

*Журнал** цитируется в: *Medline; Ind Chem; Index Medicus; Ind Sci Rev; Curr Biothech Abstr; Current Contents (Life Sciences)*

Cited in: Medline; Ind Chem; Index Medicus; Ind Sci Rev; Curr Biothech Abstr; Current Contents (Life Sciences)

Голубкина Е. В.

Персистенция *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом при лечении антибиотиками и кислотосупрессивными препаратами
Golubkina E. V.

Helicobacter pylori Persistence in Patients with Peptic Ulcer Disease and Chronic Gastritis in the Treatment with Antibiotics and Acid-Suppressive Agents

Введение 4 Introduction

- | | |
|--|---|
| <p>Глава 1.
Генетические различия штаммов <i>Helicobacter pylori</i>, выделенных у больных хроническим гастритом лёгкого и тяжёлого течения, в сравнении со штаммами, выделенными у больных язвенной болезнью</p> <p>Глава 2.
Отдалённые результаты антихеликобактерной терапии — эрадикация, сохранение штамма, смена штамма</p> <p>Глава 3.
Результаты рН-метрии, проводимой больным язвенной болезнью и хроническим гастритом, принимавшим кислотосупрессивную терапию — особенности статистического анализа малых групп</p> <p>3.1 Оценка нормальности распределения значений рН у больных язвенной болезнью, хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом и у призывников со сниженным индексом массы тела</p> <p>3.2 Оценка нормальности распределения значений рН в группах, находящихся на грани чувствительности теста Шапиро–Уилка, проведённая у больных язвенной болезнью, получавших кислотосупрессивную терапию</p> <p>3.3 Оценка нормальности распределения значений рН в группах больных язвенной болезнью и хроническим гастритом при исследовании отдалённых результатов антихеликобактерной терапии</p> <p>Глава 4.
Высокая частота встречаемости вирулентных штаммов <i>H. pylori</i> как фактор усиления кислотопродукции и повышения толерантности к кислотосупрессии у больных с обострением язвенной болезни</p> | <p>6 Chapter 1.
Genetic Differences of <i>Helicobacter pylori</i> Strains Isolated in Patients with Mild and Severe Chronic Gastritis Versus the Strains Isolated in Those with Peptic Ulcer Disease</p> <p>12 Chapter 2.
Long-term Results of anti-<i>Helicobacter pylori</i> Therapy: Eradication, Strain Preservation, Strain Change</p> <p>23 Chapter 3.
Results of pH-metry Done in Patients with Peptic Ulcer Disease and Chronic Gastritis Who Received Acid-Suppressive Therapy: the Characteristics of Statistical Analysis of Small Groups</p> <p>24 3.1 Assessment of the Normal Distribution of pH Values in Patients with Peptic Ulcer Disease, Chronic Pancreatic with Concomitant Gastritis and in Drafttees with Lower Body Mass Index</p> <p>28 3.2 Assessment of the Normal Distribution of pH Values in the Groups of Those Being on the Verge of the Sensitivity of the Shapiro–Wilk Test, Which Was Made in Patients with Peptic Ulcer Disease Who Received Acid-Resistance Therapy</p> <p>34 3.2 Assessment of the Normal Distribution of pH Values in the Groups of Patients with Peptic Ulcer Disease and Chronic Gastritis When Studying the Long-Term Results of anti-<i>Helicobacter pylori</i> Therapy</p> <p>38 Chapter 4.
The High Frequency of Virulent <i>H. pylori</i> strains as a Factor for Enhancing Acid Production and Increasing the Tolerance to Acid Suppression in Patients with an Exacerbation of Peptic Ulcer Disease</p> |
|--|---|

* Журнал входит в перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и кандидата наук.

Введение Introduction

Медикаментозное лечение — его разработка, контроль, последующая коррекция — в настоящее время всё больше становится прерогативой клинической фармакологии, однако на практике клиническая фармакология в большей степени занимается изучением фармакокинетики препаратов, тогда как взаимодействие препарата с рецепторами (фармакодинамика) оказывается предметом исследования узких дисциплин. Так, например, механизм взаимодействия антибиотика и бактерии изучается микробиологией, а клинические эффекты кардиотропных препаратов попадают в сферу интересов кардиологии. Когда фармакодинамика становится частью узкой терапевтической дисциплины, фармакодинамику принято рассматривать как процесс взаимодействия «мишени», находящейся в фазе выраженного патологического процесса, и терапевтических доз лекарственного вещества.

Наряду с неизбежными трудностями с изучением воздействия стандартных или высших доз препаратов при различных вариантах течения патологического процесса, существует проблема фармакодинамики малых доз, приём которых растягивается на большие промежутки времени и часто бывает нерегулярен, так как совпадает с активной социальной деятельностью пациента (что затрудняет контроль и анализ действия лекарств, как например, при изучении поддерживающей терапии); также можно говорить об особенностях поздних сроков после применения терапевтических доз препаратов, когда самого препарата уже давно нет в крови и тканях организма, а его эффекты сохраняются какое-то время (например, в отношении биотопа микроорганизмов в кишечнике).

Фармакодинамика препарата включает эффективность и безопасность применения, и обе эти составляющие предполагают контроль как краткосрочный, так и долгосрочный. Если оставить в стороне безопасность, то удовлетворительная краткосрочная эффективность может идти вразрез с долгосрочной эффективностью, на которую оказывают влияние новые факторы, сводящие иногда «на нет» результаты краткосрочной эффективности. Эрадикационная терапия хеликобактерной инфекции имеет ряд особенностей оценки её эффективности, начиная с того, что хеликобактер нередко обнаруживается как у здоровых лиц, так и у пациентов, например с хроническим гастритом лёгкого

течения, которые далеко не всегда соглашаются на курсы антихеликобактерной терапии. Очевидно, что эрадикация должна быть направлена на вирулентные штаммы хеликобактера, колонизирующие желудок у больных, и имеющих развёрнутую клиническую картину, как например, у больных язвенной болезнью. Самым актуальным в настоящее время вопросом эффективности стоит следующий вопрос: был ли эрадицирован вирулентный штамм, а если через длительные сроки какой-то штамм продолжает обнаруживаться, то тот же этот вирулентный штамм или, возможно, это другой, причём не вирулентный штамм? Другими словами, персистенция какого-то штамма хеликобактера спустя значительные сроки после эрадикационной терапии ещё не означает, что эрадикационная терапия была не эффективна.

Вступление пациента в активную социальную и трудовую деятельность после курса антихеликобактерной терапии (проводимой, в большинстве случаев, в стационаре, где отсутствуют стрессы и соблюдается режим питания) практически всегда приводит к тому, что диспепсии у этих больных рецидивируют, и больные самостоятельно изменяют дозы препаратов, которые им рекомендуют принимать после курса антихеликобактерной терапии, в основном, речь идёт о кислотосупрессорах, которые бывшие пациенты прекращают принимать при отсутствии симптомов, а затем возобновляют в виде приёма «по требованию». Возникают труднопредсказуемые режимы поддерживающей кислотосупрессии, которые растягиваются на весьма длительные промежутки времени и которые неизбежно создают определённый фон для развития хеликобактерной инфекции. Соответственно, требуется изучение того, как меняется pH желудка после таких курсов поддерживающей терапии, и как при этом выглядит колонизация желудка хеликобактером, которая, в конечном счёте, приводит к обострению язвенной болезни. Следовательно, имеется малоисследованная область фармакодинамики кислотосупрессивных препаратов — область, которая оценивается как «неудобная», труднодоступная из-за сложности привлечения пациентов к повторным обследованиям в период их трудовой деятельности и удовлетворительного самочувствия. Исследованиям этих нетривиальных аспектов лечения хеликобактериоза верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и посвящена данная серия научных работ.

Персистенция *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом при лечении антибиотиками и кислотосупрессивными препаратами

Е. В. ГОЛУБКИНА

Helicobacter pylori Persistence in Patients with Peptic Ulcer Disease and Chronic Gastritis in the Treatment with Antibiotics and Acid-Suppressive Agents

E. V. GOLUBKINA

Резюме

Актуальность. Хронические гастриты до сих пор не имеют деления на формы, по данным генотипирования изолятов хеликобактера. Контроль результатов антихеликобактерной терапии нельзя сводить к эрадикации, с учётом данных об обнаружении хеликобактера у здоровых лиц. Повышенное кислотообразование связано с присутствием вирулентных или невирулентных штаммов?

Цель исследования. Поиск превалирования *cagA* или какой-либо аллельной комбинации *vacA* в изолятах от больных лёгкой и тяжёлой формой хронического гастрита и больных язвенной болезнью. Отследить динамику исчезновения и повторного заселения желудка различными штаммами хеликобактера у больных язвенной болезнью сразу после применения антихеликобактерной терапии и спустя 1,5–2 мес. Подтвердить или опровергнуть, что повышенное кислотообразование связано с присутствием вирулентных штаммов хеликобактера, а не с персистенцией невирулентных штаммов.

Методы. Изоляты хеликобактера из гастробиоптатов больных хроническим гастритом и язвенной болезнью генотипировали по *cagA* и аллельным комбинациям *vacA*. Генотипирование штаммов от больных, получавших антихеликобактерную терапию, проводилось методом VNTR. Больные с обострением язвенной болезни и больные с обострением хронического панкреатита с сопутствующим гастритом сравнивались по уровню кислотопродукции и по принадлежности хеликобактера к вирулентным штаммам.

Результаты. У больных хроническим гастритом лёгкого течения наблюдалось обилие невирулентной аллельной комбинации *vacAs2m2*, достоверно отличающееся от встречаемости её как у больных хроническим гастритом тяжёлого течения, так и у больных язвенной болезнью. У больных язвенной болезнью различия между исходной бактериологической картиной и наблюдаемой через 1,5–2 мес. имели высокую степень достоверности; на этих сроках наблюдения, в отличие от контроля сразу после терапии, увеличилось число эрадикаций и уменьшилось число *cagA*-содержащих штаммов за счёт смены штаммов. Кислотопродукция была достоверно выше у больных язвенной болезнью, чем у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом; у первых статистически достоверно преобладали вирулентные штаммы, у вторых — невирулентные (при одинаковой частоте обнаружения хеликобактера).

Заключение. Заполнение «белых пятен» в исследовании хеликобактериоза остаётся актуальным благодаря прогрессу генетических методов в бактериологии и внедрению новых подходов при оценке результатов антихеликобактерной терапии.

Ключевые слова: язвенная болезнь; хронический гастрит; *Helicobacter pylori*; *cagA* ген; аллельные комбинации *vacA* гена; VNTR-типирование; pH-метрия; антихеликобактерная терапия

Для цитирования: Голубкина Е. В. Персистенция *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом при лечении антибиотиками и кислотосупрессивными препаратами. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68: 3: 4–48. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-S-5-48>.

Abstract

Background. Chronic gastritides still have no division into forms according to the data of the genotyping of *Helicobacter pylori* isolates. Monitoring the results of anti-*Helicobacter pylori* therapy cannot be limited to eradication, by taking into account the data on *Helicobacter pylori* detection in healthy individuals. Is increased acid production associated with the presence of virulent or nonvirulent strains?

Objective. To search for the predominance of *cagA* or any allelic combination of *vacA* in the isolates from patients with mild and severe chronic gastritis and from those with peptic ulcer disease. To track the time course of changes in the disappearance

and repeated gastric colonization with different *Helicobacter pylori* strains in patients with peptic ulcer disease immediately after anti-*Helicobacter pylori* therapy and 1.5–2 months later. To confirm or refute the fact that the increased acid production is associated with the presence of virulent *Helicobacter pylori* strains rather than with the persistence of nonvirulent strains.

Methods. The *Helicobacter pylori* isolates from the gastric biopsy specimens taken from patients with chronic gastritis and peptic ulcer disease were genotyped for *cagA* and allelic combinations of *vacA*. The strains from patients who had received anti-*Helicobacter pylori* therapy were genotyped using the variable number tandem repeat (VNTR) method. Patients with an exacerbation of peptic ulcer disease and those with an exacerbation of chronic pancreatitis with concomitant gastritis were compared from the level of acid production and from the belonging of *Helicobacter pylori* to virulent strains.

Results. Patients with mild chronic gastritis were observed to have an abundance of nonvirulent allelic combination of *vacAs2m2*, which differed significantly from its frequency in both the patients with severe chronic gastritis and those with peptic ulcer disease. In the latter patients, the differences between the background bacteriological pattern and the pattern observed after 1.5–2 months had a high degree of significance; in these follow-up periods, in contrast to the control immediately after therapy, the number of eradications increased and the number of *cagA*-containing strains decreased due to the change of strains. Acid production was significantly higher in the patients with peptic ulcer disease than in those with chronic pancreatitis and concomitant gastritis; the former patients show a statistically significant predominance of virulent strains; the latter patients had nonvirulent strains (at the same rate of *Helicobacter pylori* detection).

Conclusion. Filling the blank spots in the study of helicobacteriosis remains relevant due to the progress of genetic methods in bacteriology and to the introduction of novel approaches to assessing the results of anti-*Helicobacter pylori* therapy.

Keywords: peptic ulcer disease, chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, *cagA* gene, allelic combinations of the *vacA* gene, VNTR typing, pH-metry, anti-*Helicobacter pylori* therapy.

For citation: Golubkina E. V. *Helicobacter pylori* persistence in patients with peptic ulcer disease and chronic gastritis in the treatment with antibiotics and acid-suppressive agents. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68: 3: 4–48. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-S-5-48>.

Глава 1. Генетические различия штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных у больных хроническим гастритом лёгкого и тяжёлого течения, в сравнении со штаммами, выделенными у больных язвенной болезнью

Вопрос о степени вирулентности микроорганизма и тяжести клинических проявлений от повреждений, вызванных этим микроорганизмом, иногда имеет быстрый и однозначный ответ, но иногда определённости не удаётся достичь, несмотря на многочисленные исследования. Именно по второму пути развивается история изучения колонизации хеликобактером слизистой оболочки желудка. Действительно, *Helicobacter pylori* обнаруживается и у здоровых лиц, включая штаммы, несущие вирулентные гены [1]. Если же патологический процесс мы всё-таки наблюдаем клинически и эндоскопически, то генетический материал *H. pylori* можно, в принципе, пытаться использовать как маркёр той или иной клинической формы хеликобактериоза.

