ЛИТЕРАТУРА

1. *Ахтямов И.Ф., Кривошапко Г.М., Кривошапко С.В.* Отдаленные результаты реабилитации больных после оперативного лечения внутрисуставных переломов области коленного сустава // Вест. травмат. и ортопед. им Н.Н. Приорова. – 2002. – № 2. – С.42-46.
2. Профилактика развития деформирующего артроза при лечении оскольчатых внутрисуставных переломов проксимального эпиметафиза большеберцовой кости: метод. рекомендации / О.В. Оганесян, Г.А. Кесян, Р.З. Уразгельдеев и др. – М., 2005. – 19 с.
3. *Филлипов О.П., Охотский В.П., Ваза А.Ю.* Артроскопия в комплексе диагностики и хирургического лечения закрытых переломов костей коленного сустава // Медиц. научн. и учебно-метод. журнал. – 2001. – № 1. – С.67-74.
4. *Buchko G.M., Johnson D.H.* Arthroscopically assisted operative management of tibial plateau fractures // Clin. Orthop Rel Res. – 1996. – Vol. 332. – P.29-36.
5. *Gill T.J., Moezzi D.M., Oates K.M., et al.* Arthroscopic reduction and internal fixation of tibial plateau fractures in skiing // Clin. Orthop. Rel. Res. – 2001. – Vol. 383. – P.243-249.
6. *Mc Clellan R.T., Comstock C.P.* Evaluation and treatment of tibial plateau fractures // Curr. Opin Orthop. – 1999. – Vol. 10. – P.10-21.
7. *Meyers M.H., McKeever F.M.* Fracture of the intercondylar eminence of the tibia // J. Bone Joint Surg Am. – 1959. – Vol. 41. – P.209-222.
8. *Schatzker J., Jupiter J.B., Levine A.M., et al.* Tibial plateau fractures. In Skeletal trauma. – Philadelphia: WB Saunders, 1992. – P.1745-1770.
9. *Schiavone P.A., Tartarone M., Del Torio M., et al.* Arthroscopic treatment of tibial plateau fractures // J Bone Joint Surg Br. – 1999. – Vol. 81. – P.155.
10. *Vangsness C.T., Ghaderi B., Hohl M., et al.* Arthroscopy of meniscal injuries with tibial plateau fractures // J. Bone Joint Surg Br. – 1994. – Vol. 76. – P.488-490.
11. *Wiss D.A., Watson J.T.* Fractures of the tibial plateau. In Rockwood and Green's fractures in adults / Ed. C.A. Rockwood, D.P. Green, R.W. Bucholz, et al. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. – P.1920-1953.

Адрес для переписки:
664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. к.м.н. Зедгенидзе Иван Владимирович – ведущий научный сотрудник, ars-nataliya@yandex.ru Тел. (3952) 29-03-57.

© ТОЛКАЧЁВ К.С., ЩЕРБАТЫХ А.В., МИХАЛЕВИЧ И.М. – 2009

МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ЭФФЕКТИВНОЙ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ HELICOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННОГО ГАСТРИТА КУЛЬТИ ЖЕЛУДКА

К.С. Толкачёв[1], А.В. Щербатых[1], И.М. Михалевич[2]

([1]Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской хирургии, зав. – д.м.н., проф. А.В. Щербатых; [2]Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф.В.В. Шпрах, кафедра прикладной математики, зав. – к.г.н. И.М. Михалевич)

Резюме. *В настоящей работе рассмотрены результаты изучения обсемененности Helicobacter pylori слизистой оболочки культи желудка. На примере математического подхода, основанного на современных статистических методах, продемонстрирован алгоритм с формированием модели прогноза эффективной эрадикационной терапии Helicobacter pylori –ассоциированного гастрита культи желудка.*
Ключевые слова: *Helicobacter pylori, гастрит культи желудка, антихеликобактерная терапия.*

APPROACH TO CHOICE OF EFFICIENT ERADICATION THERAPY OF HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED GASTRITIS OF GASTRIC STUMP

K.S. Tolkachyov, A.V. Scherbatykh, I.M. Mikhalevich

(Irkutsk State Medical University; Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies)

Summary. In the present work are considered results of the study of Helicobacter pylori mucous shell cults of stomach. On example of the mathematical approach, founded on modern statistical method is demonstrated algorithm with forming the models of the forecast efficient eradication therapy of Helicobacter pylori -associated gastritis of gastric stump.
Key words: Helicobacter pylori, gastritis of gastric stump, eradication therapy.

