

номодулина с соединениями фитина приводит к повышению антиоксидантной активности как одного из основных механизмов гепатопротекторного действия при тетрагидрометановой гепатотоксемии.

Видимо, выраженное антиоксидантное действие комбинации препаратов может быть обусловлено не только усилением активности ферментов каталазы и супероксиддисмутазы, но и свойством повышать детоксицирующую функцию печени, иммунную систему, оказывать антигипоксическое и антиоксидантное действие. Известно, что иммуномодулин стимулирует иммунную систему, повышает активность ферментов монооксигеназной системы печени и регенеративный потенциал гепатоцитов [1], тогда как, фитин устраняет гипоксию и стимулирует детоксицирующую функцию печени [6], а аскорбиновая кислота и биометалл кобальт обладают антиоксидантным эффектом. Кроме этого,

аскорбиновая кислота как донор электронов может отдавать электроны свободным радикалам и снижать их реактивность [9].

Полученные результаты при исследовании отдельных препаратов дают основание к рекомендации их клинического применения при токсических гепатитах. Вместе с этим показано, что комбинированное применение при токсическом гепатите иммуномодулина с фитином-С и фитата кобальтом приводит к синергизму антиоксидантного эффекта.

Таким образом, иммуномодулин, фитин-С, фитата кобальт, также как и силибор, оказывают выраженное однонаправленное антиоксидантное действие. Применение иммуномодулина в комбинации с соединениями фитина приводит к потенцированию антиоксидантного действия и по данному показателю они превосходят применяемый гепатопротектор силибор.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гариб Ф.Ю., Гариб В.Ф.* Иммуномодулин. – Ташкент: Мед. лит. им. Абу Али ибн Сино, 2000. – 240 с.

2. *Гуревич В.С., Конторщикова К.Н., Шатилина Л.В.* Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы // *Лабор. дело.* – 1990. – № 4. – С.44-47.

3. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова Н.Г., Токарев В.Е.* Метод определения активности каталазы // *Лабор. дело.* – 1988. – № 1 – С.16-18.

4. *Кричевская А.А., Лукаш А.Н., Кесельман Н.А.* Изменение перекисного окисления и содержания фосфолипидов в мозге при гипероксии и защитное действие мочевины // *Украинский биохим. журнал.* – 1976. – № 2. – С.190-194.

5. *Левшин Б.И.* К экспериментальной фармакотерапии токсического гепатита // *Патол. физиология и экспериментальная терапия.* – 1972. – № 2. – С.66-72.

6. *Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В.* Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* – 2008. – Т. 76. № 1. – С.5-8.

7. *Рахматуллаев Ф.Х., Хакимов З.З.* Эффективность фитина в коррекции нарушений детоксицирующей функции печени крыс при синдроме длительного сдавливания в препубертатном периоде // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2001. – № 1. – С.71-73.

8. *Стрелков Р.Б.* Статистические таблицы для ускоренной количественной оценки фармакологического эффекта // *Фармакология и токсикология.* – 1986. – № 4. – С.100-104.

9. *Токаев Э.С., Блохина Н.П., Некрасов Е.А.* Биологически активные вещества, улучшающие функциональное состояние печени // *Вопросы питания.* – 2007. – № 4. – С.4-8.

10. *Шилина Н.К., Чернавина Г.В., Маслова Л.А.* Количественное определение продуктов перекисного окисления липидов сыворотки крови практически здоровых лиц методом спектроскопии // *Лабораторное дело.* – 1978. – № 3. – С.140-142.

11. *Шепелев А.П., Корниенко Н.В., Шестопалов А.В., Антипов А.Ю.* Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней // *Вопросы медицинской химии.* – 2000. – № 2. – С.110-116.

12. *The world health report: 2004: changing history.* – Geneva: World Health Organization, 2004. – 170 p.

Адрес для переписки: Республика Узбекистан, г.Ташкент, 100002, ул. Усманходжаева пр. К. Умарова д. 16; Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств МЗ РУз. Набиев Абдували Набиевич
Тел.(998712) 49 47 93, 244 48 23, E-mail: farmako_toxik@mail.ru, факс: (99871) 244 48 23.