Хеликобактерные хронические гастриты, будучи весьма неоднородной группой, до сих пор не имеют деления на основе данных генотипирования *H. pylori*, по которым можно было бы прогнозировать клиническую форму хронического гастрита. В противоположность вышеуказанной неопределённости в отношении гастритов — анализ генетического материала штаммов

H. pylori, выделенных у больных язвенной болезнью, утвердил клиницистов во мнении (и мы с этим согласны), что присутствие цитотоксин-кодирующих генов, таких как *cagA* и *vacA* (в первую очередь, в виде аллельной комбинации *vacAs1m1*), наиболее вероятно, ведёт к тяжёлому течению язвенной болезни. Обнаружение *cagA* гена в штамме *H. pylori* расценивается как безусловное указание на вирулентность штамма; ген *vacA*, который присутствует во всех штаммах *H. pylori*, анализируется с точки зрения аллельных вариаций отдельных участков гена: наличие *m2*, при любых вариантах *s*, позволяет говорить об отсутствии продукции вакуолизирующего цитотоксина, а выявление аллельных комбинаций, где присутствует *m1*, наоборот, — о цитотоксической активности штамма (*s1m1* — максимальная активность); выявление сочетания *cagA* гена с *vacAs1m1* может рассматриваться как маркёр язвообразования [2, 3].

Клинические проявления хронического гастрита имеют весьма расплывчатую границу между лёгкими и тяжёлыми формами его течения, как по собственно клиническим признакам, так и по эндоскопической картине; возможно поэтому привязка данных генотипирования *H. pylori*, выделенных у больных хроническим гастритом, не представлялась перспективной для прогностических целей, учитывая также то, что хронический гастрит как нозологическая форма, не имеет витальных осложнений, подобным таковым у язвенной болезни. Однако анализ генетического материала *H. pylori* у больных хроническим гастритом, отличающихся по тяжести течения, может представлять, кроме академического интереса, ещё и вклад в изучение гете-

рогенности популяции хеликобактера, которое уже широко проводится в плане эпидемиологии (территориальной встречаемости) определённых штаммов. Поэтому вполне актуальным представляется поиск превалирования *cagA* гена или какой-либо аллельной комбинации *vacA* гена, или устойчивых сочетаний *cagA* гена с какой-либо аллельной комбинацией *vacA* гена в изолятах *H. pylori*, полученных от больных лёгкой и тяжёлой формой хронического гастрита, если сравнивать с генотипами *H. pylori*, полученными от больных язвенной болезнью [4].

Основой для проведения настоящего исследования была собранная в Ростовском противочумном институте коллекция генотипированных штаммов *H. pylori*, состоящая из двух групп: изоляты, выделенные из гастробиоптатов от больных язвенной болезнью и от больных хроническим гастритом. Поступление гастробиоптатов из клиник Ростова-на-Дону для программы генотипирования *H. pylori* в Ростовском противочумном институте проводилось в течение нескольких лет. Ограничения по полу и возрасту больных не проводились; взятие гастробиоптата во время гастроскопии осуществлялось до проведения антихеликобактерной терапии (если таковая проводилась). Группа ростовских больных язвенной болезнью складывалась из больных с клиничко-эндоскопическими диагнозами язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (в стадии клинического обострения, с язвенным анамнезом, с эндоскопическим подтверждением либо активного язвообразования, либо наличия рубцовых изменений). Группа ростовских больных хроническим гастритом складывалась из больных с клиничко-эндоскопическим диагнозом хронического гастрита (нередко сопровождаемым бульбитом, эзофагитом, эрозиями), которые были приняты на лечение в стационар вследствие тяжёлого течения обострения (группу ростовских больных хроническим гастритом в дальнейшем мы будем обозначать как «хронические гастриты тяжёлого течения»). Группу больных хроническим гастритом представляли штаммы *H. pylori* 14, 20, 22, 46, 71, 73, 88, 97, 111, 114, 115, 116, 206 — всего 13; группу больных язвенной болезнью представляли штаммы *H. pylori* 18, 30, 48, 53, 59, 77, 90, 92, 100, 124, 134, 146, 155, 157, 216 — всего 15. Выборочность штаммов объясняется тем, что при отработке методики не все штаммы удавалось одновременно типировать по *cagA* гену и аллелям *vacA* гена, и, следовательно, такие образцы выпадали из зачисления в группы.

В схеме построения исследования сыграло роль следующее наблюдение: у вышеуказанных двух групп больных, несмотря на диагнозы, характеризующие разные нозологические формы,

хеликобактер был представлен штаммами, у которых встречаемость *cagA* гена была практически одинаковой. Из табл. 1 мы видим, что среди ростовских больных *cagA* ген в выделенных штаммах *H. pylori* обнаруживался у 69% больных хроническим гастритом тяжёлого течения (9 из 13 случаев) и у 67% больных язвенной болезнью (10 из 15 случаев). Поскольку генотипированные штаммы из коллекции Ростовского противочумного института собирались без строгой рандомизации при наборе больных, а затем часть штаммов отсеивалась из-за неполноты проведённого генотипирования, представилось целесообразным набрать ещё две аналогичные группы больных (хроническим гастритом и язвенной болезнью) теперь в Астрахани, в условиях строгой рандомизации и при отлаженной в Ростовском противочумном институте методики типирования генома *H. pylori* по *cagA* гену и *ms*-аллелям *vacA* гена.

Набор больных хроническим гастритом и язвенной болезнью в Астрахани проводился в Городской клинической больнице №3, рандомизированно, без ограничений по полу и возрасту из пациентов, направляемых поликлиникой для решения вопроса о госпитализации. Группа больных язвенной болезнью складывалась из больных язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии клинического обострения, с эндоскопическим подтверждением либо активного язвообразования, либо наличия рубцовых изменений (но с клиническими признаками обострения). Образовалась следующая группа больных язвенной болезнью: 58% женщины, по возрасту — приблизительно одна треть — 20–30 летние, четверть — 40–50-летние и ещё четверть — старше 60 лет, анамнез у половины больных — 1–5 лет и у четверти — 6–10 лет.

В группу больных хроническим гастритом, в основном, попадали больные, не требовавшие госпитализации, то есть, больные с относительно лёгким течением гастрита, которых оставляли на амбулаторном лечении. У них выявлялись клинические признаки гастрита, в стадии обострения, а на эзофагогастродуоденоскопии — поверхностный гастрит или эрозивный гастрит, или гастродуоденит. Группа больных хроническим гастритом: женщины — 61%, и основной возраст больных (85%) 20–30 лет; анамнез, в основном, короткий, приблизительно пополам — до 1 года и 1–5 лет.

Больные проходили эзофагогастродуоденоскопию с экспресс-тестом на *H. pylori*, и при положительном результате экспресс-теста бралась повторная биопсия, также из антрального отдела желудка; гастробиоптат сохранялся при –20°C для последующего генотипирования *H. pylori* в Ростовском противочумном институте. Взятие гастробиоптата происходило до начала курса антихели-

кобактерного лечения. При рандомизированном наборе группа больных хроническим гастритом (41 пациент) оказалась более многочисленной по сравнению с группой больных язвенной болезнью (12 пациентов), и набор больных был прекращён после того, как число больных в меньшей группе (больные язвенной болезнью) стало сопоставимо с числом больных из Ростова-на-Дону: язвенная болезнь — 15 больных, хронический гастрит — 13 больных.

Клинические изоляты анализировались методом ПЦР на одновременное присутствие генов *cagA*, *vacA* (аллельные типы *vacAs1* и *vacAs2* и аллельные типы *vacAm1* и *vacAm2*). Выделение ДНК из клинических изолятов *H. pylori* проводили с помощью набора «Хеликопол II» производства НПФ «Литех» (Москва). Для генотипирования генов *cagA* и *vacA* использовали коммерческие наборы НПФ «Литех» (Москва). ПЦР проводили на амплификаторе «Терцик» НПФ «ДНК-Технология» (Москва) в условиях, рекомендованных производителем. Продукты амплификации разделяли в 7,5% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием [5].

Использовалась программа «Биостатистика 4.03» для статистической обработки данных, в частности, для вычисления критерия Манна-Уитни и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s); различия считались достоверными при $p < 0,05$; трактовка r_s была ориентирована на шкалу Чеддока [6].

В табл. 1 приводятся данные по обнаружению *cagA* гена и аллельных комбинаций *vacA* гена хеликобактера у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью (контингент больных — из Астрахани и из Ростова-на-Дону). Приведены абсолютные значения случаев обнаружения *cagA* гена и аллельных комбинаций *vacA* гена и их доли в процентах, вычисленные для каждой группы больных; вычисление процентной доли служило

лишь ориентиром для дальнейшей статистической обработки данных.

При рандомизированном наборе исследуемых групп (Астрахань) доля гастробиоптатов, в которых был обнаружен *cagA* ген, отличалась у больных язвенной болезнью (75%) и больных хроническим гастритом (59%), что однако нельзя считать контрастным. В ростовских образцах даже такой, не слишком большой, разницы практически не было: хронический гастрит — 69% и язвенная болезнь — 67%. Приведённые различия по встречаемости *cagA* гена (в процентном отношении) явно не имеют достоверности, и при отсутствии некоего контрастного значения (которое могло бы возникнуть в одной из групп) определять различия по Манну-Уитни (в отношении встречаемости *cagA* гена в группах) было заранее бесперспективно.

Тем не менее, имело смысл это проиллюстрировать, взяв за точку отсчёта одно из крайних значений по проценту встречаемости *cagA* гена, а именно, минимальный процент встречаемости у больных хроническим гастритом из Астрахани. Это были больные с лёгким течением хронического гастрита и, следовательно, минимальное присутствие вирулентного гена в этой группе можно считать вполне объяснимым; кроме того, в количественном отношении эта группа больных была наиболее многочисленна, а значит и наиболее репрезентативна, и выбор её в качестве эталона для сравнения с другими группами был оправдан. Результаты сравнения приведены в табл. 2.

Действительно, использование непараметрического метода сравнения подтвердило вышеуказанный вывод, сделанный на основе сравнения процентных соотношений, что сколько-нибудь значимых различий нам не удастся найти (в плане встречаемости *cagA* гена). Соответственно, следующим этапом исследования был поиск генетических различий между четырьмя набранными

Таблица 1. Обнаружение *cagA* гена и аллельных комбинаций *vacA* гена в гастробиоптатах у больных хроническим гастритом (41 больной) и язвенной болезнью (12 больных) из Астрахани, а также в образцах из коллекции Ростовского противочумного института: хронический гастрит — 13 больных и язвенная болезнь — 15 больных
Table 1. Detection of the *cagA* gene and allelic combinations of the *vacA* gene in the gastric biopsy specimens from patients with chronic gastritis ($n=41$) and peptic ulcer diseases ($n=12$) from Astrakhan, as well as in the samples from the collection of the Rostov-on-Don Plague Control Research Institute: 13 patients with chronic gastritis and 15 patients with peptic ulcer disease

Заболевание	<i>cagA</i> (+)	<i>cagA</i> (-)	<i>vacAs1m1</i>	<i>vacAs2m1</i>	<i>vacAs1m2</i>	<i>vacAs2m2</i>
Хронический гастрит, Астрахань	24 (59%)	17 (41%)	11 (27%)	0	5 (12%)	25 (61%)
	41		41			
Язвенная болезнь, Астрахань	9 (75%)	3 (25%)	6 (50%)	1 (8%)	3 (25%)	2 (17%)
	12		12			
Хронический гастрит, Ростов-на-Дону	9 (69%)	4 (31%)	7 (54%)	0	3 (23%)	3 (23%)
	13		13			
Язвенная болезнь, Ростов-на-Дону	10 (67%)	5 (33%)	6 (40%)	0	6 (40%)	3 (20%)
	15		15			

Таблица 2. Отсутствие достоверности различий между четырьмя группами в отношении встречаемости *cagA* гена
Table 2. The lack of significance of differences between the four groups with regard to the occurrence of the *cagA* gene

cagA (+) у больных хроническим гастритом (Астрахань) 24 из 41 (59%) — самая низкая встречаемость
cagA (+) у больных язвенной болезнью (Астрахань) 9 из 12 (75%), $T=364,5$, $p=0,426$
cagA (+) у больных хроническим гастритом (Астрахань) 24 из 41 (59%) — самая низкая встречаемость
cagA (+) у больных хроническим гастритом (Ростов-на-Дону) 9 из 13 (69%), $T=386,0$, $p=0,586$
cagA (+) у больных хроническим гастритом (Астрахань) 24 из 41 (59%) — самая низкая встречаемость
cagA (+) у больных язвенной болезнью (Ростов-на-Дону) 10 из 15 (67%), $T=452,5$, $p=0,657$

Примечание. Сравнивалось наиболее отклонённое значение со значениями остальных трёх групп. Различия определялись по Манну–Уитни (T -критерий); различия считались достоверными при $p<0,05$.

Note. The most rejected value was compared with the values of the other three groups. The differences were determined using the Mann–Whitney U test; the differences were considered significant at $P<0.05$.

группами в отношении встречаемости *sm*-аллельных вариаций *vacA* гена.

Присутствие в гастробиоптатах наиболее вирулентной аллельной комбинации *vacAs1m1* преобладало у больных язвенной болезнью из Астрахани (50%) по сравнению с больными хроническим гастритом из Астрахани (27%). В коллекции Ростовского противочумного института аналогичного перекоса в пользу больных язвенной болезнью не наблюдалось, даже имелась противоположная тенденция: хронический гастрит — 54% и язвенная болезнь — 40%. Наличие среди групп такого перепада значений (в процентном отношении) как 27 и 54% позволяло искать достоверность различий между четырьмя группами в отношении частоты встречаемости *vacAs1m1*. Результаты представлены в табл. 3 (первый столбец), где показано, что за точку отсчёта взято минимальное процентное значение встречаемости (27%), наблюдаемое у больных хроническим гастритом из Астрахани. Весь первый столбец демонстрирует, что различия недостоверны, и, следовательно, мы не можем говорить, что встречаемость *vacAs1m1*, обнаруженных в хеликобактериях у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом, достоверно отличается при сопоставлении всех четырёх групп, однако она варьирует в пределах двукратности (27–54%), в отличие от меньших отклонений, наблюдаемых, как уже отмечалось, в отношении *cagA* гена.