Известно, что у подавляющего большинства больных после резекции желудка (РЖ), сравнительно быстро развивается гастрит культи желудка (ГКЖ). Несмотря на то, что так много усилий приложено к изучению роли Helicobacter pylori (HP) в возникновении хронического антрального гастрита, в литературе мало данных, касающихся роли этого агента в возникновении ГКЖ [4] и эти данные порой очень противоречивы [2]. Указания на высокую степень обсеменения HP слизистой оболочки культи желудка (СОКЖ) после РЖ, его участие в возникновении патогистологических изменений СОКЖ у этой категории больных дают основание предполагать проведение антихеликобактерной терапии (АХТ) у больных с хроническим HP - ассоциированным ГКЖ. Однако четкого алгоритма и указаний по подходам к такому лечению в настоящее время не отработано [3]. Также в настоящее время не существует модели прогноза по подбору адекватной АХТ с учетом прогностических признаков на основании статистических методов. Использование такого подхода к АХТ при верификации HP - ассоциированного ГКЖ, позволит быстро возвращать больных к привычной трудовой деятельности и быть источником профилактики неопластических изменений СОКЖ. В соответствии с этим становится актуальной идентификация больных, перенесших РЖ, и тех, кто нуждается в динамическом наблюдении с целью раннего выявления этих изменений в СОКЖ, с последующей адекватной эрадикационной терапией.

Материалы и методы

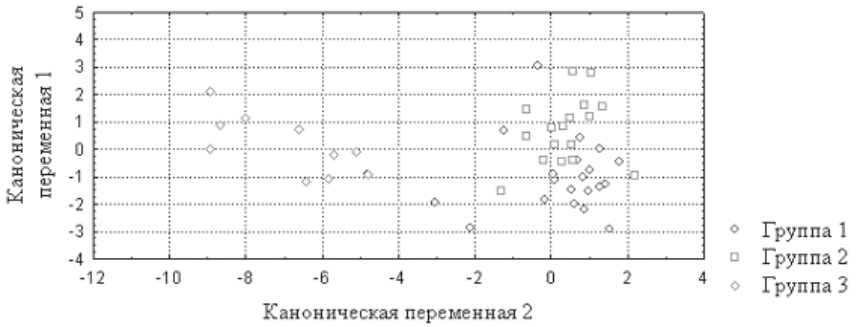
На базе хирургического отделения клиник ГОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России обследованы 79 больных, перенесших РЖ по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Среди обследованных было 53 (67,1±5,3%) мужчин и 26 (32,9±5,3%) женщин, (p_U<0,05). Средний возраст больных составил 47,4±1,7 лет, (p_U<0,05). Основным видом оперативного вмешательства была резекция по Бильрот-2 у 52

(65,8±5,3%) больных в различных модификациях. Всем больных проводили фиброгастроскопию (ФГС), выполняли биопсию вне зоны анастомоза и получали гастробиоптаты, которые использовали для определения HP инфицирования и изучения цитологической и гистоморфологической картины СОКЖ. При оценке морфологического состояния СОКЖ использовалась Сиднейская система (1996) хронического гастрита для определения активности воспалительного процесса, наличия дисрегенераторных и диспластических процессов по степени выраженности и полуколичественно (M.F. Dixon и соавт., 1997). В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа «Иммунокомб Helicobacter pylori» титр анти-HP-IgG. Рентгенологический метод позволил оценить функциональное и анатомическое состояние культи желудка. АХТ у 44 (55,7±7,6%) HP позитивных больных. В 22 (50%) случаях планировалось назначение больным стандартной схемы лечения перорально: омепразол 2 раза в день по 20 мг. + кларитромицин 1000 мг. + амоксициллин 500 мг. 22 (50%) больным другой группы эрадикацию по предложенной методике (ЭППМ)-(положительное решение о выдаче патента по изобретению, заявка №017124-«Способ лечения хронического Helicobacter pylori -ассоциированного гастрита культи желудка»). Основанием для применения схем эрадикации послужили международные (Маастрихт-2, 2000, Маастрихт-3, 2005) и национальные рекомендации (Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori, 2006).

