

На правах рукописи

ТЕБУЕВА МАРГАРИТА АЛЕКСАНДРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ
АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДИФИ-
ЦИРОВАННОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ
KIMURA-TAKEMOTO**

3.1.18 - Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Махачкала - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Кавказская государственная академия» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

Котелевец Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:

Ткачев Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней;

Саблин Олег Александрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, заведующий клиническим отделом терапии и профпатологии Клиники № 1.

Ведущая организация: Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 22 сентября 2022 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.008.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава РФ), (367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. им. Ленина, д. 1).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте www.dgmu.ru ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава РФ (367025, г. Махачкала, ул. А. Алиева, д. 1).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., доцент

Абдулкамал Гусейнович Гусейнов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Одной из проблем современной гастроэнтерологии представляется максимальное развитие методологии, сосредоточенной на ранней диагностике желудочного рака. Суть этой стратегии заключается в акцентировании внимания на скрининге предраковых болезней желудка и антигеликобактерных мероприятиях (В.Д. Пасечников, С.З. Чуков, 2006, М.М. Хубиева, 2014). Раннее обнаружение атрофии и следующих за ней изменений желудочной слизистой оболочки нужно рассматривать в качестве обязательного условия предупреждения онкопатологии желудка. Осуществление профилактических действий, направленных на установление изменений желудочной слизистой, в частности, атрофии при гастрите, призвано предотвращать желудочный канцерогенез (В.Д. Креймер с соавт., 2011). Такая профилактика предусматривает определение соответствующих маркеров, доступных по стоимости и не являющихся инвазивными, что позволит значительно увеличить количество обследуемых, нуждающихся в профилактике. Лучше всего для этой цели подходят желудочные маркеры которые можно определить в сыворотке крови (Д.С. Бордин с соавт., 2014). Для выполнения такого обследования наиболее подходящими следует считать гастрин-17, характеризующий антральную часть желудка и маркер пепсиноген-1, отражающий состояние тела желудка. Результаты, полученные посредством таких маркеров, позволят установить распространённость желудочной атрофии в популяции. В настоящее время наиболее адекватным методом, позволяющим диагностировать предраковую патологию желудка, считается эзофагогастродуоденоскопия с гистологическим исследованием после осуществления биопсии. Существующая классификация гастритов и, в частности, атрофического гастрита основанная на морфологических признаках нуждается в пересмотре (Kentaro Sugano et al., 2015).

Степень разработанности темы. В настоящее время исследователи многих стран уделяют огромное внимание атрофическому гастриту как одному из наиболее распространенных предраковых заболеваний. Актуальность данной патологии связана со значительной распространённостью желудочного рака, устойчиво занимающего лидирующие позиции в структуре летальности населения большинства стран. Интенсивно разрабатываются современные методики выявления и диагностики атрофического гастрита. Выделены клинические варианты течения, при которых наиболее высок риск развития злокачественных новообразований желудка. Рядом исследователей ведется работа по изучению всего спектра причин, вызывающих атрофические изменения желудочной слизистой. При этом упор делается на разработку неинвазивных и доступных методов выявления многих патогенетических факторов. С внедрением этих методик появилась возможность проведения массовых скрининговых обследований по выявлению и диагностике атрофических

предраковых изменений и заболеваний желудка. На основании полученных новейших данных формируется алгоритм выявления и диагностики атрофического гастрита, стройная система стратификации риска развития желудочного рака и эффективные методы профилактических мероприятий. Проведены популяционные исследования, большинство из которых основано на территориальном признаке. Количество факторов, действующих на развитие определенной патологии, в этом случае трудно поддается учёту. Работа по выявлению и изучению атрофического гастрита все еще далека от завершения. Трудность в данном случае заключается в том, что не определены чувствительные и специфичные маркеры атрофии для конкретного желудочного сегмента, не учтены популяции в которых проводится серологический скрининг данного предракового заболевания. Возможно эти трудности связаны с тем, что ограниченную территорию с одинаковыми факторами окружающей среды, на которой проживают несколько различных этносов, найти крайне сложно. Мы для своих исследований выбрали город Черкесск, где в одной и той же окружающей среде с одинаковым бытом проживают представители пяти этносов: русские, карачаевцы, черкесы, абазины и ногайцы. От специфики таких подходов зависят методические различия, а также объем финансирования. Кроме того, на следующем диагностическом этапе после серологического выявления желудочной атрофии принято безальтернативно использовать Сиднейскую систему. Для совершенствования стратификации риска развития злокачественных новообразований желудка необходимо разрабатывать другие новые подходы к диагностике, морфологической оценке и верификации предраковых атрофических изменений СОЖ.

Цель. Определить особенности выявления и клинико-морфологической оценки атрофического гастрита, а также разработать и обосновать целесообразность использования модифицированной эндоскопической классификации Kimura-Takemoto.

Задачи исследования:

1. Определить целесообразность использования гистологических критериев для диагностики атрофического гастрита в рамках эндоскопической классификации по Kimura-Takemoto;
2. Структурировать морфологические особенности распространения атрофии различной степени тяжести в корпусе желудка;
3. Выявить возможные закономерности атрофического процесса в СОЖ.
4. Изучить и уточнить возможности верификации степени тяжести мультифокального атрофического гастрита на основе гистологической картины в биоптатах корпуса желудка взятых в соответствии с модифицированной Сиднейской системой, а также на основе серологических маркеров и эндоскопической классификации по Kimura-Takemoto.