Что касается аллельной комбинации *vacAs2m1*, относящейся к умеренно вирулентным, мы видим вообще лишь единичный случай (см. табл. 1), и, следовательно, ни о какой статистической обработке здесь не может идти речи.

Переходим к рассмотрению аллельных комбинаций *vacA* гена, которые не считаются вирулентными (не экспрессируют цитотоксин): *vacAs1m2* и *vacAs2m2*. Здесь за точку отсчёта мы брали максимальное процентное содержание не вирулентной комбинации, будь то *vacAs1m2* или *vacAs2m2*. Несмотря на заметный «на глаз» разброс данных по встречаемости *vacAs1m2* (40%, 25%, 23% и 12%), достоверных различий по встречаемости *vacAs1m2* выявлено не было (см. табл. 3, второй столбец). Необычным же было то, что са-

мый высокий процент встречаемости этой не вирулентной комбинации *vacA* гена наблюдался у больных язвенной болезнью (Ростов-на-Дону) — 40%, хотя казалось, что не вирулентные аллельные комбинации должны бы преобладать именно при гастритах, а не при ulcerации. Но и у больных язвенной болезнью из Астрахани процент встречаемости *vacAs1m2* был относительно высок (25%) — второе место по встречаемости, — тогда как у больных хроническим гастритом как ростовских, так и астраханских, эта не вирулентная аллельная комбинация *vacA* встречалась реже (23 и 12%, соответственно).

И наконец, об аллельной комбинации *vacAs2m2*. Особенностью астраханских образцов от больных хроническим гастритом лёгкого течения была высокая частота встречаемости *vacAs2m2* — 61%, при полном отсутствии аналогичной тенденции в ростовских образцах хронического гастрита тяжёлого течения — 23%, что ближе к встречаемости *vacAs2m2* у больных язвенной болезнью ростовских и астраханских, 20% и 17%, соответственно. Наличие аллели *m2*, как известно, лишает *vacA* ген цитотоксичности; поэтому, высокая частота встречаемости *vacAs2m2* у больных хроническим гастритом (Астрахань) — при преимущественном поступлении в Астрахани больных с гастритами лёгкого течения, вполне объяснима. Однако, как было уже упомянуто, привлекал внимание контраст по встречаемости *vacAs2m2*, выделяющий астраханские гастриты лёгкого течения: они стоят особняком (61%), а тяжёлые ростовские гастриты и «язвы», ростовские и астраханские, оказались в ряду близких значений (23, 20 и 17%). Различия оказались статистически достоверными, что следует из третьего столбца табл. 3. Таким образом, обилие аллельной комбинации *vacAs2m2* в хеликобактериях, выделенных от больных хроническим гастритом лёгкого течения (Астрахань), достоверно контрастировало с данными как от больных хроническим гастритом тяжёлого течения (Ростов-на-Дону), так и от обеих групп больных язвенной болезнью (Ростов-на-Дону, Астрахань).

В табл. 4 приведены результаты поиска сцепленности *cagA* гена со всеми четырьмя аллель-

Таблица 3. Достоверность различий между четырьмя группами в отношении встречаемости аллельных комбинаций *vacAs1m1*, *vacAs1m2* и *vacAs2m2*

Table 3. The significance of differences between the four groups with regard to the occurrence of allelic combinations of *vacAs1m1*, *vacAs1m2*, and *vacAs2m2*

<i>vacAs1m1</i> у больных хроническим гастритом (Астрахань); 11 из 41 (27%) — самая низкая встречаемость	<i>vacAs1m2</i> у больных язвенной болезнью (Ростов-на-Дону); 6 из 15 (40%) — самая высокая встречаемость	<i>vacAs2m2</i> у больных хроническим гастритом (Астрахань); 25 из 41 (61%) — самая высокая встречаемость
<i>vacAs1m1</i> у больных хроническим гастритом (Ростов-на-Дону); 7 из 13 (54%), <i>T</i>=429,5, <i>p</i>=0,161	<i>vacAs1m2</i> у больных хроническим гастритом (Ростов-на-Дону); 3 из 13 (23%), <i>T</i>=172,0, <i>p</i>=0,385	<i>vacAs2m2</i> у больных хроническим гастритом (Ростов-на-Дону); 3 из 13 (23%), <i>T</i>=256,5, <i>p</i>=0,020
<i>vacAs1m1</i> у больных хроническим гастритом (Астрахань); 11 из 41 (27%) — самая низкая встречаемость	<i>vacAs1m2</i> у больных язвенной болезнью (Ростов-на-Дону); 6 из 15 (40%) — самая высокая встречаемость	<i>vacAs2m2</i> у больных хроническим гастритом (Астрахань); 25 из 41 (61%) — самая высокая встречаемость
<i>vacAs1m1</i> у больных язвенной болезнью (Астрахань); 6 из 12 (50%), <i>T</i>=361,0, <i>p</i>=0,455	<i>vacAs1m2</i> у больных язвенной болезнью (Астрахань); 3 из 12 (25%), <i>T</i>=154,5, <i>p</i>=0,446	<i>vacAs2m2</i> у больных язвенной болезнью (Астрахань); 2 из 12 (17%), <i>T</i>=215,0, <i>p</i>=0,008
<i>vacAs1m1</i> у больных хроническим гастритом (Астрахань); 11 из 41 (27%) — самая низкая встречаемость	<i>vacAs1m2</i> у больных язвенной болезнью (Ростов-на-Дону); 6 из 15 (40%) — самая высокая встречаемость	<i>vacAs2m2</i> у больных хроническим гастритом (Астрахань); 25 из 41 (61%) — самая высокая встречаемость
<i>vacAs1m1</i> у больных язвенной болезнью (Ростов-на-Дону); 6 из 15 (40%), <i>T</i>=468,0, <i>p</i>=0,250	<i>vacAs1m2</i> у больных хроническим гастритом (Астрахань); 5 из 41 (12%), <i>T</i>=513,0, <i>p</i>=0,086	<i>vacAs2m2</i> у больных язвенной болезнью (Ростов-на-Дону); 3 из 15 (20%), <i>T</i>=301,5, <i>p</i>=0,008

Примечание. Сравнивалось наиболее отклонённое значение со значениями остальных трёх групп. Различия определялись по Манну–Уитни (*T*-критерий); различия считались достоверными при *p*<0,05.

Note. The most rejected value was compared with the values of the other three groups. The differences were determined using the Mann–Whitney *U* test; the differences were considered significant at *P*<0.05.

ными комбинациями *vacA* гена путём определения корреляции между частотой встречаемости *cagA* гена и каждой из аллельных комбинаций *vacA* гена (в гастробиоптатах разных групп больных). Поиск корреляции предполагает, в качестве гипотезы, наличие линейной связи между двумя массивами данных; в тех случаях, когда некоторые аллельные комбинации (например, *s2m1* или *s1m2*) встречались редко, то предполагать наличие линейной связи было невозможно, а потому поиск корреляции терял смысл. В графах, отсылающих к каждой из четырёх аллельных комбинаций *vacA* гена, имеется два столбца, где в первом столбце (+), в абсолютных значениях приведено количество случаев парного обнаружения *cagA* гена и соответствующей аллельной комбинации *vacA* гена, а в другом столбце (–) указано, в скольких случаях такой парности не наблюдалось.

Сразу обращает внимание тот факт, что в абсолютных значениях парное выявление *cagA* гена и самой вирулентной аллельной комбинации *vacAs1m1* было весьма значительным — от четверти до половины от численности всех четырёх групп, то есть, 11 из 41, 6 из 12, 6 из 13 и 6 из 15, соответственно (см. табл. 4), что позволяло предполагать наличие линейной связи. Это предположение вылилось в вычисление коэффициентов корреляции достаточно высоких и достоверных во всех группах больных. Согласно шкале Чеддока, значения коэффициента корреляции 0,5–0,7 трактуются как «заметная корреляция», а значения

0,7–0,9 трактуются как «высокая корреляция» [6]; трактовка коэффициента корреляции по Чеддоку мало чем отличается от более распространённых «средней корреляции 0,5–0,69» и «сильной корреляции 0,7–1,0» [7]. Соответственно, коррелятивную связь между обнаружением *cagA* гена и самой вирулентной аллельной комбинацией *vacAs1m1* можно характеризовать именно такими терминами, как «заметная» или «заметная с отклонением в сторону высокой», глядя на все четыре группы больных (см. табл. 4). Различия в коэффициентах корреляции вряд ли могут быть отправной точкой для рефлексии на различия нозологических форм, то есть, если *r_s* выше, то это, якобы, характерно для язвенной болезни, а если *r_s* ниже, то — для хронического гастрита (хотя в вышеуказанном анализе наших данных такая тенденция, в слабой форме, прослеживается). Здесь важнее видеть то, что разные нозологии демонстрируют следующее свойство: если у *H. pylori* есть *cagA* ген и есть *vacAs1m1* вариация, то с достаточно высокой вероятностью они будут наблюдаться вместе.

Что касается других аллельных комбинаций *vacA* гена, то, как уже отмечалось, встречаемость их была весьма низкая (в абсолютных значениях), и статистика по ним была бы неубедительной, за исключением одной группы больных — группы больных хроническим гастритом из Астрахани, где основным контингентом были больные хроническим гастритом лёгкого течения. Здесь вы-

Таблица 4. Корреляция между обнаружением *cagA* гена и аллельных комбинаций *vacA* гена (при наличии достаточных данных) у больных хроническим гастритом (41 больной) и язвенной болезнью (12 больных) из Астрахани и в образцах из коллекции Ростовского противочумного института: хронический гастрит — 13 больных, язвенная болезнь — 15 больных

Table 4. Correlation between the detection of the *cagA* gene and allelic combinations of the *vacA* gene (in the presence of sufficient data) in patients with chronic gastritis ($n=41$) and peptic ulcer disease ($n=12$) from Astrakham and in the samples from the collection of the Rostov-on-Don Plague Control Research Institute: 13 patients with chronic gastritis and 15 patients with peptic ulcer disease

<i>vacA</i> ген	s1m1		s2m1		s1m2		s2m2	
<i>cagA</i> ген	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Хронический гастрит (41 больной), Астрахань	11	0	0	0	4	1	9	16
	$r_s=0,68$		(?)		(?)		$r_s=-0,13$	
	$p<0,01$						$p=0,40$	
Язвенная болезнь (12 больных), Астрахань	6	0	0	1	2	1	0	2
	$r_s=0,72$		(?)		(?)		(?)	
	$p=0,01$							
Хронический гастрит (13 больных), Ростов-на-Дону	6	1	0	0	1	2	1	2
	$r_s=0,57$		(?)		(?)		(?)	
	$p=0,04$							
Язвенная болезнь (15 больных), Ростов-на-Дону	6	0	0	0	3	3	1	2
	$r_s=0,71$		(?)		(?)		(?)	
	$p<0,01$							

Примечание. (+) — количество случаев парного обнаружения *cagA* гена и соответствующей аллельной комбинации *vacA* гена; (–) — количество случаев, когда такой парности не наблюдалось; r_s — коэффициент корреляции Спирмена, жирным шрифтом показаны вычисленные значения r_s (достаточно данных); (?) — мало данных для поиска корреляции; корреляция расценивалась как достоверная при $p<0,05$.

Note. (+) — number of cases of paired detection of the *cagA* gene and the corresponding allelic combination of the *vacA* gene; (–) — number of cases when this pairing was not observed; r_s — Spearman correlation coefficient; the calculated r_s values (sufficient data) are shown in bold; (?) — few data to search for the correlation; the latter was considered significant at $P<0.05$.

явилось обилие штаммов *H.pylori*, содержащих невирулентную аллельную комбинацию *vacAs2m2* (61%). Имело смысл вычислить её корреляцию с *cagA* геном; оказалось, что *cagA* ген и *vacAs2m2* вариация сочетаются хаотично, то есть, что они не сцеплены, в том числе, и через отрицательную регрессию: корреляция была отрицательной и недостоверной $r_s=-0,13$, $p=0,40$ (см. табл. 4). Напомним, что корреляция вирулентной аллельной комбинации *vacAs1m1* с *cagA* геном у этих же больных хроническим гастритом лёгкого течения была на грани с высокой ($r_s=0,68$ $p<0,01$), но при этом, в количественном плане, этих вирулентных вариаций *vacAs1m1* было относительно мало (27%), а генов *cagA* — относительно много (59%). В противоположность, невирулентных *vacAs2m2* вариаций, демонстрирующих полное отсутствие сродства к сцеплению с *cagA* геном, было рекордно много (61%). Остаётся предположить, что для хронического гастрита лёгкого течения это является трендом: иметь малое количество вирулентных *vacAs1m1* вариаций, сильно сцепленных с *cagA* геном, и при этом иметь много невирулентных *vacAs2m2* вариаций, не создающих тандем с *cagA* геном. Отсюда следует, что трактовать полученные результаты можно следующим образом: невирулентная аллельная комбинация *vacA* гена, не сцепляющаяся с *cagA* геном, чисто количественно вытесняет вирулентную аллель-

ную комбинацию *vacA* гена, имеющую сродство к сцеплению с *cagA* геном, — в результате *cagA* ген, которого наблюдается довольно много (59%), вынужден работать «соло», не имея возможности создать гипервирулентный «дуэт».