Математическая обработка полученных данных и разработка модели прогноза осуществлялась на основании дискриминантного анализа [1,2], с использованием наиболее информативных признаков, для которых уровень значимости по Манну-Уитни (p_U<0,05) и мощность дискриминации исследуемого признака была близка к 1.

Результаты и обсуждение

Частота верификации HP в СОКЖ после РЖ по Бильрот-1 составляет 61,4±7,3%, а после РЖ по методике Бильрот-2 у 38,6±7,3% обследуемых больных. Для определения тактики проведения АХТ была создана математическая модель, основанная на современных статистических методах анализа. При группировании обследуемых лиц (объектов) использована мера сходства метод k-средних. Произведено условное разбиение всех признаков (клинических, цитологических, гистологических, морфологических, рентгенологических, серологических) на кластеры (группы): 1, 2, 3. Независимые переменные (исследуемые признаки) были представлены точками в многомерном пространстве (каждое наблюдение изображалось точкой). В этом пространстве построена точка центра. Эта «средняя точка» в многомерном пространстве называется центроидом, т.е. центром тяжести. При определении расстояния от объекта до совокупности объектов, было учтено, что каждый класс имеет свой центр тяжести. Расстояние между объектами и классом и было расстоянием между объектом и центром тяжести класса и определялось как граф близости (удаленности) в m-мерном пространстве по расстоянию D^2 Махалонобиса. Объект относится к тому классу, расстояние до которого минимально. Отнесение объекта к определенной группе выполняется на основании максимального значения линейной дискриминантной функции (ЛДФ). При проверке ЛДФ было установлено, что правомерность разделения больных на три группы составляет 89,26% (p_U<0,05). Больные 1, 2, 3 групп не получали ни одной из методик АХТ.



Примечание к рис. 1 и 2: *(p_U<0,05).

Рис. 1. Положения центроидов при формировании групп 1, 2, 3 в координатах ЛДФ.

Граф близости (удаленности) у больных группы 1, 2, 3 в m-мерном пространстве имел следующие значения, представленные на рисунке 1. Это подчеркивает удаленность координат центров проекций сравниваемых групп, подтверждая тем самым высокую значимость различий между исследуемыми группами. С целью подбора АХТ HP-ассоциированного ГКЖ (стандартной или ЭППМ) принято решение к группам 1, 2, 3 добавить группы 4, 5. Группа 4 – это стандартная эрадикационная терапия (СЭТ), группа 5 – это ЭППМ. Произведена проверка ЛДФ правильности деления больных на группы, вероятность отнесения индивида к той или иной группе составляет 68,35% (p_U<0,05). Удаленность групп 4 и 5 относительно полученных групп 1, 2, 3, представлена на рисунке 2.

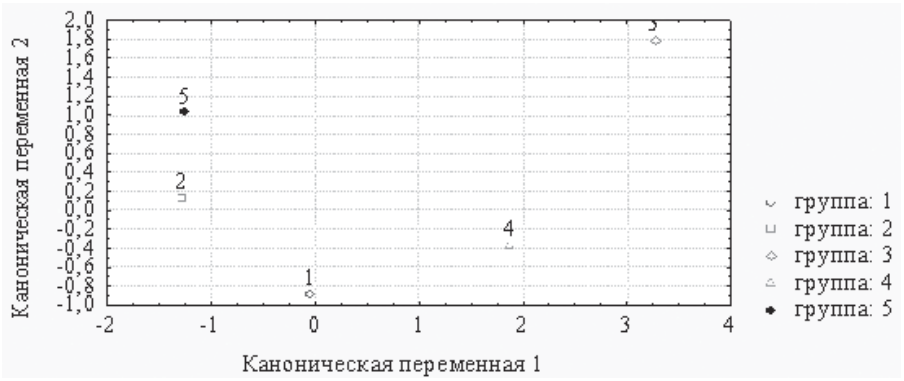


Рис. 2. Положения центроидов при формировании групп 1, 2, 3, 4, 5 в координатах ЛДФ.