Лаборатория Фармакологии и токсикологии, старший научный сотрудник, к.м.н. Набиев Абдували Набиевич, Ташкент, 100140, ул. Дж.Абидовой, 223.Ташкентский педиатрический институт, Fax.8 (371) 262 33 14. E-mail:tpmi@uzsci.net; кафедра фармакологии, зав. – д.м.н., проф., Абдусаматов Абдулазиз Абдусаматович, ассистент – Мирзаахмедова Камола Тохировна.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ТОЛКАЧЕВ К.С., ЩЕРБАТЫХ А.В. – 2009

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО СПОСОБА ТЕРАПИИ HELICOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННОГО ГАСТРИТА КУЛЬТИ ЖЕЛУДКА

К.С. Толкачев¹, А.В. Щербатых¹

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской хирургии, зав.-д.м.н., проф. А.В. Щербатых)

Резюме. На примере нового способа лечения представлены результаты терапии НР-ассоциированного ГКЖ. При использовании новой методики определена выраженная тенденция к значимой разнице в частоте колонизации НР бактериями СОКЖ, выраженному эффекту в купировании клинических и патоморфологических изменений СОКЖ, происходящих под влиянием НР инфекта, в отличие от показателей, полученных при проведении

стандартной эрадикационной терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori* (НР), гастрит культи желудка (ГКЖ), антихеликобактерная терапия (АХТ).

THE ESTIMATION OF EFFICIENCY OF THE NEW WAY OF THERAPY OF HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED GASTRITIS OF GASTRIC STUMP

K.S. Tolkachyov¹, A.V. Scherbatykh¹
(¹Irkutsk State Medical University)

Summary. On the example of the new way of the treatment the results of therapy of *Helicobacter pylori*-associated gastritis of gastric stump are considered. When use the new methods is determined expressed trend to more significant difference in frequency of the colonizations with *Helicobacter pylori* bacteria SOGCB, more expressing effect in reduction morphological of the change SOGCB, occurring under influence of *Helicobacter pylori*, unlike the indices, obtained when undertaking standard eradication therapy.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastritis of gastric stump, eradication therapy.

Известно, что у подавляющего большинства больных после резекции желудка (РЖ), сравнительно быстро развивается ГКЖ. Главный принцип терапии ГКЖ, ассоциированного с НР, как и других хеликобактер-ассоциированных заболеваний, – принцип эрадикации [4]. Эрадикация подразумевает полное уничтожение бактерий НР в СОКЖ и способствует долгосрочной ремиссии ГКЖ. Безусловно, эрадикационная терапия у лиц с НР-позитивным статусом, перенесших РЖ с признаками атрофических и дисрегенераторных изменений СОКЖ, – это возможность предотвращения дальнейшего прогрессирования этих процессов [6]. Существует ряд рекомендаций, согласно которым АХТ должна быть эффективной, хорошо переноситься, схема лечения должна быть простой в использовании и экономически оправданной [5]. Согласно этим рекомендациям на Маастрихтском консенсусе-2,3 определены показания к эрадикационной терапии:

- 1.язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- 2.хронический антральный гастрит;
- 3.MALT-ома;
- 4.атрофический гастрит;
- 5.состояние после РЖ по поводу рака желудка;
- 6.эрадикация НР показана лицам, являющимся ближайшими родственниками больных раком желудка;
- 7.эрадикация НР может быть проведена по желанию больного и при отсутствии клиники заболевания;
- 8.атрофический гастрит. Эрадикация НР индекса останавливает распространение атрофического гастрита и может приводить к регрессии атрофии, но эффект в отношении кишечной метаплазии не установлен.

Вместе с тем, в данных рекомендациях нет указаний на проведение НР эрадикации у больных, имеющих НР-позитивный ГКЖ. 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 АХТ.