Репутация *cagA* гена, экспрессирующего цитотоксин, который способен повреждать слизистую оболочку желудка (вплоть до ulcerации и онкогенеза), однозначна, а также уже два десятилетия как выяснена роль различных аллельных вариаций *vacA* гена в отношении экспрессии вакуолизирующего цитотоксина. Проводились исследования, которые пытались оценить всю популяцию *H.pylori* (например, региона), не разделяя, от кого взяты гастробиоптаты, — от больных язвенной болезнью или от больных хроническим гастритом [8]. В материалах по распространённости различных генов *H.pylori* по России указывается, что, например, *cagA* ген выявляется в разбросе от 55 до 100% всех случаев исследований, *vacAs1* — от 33 до 100%, *vacAm1* — от 0 до 33%, что говорит лишь о большей или меньшей вероятности сочетанного выявления этих генов [9]. В противоположность к такому подходу, известны исследования сочетаний *cagA* гена и аллельных генов *vacA*, которые проводились путём подсчёта числа случаев или вычисления процента выявляемости того или иного гена при близких, но всё-таки разных патологиях.

В качестве примера можно привести данные по Башкортостану, в которых указывается, что обнаружение *cagA* гена в сочетании с *vacAs1* встречалось в 2 раза чаще у больных язвенной болезнью, чем у больных хроническим гастритом [10].

В настоящей работе, где была поставлена цель связать генный состав *H.pylori* (в рамках *cagA* гена и аллельных комбинаций *vacA* гена) с клиническими формами хеликобактериоза гастродуоденальной зоны, мы пришли к следующим выводам.

Во-первых, во всех четырёх группах, включая и легко протекающие хронические гастриты, имела высокая частота встречаемости *cagA* гена (более половины всех случаев в каждой из четырёх групп).

Во-вторых, встречаемость вирулентной аллельной комбинации *vacAs1m1* также была довольно высокой — от четверти до половины случаев во всех четырёх группах, и различия между группами не были статистически достоверными.

В-третьих, корреляция между обнаружением *cagA* гена и *vacAs1m1* во всех четырёх группах была достоверной и оценивалась как «заметная» или «заметная с отклонением в сторону высокой» (r_s составлял от 0,57 до 0,72).

В-четвёртых, и этот вывод мы бы хотели поставить особняком, так как мы не встретили в литературе аналогичных наблюдений, выявляющих пиковую встречаемость невирулентных аллельных вариаций *vacA* гена у больных лёгкими формами гастрита. Вывод заключается в том, что у больных хроническим гастритом лёгкого течения превалировала аллельная комбинация *vacAs2m2*, встречаемость которой достоверно отличалась от встречаемости таковой у больных хроническим гастритом тяжёлого течения и у больных язвенной болезнью (61% по сравнению с 17, 20 и 23%); обнаружение этой аллельной комбинации не коррелировало с обнаружением *cagA* гена ($r_s = -0,13$, $p = 0,40$), который в этой группе гастритов лёгкого течения встречался, тем не менее, часто (59%), статистически не отличаясь от встречаемости в остальных группах. И оказалось, что 61% встречаемости *vacAs2m2* ни в малейшей степени не коррелировал с 59% встречаемости *cagA* гена; эти гены — невирулентная аллельная комбинация *vacA* гена и вирулентный ген *cagA* — присутствовали в геномах хеликобактерий абсолютно хаотично. В контраст к этому повторим только то, что было сказано в третьем выводе, — что сцепленность *cagA* гена с вирулентной аллельной комбинацией *vacA* гена (*vacAs1m1*), у тех же больных с лёгким течением хронического гастрита, была на грани с высокой (см. табл. 4).

В качестве пятого вывода можно привести следующее наблюдение. По количественному соотношению всех четырёх аллельных вариаций

vacA гена, хеликобактерии, обнаруженные у больных хроническим гастритом тяжёлого течения, мало отличались от штаммов *H.pylori*, обнаруженных у «язвенников», в отличие от штаммов *H.pylori*, обнаруженных у больных хроническим гастритом (см. четвёртый вывод). При этом сама тяжесть клинического течения воспаления в гастродуоденальной зоне сближала гастрит тяжёлого течения с обострением язвенной болезни, а потому возможно, что такой гастрит был лишь неким затянувшимся дебютом будущей язвы.

Глава 2. Отдалённые результаты антихеликобактерной терапии — эрадикация, сохранение штамма, смена штамма

Вопрос о контроле результатов антихеликобактерной терапии, в основном, сводится к понятию эрадикации как эквиваленту успеха лечения обострения хронической хеликобактерной инфекции желудка. Уже это представляется спорным с учётом широко известных данных об обнаружении *H.pylori* у здоровых лиц [11, 12]. Контроль эрадикации распадается на несколько аспектов, касающихся, во-первых, сроков проверки (то есть, проверять через какое время после курса антихеликобактерной терапии?), а, во-вторых, какими методами проверять? В третьих же, появляется сомнение, является ли достигнутая эрадикация стойким феноменом, или она быстро переходит в некий хеликобактерный комменсализм? На первые два вопроса Маастрихт 5 даёт следующие ответы: «Уреазный дыхательный тест является лучшим способом подтверждения эрадикации *H.pylori*, альтернативой данному методу считается моноклональный фекальный антигенный тест; эти исследования следует проводить спустя 4 нед. (минимум) после завершения эрадикационной терапии» [13]. Отечественные исследователи добавляют сюда и анализ биопсийного материала, при условии взятия двух биопсий из тела желудка и одной — из антрума [14]. Требования Маастрихт 5, основанные на биохимии и серологии микроба, сводят к нулю всю имеющуюся информацию о генетике штамма *H.pylori*, а, следовательно, делают невозможным проконтролировать вирулентность штамма *H.pylori*, если эрадикация не была достигнута. На наш взгляд в вопросе о контроле антихеликобактерной терапии надо идти не в сторону недифференцированного контроля (то есть, выяснения, есть микроб в организме или нет), а максимально уточнять, какой перед нами штамм, — тот ли, который был исходно? (если

эрадикация не была достигнута), а в случае достижения эрадикации проконтролировать, не сменилась ли достигнутая эрадикация на рецидивирование (прежний штамм) или реинфекцию (новый штамм)? В настоящее время существуют инструменты, выявляющие штаммовую принадлежность микроорганизма, и одним из универсальных методов генотипирования является метод определения переменных tandemных повторов того или иного локуса — variable number tandem repeats analysis (VNTR analysis); важной особенностью VNTR-локусов является их наследование [15]. Данная методика послужила основой для проведения динамического анализа штаммового состава хеликобактерий, обнаруженных до лечения обострения язвенной болезни, сразу после и через 1,5–2 мес. спустя применения антихеликобактерной терапии [16, 17].

Трёхкомпонентная антихеликобактерная терапия первой линии, включающая в себя ингибитор протонной помпы, амоксициллин и кларитромицин в стандартных дозировках, — схема, которая использовалась в данном исследовании, — остаётся актуальной и в настоящее время как при стационарном, так и при амбулаторном лечении. В период проведения наших исследований, при стационарном лечении обострения язвенной болезни, длительность непрерывного курса антибиотикотерапии не превышала 10 дней, согласно актуальным тогда положениям Маастрихт 4, что и рассматривалось нами как основной фармакодинамический фактор, ответственный как за ранние эффекты (элиминация сразу после курса терапии, повторное выявление хеликобактера сразу после курса терапии), так и за поздние эффекты (отсроченная элиминация, персистирование определённого штамма, повторная колонизация новым штаммом). Следует упомянуть, что начиная с Маастрихт 5 появились рекомендации о 14-дневном курсе антихеликобактерной терапии, и эти сроки сохраняются для основных схем эрадикации первой линии в рекомендациях Маастрихт 6 [18]). Совершенно очевидно, что удлинение сроков антибиотикотерапии уже в самом выборе терминологии («схемы эрадикации») указывает на единственный критерий эффективности, пропагандируемый Маастрихтскими соглашениями, — эрадикацию *H. pylori*.

В нашем исследовании поступавшим в стационар больным с язвенным анамнезом и клинической картиной обострения язвенной болезни (дифференцируемой как язвенная болезнь желудка и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки) проводилась эзофагогастродуоденоскопия с взятием биопсии и проведением экспресс-теста на наличие *H. pylori*; при обнаружении *H. pylori* такой больной рассматривался как потенциальный объект нашего исследования, если у больного не было выраженной сопутствующей патологии; рандоми-

зированный подход не ограничивал набор больных по полу и возрасту. Результаты генотипирования штаммов *H. pylori*, выделенных из гастробиоптатов больных язвенной болезнью на данном этапе (при поступлении в стационар) рассматривались как результаты I этапа исследования.

Всем больным язвенной болезнью проводилась трёхкомпонентная антихеликобактерная терапия первой линии продолжительностью до 10 дней: омепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки. После проведения курса антихеликобактерной терапии больному проводилось повторное гастроскопическое исследование (как минимум для контроля репаративных процессов в желудке); взятый при этом гастробиоптат являлся вторым исследуемым объектом (после исходного гастробиоптата). Результаты генотипирования штаммов *H. pylori*, выделенных из гастробиоптатов больных язвенной болезнью на данном этапе (сразу после курса антихеликобактерной терапии, то есть при выписке из стационара) рассматривались как результаты II этапа исследования.

Третий гастробиоптат брался при проведении эзофагогастродуоденоскопии амбулаторно, через 1,5–2 мес. после выписки больного из стационара, когда данный пациент находился в состоянии ремиссии, имея рекомендации принимать поддерживающую кислотосупрессивную терапию (омепразол 20 мг в сутки). При расспросе, перед третьей гастроскопией, выяснялось, что поначалу пациенты принимали регулярно вышеуказанную дозу омепразола, но затем переходили на приём «по требованию». Результаты генотипирования штаммов *H. pylori*, выделенных из гастробиоптатов больных язвенной болезнью на финальном этапе исследования (через 1,5–2 мес. после курса антихеликобактерной терапии) рассматривались как результаты III этапа исследования.

Проблематичным являлся выбор группы сравнения, поскольку обнаружение хеликобактера у больного, обратившегося к врачу с жалобами язвенного характера, при соответствующей гастроскопической картине, неизбежно требовало проведения антихеликобактерного лечения. Выход был найден при наблюдении за амбулаторными пациентами, не имевшими язвенного анамнеза, но имевшими анамнез вялотекущего гастрита; жалобы таких больных ограничивались несильными тянущими болями в эпигастрии и левом подреберье, натошак или после еды, у них также часто отмечались жалобы на изжогу. После эзофагогастродуоденоскопии, выявлявшей лишь признаки гастрита, но при взятии гастробиоптатов с положительным экспресс-тестом на *H. pylori* больному предлагалось пройти курс антихеликобактерной терапии. Отсутствие данных

за язвенный дефект при гастроскопии в большинстве случаев склоняло таких пациентов к отказу от антибиотикотерапии, и лечение ограничивалось соблюдением диеты, а также спазмолитическими и антисекреторными препаратами (больные, всё-таки согласившиеся на одну из антихеликобактерных схем лечения, в исследовании не участвовали). Такие больные расценивались как больные хроническим гастритом, в стадии обострения и при отсутствии выраженной сопутствующей патологии включались в контрольную группу; рандомизированный подход не ограничивал набор по полу и возрасту. Результаты генотипирования штаммов *H. pylori*, выделенных из гастробиоптатов больных хроническим гастритом на данном этапе (при проведении первой гастроскопии) рассматривались как результаты I этапа исследования.

Больные хроническим гастритом лечились амбулаторно, с рекомендациями диетотерапии, приёма спазмолитиков и кислотосупрессоров (из антисекреторных препаратов рекомендовался омепразол 20 мг в сутки). Больные хроническим гастритом, вошедшие в группу исследуемых, при расспросах на повторной гастроскопии (через 1,5–2 мес.) отмечали, что принимали спазмолитики и кислотосупрессоры поначалу регулярно, а затем «по требованию». Результаты генотипирования штаммов *H. pylori*, выделенных из гастробиоптатов больных хроническим гастритом на финальном этапе исследования (то есть при повторной гастроскопии, через 1,5–2 мес. после первой гастроскопии) рассматривались как результаты II этапа исследования.

С точки зрения фармакодинамики для больных хроническим гастритом взаимодействие микроорганизма с вышеуказанными препаратами — как антимикробными агентами — можно было считать нулевым (или ничтожным). Тем самым удалось сформировать группу пациентов с минимальным медикаментозным воздействием на колонизировавших желудок *H. pylori*, что позволило видеть в этой группе — группу сравнения.

Как показала практика, основной трудностью, с которой мы столкнулись для выхода на финальный этап исследования (III этап при работе с больными язвенной болезнью и II этап при работе с больными хроническим гастритом), была невозможность гарантированного вызова больного для проведения гастроскопии (с взятием биопсии) через 1,5–2 мес. Это снизило число изначально взятых под наблюдение пациентов более чем в два раза, и неизбежно растянуло сроки набора больных. В результате нам пришлось ограничиться группами по 12 человек, численный состав которых позволял (по предварительным статистическим подсчётам) получить статистически достоверные различия.

Гастробиоптаты сохранялись в консервирующем растворе при -20°C , а затем использовались для анализа генома *H. pylori* методом VNTR по четырём локусам (A, D, E, F) и для определения наличия *cagA* гена. Олигонуклеотидные праймеры, используемые для амплификации фрагментов VNTR-содержащих локусов A, D, E, F, были рассчитаны на основе нуклеотидных последовательностей у штаммов *H. pylori* J99 и 11637, представленных в базе данных NCBI GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Продукты амплификации анализировались в 7% полиакриламидном геле с определением размеров амплифицированных фрагментов. Число повторов в данном фрагменте определяли как разность между его размером и минимальным размером фрагмента без повторов, делённую на длину повтора. При установлении генотипа исследуемого штамма число повторов для каждого VNTR-локуса заносилось в определённую ячейку матрицы для каждого штамма и являлось его уникальной характеристикой, дифференцирующей один штамм от другого. Методика VNTR была отработана на базе Ростовского противочумного института [19].

Способ дифференциации штаммов *H. pylori* методом мультилокусного VNTR-типирования требует больше генетического материала, чем определение, например, только *cagA* гена, и количество материала в гастробиоптате не всегда удовлетворяло этому требованию. В таких случаях, если не удавалось типировать штамм методом VNTR (при повторном обнаружении *H. pylori* или даже при исходном обнаружении *H. pylori*), то информация о выявлении *cagA* гена позволяла с определённой долей вероятности утверждать, сменился штамм или сохранился прежним, хотя и при обнаружении *cagA* гена имелся некоторый количественный разброс (от «трёх плюсов» до «одного плюса»). Комплексная оценка, по результатам VNTR-типирования и по выявлению *cagA* гена, позволяла говорить о сохранении штамма *H. pylori* или о смене штамма *H. pylori*.