После этого произведены вычисления центров тяжести вновь полученных кластеров. При этом вычисление центров тяжести и перемещение точек производилось до тех пор, пока не была найдена стабильная конфигурация. Граф близости (удаленности) у больных групп 1, 2, 3, 4, 5 в m-мерном пространстве по расстоянию D^2 Махалонобиса составил: ближе всех к группе 5 (ЭППМ) находится группа 2 (4,11 условных единицы (у.е)), а к 4 группе группа 1 (4,47 у.е). Наибольшее удаление от группы 5 (ЭППМ) – группа 3 (24,48 у.е), а от группы 4 – группа 5 (12,56 у.е.). Группа 3 удалена от группы 1 на 19,33 у.е, от группы 2 на 24,27 у.е, а группа 5 от группы 2 на 4,11 у.е. D^2 Махалонобиса, составляющий 24,48 у.е., подчеркивает удаленность координат цент-

ров проекций сравниваемых групп, подтверждая тем самым высокую достоверность различий между выделенными группами больных РЖ. Предпочтительность использования ЭППМ для эффективной эрадикационной терапии становится очевидной. Для проведения эрадикационной терапии у больных группы 1 необходимо применить СЭТ, а в группе 2 – ЭППМ. Для построения модели прогноза принимаются во внимание наиболее информативные признаки, для которых уровень значимости по F-критерию ($p<0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Коэффициенты ЛДФ в группах 1, 2, 3

Диагностический признак	Группы больных			λ Уилкса
	1*	2**	3***	
Состояние тонуса культи желудка рентгенологически (X_1)	1,82349	0,05020	-4,5527	0,100076
Определение степени обсемененности СОКЖ НР бактериями цитологически (X_2)	-2,67195	0,71171	4,5781	0,08871456
Отек СОКЖ эндоскопически (X_3)	0,83100	-1,00548	-0,1912	0,08661786
Очаговая гиперемия СОКЖ (X_4)	-0,39948	0,72450	0,9052	0,08077754
Атрофия СОКЖ визуально (X_5)	0,00233	-1,55674	2,0883	0,081841
Распространенная гиперемия визуально (X_6)	-0,08174	-0,03431	1,3610	0,07370091
Активность воспалительного процесса СОКЖ морфологически (X_7)	0,37782	1,39172	-1,6198	0,07441341
Атрофия СОКЖ морфологически (X_8)	-0,65025	-0,76641	1,3768	0,07355402
Дисплазия СОКЖ морфологически (X_9)	-0,78422	-0,11177	2,1760	0,0772383
Определение титра анти-НР IgG в сыворотке крови в Ед/мл (X_{10})	-0,87903	-3,82188	11,1940	0,1166851
Постоянная	-1,99801	-2,67768	-20,8595	

Примечание: 1* - 2** 3*** ($p_U<0,05$).

На основании значений переменных строится модель прогноза (уравнение), имеющее вид:

- для группы признаков 1

F_1=-1,99801+1,82349*X_1-2,67195*X_2+0,8310*X_3-0,39948*X_4+0,00233*X_5-0,08174*X_6+0,37782*X_7 -0,65025*X_8-0,78422*X_9-0,87903*X_{10}

- для группы признаков 2

F_2=-2,67768+0,05020*X_1+0,71171*X_2-1,00548*X_3+0,72450*X_4-1,55674*X_5-0,03431*X_6+1,39172*X_7-0,76641*X_8-0,11177*X_9-3,82188*X_{10}

- для группы признаков 3

F_3=-20,8595-4,5527*X_1+4,5781*X_2-0,1912*X_3+0,9052*X_4+2,0883*X_5+1,3610*X_6-1,6198*X_7+1,3768*X_8+2,1760*X_9+11,1940*X_{10}

соответственно, где X_{1-10} – числовые значения переменных для диагностических признаков в ходе проведения исследования. Прогностическое значение принимается по функции с наибольшим значением. Если $F_1>F_2>F_3$, то обследуемому больному необходимо применение СЭТ. При $F_2>F_3>F_1$ больному, перенесшему РЖ, необходимо выполнение ЭППМ.