Научная новизна. В значительной группе обследованных впервые выполнено представительное исследование выявления распространения атрофического гастрита в обоих отделах желудка.

Впервые осуществлено массовое изучение распространения атрофического гастрита среди русской, карачаевской, черкесской, абазинской и ногойской популяций с использованием разработанных критериев оценки гастрита.

Впервые изучено распространение инфекции *Helicobacter pylori* в различных популяциях, проживающих в городе Черкесске Карачаево-Черкесской Республики.

Впервые изучен вопрос о возможности гендерных отличий у мужчин и женщин абазин, черкесов, карачаевцев и русских в распространении атрофического гастрита.

Впервые проведен глубокий анализ гендерных различий в распространении инфекции *Helicobacter pylori* у мужчин и женщин в разных популяционных группах абазин, черкесов, карачаевцев, русских и ногойцев.

Впервые осуществлен скрининговый подход к выявлению и профилактике атрофического гастрита в этнических группах абазин, черкесов, карачаевцев, русских и ногойцев.

Впервые выявлены пять типов развития атрофических изменений в желудке и гистологически подтверждена в 82 % закономерность распространения атрофии от антрального сегмента до кардиального отдела желудка.

Впервые предложена и использована методика гистологической оценки атрофического гастрита по эндоскопической классификации Kimura-Takemoto среди русской, карачаевской, черкесской, абазинской и ногойской популяций. Осуществлен анализ целесообразности практического применения такой оценки по предложенной методике.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены новые данные о распространении атрофического гастрита в русской, карачаевской, черкесской, абазинской и ногойской популяциях – основных этносах, проживающих в городе Черкесске Карачаево-Черкесской Республики, полученные при массовых исследованиях населения из числа обратившихся с жалобами на диспепсию.

Обнаружены гендерные различия при проведении сравнительного исследования в распространении атрофического гастрита среди карачаевцев, русских, черкесов, абазин и ногойцев, а также инфекции *Helicobacter pylori* в разных группах этносов у мужчин и женщин.

В 82 % случаев подтверждена морфологически закономерность распространения атрофических изменений в направлении от антрального сегмента желудка до кардиального.

Определены пять патогенетических типов развития морфологических атрофических изменений слизистой корпуса желудка.

Выявлены преимущества в гистологической оценке СОЖ в рамках эндоскопической классификации Kimura-Takemoto по сравнению с модифицированной Сиднейской системой.

По итогам полученных результатов предложены рекомендации по реализации в практике методологии обследования больных с желудочной атрофией при гастрите в различных популяциях с учетом этнических особенностей.

Методология и методы исследования

Методология настоящей исследовательской работы основана на стремлении выявить возможные различия в распространенности атрофического гастрита в пяти этнических группах населения города Черкесска. Принципиальная характеристика методологии заключается в подборе этнических групп, максимально однородных по воздействию на них внешних факторов окружающей среды и быта при изолированном воздействии генетического фактора, характерного для каждого этноса отдельно. Рандомизация в каждой этнической группе позволила сформировать пять когорт, каждая из которых состояла из случайно отобранных представителей русской, карачаевской, черкесской, абазинской и ногайской национальностей. В данной исследовательской работе учтен фактор этнической принадлежности среди пяти изучаемых национальностей, проживающих в городе Черкесске. При рандомизации учтены также возможные гендерные различия распространенности этой патологии в каждой из пяти этнических групп. В соответствии с научной гипотезой работы и дизайном в исследовании участвовали 2713 человек, проживающих в городе Черкесске, которые были отобраны случайным образом по факту обращения в амбулаторную сеть городских поликлиник. Из их числа на антитела к *Helicobacter pylori* обследованы 2031 человек. Пять групп исследования были сформированы по национальному признаку. Клиническая картина заболевания была изучена в каждой из них по итогам анализа клинической симптоматики. Предварительный серологический диагноз атрофического гастрита верифицировали неинвазивным серологическим методом с помощью тестовой панели «Гастропанель». Пациентам давшим информированное согласие на дальнейшее инвазивное дообследование проведено эндоскопическое исследование с забором биоптатов, их них у 169 человек биопсия была взята из шести локализаций поверхности желудка в соответствии с эндоскопической классификацией Kimura-Takemoto. У 21 – го согласно с Сиднейской системой дважды. Все биоптаты были подвергнуты гистологическому исследованию. Для статистической обработки результатов нами был использован Критерий t Стьюдента. Уровень значимости был равен 0,05, что представляет собой ошибочную вероятность $P < 0,05$ и допускается при проводимых научных медицинских исследованиях. Мы использовали данную методику для статистического анализа количественных признаков. Для разности средних при этом определяли достоверность различий. При помощи методов линейной регрессии и корреляции нами были

проанализированы количественные признаки. Определены показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности. Используя руссифицированный вариант программы компьютерной обработки Primero Biostatistics 4.03 «Биостатистика», осуществили проведение анализа вышеупомянутых критериев оценки с помощью статобработки исследовательского материала.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1.Морфологическая оценка биоптатов взятых при гастроскопии в рамках эндоскопической классификации Kimura-Takemoto имеет преимущества перед оценкой биопсии полученной в соответствии с Сиднейской системой при верификации выраженного мультифокального атрофического гастрита.