Статистическая обработка проводилась в программе «Биостатистика v.4.03» с использованием критерия Уилкоксона (*W*) и критерия Манна–Уитни (*T*). Различия по Уилкоксону считались достоверными, когда вычисленное значение *W* (для уменьшенного числа больных в группе, то есть только для тех больных, у которых выявились различия до и после лечения) было больше, чем *W* критическое или равно ему. Различия по Манну–Уитни считались достоверными при $p < 0,05$ [20].

В табл. 5 представлено динамическое наблюдение за колонизацией слизистой оболочки желудка хеликобактером у больных хроническим гастритом со слабо выраженной клинической картиной, отказавшимися от антихеликобактерной терапии. Следует повторить, что в исследо-

Таблица 5. Динамика колонизации хеликобактером желудка у больных хроническим гастритом
Table 5. Time course of changes in the gastric colonization with *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis

№	Результаты без учёта данных VNTR-типирования и типирования по <i>cagA</i> гену (повторное обнаружение <i>H.pylori</i> , исчезновение <i>H.pylori</i>)		Результаты с учётом данных VNTR-типирования и типирования по <i>cagA</i> гену (исчезновение <i>H.pylori</i> , сохранение штамма, смена штамма)			
	I	II	VNTR-типирование		Типирование по <i>cagA</i> гену	
			I	II	I	II
1	<i>H.pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H.pylori</i>	A3D22E5F3	Не типруется	+++	+
				Сохранение штамма		
2	<i>H.pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H.pylori</i>	A5D17E4F4	A5D17E4F4	+++	+++
				Сохранение штамма		
3	<i>H.pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H.pylori</i>	A4D20E3F2	A4D20E3F2	0	0
				Сохранение штамма		
4	<i>H.pylori</i>	Исчезновение <i>H.pylori</i>	A5D23E17F4	<i>H.pylori</i>	+++	(-)
				отсутствует		
				Исчезновение <i>H.pylori</i>		
5	<i>H.pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H.pylori</i>	Не типруется	A3D20E6F3	+	0
				Смена штамма		
6	<i>H.pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H.pylori</i>	A4D20E5F3	A4D20E5F3	+++	+++
				Сохранение штамма		
7	<i>H.pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H.pylori</i>	A4D22E4F99	Не типруется	0	0
				Сохранение штамма		
8	<i>H.pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H.pylori</i>	Не типруется	Не типруется	0	0
				Сохранение штамма		
9	<i>H.pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H.pylori</i>	Не типруется	A7D29E3F0	0	+++
				Смена штамма		
10	<i>H.pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H.pylori</i>	A3D15E4F4	A3D15E4F4	0	0
				Сохранение штамма		
11	<i>H.pylori</i>	Исчезновение <i>H.pylori</i>	A5D17E3F3	<i>H.pylori</i>	+++	(-)
				отсутствует		
				Исчезновение <i>H.pylori</i>		
12	<i>H.pylori</i>	Исчезновение <i>H.pylori</i>	A5D46E3F6	<i>H.pylori</i>	0	(-)
				отсутствует		
				Исчезновение <i>H.pylori</i>		

Примечание. Сравнение результатов I исследования (первая гастроскопия, проведённая при обращении больного) и II исследования (вторая гастроскопия через 1,5–2 мес. симптоматической терапии «по требованию»). При типировании по *cagA* гену: 0 — *H.pylori* обнаружен, но *cagA* ген отсутствует; (-) — *H.pylori* не обнаружен и, соответственно, *cagA* ген тоже.

Note. Comparison of the results of the first study (the first gastroscopy performed when the patient came to see his physician) and the second one (the second gastroscopy at 1.5–2 months after on-demand symptomatic therapy). Typing for the *cagA* gene: 0 — denotes that *H.pylori* has been detected, the *cagA* gene is absent; (-) — means that *H.pylori* has not been detected and, accordingly, nor the *cagA* gene.

вании участвовали только те больные хроническим гастритом, у которых в исходном исследовании был выявлен хеликобактер экспресс-тестом, а затем присутствие *H.pylori* было подтверждено генетическими методами.

Результаты исследования в контрольной группе (больные хроническим гастритом) оценивались двумя способами (как будет представлено и в последующем, в таблицах такого же типа). Во-первых, традиционный способ, когда, спустя 1,5–2 мес. симптоматической терапии, в гастробиоптате либо повторно обнаруживался *H.pylori* («повторное обнаружение *H.pylori*»), либо не обнаруживался (был использован термин «исчезновение *H.pylori*», так как термин «эрадикация» был бы неуместен без предшествующей антихеликобактерной терапии). Во-вторых, использо-

вался инновационный способ, когда спустя 1,5–2 мес. симптоматической терапии факт повторного обнаружения *H.pylori* в гастробиоптате мог быть квалифицирован (с помощью методики VNTR) как «сохранение штамма *H.pylori*», либо как «смена штамма *H.pylori*». Генотипирование по *cagA* гену, кроме самостоятельной ценности, позволяющей оценить вирулентность штамма *H.pylori*, рассматривалось как источник дополнительной информации, подтверждающий, например, по повторному выявлению *cagA*-содержащего штамма или по обнаружению штамма *H.pylori*, уже не содержащего *cagA*-ген, что VNTR-типирование обнаружило сохранение штамма или смену штамма. Особенно ценным генотипирование по *cagA* гену оказалось в тех единичных случаях, когда методом VNTR не удавалось типировать

штамм *H. pylori*, но сам факт присутствия хеликобактера, содержащего или не содержащего *cagA* ген, позволил принять решение о том, сохранился штамм или произошла смена штамма.

У больных хроническим гастритом хеликобактер, можно сказать, спонтанно исчез в 3 случаях: 2 случая — вирулентные штаммы, 1 случай — невирулентный штамм. Из 9 случаев сохранившейся колонизации хеликобактером в 2 случаях сменился штамм (в одном случае — на более вирулентный, в другом случае — на менее вирулентный). Общее количество случаев заражения вирулентными штаммами в группе больных хроническим гастритом снизилось — с шести (при I исследовании) до четырёх (при II исследовании).

Оценка статистическими методами различий результатов наблюдений (затруднительно называть это результатами до и после лечения, учитывая, что больные хроническим гастритом принимали лишь симптоматические средства «по требованию», однако формально это было лечением) представлена в табл. 6. Критерий Уилкоксона позволяет сравнить результаты попарно, то есть у каждого больного отдельно, что является более жёстким (точным) подходом к поиску различий; критерий Манна–Уитни проводит попарное сравнение результатов, — эта методика менее точна, зато позволяет оценить, в каком приближении мы находимся к выявлению различий (при недостоверности различий по Уилкоксону).

В табл. 6 сразу обращает на себя внимание тот факт, что в первой строке (различия на основе оценки результатов без учёта данных генотипирования, то есть в виде «повторного обнаружения *H. pylori*» и «исчезновения *H. pylori*») и в третьей строке (различия по обнаружению или не обнаружению *cagA* гена) выявлено отсутствие достоверных различий как по Уилкоксону, так и по Манну–Уитни. В обоих случаях в оценке результатов использовалась бинарная система («есть — нет», «1 — 0»), что само по себе минимизирует поиск различий, в отличие от третьего случая (вторая строка табл. 6), где в оценке результатов использовались три характеристики: «сохранение штамма», «смена штамма», «исчезновение *H. pylori*». Здесь, во второй строке табл. 6, по Уилкоксону результаты фактически достоверны, а по Манну–Уитни — безусловно достоверны.

Трактовать данные различия, на наш взгляд, следует так: учитывая ничтожный противомикробный эффект от симптоматической терапии, в желудках больных хроническим гастритом происходит некий естественный динамический процесс, в котором имеет место и спонтанное исчезновение хеликобактерий, и замена одних штаммов *H. pylori* на другие. Однако, с учётом отсутствия достоверных различий при оценке результатов с точки зрения исчезновения хеликобактера или с точки зрения изменения вирулентности штамма, можно утверждать, что в группе наблюдавшихся больных хроническим гастритом сохраняется не-

Таблица 6. Статистические различия колонизации хеликобактером желудка у больных хроническим гастритом по отдалённым (1,5–2 мес.) результатам симптоматического лечения «по требованию»

Table 6. Statistical differences in the gastric colonization with *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis by the long-term (1.5–2 month) results of on-demand symptomatic treatment

№	Критерий Уилкоксона, <i>W</i>	Критерий Манна–Уитни, <i>T</i>
1)	<i>W</i> =6, <i>n</i> =3 (число удалённых пар значений 9, осталось 3). Численность группы слишком мала. Различие можно трактовать как недостоверное, т. к. очень много идентичных результатов до и после лечения.	<i>T</i> =132, Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости <i>T</i> , <i>p</i> =0,102. Различие недостоверно.
2)	<i>W</i> =15, <i>n</i> =5 (число удалённых пар значений 7, осталось 5); <i>W</i> 15= <i>W</i> _{крит.} 15, где <i>W</i> _{крит.} 15 является критическим значением для <i>n</i> =5, при <i>p</i> <0,062 (5% уровень значимости). Различие достоверно, находясь на грани достоверности.	<i>T</i> =120. Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости <i>T</i> , <i>p</i> <0,021. Различие достоверно.
3)	<i>W</i> =7, <i>n</i> =5 (число удалённых пар значений 7, осталось 5); <i>W</i> 7< <i>W</i> _{крит.} 15, где <i>W</i> _{крит.} 15 является критическим значением для <i>n</i> =5, при <i>p</i> <0,062 (5% уровень значимости). Различие недостоверно.	<i>T</i> =137. Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости <i>T</i> , <i>p</i> =0,415. Различие недостоверно.

Примечание. 1) — сравнение без учёта данных генотипирования *H. pylori*; 2) — сравнение с учётом данных VNTR-типирования и типирования по *cagA* гену; 3) — сравнение вирулентности *H. pylori* по *cagA* гену.

Note. 1) — comparison without regard for the data of *H. pylori* genotyping; 2) — comparison with regard for the data of VNTR typing and typing for the *cagA* gene; 3) — comparison of *H. pylori* virulence for the *cagA* gene.

кое устойчивое состояние в отношении заселённости желудка хеликобактериями, в том числе, и по доле вирулентных штаммов. Симптоматическая же терапия принципиально не меняет картину колонизации желудка у больных хроническим гастритом, но вполне возможно влияет на то, что удалось зафиксировать как статистически достоверный результат, — на динамику колонизации, включающую и спонтанное исчезновение *H. pylori*, и смену штамма, и сохранение штамма.

В табл. 7 представлены данные по контролю за проведённой антихеликобактерной терапией у больных язвенной болезнью, где оценивается динамика колонизации желудка хеликобакте-

ром — до и сразу после курса антихеликобактерной терапии.

Сразу обращает внимание тот факт, что эрадикация произошла только у одной трети больных язвенной болезнью (4 из 12): у трёх больных это были вирулентные штаммы, у одного — невирулентный штамм. Также обращает внимание то, что исходно было много вирулентных штаммов (10 из 12, тогда как у больных хроническим гастритом было 6 из 12); однако после проведения антихеликобактерной терапии, в тех случаях, когда хеликобактер продолжал выявляться (8 из 12) смена штамма произошла только в двух случаях: один раз — на другой вирулентный штамм,

Таблица 7. Динамика колонизации хеликобактером желудка у больных язвенной болезнью

Table 7. Time course of changes in the gastric colonization with *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer disease

№	Результаты без учёта данных VNTR-типирования и типирования по <i>cagA</i> гену (повторное обнаружение <i>H. pylori</i> , исчезновение <i>H. pylori</i>)		Результаты с учётом данных VNTR-типирования и типирования по <i>cagA</i> гену (эрадикация <i>H. pylori</i> , сохранение штамма, смена штамма)			
	I	II	VNTR-типирование		Типирование по <i>cagA</i> гену	
			I	II	I	II
1	<i>H. pylori</i>	Эрадикация <i>H. pylori</i>	A3D6E3F4	<i>H. pylori</i> отсутствует	+++	(-)
				Эрадикация <i>H. pylori</i>		
2	<i>H. pylori</i>	Эрадикация <i>H. pylori</i>	A3D99E6F4 A3D99E14F4	<i>H. pylori</i> отсутствует	+++	(-)
				Эрадикация <i>H. pylori</i>		
3	<i>H. pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H. pylori</i>	A4D10E10F3	A4D10E10F3	+++	+++
				Сохранение штамма		
4	<i>H. pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H. pylori</i>	A4D99E2F4	A4D17E2F4	+++	+++
				Смена штамма		
5	<i>H. pylori</i>	Эрадикация <i>H. pylori</i>	A4D15E6F2	<i>H. pylori</i> отсутствует	+++	(-)
				Эрадикация <i>H. pylori</i>		
6	<i>H. pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H. pylori</i>	A2D24E3F4	A2D24E3F4	+++	+++
				Сохранение штамма		
7	<i>H. pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H. pylori</i>	A4D19E4F5	A4D19E4F5	+++	+++
				Сохранение штамма		
8	<i>H. pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H. pylori</i>	Не типруется	Не типруется	+	+
				Сохранение штамма		
9	<i>H. pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H. pylori</i>	A4D23E6F4	Не типруется	+++	+
				Сохранение штамма		
10	<i>H. pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H. pylori</i>	A3D21E4F3	Не типруется	+++	0
				Смена штамма		
11	<i>H. pylori</i>	Эрадикация <i>H. pylori</i>	Не типруется	<i>H. pylori</i> отсутствует	0	(-)
				Эрадикация <i>H. pylori</i>		
12	<i>H. pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H. pylori</i>	A4D22E4F99	Не типруется	0	0
				Сохранение штамма		

Примечание. Сравнение результатов I исследования (первая гастроскопия, проведённая до антихеликобактерной терапии) и II исследования (вторая гастроскопия, проведённая сразу после антихеликобактерной терапии). При типировании по *cagA* гену: 0 — *H. pylori* обнаружен, но *cagA* ген отсутствует; (-) — *H. pylori* не обнаружен и, соответственно, *cagA* ген тоже.