Клинический пример: Больной К. 1967 г.р. Поступил в клинику с жалобами на общую слабость, чувство тяжести в эпигастрии после приема пищи, проходящую через 20 минут после приема пищи, отрыжку воздухом. В 1977 году перенес ушивание перфоративной язвы желудка, в 1998 году резекция желудка по Бильрот-2 по поводу каллезной язвы ДПК с пенетрацией в головку поджелудочной железы. ФГС при поступлении: СОКЖ умеренно гиперемирована, отечна, умеренно выраженные явления атрофии, анастомоз хорошо проходим, отводящая кишка без особенностей, просвет округлый. Заключение: ГКЖ. Цитологически определена низкая степень инфицирования СОКЖ НР бактериями. Рентгенологически: гипотония стенки культи желудка. Морфологически: минимальная активность воспалительного процесса с явлениями атрофии и дисплазии первой степени. Серологически: титр анти-HP-IgG 20-60 Ед/мл. Диагноз: болезнь оперированного желудка. НР-ассоциированный ГКЖ. Произведена стандартизация исследуемых диагностических признаков. Прогностические коэффициенты определены на уровне F_1=-9,67768, F_2=-5,99, F_3=23. $F_1>F_2>F_3$, следовательно, для эффективной эрадикационной терапии НР-ассоциированого ГКЖ с учетом данных клинико-диагностических показателей, полученных в ходе проведения обследования, будет рекомендовано применение СЭТ.

Таким образом, всем больным после РЖ независимо от сроков, прошедших после операции и причины резекции, следует проводить эндоскопическое, цитологическое, гистологическое, рентгенологическое исследования, определение титра анти-HP-IgG, верификацию наличия и степени НР-инфицирования СОКЖ, с уточнением морфологических особенностей хронического ГКЖ (активность процесса, выраженность атрофических, дисрегенераторных и диспластических изменений). При наличии НР в СОКЖ, показано АГТ. АХТ возможна в двух вариантах: в виде СЭТ или в виде ЭППМ. Доказанным способом подбора эффективной эрадикационной терапии является алгоритм с формированием модели прогноза, основанной на современных статистических методах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алфёрова М.А., Михалевич И.М., Рожкова Н.Ю.* Основы прикладной статистики (использование Excel в медицинских исследованиях): Учебное пособие. – Вып. 2. – Иркутск: Иркутский ГИУВ, 2003. – 101 с.
2. *Алфёрова М.А., Михалевич И.М., Рожкова Н.Ю.* Примеры практической работы с Excel: Учебно-методическое пособие. – Вып. 2. – Иркутск: ИГИУВ, 2005. – 41 с.
3. *Аруин Л.И.* Helicobacter pylori: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 1. – С.36-41.
4. *Григорьев П.Я., Агафонова Н.Я.* Новые данные по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с пилорическим геликобактериозом // Российский гастроэнтеролог. журнал. – 1997. – № 4. – С.60-64.
5. *Харнас С.С., Самохвалов Р.Н.* Влияние хеликобактериоза на результаты хирургического лечения язвенной болезни // Хирургия. – 2000. – № 6. – С.56-62.

Адрес для переписки:
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра факультетской хирургии.
Толкачёв Константин Сергеевич - ассистент.

© КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С., БАРДЫМОВА Т.П., ВЕРЛАН Н.В., СЕРГЕЕВА Е.С., СЕРГЕЕВАМ.П. – 2009

ГЛУТАТИОНОВАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Л.С. Колесниченко[1], Т.П. Бардымова[2], Н.В. Верлан[2], Е.С. Сергеева[2], М.П. Сергеева[2]

([1]Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей биоорганической и бионеорганической химии, зав. – д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко; [2]Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. Т.П. Бардымова, кафедра клинической фармакологии, зав. – доц. Н.В. Верлан)

Резюме. *Установлено, что у больных сахарным диабетом 1 типа наблюдаются изменения состояния системы глутатиона в крови, а именно: одновременное снижение содержания GSH и активности ГПО в плазме и эритроцитах крови на фоне существенного повышения активности ГР в эритроцитах, что свидетельствует о дисбалансе глутатионовой антипероксидной системы.*
Ключевые слова: *больные сахарным диабетом 1 типа, восстановленный глутатион, глутатионзависимые ферменты.*

