, обоснованно оценить эффективность проведенной терапии и прогнозировать стойкость достигнутой ремиссии, а значит индивидуально по отношению к каждому пациенту разработать систему лечебных и профилактических мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. В условиях элиминации НР регресс воспаления слизистой оболочки желудка происходит при повышении индекса апоптоза в клетках мононуклеарного воспалительного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки желудка, снижении пролиферации и апоптоза эпителиоцитов.
2. После эрадикации инфекта при поверхностном гастрите происходит повышение индекса апоптоза в клетках мононуклеарного воспалительного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки желудка, что обеспечивает быструю его регрессию, а при атрофическом гастрите индекс апоптоза мононуклеарных клеток собственной пластинки остается неизменным, обуславливая длительную персистенцию воспаления и поддержание апоптотических процессов в эпителии, лежащих в основе прогрессирующей атрофии слизистой оболочки.
3. Стигмами экс-хеликобактерного гастрита являются слабая/умеренная выраженность воспаления при отсутствии/минимальной активности.
4. Эрадикационная терапия обладает хорошей эффективностью в отношении купирования клинических симптомов. Клиническая ремиссия ко дню окончания антихеликобактерного лечения наступает у 62,7% больных НР-

ассоциированным хроническим гастритом, что сопровождается повышением качества жизни пациентов.

5. Прогностическими факторами, определяющими высокую вероятность развития синдрома кишечной диспепсии, индуцированного эрадикационной терапией, являются: проведение антихеликобактерного лечения препаратами второй второй линии, длительность заболевания 10 лет и более, проведение антибактериального лечения (вне связи с основным заболеванием) в ближайшие 6 мес до инициации антихеликобактерной терапии.

6. Рецидив клинической симптоматики в течение одного года без НР отмечен у 54% больных хроническим гастритом, при этом вероятность рецидива не зависит от того, терапией первой или второй линии достигнута эрадикация.

7. Прогностическими факторами по развитию рецидива клинической симптоматики в течение года являются: длительность заболевания более 10 лет, пангастрит по данным эндоскопического и гистологического исследования, сохранение темпов апоптоза в клетках воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка.

8. Комбинация стандартной эрадикационной терапии с синбиотиком позволяет снизить вероятность развития синдрома кишечной диспепсии, индуцированной антихеликобактерным лечением. Пролонгация антисекреторной терапии ингибитором протонной помпы среди пациентов группы риска по рецидиву клинической симптоматики в постэрадикационном периоде позволяет снизить вероятность неблагоприятного течения постэрадикационного периода хронического гастрита в 1,9 раза и является экономически обоснованной.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клиническом диагнозе хронического гастрита в постэрадикационном периоде необходимо указывать сроки проведенного антихеликобактерного лечения.

2. У пациентов группы риска по развитию синдрома кишечной диспепсии, индуцированного проведением антихеликобактерной терапии, целесообразна комбинация стандартной эрадикационной терапии с назначением синбиотика.

3. Пролонгация терапии ингибитором протонной помпы после окончания эрадикационной терапии целесообразна при сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, при пангастрите по данным эндоскопического и гистологического исследования, при преобладании апоптоза над пролиферативной активностью эпителия слизистой оболочки желудка.

4. Больные атрофическим гастритом, а также пациенты с отсутствием редукции активности апоптоза мононуклеарных клеток собственной пластинки слизистой оболочки желудка должны наблюдаться в постэрадикационном периоде ежегодно.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ливзан М.А. Экс-геликобактерный гастрит: новая болезнь или поляризованный иммунный ответ? // Материалы Всероссийской конференции «Компенаторно-приспособительные процессы: фундаментальные и клинические аспекты». - Новосибирск, 2002. – С. 50-51.
2. Ливзан М.А. Клинические варианты течения экс-геликобактериного гастрита / М.А. Ливзан, А.В. Кононов, С.И. Мозговой // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, том 12, приложение (материалы 8-й Российской гастроэнтерологической недели). - Москва, 2002 г. - № 158.
3. Кононов А.В. Медицина, основанная на доказательствах в практике клинического патолога/ А.В. Кононов, М.А. Ливзан // Консилиум. – Новосибирск, 2002. - № 3. – С. 23 – 28.