Материалы и методы

На базе хирургического отделения клиник ГОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития РФ обследованы 79 больных, перенесших РЖ по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Среди обследованных было 53 (67,1±5,3%) мужчин и 26 (32,9±5,3%) женщин. Средний возраст больных составил 47,4±1,7 лет. Основным видом оперативного вмешательства была резекция по Бильрот-2 у 52 (65,8±5,3%) больных, в различных модификациях. В основную группу (ОГР) вошли 56 (70,9±5,1%) больных. При комплексном обследовании у больных этой группы выявлены различные постгастрорезекционные синдромы. Доминирующим поражением культи желудка у больных ОГР явился ГКЖ в 46 (82,1±5,1%) наблюдениях. В группу клинического сравнения (ГКС) включено 23 (29,1±5,1%) больных,

перенесших РЖ, не имеющих ПГРС и не предъявляющих жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта на момент осмотра. Всем больным в динамике проводили фиброгастроскопию (ФГС), выполняли биопсию вне зоны анастомоза и получали гастробиоптаты, которые использовали для определения НР инфицирования и изучения цитологической и гистоморфологической картины СОКЖ. При оценке морфологического состояния СОКЖ использовалась Сиднейская система (1996) для определения активности воспалительного процесса, наличия дисрегенераторных и диспластических процессов и осуществления полуколичественной оценки степени обсемененности НР (Dixon M.F., et.al., 1997). В сыворотке крови методом твердофазного ИФА «Иммунокомб *Helicobacter pylori*» титр анти-НР-IgG. На основании этой методики все больные были разделены на НР-позитивных 44 (55,7±7,6%) и НР-негативных 35 (44,3±5,6%). У 35 (100%) больных ГКС верифицирован НР-негативный статус. Рентгенологический метод позволил оценить функциональное и анатомическое состояние культи желудка.

АХТ проведена у всех 44 (55,7±7,6%) больных, перенесших РЖ и имеющих НР-позитивный статус. Из них 22 (50%) больным проведена стандартная схема лечения перорально: омепразол 2 раза в день по 20 мг + кларитромицин 1000 мг + амоксициллин 500 мг, 22 (50%) другим пациентам – эрадикация по предложенной методике (патент на изобретение №017124-«Способ лечения хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита культи желудка»). Больным ГКС не проводилась эрадикация ни по одной из методик. Основанием для применения схем эрадикации у НР-позитивных больных 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 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

В ходе проведения исследования установлено, что на фоне применения предложенной методики произошло выраженное изменение клинической симптоматики НР-позитивного ГКЖ, проявляющееся в виде купирования явлений болевого синдрома в эпигастральной области после еды, рвоты непроизвольного характера, изжоги, тошноты, тяжести в подложечной области, явлений метеоризма, слабости и утомляемости, в отличие от применения стандартной схемы лечения ($p_U < 0,05$). При использовании предложенной методики наблюдалось выраженное снижение степени колонизации,

характеризующейся разной степенью обсемененности СОКЖ НР бактериями ($p_U < 0,05$), в то время как при стандартной схеме эрадикации не наблюдалось столь значимого эффекта в виде изменения степени колонизации ($p_U > 0,05$).

и (рис. 2) не пересекаются. Такой показатель свидетельствует о том, что результаты лечения больных (рис. 2) значительно отличаются и являются лучше результатов лечения больных группы (рис. 1). Точность диагностики в исходе между предложенной методикой и стан-