Note. Comparison of the results of the first study (the first gastroscopy performed before anti-*Helicobacter pylori* therapy) and the second one (the second gastroscopy done immediately after anti-*Helicobacter pylori* therapy). Typing for the *cagA* gene: 0 — denotes that *H. pylori* has been detected, but the *cagA* gene is absent; (-) — means that *H. pylori* has not been detected and, accordingly, nor the *cagA* gene.

один раз — на невирулентный штамм, в остальных же случаях (6 из 12) штамм *H. pylori* сохранялся.

В табл. 8 дана статистическая обработка данных из табл. 7, то есть сравнивается первоначальная 100% колонизация желудка у больных язвенной болезнью и колонизация, выявленная сразу после антихеликобактерной терапии (с учётом эрадикации, сохранения штамма или смены штамма). Если результаты представлять только через две характеристики («эрадикация *H. pylori*» и «повторное обнаружение *H. pylori*»), то пользуясь критерием Уилкоксона, различий не видно, но пользуясь статистикой погруппового сравнения (критерий Манна–Уитни), различия улавливаются с достоверностью на грани 5% значимости ($p=0,046$). Если результаты представлять через три характеристики («эрадикация *H. pylori*», «сохранение штамма» и «смена штамма»), то мы получаем безусловное различие по картине колонизации желудка до и после антихеликобактерной терапии, как с использованием статистики Уилкоксона, так и статистики Манна–Уитни. Другое дело, устраивает ли нас такое различие, где эрадикаций мало? Ведь, вроде бы, именно такая цель — эрадикация хеликобактера — ставится при проведении антихеликобактерной терапии. И наконец, что касается различий по вирулентности: кое-каких результатов мы достигли — различия улавли-

ваются, но находясь на грани достоверности ($W_{21}=W_{\text{крит.}21}$ при $p<0,062$ по Уилкоксоу, и $p=0,052$ по Манну–Уитни). Другими словами, заселённость желудка вирулентными штаммами (а таковых исходно было 10 из 12) у больных язвенной болезнью достоверно снизилась, в основном, за счёт эрадикации вирулентных штаммов (эрадицировано 3 вирулентных штамма), а также за счёт «смены штамма» с вирулентного на невирулентный (единичный случай, пациент № 10).

На последнем этапе исследования была поставлена задача отследить, какие штаммы *H. pylori* обнаруживаются у наших бывших пациентов (больных язвенной болезнью), получавших антихеликобактерную терапию 1,5–2 мес. тому назад и выписанных из стационара с рекомендациями принимать кислотосупрессоры. Напомним, что эти пациенты обследовались на последнем этапе исследования амбулаторно (III исследование), находясь в состоянии ремиссии, то есть они не поступали повторно в стационар с рецидивом язвенной болезни. Данные, полученные в III исследовании, сопоставлялись с данными исходного исследования (I исследование), что и представлено в табл. 9.

Сразу следует внести ясность, что результаты, приведённые в табл. 9 (сравнение первоначальной колонизации желудка у больных язвенной бо-

Таблица 8. Статистические различия колонизации хеликобактером желудка у больных язвенной болезнью по результатам I исследования (первая гастроскопия, проведённая до антихеликобактерной терапии) и II исследования (вторая гастроскопия, проведённая сразу после антихеликобактерной терапии)

Table 8. Statistical differences in the gastric colonization with *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer disease by the results of the first study (the first gastroscopy performed before anti-*Helicobacter pylori* therapy) and the second one (the second gastroscopy done immediately after anti-*Helicobacter pylori* therapy)

№	Критерий Уилкоксона, W	Критерий Манна–Уитни, T
1)	$W=10$, $n=4$ (число удалённых пар значений 8, осталось 4). Численность группы слишком мала. Различие можно трактовать как недостоверное, т. к. очень много идентичных результатов до и после лечения.	$T=126$, Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T , $p=0,046$. Различие достоверно, находясь на грани достоверности.
2)	$W=21$, $n=6$ (число удалённых пар значений 6, осталось 6); $W_{21}=W_{\text{крит.}21}$, где $W_{\text{крит.}21}$ является критическим значением для $n=6$, при $p<0,032$ (1% уровень значимости). Различие достоверно для 5% уровня значимости, находясь на грани достоверности для 1% уровня значимости.	$T=114$. Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T , $p=0,009$. Различие достоверно.
3)	$W=15$, $n=5$ (число удалённых пар значений 7, осталось 5); $W_{15}=W_{\text{крит.}15}$, где $W_{\text{крит.}15}$ является критическим значением для $n=5$, при $p<0,062$ (5% уровень значимости). Различие достоверно, находясь на грани достоверности.	$T=119$. Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T , $p=0,052$. Различие достоверно, находясь на грани достоверности.

Примечание. 1) — сравнение без учёта данных генотипирования *H. pylori*; 2) — сравнение с учётом данных VNTR-типирования и типирования по *cagA* гену; 3) — сравнение вирулентности *H. pylori* по *cagA* гену.

Note. 1) — comparison without regard for the data of *H. pylori* genotyping; 2) — comparison with regard for the data of VNTR typing and typing for the *cagA* gene; 3) — comparison of *H. pylori* virulence for the *cagA* gene.

лезною с колонизацией через 1,5–2 мес. после антихеликобактерной терапии), не учитывают результатов, приведённых в табл. 7 (сравнение первоначальной колонизации желудка у больных язвенной болезнью с колонизацией сразу после проведения антихеликобактерной терапии); это как бы два независимых исследования, что позволяет сопоставлять раннюю и позднюю эффективность антибактериальной терапии. Начать уместно с сопоставления эрадикаций; обращает внимание тот факт, что в табл. 9 (в столбце — III исследование) увеличилось число эрадикаций

по сравнению с табл. 7 (в столбце — II исследование): 6 из 12 против 4 из 12. Однако это не значит, что к предыдущим четырём эрадикациям добавились две новые. Так, эрадикация оказалась стойкой только в одном случае, у пациента № 11. Тогда как, например, у пациентов № 1 и № 2 (у обоих исходно были вирулентные штаммы *H. pylori*) сразу после антихеликобактерной терапии хеликобактер не обнаруживался (II исследование); теперь же у них выявились новые штаммы *H. pylori* (в одном случае, вирулентный, в другом случае, невирулентный). Появившиеся пять новых эра-

Таблица 9. Динамика колонизации хеликобактером желудка у больных язвенной болезнью; сравнение результатов I исследования (первая гастроскопия, проведённая до антихеликобактерной терапии) и III исследования (третья гастроскопия, проведённая через 1,5–2 мес. после антихеликобактерной терапии)

Table 9. Time course of changes in the gastric colonization with *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer disease; comparison of the results of the first study (the first gastroscopy performed before anti-*Helicobacter pylori* therapy) and the third one (the third gastroscopy done at 1.5–2 months after anti-*Helicobacter pylori* therapy)

№	Результаты без учёта данных VNTR-типирования и типирования по <i>cagA</i> гену (повторное обнаружение <i>H. pylori</i> , эрадикация <i>H. pylori</i>)		Результаты с учётом данных VNTR-типирования и типирования по <i>cagA</i> гену (эрадикация <i>H. pylori</i> , сохранение штамма, смена штамма)			
	I	III	VNTR-типирование		Типирование по <i>cagA</i> гену	
			I	III	I	III
1	<i>H. pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H. pylori</i>	A3D6E3F4	Не типруется	+++	0
Смена штамма						
2	<i>H. pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H. pylori</i>	A3D99E6F4 A3D99E14F4	A3D99E20F4	+++	+++
Смена штамма						
3	<i>H. pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H. pylori</i>	A4D10E10F3	Не типруется	+++	+
Сохранение штамма						
4	<i>H. pylori</i>	Эрадикация <i>H. pylori</i>	A4D99E2F4	<i>H. pylori</i> отсутствует	+++	(–)
Эрадикация <i>H. pylori</i>						
5	<i>H. pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H. pylori</i>	A4D15E6F2	Не типруется	+++	+
Сохранение штамма						
6	<i>H. pylori</i>	Эрадикация <i>H. pylori</i>	A2D24E3F4	<i>H. pylori</i> отсутствует	+++	(–)
Эрадикация <i>H. pylori</i>						
7	<i>H. pylori</i>	Эрадикация <i>H. pylori</i>	A4D19E4F5	<i>H. pylori</i> отсутствует	+++	(–)
Эрадикация <i>H. pylori</i>						
8	<i>H. pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H. pylori</i>	Не типруется	A5D27E4F4	+	0
Смена штамма						
9	<i>H. pylori</i>	Эрадикация <i>H. pylori</i>	A4D23E6F4	<i>H. pylori</i> отсутствует	+++	(–)
Эрадикация <i>H. pylori</i>						
10	<i>H. pylori</i>	Повторное обнаружение <i>H. pylori</i>	A3D21E4F3	Не типруется	+++	0
Смена штамма						
11	<i>H. pylori</i>	Эрадикация <i>H. pylori</i>	Не типруется	<i>H. pylori</i> отсутствует	0	(–)
Эрадикация <i>H. pylori</i>						
12	<i>H. pylori</i>	Эрадикация <i>H. pylori</i>	A4D22E4F99	<i>H. pylori</i> отсутствует	0	(–)
Эрадикация <i>H. pylori</i>						

Примечание. При типировании по *cagA* гену: 0 — *H. pylori* обнаружен, но *cagA* ген отсутствует; (–) — *H. pylori* не обнаружен и, соответственно, *cagA* ген тоже.

Note. Typing for the *cagA* gene: 0 — denotes that *H. pylori* has been detected, but the *cagA* gene is absent; (–) — means that *H. pylori* has not been detected and, accordingly, nor the *cagA* gene.

дикаций (пациенты №№ 4, 6, 7, 9, 12) возникли у пациентов, которые во II исследовании демонстрировали «сохранение штамма»; за 1,5–2 мес. они не получали никакой антибактериальной терапии, и, следовательно, достигнутый результат (эрадикация) надо рассматривать как некий поздний эффект антихеликобактерной терапии.

Нельзя не отметить воздействия вышеуказанного позднего эффекта антихеликобактерной терапии на вирулентность штаммов *H. pylori*, однако число вирулентных штаммов в III исследовании снизилось, в основном, за счёт эрадикации; из тех же штаммов, что остались (всего таких 6 из 12), в 4 случаях штамм сменился, а в 2 — сохранился; из 4 сменившихся штаммов — у трёх *cagA* ген исчез, а у одного штамма продолжал регистрироваться. Сравнивая с табл. 7 (II исследование), из тех штаммов, что тогда сменились (их всего 2 — пациенты № 4 и № 10), у одного снова обнаруживался *cagA* ген, а у другого не обнаруживался.

Статистическая обработка данных из табл. 9 (сравнение данных, полученных в III исследовании, с данными по первоначальной колонизацией желудка у больных язвенной болезнью), приведена в табл. 10.

Если результаты представлять только через две характеристики («эрадикация *H. pylori*» и «повторное обнаружение *H. pylori*»), то, пользуясь критерием Уилкоксона, различия находятся на грани 1% уровня значимости, то есть, 5% уровень значимости достигнут безусловно; пользуясь статистикой погруппового сравнения (критерий Манна–Уитни) различия также безусловно достоверны ($p=0,008$). Если результаты представлять через три характеристики («эрадикация *H. pylori*», «сохранение штамма» и «смена штамма»), то мы получаем достоверное различие даже с 1% уровнем значимости при использовании статистики Уилкоксона; статистика Манна–Уитни даёт высокостатистически достоверные различия ($p<0,001$).

И наконец, что касается различий по вирулентности: здесь также имеются различия с 1% уровнем значимости (по Уилкоксону) и высокостатистически достоверные различия по Манну–Уитни ($p<0,001$). Интересным является тот факт, что заселённость желудка вирулентными штаммами в группе больных язвенной болезнью снизилась через 1,5–2 мес. после антихеликобактерной терапии как за счёт эрадикации (эрадицированы 4 вирулентных штамма и 2 невирулентных штамма), так и за счёт «смены штамма»: исходно выявлялся вирулентный

Таблица 10. Статистические различия колонизации хеликобактером желудка у больных язвенной болезнью по результатам I исследования (первая гастроскопия, проведённая до антихеликобактерной терапии) и III исследования (третья гастроскопия, проведённая через 1,5–2 мес. после антихеликобактерной терапии)
Table 10. Statistical differences in the gastric colonization with *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer disease by the results of the first study (the first gastroscopy performed before anti-*Helicobacter pylori* therapy) and the third one (the third gastroscopy done at 1.5–2 months after anti-*Helicobacter pylori* therapy).

№	Критерий Уилкоксона, <i>W</i>	Критерий Манна–Уитни, <i>T</i>
1)	$W=21$, $n=6$ (число удалённых пар значений 6, осталось 6); $W_{21}=W_{крит.21}$, где $W_{крит.21}$ является критическим значением для $n=6$, при $p<0,032$ (1% уровень значимости). Различие достоверно для 5% уровня значимости, находясь на грани достоверности 1% уровня значимости.	$T=114$. Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T , $p=0,008$. Различие достоверно.
2)	$W=55$, $n=10$ (число удалённых пар значений 2, осталось 10); $W_{50}>W_{крит.45}$, где $W_{крит.45}$ является критическим значением для $n=10$, при $p<0,020$ (1% уровень значимости). Различие достоверно для 1% уровня значимости (и тем более для 5% уровня значимости).	$T=90$. Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T , $p<0,001$. Различие достоверно.
3)	$W=45$, $n=9$ (число удалённых пар значений 3, осталось 9); $W_{45}>W_{крит.39}$, где $W_{крит.39}$ является критическим значением для $n=9$, при $p<0,020$ (1% уровень значимости). Различие достоверно для 1% уровня значимости (и тем более для 5% уровня значимости).	$T=90$. Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T , $p<0,001$. Различие достоверно.