4. Кононов А.В. Течение хронического гастрита после эрадикации НР/ А.В. Кононов, М.А. Ливзан, Е.В. Калинина, В.В. Ленберг, В.П. Квиткова // Российский журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. - №5. - Т. XIII. – Приложение N21. - С.34.
5. Ливзан М.А. Качество жизни больных хроническим гастритом после эрадикации НР / М.А. Ливзан, А.В. Кононов, С.И. Мозговой // Российский журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. - №5. - Т. XIII. – Приложение N21. - С.34
6. Кононов А.В. Гетерогенность воспалительного ответа при *Helicobacter pylori* – гастрите после успешной эрадикации / А.В. Кононов, М.А. Ливзан, С.И. Мозговой // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2003. - №5. – Приложение №17. – С.29.
7. Кононов А.В. Гастрит после эрадикации: экс-геликобактерный или постэрадикационный? / А.В. Кононов, М.А. Ливзан, С.И. Мозговой // Человек и лекарство: Материалы 10-го национального конгресса. – Москва, 2003.- С.223.
8. Ливзан М.А. Оценка качества жизни больных хроническим гастритом при эрадикации *Helicobacter pylori* / М.А. Ливзан, А.В. Кононов, С.И. Мозговой // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Материалы 3-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции. – Красноярск, 2003.- С.101-105.
9. Ливзан М.А. Факторы риска развития синдрома кишечной диспепсии, индуцированного проведением эрадикационной терапии/ М.А. Ливзан, А.В. Кононов, В.Б. Левахин, Е.В. Калинина, Е.Г. Поморгайло // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - № 1. - 2004. – С. 92 – 96.
10. Ливзан М.А. Качество жизни и клинические варианты течения хронического гастрита в постэрадикационный период/ М.А. Ливзан, И.К. Пред-

- вечная, В.В. Ленберг, С.И. Мозговой, А.В. Кононов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - № 1. - 2004. – С. 96 – 101.
11. Предвечная И.К. Фармакоэпидемиология язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / И.К. Предвечная, М.А. Ливзан, С.В. Скальский, А.В. Кононов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - № 1. - 2004. – С. 160 – 164.
12. Ливзан М.А. Клинические и фармакоэкономические аспекты антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / М.А. Ливзан, А.В. Кононов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - № 4. - 2004. – С. 55 – 60.
13. Ливзан М.А. Экс-хеликобактерный гастрит: неологизм или клиническая реальность? / М.А. Ливзан, А.В. Кононов, С.И. Мозговой // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - № 6. - 2004. – С. 48 – 61
14. Ливзан М.А. Стандарт эрадикационной терапии НР-ассоциированной язвенной болезни: реальность практического здравоохранения и собственный опыт / М.А. Ливзан, И.К. Предвечная, А.В. Кононов // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Проблемы и перспективы развития семейной медицины в Сибирском Федеральном округе», 2004 – С. 170-174.
15. Предвечная И.К. Фармакоэпидемиология НР-ассоциированных заболеваний / И.К. Предвечная, М.А. Ливзан, А.В. Кононов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, приложение (материалы 10-й Российской гастроэнтерологической недели). - Москва, 2004 г. - № 136.
16. Ливзан М.А. Синдром кишечной диспепсии, индуцированный проведением эрадикационной терапии: факторы риска и профилактика / М.А. Ливзан, А.В. Кононов, Е.В. Калинина, В.В. Ленберг, В.П. Квиткова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии,

приложение (материалы 10-й Российской гастроэнтерологической недели). - Москва, 2004 г. - № 213.

17. Ливзан М.А. Фармакоэкономика НР-ассоциированных заболеваний / М.А. Ливзан, А.В. Кононов, И.К. Предвечная // Фармакоэкономические исследования как основа повышения эффективности здравоохранения/ под ред. Гришина А.В., Юргеля Н.В., Скальского С.В. – Омск, 2004. – С. 154-175.
18. Ливзан М.А. Эффективность и безопасность тройной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью / М.А. Ливзан, И.К. Предвечная, С.И. Мозговой, А.В. Кононов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. - № 4. – С. 25-29
19. Кононов А.В. Морфология поверхностного и атрофического гастрита В при эрадикации *Helicobacter pylori* / А.В. Кононов, С.И. Мозговой, М.А. Ливзан, И.К. Предвечная, Л.Д. Новикова // Арх. патол. – 2005. - №3. – С.17-21
20. Мозговой С.И. Эффект эрадикации *Helicobacter pylori* на морфологические параметры слизистой оболочки желудка: проспективное пролонгированное исследование / С.И. Мозговой, М.А. Ливзан, Д.А. Лининг, А.В. Кононов // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: материалы шестой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием. – Красноярск, 2006. – С.114-128.
21. Лининг Д.А. Проспективная пролонгированная оценка обратного развития морфологических изменений слизистой оболочки желудка в результате эрадикации *Helicobacter pylori* / Д.А. Лининг, С.И. Мозговой, М.А. Ливзан, А.В. Кононов // Омский научный вестник. – 2006. – С.48-55.
22. Ливзан М.А. Хронический *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит в постэрадикационном периоде: биопсийная диагностика и тактика ведения больного / М.А. Ливзан, А.В. Кононов, С.И. Мозговой // Методические рекомендации для врачей и слушателей дополнительного и послеву-

зовского образования по специальностям: общая врачебная практика», «терапия», «гастроэнтерология», «патологическая анатомия». – Омск, 2006. – С. 36.

23. Ливзан М.А. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* / М.А. Ливзан, А.В. Кононов // Методические рекомендации для врачей и слушателей дополнительного и послевузовского образования по специальностям: общая врачебная практика», «терапия». – Омск, 2006. – С. 60.

Библиотека литература по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/