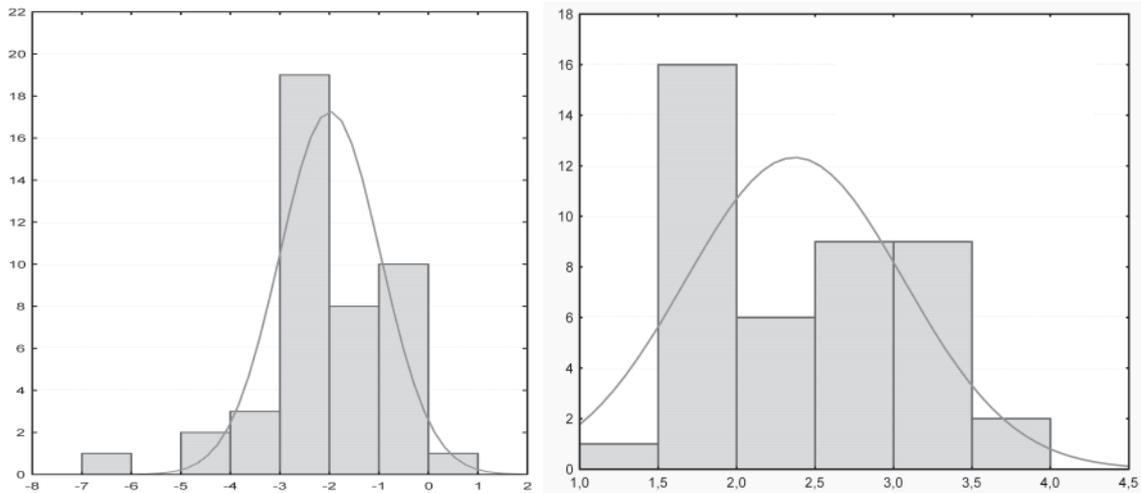


Рис. 1-2. Гистограммы распределения средних значений канонических переменных: рис. 1 – стандартная схема лечения; рис. 2 – эрадикация по предложенной методике.

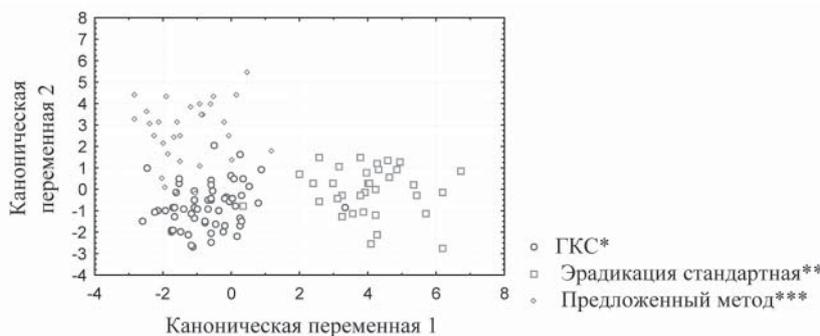
По мнению Аруина Л.И. (2001), существуют показатели, при проведении медикаментозной терапии которых не наблюдается динамики в их обратном развитии или она незначительна. К таким показателям при проведении гистоморфологического исследования в нашей работе отнесена атрофия СОКЖ и диспластические процессы СОКЖ разной степени выраженности как при применении предложенной методики, так и стандартной схемы лечения ($p_U > 0,05$). Определены показатели, которые имеют обратное развитие или могут быть полностью нейтрализованы при проведении предложенной методики, в отличие от стандартной схемы. К таким показателям в нашей работе отнесена активность воспалительного процесса СОКЖ, фовеолярная гиперплазия и метаплазия полного типа ($p_U < 0,05$). Меньшее число признаков, макроскопически отражающих эндоскопическое состояние СОКЖ (гиперемия разной степени выраженности), наблюдалось после предложенной методики, в отличие от группы больных при проведении у них стандартной схемы лечения ($p_U < 0,05$). Для сравнения эффекта при проведении терапии с использованием эрадикации по предложенной методике и стандартной схемы лечения сформированы гистограммы распределения средних значений канонических переменных, представленные на (рис. 1, 2).

С целью совпадения значений по горизонтали произведено сопоставление кривых гистограмм (рис. 1, 2), при этом установлено, что прямая гистограммы (рис. 1)

дартной схемой лечения имела значимость 95,13%. Граф близости (удалённости), у больных с разной методикой лечения в m -мерном пространстве по расстоянию D^2 Махаланобиса составил между ГКС и стандартной схемой – (10,38 у.е.), между стандартной схемой и предложенной методикой – (28,61 у.е.) (рис. 3). Эти показатели позволяют с большой вероятностью судить о том, что эффект проводимой терапии относительно ГКС лучше, при этом стандартная и предложенная методика находятся друг от друга на значительном расстоянии, то есть резко отличаются ($p_U < 0,05$).