Примечание. 1) — сравнение без учёта данных генотипирования *H. pylori*; 2) — сравнение с учётом данных VNTR-типирования и типирования по *cagA* гену; 3) — сравнение вирулентности *H. pylori* по *cagA* гену.

Note. 1) — comparison without regard for the data of *H. pylori* genotyping; 2) — comparison with regard for the data of VNTR typing and typing for the *cagA* gene; 3) — comparison of *H. pylori* virulence for the *cagA* gene.

штамм, однако через 1,5–2 мес. *H. pylori* повторно обнаруживался, только это уже был невирулентный штамм (так произошло в 3 случаях из 12).

Мы подошли к тому, чтобы сопоставить результаты, полученные в основной группе (больные язвенной болезнью), с результатами, полученными в контрольной группе (больные хроническим гастритом). Сначала возьмём результаты, полученные у больных язвенной болезнью сразу после антихеликобактерной терапии (см. табл. 8) и сопоставим их с результатами, полученными у больных хроническим гастритом, то есть у больных, желудка которых были колонизированы хеликобактером, но которые находились без лечения, кроме симптоматического, в течение 1,5–2 мес. (см. табл. 6). Если оценивать результаты с точки зрения «эрадикации *H. pylori*» у больных язвенной болезнью («исчезновения *H. pylori*» у больных хроническим гастритом) и «повторного обнаружения *H. pylori*», то в обеих таблицах наблюдаются либо недостоверные различия, либо различия на грани достоверности как по Уилкоксоу, так и по Манну–Уитни. Аналогичная ситуация наблюдается и при оценке вирулентности штаммов: в обеих таблицах различия либо недостоверны, либо находятся на грани достоверности. И только во второй строке обеих таблиц, где приведены сравнения с использованием трёх параметров — «эрадикация *H. pylori*» («исчезновение *H. pylori*» у больных хроническим гастритом), «сохранение штамма», «смена штамма», мы видим достоверные различия, что, впрочем, также указывает на схожесть таблиц по структуре полученных результатов. Можно сделать вывод, что изменения в колонизации желудка, наблюдаемые сразу после антихеликобактерной терапии, мало чем отличаются от тех изменений, что происходят с колонизацией желудка за 1,5–2 мес. без лечения. В обоих случаях, эти изменения минимальны, но если и выявляются достоверные различия, то лишь после того, как мы вводим понятие «смены штамма», то есть когда начинаем анализировать повторное обнаружение хеликобактера.

Теперь обратимся к результатам, полученным у больных язвенной болезнью через 1,5–2 мес. после антихеликобактерной терапии (табл. 10), и сопоставим их с результатами, полученными у больных хроническим гастритом, которые находились без лечения, кроме симптоматического, в течение 1,5–2 мес. (см. табл. 6). Сразу бросается в глаза контраст: у больных язвенной болезнью через 1,5–2 мес. по всем трём строкам табл. 10 имеются достоверные различия, а у больных хроническим гастритом через 1,5–2 мес., как уже отмечалось, достоверность различий появляется только при введении оценки посредством трёх параметров во второй строке табл. 6.

Вполне очевидный вывод из двух приведённых сопоставлений такой: оценивать результаты

антихеликобактерной терапии следует не в ближайшие сроки после терапии (в этот период они близки к таковым, будто этих больных язвенной болезнью вообще не лечили), а в весьма отдалённые сроки после антихеликобактерной терапии (1,5–2 мес.). Данный вывод только подтверждает рекомендации Маастрихтских соглашений об аналогичном подходе для оценки результатов, однако Маастрихтские соглашения нацелены исключительно на эрадикацию как исход антихеликобактерной терапии; мы же видим, что положительная динамика в бактериологической картине идёт также и по линии снижения вирулентности штаммов *H. pylori*. Так, сразу после антихеликобактерной терапии набор вирулентных штаммов *H. pylori* у больных язвенной болезнью не сильно отличался от того набора вирулентных штаммов *H. pylori*, который был в группе больных язвенной болезнью при поступлении в стационар (различия на грани достоверности, см. табл. 8); зато через 1,5–2 мес. различия по вирулентности становились высокодостоверными (см. табл. 10). Но за счёт чего происходит такое значительное уменьшение вирулентных штаммов? Конечно, в первую очередь, за счёт эрадикации (у 6 пациентов из 12 в III исследовании выявлена эрадикация, тогда как во II исследовании — у 4 из 12); но велика также доля смены штамма *H. pylori* — с вирулентного на невирулентный. У тех пациентов, после антихеликобактерного лечения которых эрадикация не была достигнута (6 из 12), смена штамма произошла у 4 из 6 (то есть только у 2 больных штамм сохранился); из 4 штаммов, которые сменились, лишь в одном случае был снова выявлен вирулентный штамм (пациент № 2, см. табл. 9), а в 3 случаях штаммы сменились на невирулентные (пациенты №№ 1, 8, 10 в табл. 9). Обратим внимание, что этот процесс смены штаммов стал наблюдаться ещё во II исследовании (оценка сразу после антихеликобактерной терапии); тогда штаммы сменились лишь у двух больных язвенной болезнью: в одном случае — на вирулентный (пациент № 4, см. табл. 7), а в другом случае — на невирулентный (пациент № 10, см. табл. 7). Таким образом, мы видим, что в отдалённые сроки после антихеликобактерной терапии нарастает как количество эрадикаций, так и количество смен штаммов с вирулентных на невирулентные. Этот вывод можно рассматривать как более широкий взгляд на структуру отдалённых результатов антихеликобактерной терапии, который не входит в противоречие с Маастрихтскими рекомендациями о поздних сроках контроля за антихеликобактерной терапией, а дополняет их, демонстрируя, что положительная динамика бактериологической картины (на поздних сроках наблюдения) может оцениваться и по изменению штаммового состава неэрадицированных хеликобактерий.

Многочисленные исследования, ориентированные на поздние сроки контроля антихеликобактерной терапии, приводят свои данные о допустимом сокращении этих сроков или, наоборот, об удлинении их; однако все они имеют один критерий эффективности — эрадикацию. Доказываются стандартные, по Маастрихт 5, жёсткие требования, при которых для контроля эрадикации требуется как минимум 28 дней (в материалах Маастрихт 6 вопрос о сроках контроля не акцентируется) [18, 21]. Приводятся данные об эрадикации *H. pylori* именно через 4 нед. после антихеликобактерной терапии: у больных хроническим гастритом и хроническим гастроуденитом — в 85% случаев, у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки — в 89% случаев и у больных язвенной болезнью желудка — в 82% случаев [22]. Встречаются и работы по динамическому наблюдению за больными через 2, 4, 8 нед. и 6 мес. после антихеликобактерной терапии, так, например, через 4–8 нед. эрадикация отмечалась у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в 96,3% случаев [23]. Имеются работы, в которых отсчёт ведётся от начала антихеликобактерной терапии, есть данные, что спустя 2 нед. после начала антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки *H. pylori* не был обнаружен в 62% случаев, но к 30 дню отсутствовал только у 39% больных, а через 6 мес. не определялся у 89% пациентов [24].

Вопрос о том, является ли эрадикация *H. pylori* безусловным критерием успешной антихеликобактерной терапии при лечении сложных в патогенетическом отношении заболеваний типа язвенной болезни или хронического гастрита — остаётся открытым. В настоящем исследовании мы попытались показать, что используя методику фиксации штаммов *H. pylori* (VNTR-типирование), можно выявить весьма динамичный процесс, характеризующий перемены в колонизации желудка хеликобактером после проведения антихеликобактерной терапии, успешной в клиническом плане. Отслеживая штаммы *H. pylori* у другой категории больных (больные хроническим гастритом) на достаточно длительном промежутке времени, обнаруживалась спонтанная динамика заселения желудка хеликобактером, то есть и без проведения якобы этиотропного лечения. В обеих нозологиях наблюдались примеры сохранения штаммов, смены штаммов и вообще исчезновения *H. pylori* (в случае язвенной болезни уместно использовать термин «эрадикация»). Действительно, курс антибактериальной терапии менял отдалённую картину колонизации в положительном плане (по сравнению с не принимавшими антибиотики больными хроническим гастритом): нарастало число эрадикаций (при том, что были и самопроизвольные исчезновения хеликобактера

у больных хроническим гастритом), достоверно уменьшалось число вирулентных штаммов у больных язвенной болезнью на поздних сроках наблюдения. Однако надо принимать во внимание и пестроту картины изначальной заселённости желудка хеликобактером: например, исходно у некоторых больных язвенной болезнью штамм *H. pylori* не содержал *cagA* ген (то есть, был невирулентным с точки зрения, хотя и одного, но наиболее изученного гена, кодирующего опасный цитотоксин), а у больных хроническим гастритом, наоборот, исходно нередко были *cagA*-содержащие штаммы. Напрашивается вывод о том, что есть смысл говорить о колонизационной резистентности к хеликобактеру, которая может исчезать под влиянием ряда факторов, что и приводит к агрессивной колонизации слизистой оболочки желудка. Примером потери колонизационной резистентности может служить развитие псевдомембранозного колита при нарушении клостридиального комменсализма, а существование и изучение кишечной микробиоты уже имеет немалую историю [25]. В практическом плане настоящее исследование предоставляет аргументы в пользу проведения антихеликобактерной терапии как метода прервать процесс агрессивной колонизации желудка хеликобактером, когда макроорганизм потерял колонизационную резистентность к *H. pylori*. Последние наблюдения как наши собственные, так и упоминаемые в литературе говорят о том, что фармакодинамика бета-лактамов и макролидов в отношении *H. pylori* не настолько однозначна, когда речь идёт о воздействии антибиотиков на колонии *in vivo*, а также предполагает существование поздних эффектов влияния курса антибиотикотерапии на метаболизм микроорганизма (не исключена роль постантибиотического эффекта). Восстановление же колонизационной резистентности, по всей видимости, может происходить очень быстро (например, сразу же после курса антибиотикотерапии) и выражаться в разных формах — от заселения желудка новым штаммом *H. pylori* (включая вирулентные штаммы и невирулентные) до сохранения штамма *H. pylori* (включая тоже как вирулентные, так и невирулентные штаммы) и исчезновения *H. pylori* (позднесрочная эрадикация). Настоящее исследование вновь дало повод сомневаться в правоте бытующего мнения, что антихеликобактерная терапия оказалась неуспешной, если достигнутая эрадикация сразу после антихеликобактерной терапии сменялась заселением желудка новыми штаммами, включая даже вирулентные, что иногда наблюдалось через 1,5–2 мес. после антихеликобактерной терапии, несмотря на то, что пациенты находились в безусловной клинической ремиссии по язвенной болезни.

Глава 3.

Результаты рН-метрии, проводимой больным язвенной болезнью и хроническим гастритом, принимавшим кислотосупрессивную терапию — особенности статистического анализа малых групп

Исследование кислотообразования в желудке в последние годы привязано к гастроскопической рН-метрии как методу получения информации о кислотности в том или ином отделе желудка (в подавляющем числе измерений речь идёт о теле желудка и об антральном отделе желудка). Получаемые данные измерений, относящиеся естественно к одному пациенту, сопоставляются с данными, полученными в исследованиях, где анализировались данные многочисленных измерений, то есть от множества пациентов (речь, в первую очередь, идёт о нормальных значениях рН, что предполагает участие в исследовании здоровых добровольцев). Эти ссылочные значения всегда представлены в виде некоего интервала значений рН, который получен посредством нахождения среднего арифметического значения (от вышеуказанного множества здоровых добровольцев) с добавленными значениями вычисленной стандартной ошибки среднего (в сторону увеличения и в сторону уменьшения от среднего арифметического). Однако практически ни в одной методической разработке или исследовательской работе (на что ссылаются, регламентируя тот диапазон значений рН, на который вышли, измеряя рН у здоровых людей) не указывается, была ли проверена совокупность значений рН на Гауссово (нормальное) распределение, прежде чем вычислялось среднее значение. Без положительного теста на нормальность распределения вычисление среднего значения (и, соответственно, вычисления стандартного отклонения и стандартной ошибки среднего) не легитимно; при отсутствии нормального распределения совокупность оценивается через медиану и процентиля. Тем не менее, мы доверяем методикам и базовым исследованиям, хотя бы по причине массовости исследований, которая повышает вероятность выхода на Гауссово распределение, что имеет место далеко не во всех случаях, особенно при анализе патологических состояний (это подтверждается и нашими исследованиями). В целом же, учитывая вышеуказанное доверие к диапазонам значений, представленных в методических рекомендациях, в практической медицине не возникает проблем, когда сопостав-

ляется единичное значение (то есть значение, полученное от конкретного пациента) и диапазон значений, который принят за норму (в смысле, обработанного статистически разброса вариантов от здоровых людей).

Проблемы начинаются, когда научный работник собирает группу больных с какой-либо патологией, измеряет рН в желудке у этих пациентов и пытается обобщить полученные данные (очевидно, что измерение рН — это частный случай; речь идёт об измерении любой параметрической величины). Поэтому сразу следует оговориться, что данная глава адресована не к практической медицине, а к практике научных исследований. Итак, группа, которую наберёт научный работник, может быть небольшой, но современные методы медицинской статистики малых групп позволяют выходить на достоверность обобщений и сравнений, ради чего такие методы и были созданы. Другое дело, что использование в исследованиях небольших по численности групп больных требует оценки нормальности распределения параметрических величин (тест Шапиро–Уилка). Или же надо уже сразу отказаться от анализа данных параметрическими методами, а использовать только непараметрические методы (которые, как известно, обладают меньшей чувствительностью для выявления различий), предчувствуя, что нормальности распределения во всех группах и подгруппах обнаружено не будет. Возвращаясь к анализу уже наших данных, полученных при использовании гастроскопической рН-метрии, перед нами вставали две проблемы: во-первых, оценить, как изменялось кислотообразование у больных язвенной болезнью в процессе динамического наблюдения (1,5–2 мес.) после эрадикационной терапии (куда входит и интенсивная кислотосупрессивная терапия); во-вторых, проконтролировать, как в набранных группах больных (а сюда входили и группы больных хроническим гастритом как группы сравнения) обстоит дело с распределением измеренных значений рН, так как от этого зависело как обобщать результаты и какими методами сравнения пользоваться. Соответственно, прежде чем приступить к первой проблеме, необходимо было разобраться с тем, как складываются распределения значений рН в набранных нами группах больных.