2.Закономерность распространения атрофии последовательно от антрального отдела до кардиального сегмента желудка описанная Kimura и Takemoto подтверждается гистологически в 82 % случаев.

3.Патогенез морфологических изменений при развитии атрофии СОЖ имеет особенности в результате которых можно выделить пять типов распространения этих изменений по всей площади корпуса желудка.

4.Наличие или отсутствие атрофических, в том числе выраженных, изменений в биоптатах корпуса желудка взятых в соответствии с модифицированной Сиднейской системой, а также уровень серологического маркера пепсиногена-1 не может точно отражать степень тяжести атрофии СОЖ.

Степень достоверности

Дизайн исследования построен на основных, определенных им положениях. Диссертант самостоятельно осуществил анализ современной литературы. Отбор испытуемых для исследования проведен им лично, курация больных, наблюдение в течение всего времени также были осуществлены лично автором диссертационной работы. Параллельно диссертантом проведено анкетирование, при его участии проведены все лабораторные, инструментальные методики, дана аналитическая оценка результатов обследования и лечения. Непосредственно автором результаты фиксировались в индивидуальных картах больных и компьютерной базе данных. Самостоятельно диссертантом систематизирован полученный клинический материал и проведена статистическая обработка результатов. Для статистической обработки полученных результатов исследования использовались компьютерные программы «Microsoft Office Excel 2007, русскоязычной версии программы Primero Biostatistics 4.03 «Биостатистика».

Достоверными считали различия при значениях $p < 0,05$. Результаты по 2713 пациентам, посетившим МБУЗ «Медико-санитарная часть» и «Черкесская городская поликлиника» были зафиксированы в компьютерной базе данных. Был проанализирован 116 отечественный и 128 зарубежных литературных источника.

Практическое использование полученных результатов

Результаты исследования внедрены и используются в практике работы гастроэнтерологического отделения МБУЗ «Медико-санитарная часть», в работе «Черкесской городской поликлиники», РГЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница», в учебном процессе кафедры пропедевтики внутренних болезней, кафедры внутренних болезней Медицинского института СевКавГГТА.

Публикации и апробация результатов

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 - в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, учёной степени доктора наук.

Результаты исследований докладывались и обсуждались на XIV Конференции гастроэнтерологов Юга России «Лечение, профилактика и реабилитация больных с заболеваниями органов пищеварения» (Кисловодск 2015); Казанской школе терапевтов посвящённой 160-летию со дня рождения Н.А. Засецкого (Казань 2015); Международной конференции «Астана – Гастро 2015» (Астана, Республика Казахстан 2015); 12-й научно-практической конференции врачей Карачаево-Черкесской Республики с международным участием «Современные проблемы клинической медицины» (Черкесск, 2016).

Апробация работы осуществлена на совместном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и кафедры внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная гуманитарно – технологическая академия» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 129 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 11 рисунками, состоит из обзора литературы, 3 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 116 отечественный и 128 иностранных литературных источника.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований Северо-Кавказской государственной гуманитарно-технологической академии. Номер государственной регистрации 121042000068-0

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования. По итогам работы в рамках целевой республиканской программы по раннему выявлению пациентов с атрофическим гастритом на протяжении 2012 и 2013 г.г. в городе Черкесске – центре Карачаево-Черкесской Республики на маркеры атрофии слизистой антрума и тела желудка было обследовано 2713 человек. Из их числа на антитела к *Helicobacter pylori* обследовано 2031 человек. Эти группы людей были отобраны из республиканского регистра, из числа обратившихся по

любому поводу в амбулаторную сеть города Черкесска, а именно в МБУЗ «Черкесская городская поликлиника и МБУЗ «Медико-санитарная часть». Городское население было выбрано с тем, чтобы максимально исключить возможность воздействия факторов окружающей среды и быта в различных этнических когортах. Таким образом нам удалось реализовать формирование этнических когорт с высоким качеством рандомизации. Их направляли на неинвазивное диагностическое обследование после предшествующего клинического обследования согласно следующим критериям отбора: возраст сорок лет и старше, наличие диспепсических жалоб, а также оформленное информированное согласие на клиническое вмешательство. Параметрами исключения были учтены состояния, способные повлиять на изучаемую патологию (применение НПВС, беременность, иммунодефициты, язвы, желчекаменная болезнь, органическая патология эндокринной, мочевыделительной и нервной системы, онкозаболевания).

Диагностика гастроэнтерологической патологии строилась на комплексном подходе с изучением жалоб больных, характерных данных анамнеза, физикальных данных и результатов дополнительного, а также лабораторного обследования.

Для выявления уровня пепсиногена - 1 (PG-1), пепсиногена-2 (PG-2) и anti-NP1gG осуществляли забор натощаковых анализов крови. Уровень гастрин-17 (G-17) выявляли в постпрандиальных пробах сыворотки крови, взятие которых совершали через 20 минут после употребления белка. Этот белок был растворен в напитке (порция содержит 10 г протеина). Кровь центрифугировали при 1500 xg десять минут, после этого центрифугат хранился при температурном режиме -20°C и в дальнейшем анализировался лабораторно.