Эффективность предложенной терапии продемонстрирована на следующем клиническом примере.

Больной К., 1969 г.р. Поступил в клинику с жалобами на общую слабость, болевой синдром в эпигастрии после еды, чувство тяжести в эпигастрии вне зависимости от приёма пищи, отрыжку воздухом. В 1994 году перенёс РЖ по Бильрот-2 по поводу хронической язвы ДПК. Определение титра анти-НР-IgG: > 120 Ед/мл. Протокол ФГС при поступлении: пищевод свободно проходим, слизистая бледно розовая. Кардия смыкается, перистальтирует. Культи желудка хорошо расправляется воздухом, размер соответствует объёму оперативного вмешательства, содержимое умеренное, слизь. СОКЖ с явлениями распространённой гиперемии, с явлениями отёка, с участками мелкоочаговой атрофии, анастомоз хорошо проходим, расправляется воздухом, отводящая кишка без особенностей, просвет округлый. Заключение: Распространённый поверхностный ГЖК с умеренными проявлениями с явлениями атрофии во всех отделах. Цитологически: эпителий без атипичии, элементы воспаления в большом количестве (лимфоциты, сегментоядерные, нейтрофильные лейкоциты). Гисто-морфологически: истончение собственной пластинки, фиброз стромы, в строме большое количество лимфоцитов, плазмозитов диффузно и группами. На отдельных участках в воспалительном инфильтрате значительно преобладают сегментоядерные гранулоциты, расположенные преимущественно перигландулярно и среди железистого



Примечание: ГКС* - эрадикация стандартная ОГР* ($p_U < 0,05$); ГКС* - предложенный метод ОГР*** ($p_U < 0,05$); эрадикация стандартная ОГР** - предложенная схема ОГР*** ($p_U < 0,05$).

Рис. 3. Распределение графа близости (удалённости) у больных, принимавших предложенную методику, стандартная схема и ГКС.

эпителия, небольшое их количество в просвете желёз. Заключение: выраженный глубокий хронический высоко активный гастрит с фовеолярной гиперплазией, с явлениями атрофии минимальной степени выраженности. Высокая степень колонизации НР. Протокол рентгенологического исследования: желудок оперирован по Бильрот-2, натощак пуст. Культя желудка обычной формы и размеров (до 1/3 желудка), на фоне газового пузыря дополнительно определяется под газовым пузырьём, кототорый приобретает более широкое основание, приближаясь к форме сегмента с короткой высотой. Приводящая петля без особенностей. Заключение: состояние после оперативного вмешательства по Бильрот-2. Признаки умеренно выраженного хронического ГЖ. Признаки гипертонической культы желудка. Заключение: состояние после оперативного вмешательства по Бильрот-2. признаки хронического ГЖ. Клинический диагноз: ПГРС. НР-ассоциированный ГЖЖ.

Контрольное исследование на четвёртой неделе. На момент осмотра активных жалоб не предъявляет. Определение титра анти-НР-IgG: <20 Ед/мл. Протокол ФГС: пищевод свободно проходим, слизистая бледно розовая. Желудок хорошо расправляется воздухом, размер соответствует объёму оперативного вмешательства, содержимое умеренное, слизь. СОКЖ с явлениями минимальной гиперемии, с минимально выраженными явлениями отёчности, минимально выраженные явления атрофии, анастомоз хорошо проходим, расправляется воздухом, отводящая кишка без особенностей, просвет округлый. Заключение: поверхностный ГЖЖ с минимальными проявлениями, с явлениями атрофии. Цитологически: эпителий без атипичии, элементы воспаления в незначительном количестве (лимфоциты, сегментоядерные, нейтрофильные лейкоциты). Гистоморфологически: фиброз стромы, умеренно выраженные явления отёка, диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией стромы, местами встречаются мелкие лейкоцитарные агрегаты. Заключение: умеренно выраженный хронический малоактивный гастрит, с явлениями атрофии минимальной степени выраженности. НР не обнаружен. Протокол рентгенологического исследования: желудок оперирован по Бильрот-2, натощак пуст. Культя желудка обычной формы и размеров (до 1/3 желудка), на фоне газового пузыря дополнительно определяется. Контуры культы желудка в субкардиальном отделе чёткие, ровные, грубые извитые утолщенные складки, гастроэнтероанастомоз не сужен. Газовый пузырь имеет умеренно широкое основание. Приводящая петля без особенностей. Заключение: состояние после

оперативного вмешательства по Бильрот-2. Признаки хронического ГЖЖ. Признаки нормотоничной культы желудка. Клинический диагноз: ПГРС. ГЖЖ.