GLUTATHIONE ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

L.S. Kolesnichenko, T.P. Bardymova, N.V. Verlan, E.S. Sergeeva, M.P. Sergeeva
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies)

Summary. It was established, that patients with diabetes mellitus of type 1 have changes of a glutathione state condition during symbatic reduction of the concentration of GSH and enzyme activity (glutathione peroxidase) in plasma and red blood cells on the background of essential enhancement of activity of glutathione reductase in the red blood cells, that shows the disbalance of glutathione antiperoxidant system has been revealed.
Key words: patients with diabetes mellitus of type 1, reduced glutathione, glutathione enzymes.

В настоящее время сахарный диабет (СД) продолжает оставаться одной из наиболее важных проблем мировой медицины и здравоохранения [6,9]. Наиболее тяжелой формой диабета является СД 1 типа, хотя доля заболевших им не превышает 10-15% от общего числа больных СД. Это связано с высокой заболеваемостью СД 1 типа в детском и юношеском возрасте, тяжестью течения, большим процентом инвалидизации и смертности [5,6,9].

Патогенез СД 1 типа – сложный многоэтапный процесс, на сегодняшний день его считают классическим аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежат генетические факторы и факторы внешней среды. К одним из важнейших патогенетических звеньев развития СД и его осложнений относят длительную хроническую гипергликемию, которая является пусковым моментом в инициации окислительного стресса (ОС) [3]. При данном состоянии нарушается баланс между интенсивностью свободнорадикального окисления и активностью антиоксидантной системы организма, токсическое действие активных форм кислорода (АФК) способствует деструкции и гибели b-клеток поджелудочной железы [2].

Защиту тканей от действия АФК осуществляют внутриклеточные ферментные системы и в первую очередь система глутатиона в виде восстановленного глутатиона и ферментов его метаболизма – главных антиоксидантов в эритроцитах и плазме [7,8,11].

В связи с этим, целью нашей работы явилось изучение состояния системы глутатиона в плазме и эритроцитах крови у больных СД 1 типа.

Материалы и методы

В состав исследуемой группы вошло 14 больных, страдающих СД 1 типа: 5 (35,7%) мужчин и 9 (64,3%) женщин, средний возраст – 37,9±3,1 года, длительность заболевания – 12,5±2,3 лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых человек, не имеющих родственников, больных СД 1 типа, сопоставимых по полу, средний возраст 36,1±2,2 лет.

Диагноз сахарного диабета у всех больных подтвержден клинико-лабораторными исследованиями, использованы диагностические критерии СД и других нарушений углеводного обмена [1].

В ходе эксперимента проводили определение в плазме и эритроцитах концентрации восстановленного глутатиона (GSH) и активности трех главных ферментов его метаболизма: глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО). В работе использованы стандартные спектрофотометрические методы [4]. Концентрацию GSH выражали в мкмоль/л в плазме и в ммоль/л в эритроцитах, активность ферментов – в нмоль/мин на 1 мг белка.

Сравнение результатов проводили по формулам математической статистики. В описании представлены средние значения результатов исследования в группах (M) и значения стандартной ошибки (m). Для установления значимого различия использовался критерий Крамера-Уэлча, различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных позволил установить, что у больных СД 1 типа наблюдаются изменения в системе глутатиона. Так, у больных СД 1 типа зарегистрировано синхронное снижение концентрации GSH как в плазме (14,2±1,9 мкмоль/л, контроль 19,1±1,2 мкмоль/л, $p<0,05$), так и в эритроцитах (1,3±0,1 мкмоль/л, контроль 1,8±0,4 мкмоль/л, $p<0,01$) относительно контрольной группы, причем уровень снижения находился в одних пределах. Понижение уровня GSH в плазме произошло на 25,5%, а в эритроцитах – на 28% (рис. 1). Эти результаты соответствуют данным литературы: в ранее проведенных исследованиях было также отмечено снижение уровня GSH в эритроцитах крови у больных СД 1 типа [11,12,13,14].

Поскольку основной антиоксидантный эффект глутатион оказывает именно в восстановленной форме (за