Серологический анализ иммуноферментным методом проводили при помощи тестовой панели GastroPanel[®] (FinlandBiohitPlc, Helsinki). При этом выявляли показания G-17, PG-1 и anti-NP1gG. За положительный маркер атрофии корпуса желудка принимали количество PG1 < 25 мкг/л; свидетельством антральной атрофии - количества G17 < 10 пмоль/л. Количественный уровень anti-NP1gG < 35 EIU считали отрицательным, более 35 EIU – положительным.

Для дифференцированного определения степени выраженности атрофии в различных отделах желудка использовали серологические критерии предложенные S.M. Kotelevts, S.A. Chekh.

Для решения поставленных задач все обследованные были разделены на шесть групп по этническому признаку: русские, карачаевцы, абазинцы, черкесы, ногайцы и группа прочих национальностей.

Седьмая группа была сформирована по результатам серологического скрининга. Были отобраны 169 пациентов имеющих признаки атрофического гастрита и этим пациентам проведено эндоскопическое исследование со взятием биоптатов из шести локализаций в соответствии с классификацией

АСО желудка Kimura-Takemoto. Восьмая – биопсия взята по Сиднейской системе (21 больной). У 20 из них повторена биопсия через год.

У этих пациентов диагноз верифицировали на основании гистологического исследования биоптатов из антрального отдела и тела желудка в соответствии с Сиднейской системой и классификацией Kimura-Takemoto. Фиксацию осуществляли в 10% нейтральном формалине, забуференном по Лилли, после чего материал подвергали стандартной гистологической обработке с заливкой в парафиновую среду «Histomix». Полученные парафиновые блоки подвергали резке на ротационном микротоме с получением серийных срезов толщиной 5 мкм.

Для оценки общепатологических изменений слизистой оболочки срезы окрашивали гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизон; состояние железистого аппарата слизистой оболочки оценивали при окраске альциановым синим при pH 2,5 в сочетании с ШИК-реакцией. Гистологическую диагностику морфологического типа гастрита осуществляли согласно Сиднейской системе с учетом Хьюстонских дополнений и системой Kimura-Takemoto. Проводили подсчет выраженности атрофических изменений полуколичественным методом в соответствии с визуально-аналоговой шкалой. Атрофию слизистой оболочки выражали в баллах от 0 до 3, при этом численным значениям соответствовали следующие показатели выраженности атрофии: 0 – отсутствие атрофии, 1 – слабая атрофия, 2 – умеренная атрофия, 3 – выраженная атрофия.

В качестве методики статистической обработки результатов нами был использован Критерий t Стьюдента (вариант двусторонний). Уровень значимости был равен 0,05, что представляет собой ошибочную вероятность $P < 0,05$ и допускается при проводимых научных медицинских исследованиях. Для разности средних, при этом, определяли достоверность различий. При помощи методов линейной регрессии и корреляции, для выявления связей между патологическими процессами, такими как степень тяжести атрофии антрального сегмента, тела желудка, стадией атрофического гастрита использовали коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Применяли также показатели чувствительности и специфичности диагностического метода, положительной и отрицательной прогностической ценности, точности метода. Все материалы по расчётам и статистической обработке были получены в результате использования русскоязычной версии компьютерной программы PrimeroBiostatistics 4.03 «Биостатистика».

Результаты исследования.

Для изучения клинико-морфологической характеристики атрофического гастрита локализованного в корпусе желудка из 2713 человек прошедших серологический скрининг было отобрано 169 пациентов по эндоскопическим критериям Kimura-Takemoto. Мужчин было 58 человек, что составило 34 %. Женщин оказалось 111 человек, что составило 66 %. От всех пациентов получено информированное согласие на дальнейшее углубленное

исследование, в том числе инвазивное. Средний возраст пациентов включенных в следующий этап исследования и наблюдения равнялся $66,44 \pm 10,22$ годам. 169 человек прошли эндоскопическое обследование в результате которого у всех был визуализирован атрофический гастрит в рамках эндоскопической классификации Kimura-Takemoto. Всем была взята биопсия согласно протоколу предусмотренному дизайном исследования из каждого участка обозначенного границами атрофии C1, C2, C3, O1, O2, O3. Анализу подлежали результаты гистологии биоптатов территориально относящихся к корпусу желудка. Обозначим их как биоптаты C2, C3, O1, O2, O3. Степень атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии в каждом из них оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) которая используется для трактовки результатов в модифицированной Сиднейской системе. У 4 пациентов атрофии не выявили. Подробное содержание каждой стадии отражено в таблице 1. Схематично границы атрофии представлены на рисунке 1.

Таблица 1 - Характеристика желудочной атрофии по Kimura-Takemoto

Тип атрофии	Распространенность атрофии желудка
C0 тип	Нет атрофии
C1 тип	Атрофии нет в теле, но есть в антральном отделе
C2 тип	Граница атрофии на малой кривизне н/3 тела
C3 тип	Граница атрофии на малой кривизне с/3 тела
O1 тип	Граница между малой кривизной и передней стенкой
O2 тип	Граница атрофии в пределах передней стенки желудка
O3 тип	Между передней стенкой и большой кривизной желудка

Схематично границы атрофии представлены на рисунке 1.