Контроль на двенадцатой неделе исследования. На момент осмотра активных жалоб не предъявляет. Определение титра анти-НР-IgG: <20 Ед/мл. Протокол ФГС: пищевод свободно проходим, слизистая бледно розовая. Желудок хорошо расправляется воздухом, размер соответствует объёму оперативного вмешательства, содержимое умеренное, слизь. СОКЖ с явлениями минимальной гиперемии, с минимально выраженными явлениями отёчности, анастомоз хорошо проходим, расправляется воздухом, отводящая кишка без особенностей, просвет округлый. Заключение: поверхностный ГЖЖ с минимальными проявлениями. Цитологически: покровно-ямочный эпителий без атипичии. Гистоморфологически: эпителий без атипичии, в строме незначительно выраженные явления отёка, неравномерно выраженное полнокровие, небольшая диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Заключение: слабо выраженный поверхностный неактивный хронический ГЖЖ. НР не обнаружен. Протокол рентгенологического исследования: желудок оперирован по Бильрот-2, натощак пуст. Культя желудка обычной формы и размеров (до 1/3 желудка), на фоне газового пузыря дополнительных теней не определяется. Контуры КЖ в субкардиальном отделе чёткие, ровные, грубые извитые утолщенные складки в незначительном количестве, гастроэнтероанастомоз не сужен. Приводящая петля без особенностей. Заключение: состояние после оперативного вмешательства по Бильрот-2. Признаки незначительно выраженного хронического ГЖЖ. Признаки нормотоничной культы желудка. Цитологически: покровно-ямочный эпителий без атипичии, в строме незначительно выраженные явления отёка, неравномерно выраженное полнокровие, небольшая диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Заключение: слабо выраженный поверхностный неактивный хронический ГЖЖ. НР не обнаружен. Клинический диагноз: ПГРС. ГЖЖ.

Данный клинический пример доказывает эффективность предложенного способа, заключающегося в купировании клинических, эндоскопических изменений, динамики снижения титра анти-НР-IgG, патоморфологических изменений СОКЖ, возникших под влиянием НР. Больному рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение в условиях хирургического стационара с периодичностью 1 раз в три года.

Таким образом, всем больным после РЖ независимо от сроков, прошедших после операции и причины резекции, имеющим НР-позитивный статус, показана АХТ. В качестве одного из вариантов АХТ мы рекомендуем использовать предложенный нами способ лечения как более эффективный способ терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алфёрова М.А., Михалевич И.М., Рожкова Н.Ю. Основы прикладной статистики (использование Excel в медицинских исследованиях): Учебное пособие. Вып. 2. – Иркутск: ИГИУВ, 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 (издание 5, стереотипное).
3. Аруин Л.И. Helicobacter pylori: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 1. – С.36-41.

4. Исаков В.А., Иванников И.О. Фармакоэкономика при заболеваниях, связанных с инфицированием Helicobacter pylori // Тер. арх. – 2000. – № 2. – С.61-63.

5. Кольцов П.А., Задионченко В.С. Фармакотерапия хронических заболеваний органов пищеварения // Практическое руководство. – М., 2001. – С.200.

6. Потапов Л.В., Морозов В.П. Инфицированность Helicobacter pylori больных после резекции желудка // Вестник хирургии. – 1996. – № 6. – С.1-20.

Адрес для переписки: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра факультетской хирургии, Щербатых Андрей Викторович – зав. кафедрой, д.м.н., профессор, Толкачев Константин Сергеевич - аспирант