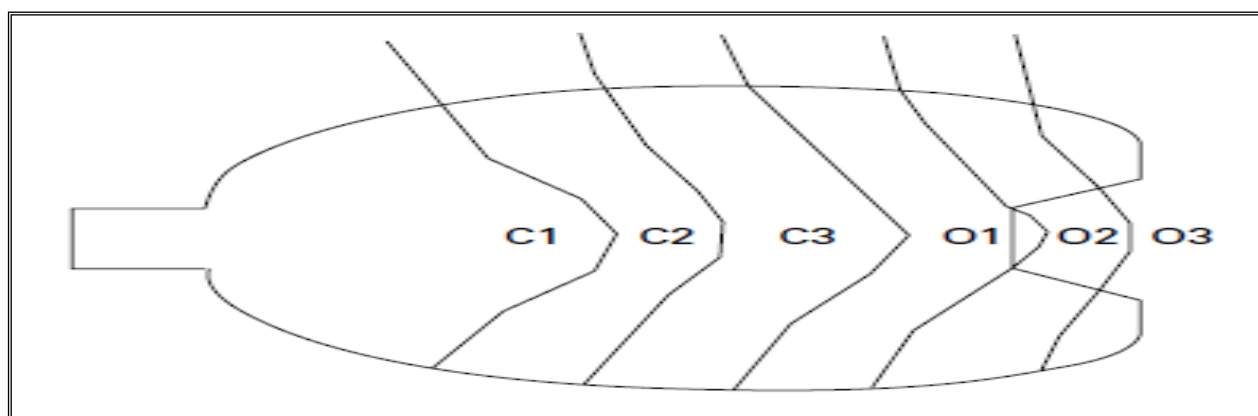


Рис. 1. Схема забора биоптатов по Kimura-Takemoto.

Из числа 165 пациентов с атрофическим гастритом отобранных на ЭГДС традиционным эндоскопическим методом по Kimura-Takemoto и подтвержденных гистологически у 121 человека, как минимум, в одном из пяти биоптатов корпуса желудка была выявлена выраженная атрофия СОЖ. За эталонный метод морфологической диагностики был принят способ оценки состояния слизистой оболочки корпуса желудка по пяти биоптатам,

которые были взяты из разных участков тела желудка в строгом соответствии с классификацией эндоскопической оценки предложенной Kimura-Takemoto. Показатели чувствительности и специфичности для эталонного метода (гистологического в рамках градации по Kimura-Takemoto) были приняты за 100%. В настоящее время пять биопсий из желудочного корпуса с последующей оценкой в соответствии с визуально-аналоговой шкалой наиболее точно отражают состояние СОЖ в этом отделе желудка. Два биоптата из корпуса желудка взятых согласно протоколу соответствующему модифицированной Сиднейской системе, в данном случае, соответствовали топографии двух биоптатов взятых по модифицированной системе Kimura-Takemoto. Это были биоптаты O2 и O3 в гистологически модифицированной классификации Kimura-Takemoto. Нами было проведено сравнение распространенности выраженной атрофии корпуса желудка основанное на морфологической оценке с помощью визуально-аналоговой шкалы по двум методикам: два биоптата корпуса желудка по Сиднейской системе и пять биоптатов корпуса желудка согласно модифицированной классификации Kimura-Takemoto. В результате сравнительного анализа гистологической характеристики гастробиопсии по двум исследуемым классификациям были определены показатели чувствительности и специфичности для модифицированной Сиднейской системы. Чувствительность составила – 42 %, специфичность – 100 %. При легкой степени атрофии, такой показатель диагностической эффективности при использовании Сиднейской классификации, как чувствительность находится на весьма низком уровне и составляет всего лишь 25 процентов (2 пациента). По модифицированной классификации Kimura-Takemoto выявлено 8 пациентов с легкой атрофией. Чувствительность для умеренной атрофии составила 36 %. Нами была структурирована атрофия в корпусе желудка по гистологическим данным в биоптатах которые брали согласно эндоскопическим стадиям Kimura-Takemoto C2 – O3. При анализе результатов морфологического исследования множественной биопсии корпуса желудка в рамках эндоскопической классификации Kimura-Takemoto определены некоторые закономерности развития атрофических изменений. На основании этих закономерностей можно выделить пять типов развития атрофии корпуса желудка. Первый тип (последовательный равномерный) характеризуется тем, что в биоптатах тела желудка выявлены атрофические изменения СОЖ разной степени тяжести, причем они появляются последовательно от стадии C2 до O3 по Kimura-Takemoto. Равномерность процесса заключается в том, что атрофия занимает территорию тела желудка от стадии к стадии постепенно убывая по степени тяжести и далее переходит в неатрофированную СОЖ. Неравномерность процесса второго типа характеризуется тем, что степень выраженности атрофических изменений последовательно занимающих территорию тела желудка может быть различной. Третий тип (диффузный равномерный) характеризуется тем, что во всех пяти биоптатах тела желудка выявлены атрофические изменения СОЖ разной степени тяжести от стадии C2 до O3

по Kimura-Takemoto. Равномерность процесса заключается в том, что атрофия занимает всю территорию тела желудка от стадии С2 до О3. Четвертый тип (диффузный неравномерный) характерен тем, что во всех пяти биоптатах тела желудка выявлены атрофические изменения СОЖ разной степени тяжести от стадии С2 до О3 по Kimura-Takemoto. Неравномерность этого типа заключается в том, что атрофия тела желудка в различных биоптатах может иметь любую степень тяжести. При этом биоптатов с отсутствием атрофических изменений нет, что является отличительной чертой диффузного характера атрофического процесса в СОЖ. При пятом типе (тип «чередующийся, атрофия – не атрофия») биоптаты с выявленной атрофией СОЖ чередуются с биоптатами в которых атрофии СОЖ нет. Закономерность распространения атрофии последовательно от антрального отдела до кардиального отдела желудка описанная Kimura и Takemoto гистологически подтверждена в 82 %.

Гистологическая оценка биопсии которая была осуществлена в рамках эндоскопической классификации по Kimura-Takemoto предусматривала выявление кишечной метаплазии и дисплазии СОЖ. Обращает на себя внимание, что среди 169 человек обследованных морфологически на предмет атрофического гастрита, у шести человек обнаружена дисплазия высокой степени. Причем у этих пациентов не было выявлено сильной корреляционной связи с кишечной метаплазией тяжелой степени (коэффициент корреляции равен 0,53, $p > 0,05$). У двоих пациентов с выраженной дисплазией из шести, вообще кишечная метаплазия не была выявлена. Тяжелая степень дисплазии была установлена у трех пациентов с верифицированным раком желудка. К сожалению, эти больные впервые обратились и у них клинически был поставлен диагноз позднего рака. Они были переданы под наблюдение врача-онколога для палиативной терапии (возраст этих больных: 51, 70 и 76 лет). Еще трое больных с верифицированной диффузной атрофией СОЖ в ближайшее время умерли от сердечно-сосудистых заболеваний. Возраст их, на момент выявления атрофического гастрита с тяжелой дисплазией составлял: 69, 87 и 79 лет.

Суть нашего исследования заключалось в том, что были взяты биоптаты из поверхности тела желудка в местах, соответствующих границам атрофии по классификации Kimura-Takemoto. Это были пять биоптатов: С2, С3, О1, О2, О3. Во всех пяти биоптатах у 169 пациентов с атрофическим гастритом было проведено гистологическое исследование с определением в каждой степени тяжести по четырем рангам: нет атрофии, легкая атрофия, умеренная и тяжелая атрофия. У этих же пациентов был определен уровень маркера атрофии в теле желудка – пепсиногена-1 также по четырем рангам: нет атрофии, легкая атрофия, умеренная и тяжелая атрофия. Расчет коэффициента корреляции показал, что степень корреляционной связи между выраженностью гистологической атрофии и серологическим маркером атрофии пепсиногеном-1 сильно отличается в разных биоптатах, которые

были взяты из разных мест поверхности тела желудка. Биоптаты получали в соответствии с классификацией Kimura-Takemoto для тела желудка. Теперь анализируем степень корреляционной связи между степенью гистологической атрофии и уровнем серологического маркера пепсиногена-1, которая представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Коэффициенты корреляции атрофия - уровень пепсиногена-1

№/п	Атрофия в корпусе желудка по Kimura-Takemoto	Коэф. корр.
1	Граница атрофии на малой кривизне н/3 тела – С2	- 0,03 (p>0,05)
2	Граница атрофии на малой кривизне с/3 тела – С3	- 0,13(p>0,05)
3	Граница атрофии между малой кривизной и передней стенкой – О1	- 0,26(p<0,05)
4	Граница атрофии в передней стенке желудка – О2	- 0,44(p<0,001)
5	Граница атрофии между передней стенкой и большой кривизной желудка – О3	- 0,46(p<0,001)

Имеется отрицательная корреляционная связь между тяжестью гистологической атрофии в биоптатах корпуса желудка и уровнем серологического маркера пепсиногена-1, причем сила этой связи значительно возрастает по мере приближения места взятия биоптатов по методике Kimura-Takemoto к месту взятия биоптатов по Сиднейской системе от - 0,03 до - 0,46. В связи с этим можно утверждать, что для детекции степени тяжести атрофии маркер атрофии в корпусе желудка пепсиноген-1, а также морфологическая оценка по визуально-аналоговой шкале биопсии взятой согласно протоколу Сиднейской системы не достаточно точные. Морфологическая оценка биопсии в С2, С3, О1, О2, О3 при корпус-атрофическом гастрите в соответствии с модифицированной гистологической оценкой которую мы предлагаем эффективнее. В таблице 3 представлены сравнительные данные при выявлении выраженной атрофии в корпусе желудка двумя неинвазивными серологическими маркерами. Маркер антральной атрофии СОЖ гастрин-17 демонстрирует лучшие показатели чувствительности при выявлении выраженной атрофии корпуса желудка чем пепсиноген-1. Пепсиноген-1 принято считать маркером атрофии желудочного корпуса. Если ориентироваться на общепринятые уровни пепсиногена-1 менее 25 мкг/л, свидетельствующие о корпус-атрофическом гастрите, то выявляемость выраженного монофокального корпус-атрофического гастрита с помощью этого маркера низкая. Количество ложно-отрицательных результатов 84,3 % случаев. Гастрин-17 (серологический критерий менее 10 пмоль/л) у этих же 121 пациента имеет всего 6,6 % ложно-отрицательных результатов. Разница достоверна (p<0,001). Показатель чувствительности у гастрин-17 достоверно (p<0,001) лучше чем у пепсиногена-1. Следовательно в большинстве случаев выявить

пациентов с выраженным корпус-атрофическим гастритом с помощью пепсиногена-1 не получится.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика гастрин-17 и пепсиногена-1

ПГ-I	ПГ-I = 0 – 9	ПГ-I = 9 – 15	ПГ-I = 15 – 25	ПГ-I > 25
мкг/л	7 (5,8%)	5 (4,1%)	7 (5,8%)	102 (84,3%)
Г-17	Г-17 = 0 – 4	Г-17 = 4 – 7	Г-17 = 7 – 10	Г-17 > 10
пмоль/л	88 (72,7%)	15 (12,4%)	10 (8,3%)	8 (6,6%)
Значение p	p<0,001	p>0,05	p>0,05	p<0,001

Почему так происходит становится понятным после анализа структуры корпус-атрофического гастрита. Сильная морфо-функциональная связь между уровнем продукции пепсиногена-1 и атрофии СОЖ возможна при диффузном типе атрофии в теле желудка. Если атрофия носит очаговый характер, например С2, и при этом на ограниченном участке имеет выраженную степень, то снижения уровня продукции пепсиногена-1 не будет так как в других участках (С3, О1, О2, О3 – атрофия слабая или отсутствует) его продукция будет компенсирована.

Таблица 4 – Структура монофокальной выраженной корпус-атрофии

Тип АГ	Фокус выраженной атрофии С2	Фокус выраженной атрофии С3	Фокус выраженной атрофии О1	Фокус выраженной атрофии О2	Фокус выраженной атрофии С3
К-во	20	7	5	3	2
Проц.	54%	19%	13,5%	8,1	5,4%

Проанализировано 37 пациентов с выраженным монофокальным корпус-атрофическим гастритом. Такая форма АГ характеризуется наличием выраженной атрофии в одном из уровней корпуса желудка в рамках эндоскопической классификации Kimura-Takemoto. Имеются в виду отделы (фокусы) С2, С3, О1, О2, О3, располагающиеся начиная от угла желудка – С2 до кардиального отдела – О3 (таблица 4). Физиологическое обоснование отсутствия снижения уровня продукции пепсиногена-1 при выраженной атрофии в одном из фокусов тела желудка заключается в возможности компенсации этой продукции в других фокусах. В структуре выраженного корпус-атрофического гастрита нужно выделить наиболее часто встречающийся вариант – выраженная атрофия С2. Выраженная атрофия С2 начинается от угла желудка и располагается в направлении до С3 – граница нижней и средней трети тела желудка. Встречается в 54% случаев монофокального выраженного корпус-атрофического гастрита. Многообещающим является тот факт, что гастрин-17 хорошо показал себя при выявлении выраженной атрофии при монофокальном корпус-атрофическом гастрите. Результаты представлены в таблице 5. Наилучшие показатели чувствительности и отсутствие ложно-отрицательных результатов гастрин-17 демонстрирует при применении оценочного критерия от нуля до десяти пмоль/л.

Таблица 5 – Гастрин-17 при монофокальном выраженном корпус-атрофическом гастрите (37 пациентов)

Серологический критерий Г-17	Количество пациентов	Чувствительность (Se)	Ложно-отрицательные
0 – 4 пмоль/л	23	62,2%	37,8%
0 – 10 пмоль/л	37	100%	0%

Выводы

1. Морфологическая оценка биоптатов взятых в соответствии со стадиями эндоскопической классификации Kimura-Takemoto имеет преимущества при верификации диагноза мультифокального атрофического гастрита относительно модифицированной Сиднейской системы и визуальной оценки по Kimura-Takemoto. Чувствительность модифицированной Сиднейской системы при диагностике выраженного корпус-атрофического гастрита в сравнении с модифицированной классификацией Kimura-Takemoto составляет 42%. При диагностике умеренной атрофии – 36%, легкой атрофии – 25%. Эти преимущества позволяют признать модифицированную методику Kimura-Takemoto со взятием пяти биоптатов эффективным способом верификации степени выраженности атрофии тела желудка.

2. Развитие атрофических изменений в теле желудка имеет ряд особенностей которые формируют пять типов распространения атрофии в СОЖ: последовательный равномерный и неравномерный, диффузный равномерный и неравномерный, а также «чередующийся, атрофия – не атрофия».

3. Закономерность распространения атрофии последовательно от антрального отдела до кардиального отдела желудка описанная Kimura и Takemoto наблюдается в 82 %.

4. Гистологическая картина биоптатов тела желудка взятых в соответствии с модифицированной Сиднейской системой и уровень серологического маркера пепсиногена-1 не может точно характеризовать степень выраженности атрофии при мультифокальном атрофическом гастрите.

5. Стимулированный гастрин-17 сыворотки крови на уровне от нуля до десяти пмоль/л выявляет выраженный монофокальный корпус-атрофический гастрит с чувствительностью 100 %.

Практические рекомендации

1. Пациентам у которых выявлен атрофический гастрит необходимо проводить гастроскопию с множественной биопсией слизистой оболочки тела желудка в соответствии с модифицированным биопсийным протоколом в рамках эндоскопической классификации Kimura-Takemoto с последующей гистологической оценкой биоптатов по визуально-аналоговой шкале.

2. При выявлении выраженной атрофии СОЖ хотя бы в одном из биоптатов взятых в соответствии с модифицированной классификацией

Kimura-Takemoto необходимо диагностировать выраженный мультифокальный атрофический гастрит.

3. Пациентам у которых морфологически верифицирован диагноз выраженной атрофии хотя бы в одном из биоптатов необходимо проводить ежегодный мониторинг по предложенной модифицированной классификации Kimura-Takemoto.

4. Для определения риска рака желудка в рамках классификации OLGIM, OLGIM использовать результаты гистологической оценки выраженности атрофических изменений корпуса желудка по пяти биоптатам взятых согласно модифицированной морфологической классификации Kimura-Takemoto.

5. Выявление, диагностику и мониторинг атрофического гастрита необходимо проводить в соответствии со следующим алгоритмом: населению провести определение уровня стимулированного гастрин-17 в сыворотке крови → пациентам до 40 лет у которых обнаружен стимулированный гастрин-17 в сыворотке крови менее 10 пмоль/л необходимо проводить лечение АГ с ежегодным повторением стимулированного гастрин-17 для контроля за динамикой атрофии → пациентам старше 40 лет у которых обнаружен стимулированный гастрин-17 в сыворотке крови менее 10 пмоль/л, необходимо провести эзофагогастроскопию и взять шесть биопсий последовательно с участков, начиная с антрального сегмента до кардиального отдела желудка (C1, C2, C3, O1, O2, O3) → пациентам с верифицированными диагнозами АГ при помощи гистологического исследования всех шести биопсий, следует проводить лечение АГ с целью достижения регресса атрофии и снижения выраженности атрофии СОЖ → ежегодно пациентам с АГ имеющим хотя бы один фокус выраженной атрофии из шести мониторировать при помощи гистологического исследования всех биопсий состояние СОЖ для выявления раннего рака → в случае выявления и гистологического подтверждения раннего рака желудка показано радикальное лечение (мукозэктомия, диссекция СОЖ).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Котелевец, С.М. Гендерные популяционные различия в распространенности инфекции *Helicobacter pylori* среди разных этнических групп / С.М. Котелевец, З.М. Галеева, З.М. Каракотова, **М.А. Тебуева** // Вестник современной клинической медицины. Казань. – 2016. – №2. – С 124 – 128.

2. Котелевец, С.М. Популяционные особенности в распространённости инфекции *Helicobacter pylori* / С.М. Котелевец, З.Б. Каракотова, **М.А. Тебуева** // Дневник Казанской медицинской школы. – Казань, 2016. - №1. – С. 14-16.

3. Котелевец, С.М. Гендерные популяционные различия в распространенности атрофического гастрита среди разных этнических групп/

С.М. Котелевец, З.М. Галеева, З.Б. Каракотова, **М.А. Тебуева** // Практическая медицина. – Казань, 2016. - № 2. - С. 55 - 57.

4. Тебуева, М.А. Морфологическое исследование атрофического гастрита по классификации Kimura-Takemoto / **М.А. Тебуева**, С.М. Котелевец // Московский хирургический журнал. – М, 2020. - №1. – С. 25 – 32.

5. Котелевец, С.М. Диагностические возможности ранних клинических симптомов в процессе выявления атрофического гастрита / С.М. Котелевец, М.Г. Пронько, З.Б. Каракотова, **М.А. Тебуева** // Материалы 12-й научно-практической конференции врачей КЧР с международным участием «Современные проблемы клинической медицины». - Черкесск. - 2016. – С 271 – 274.

6. Котелевец, С.М. Этнические различия в распространенности ранних клинических симптомов у больных атрофическим гастритом / С.М. Котелевец, З.Б. Каракотова, **М.А. Тебуева** // Материалы 12-й научно-практической конференции врачей КЧР с международным участием «Современные проблемы клинической медицины». - Черкесск. - 2016. – С 274 – 279.

7. Котелевец, С.М. Этнические различия в распространенности поздних клинических симптомов у больных атрофическим гастритом / С.М. Котелевец, З.Б. Каракотова, **М.А. Тебуева** // Материалы 12-й научно-практической конференции врачей КЧР с международным участием «Современные проблемы клинической медицины». - Черкесск. - 2016. – С 279 – 286.

8. Котелевец, С.М. Диагностические возможности поздних клинических симптомов в процессе выявления атрофического гастрита / С.М. Котелевец, М.Г. Пронько, З.М. Каракотова, **М.А. Тебуева** // Материалы 12-й научно-практической конференции врачей КЧР с международным участием «Современные проблемы клинической медицины». - Черкесск. - 2016. – С 286 – 290.

Список сокращений

АСО – атрофия слизистой оболочки

АСОЖ – атрофия слизистой оболочки желудка

ВАтрСОЖАО – выраженная атрофия слизистой оболочки желудка антрального отдела

G-17 – гастрин -17

АтрСОЖАО – атрофия слизистой оболочки желудка антрального отдела

PG-1 – пепсиноген-1

ВАтрСОТЖ – выраженная атрофия слизистой оболочки тела желудка

АтрСОТЖ – атрофия слизистой оболочки тела желудка

Anti-HP IgG – титр антител к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови

АтрГ – атрофический гастрит

АОЖ – антральный отдел желудка

ААтрГ – антральный атрофический гастрит

Под авторской редакцией

Сдано в набор 05.04.2022 г. Подписано в печать 06.04.2022 г.

Формат 60*84 1/16. Бумага офсетная. Печ. Л. 1,25

Тираж 100. Заказ №64.

ИП КАРАУЛОВ А.В.

Рекламно-Полиграфический комплекс «КопиТон»

г.Черкесск, ул. Ворошилова, 2