Значение рН есть отрицательный логарифм концентрации водородных ионов (при температуре 22°C), выраженной в ммоль/л; так нейтральная водная среда содержит 10^{-7} ммоль/л водородных ионов, и это обозначается как $\text{pH}=7$. Следовательно, значение рН является параметрической величиной, а потому совокупность значений рН должна, в первую очередь, оцениваться через понятие распределение параметрической величины.

Типов распределения параметрической величины существует достаточно много (среди них есть симметричные и асимметричные), но самым распространённым является Гауссово распределение; принадлежность или не принадлежность к Гауссовому распределению (синоним — нормальное распределение) определяет, во-первых, то, каким образом следует характеризовать данную совокупность (через среднее арифметическое значение или через медиану). Во-вторых, имеет прямое отношение к выбору методов сравнения между совокупностями (использовать параметрические или непараметрические критерии). Поэтому важна предварительная оценка совокупности параметрических величин с точки зрения принадлежности к нормальному распределению; выбор же теста для оценки зависит, в первую очередь, от объёма совокупности; так, для групп, содержащих более 50 измерений, подходит тест Колмогорова–Смирнова, а для меньших групп — тест Шапиро–Уилка. Отсюда, возникают две проблемы, касающиеся размеров совокупности для выявления нормальности распределения в ней.

1. Почему близкие по размерам совокупности (и соответствующие по размерам выбранному тесту), в одних случаях, показывают нормальность распределения, а в других — отход от нормальности?

2. До каких размеров можно уменьшать совокупность, чтобы метод оценки, в частности, тест Шапиро–Уилка, можно было бы считать достоверным? (Напомним, что простейшей оценкой нормальности распределения является вычисление разницы между средним арифметическим и медианой, эта разница должна стремиться к нулю [20]). Мы попытались, на основе нашего материала (гастроскопические измерения pH желудка) взглянуть на проблему 1 в разделе 3.1; соответственно, проблема 2 стала предметом исследования, описанного в разделе 3.2.

3.1 Оценка нормальности распределения значений pH у больных язвенной болезнью, хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом и у призывников со сниженным индексом массы тела

Принято считать, что измеренные данные не распределяются нормально, потому что появление этих данных исходит не от одного процесса, а от нескольких, или в случае, если это один процесс, то этот процесс изменчив [26]. При исследовании такого параметра, как «значение pH на слизистой оболочке желудка», существует целый ряд факторов, которые способны повлиять на процесс кислотообразования, что вполне может привести к отходу от нормальности распределения результатов измерения pH. Речь идёт об альтерации секреторного аппарата слизистой оболочки желудка воспалением (любого происхождения), раздражающим воздействием язвенного дефекта

или эрозий, а также повреждающим действием цитотоксинов хеликобактера; то есть, имеется целый набор патогенетических факторов, преобладающих в той или иной нозологии. В таком случае, в противовес патологическому кислотообразованию, кислотопродукция здорового желудка (при измерении pH в определённой анатомической зоне) должна иметь нормальное распределение значений pH. Многофакторность воздействия на кислотопродукцию при ряде близких патологий желудка и двенадцатиперстной кишки не исключают того, что какой-то фактор является более значимым, а, следовательно, исключение его могло бы сказаться на распределении измерений pH. Во всяком случае, мы не сталкивались в литературе с работами, где оценивалось бы распределение значений pH с учётом присутствия или исключения факторов, способных повлиять на наблюдаемое распределение. Чтобы отчасти заполнить этот пробел было проведено данное исследование, в котором мы попытались оценить распределение измерений pH у больных с близкими, но всё же отличающимися по патогенезу заболеваниями, а также под воздействием кислотосупрессии, притом полностью исключить влияние различных звеньев патогенеза язвенной болезни и хронического гастрита как факторов, влияющих на распределение значений pH, было нереально.

В табл. 11 представлены три группы больных и две группы здоровых лиц (призывники со сниженным индексом массы тела, направленных на обследование по линии военкомата). Представленные в табл. 11 три группы больных — это больные, принявшие участие в исследовании, посвящённом выяснению связи между кислотообразованием в желудке и колонизацией желудка вирулентными штаммами *H. pylori*; данное исследование описано в следующей главе 4, где изложены условия набора больных, возрастно-половой состав, клинические и эндоскопические диагнозы. Проводимое в настоящей главе (главе 3) сравнение распределений значений pH, где мы пытались выделить возможные факторы, влияющие на нормальность распределения, потребовало в некоторых случаях разделить группы, а также ограничиться узкой анатомической зоной измерений (рассматривались только показатели pH из антрума, так как у призывников пониженного питания измерения pH ограничивались антральным отделом). Так, предположив, что фактором, влияющим на нормальность распределения может быть обнаружение хеликобактера, мы рассмотрели больных язвенной болезнью в виде двух подгрупп: 1) подгруппа, состоящая из 18 пациентов, у которых *H. pylori* не был обнаружен, и 2) подгруппа, состоящая из 17 пациентов, у которых *H. pylori* был обнаружен (см. табл. 11), тем более, что численно

Таблица 11. Анализ измерения pH в группах больных язвенной болезнью, больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом и у призывников со сниженным индексом массы тела
Table 11. Analysis of pH measurements in the groups of patients with peptic ulcer disease, those with chronic pancreatitis with concomitant gastritis and in draftees with lower mass index

Характеристика группы	Численность группы, которая соответствует числу эндоскопических измерений pH в антруме (один пациент — одно измерение) и другие параметры	Тест Шапиро–Уилка
1) Больные с язвенным анамнезом и диагнозом язвенной болезни, обострение; эндоскопически при поступлении выявлялись: язва желудка или двенадцатиперстной кишки, или только деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, дуоденит, бульбит. ПЦР-тест не выявлял <i>H. pylori</i> (гастробиоптат из антрального отдела желудка).	18 пациентов	$p=0,00006$
	Среднее 2,5	$p<\alpha$ (0,05)
	СО 2,5	
	СОС 0,6	
	Медиана 1,2	$W=0,83$
	Мин. 0,4	
	Макс. 6,6	
	Разница между средним и медианой 1,3	
2) Больные с язвенным анамнезом и диагнозом язвенной болезни, обострение; эндоскопически при поступлении выявлялись: язва желудка или двенадцатиперстной кишки, или только деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, дуоденит, бульбит. ПЦР-тест выявлял <i>H. pylori</i> (гастробиоптат из антрального отдела желудка).	17 пациентов	$p=0,0006$
	Среднее 2,4	$p<\alpha$ (0,05)
	СО 2,1	
	СОС 0,5	
	Медиана 1,1	$W=0,87$
	Мин. 0,4	
	Макс. 6,0	
	Разница между средним и медианой 1,3	
3) Больные с диагнозом хронического панкреатита, обострение; эндоскопически при поступлении выявлялся гастрит и косвенные признаки панкреатита. ПЦР-тест не выявлял <i>H. pylori</i> (гастробиоптат из антрального отдела желудка).	21 пациент	$p=0,00039$
	Среднее 2,7	$p<\alpha$ (0,05)
	СО 1,8	
	СОС 0,4	
	Медиана 2,0	$W=0,79$
	Мин. 0,6	
	Макс. 6,4	
	Разница между средним и медианой 0,7	
4) Призывники со сниженным индексом массы тела. По данным эндоскопии — признаки поверхностного гастрита.	22 пациента	$p=0,0004$
	Среднее 2,6	$p<\alpha$ (0,05)
	СО 1,8	
	СОС 0,4	
	Медиана 1,5	$W=0,89$
	Мин. 0,8	
	Макс. 6,9	
	Разница между средним и медианой 1,1	
5) Призывники со сниженным индексом массы тела. По данным эндоскопии — здоровый желудок.	14 пациентов	$p=0,19$
	Среднее 3,4	$p>\alpha$ (0,05)
	СО 1,6	
	СОС 0,4	
	Медиана 3,3	$W=0,99$
	Мин. 1,4	
	Макс. 6,3	
	Разница между средним и медианой 0,1	

Примечание. Приведены данные эндоскопической pH-метрии в антруме: средние значения, стандартные отклонения (СО), стандартные ошибки среднего (СОС), медианы, минимальные (Мин.) и максимальные (Макс.) значения pH и разницы между средним значением и медианой, а также результаты теста Шапиро–Уилка на нормальность распределения значений pH: распределение считается близким к нормальному, если $p>\alpha$ ($\alpha=0,05$), в противном случае, распределение не обладает достаточной нормальностью (заштрихованные ячейки); W — вычисленные значения критерия Шапиро–Уилка.

Note. There are data of endoscopic pH metry in the atrum; mean values, standard deviations (CO), standard errors of the mean (COC), median, minimal and maximal pH values, and the difference between the mean value and the median, as well as the results of the Shapiro–Wilk test for the normal distribution of pH values: the distribution is considered close to the normal one, if $P>\alpha$ ($\alpha=0.05$); otherwise, the distribution does not have sufficient normalcy (shaded cells); W — is the calculated values of the Shapiro–Wilk test.

эти подгруппы были сравнимы. Конечно же, разделив больных язвенной болезнью на вышеуказанные подгруппы, мы не могли исключить присутствие иных факторов, способных влиять на нормальность распределения. Так, у всех больных язвенной болезнью измерение рН и взятие гастробиоптата производилось при поступлении в стационар, то есть формально до начала антихеликобактерной терапии; однако эти больные ещё до госпитализации начинали принимать обезболивающие, спазмолитики и кислотосупрессоры, и, в большинстве случаев, нерегулярно. Следовательно, и фактор терапевтического воздействия также накладывался на результаты измерения рН, вполне вероятно, искажая нормальность распределения данных. Чтобы как-то нивелировать влияние фактора догоспитальной кислотосупрессии, в исследование была включена группа больных с гастритами, вернее, речь шла о больных с обострением хронического панкреатита, которые имели сопутствующий гастрит (верифицированный эндоскопически). Эти больные на догоспитальном этапе чаще пользовались обезболивающими, спазмолитиками и ферментными препаратами, а к кислотосупрессорам прибегали относительно редко. Однако у таких больных не так часто, но наблюдается дуодено-гастральный рефлюкс, что приводит к ощелачиванию, и следовательно, иным способом, но влияние, искажающее нормальность распределения измерений рН, присутствовать всё-таки могло. Кроме того, по результатам ПЦР-теста (на материале гастробиоптатов, взятых при поступлении, как и у больных язвенной болезнью), у многих больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом выявлялся хеликобактер, а потому мы посчитали целесообразным выделить подгруппу, в которой присутствовали бы только те больные, у которых *H. pylori* не был выявлен, — с целью исключить влияние хеликобактерной инфекции как фактора, влияющего на распределение измерений рН.

Роль контрольной группы сыграл контингент призывников со сниженным индексом массы тела, направленных военкоматом для обследования в стационаре и для исключения заболеваний, которые могли бы стать причиной снижения индекса массы тела. Среди методов обследования была регламентирована эзофагогастродуоденоскопия с измерением рН в антральном отделе. На основе полученных данных от 36 призывников пониженного питания (все мужского пола; возраст от 18 до 23 лет) сформировалась не общая однородная группа, а две подгруппы. У целого ряда обследованных, строго говоря, у большинства (22 пациента), эндоскопически диагностировался поверхностный гастрит; эта подгруппа выделена в табл. 11 как 4). И только 14 призывникам пониженного питания при эндоскопии было выстав-

лено заключение «здоровый желудок»; в табл. 11 — подгруппа 5).

При анализе совокупности значений (в частности, измерений рН) на нормальность распределения этих значений, особенно, если имеется несколько таких совокупностей, и хотя бы одна из них выявляет нормальность распределения (согласно тесту Шапиро–Уилка), можно наглядно продемонстрировать нормальность и отход от нормальности, сравнивая такие характеристики, как среднее арифметическое и медиану. Вычисление средней арифметической величины априорно задаёт симметричную структуру совокупности значений; другими словами, среднее арифметическое находится на оси симметрии «гауссова колокола». Если же симметричности нет в данной совокупности, то средняя арифметическая величина, как характеристика совокупности, искажает реальную структуру совокупности (если, конечно, исключить иные симметричные типы распределения, вроде экспоненциального и др.). Медиана же, будучи просто одним из значений, расположенном так, чтобы половина значений совокупности оказывалась больше медианы, а другая половина оказывалась меньше медианы, покажет, насколько она, медиана, асимметрично расположена, если её сравнивать со средней арифметической (то есть, осью симметрии). Так, в подгруппе 5), где тест Шапиро–Уилка выявил нормальность распределения, среднее арифметическое значение (которое, как уже было сказано, всегда виртуально симметризует совокупность, независимо от того, есть в совокупности внутренняя симметрия или нет) будет приближена к медиане, и действительно, среднее арифметическое 3,4 стоит весьма близко к медиане 3,3. Совсем другая картина наблюдается в подгруппах 1), 2), 3) и 4), где нет нормальности распределения, согласно тесту Шапиро–Уилка (а, следовательно, нет внутренней симметрии в совокупности значений); здесь средние арифметические значения сильно отличаются от медиан. Так, в 1) среднее арифметическое 2,5 при медиане 1,2; в 2) среднее арифметическое 2,4 при медиане 1,1; в 3) среднее арифметическое 2,7 при медиане 2,0; в 4) среднее арифметическое 2,6 при медиане 1,5.

Приведённая иллюстрация структуры подгрупп через медианы и средние арифметические величины раскрывает, что стоит за тестом Шапиро–Уилка, но только в статистическом аспекте, а никак не в медицинском, от которого нам хотелось бы получить ответ, почему достаточно крупные статистические совокупности упорно выявляют отход от нормальности распределения? Конечно, можно было бы и не задаваться этим вопросом, а, видя отрицательные результаты теста Шапиро–Уилка, переходить к непараметрической ста-

тистике для проведения сравнения между группами. Строго говоря, это единственный выход из положения, но требующий осознания, из-за чего всё-таки мы теряем в чувствительности метода сравнения (так как непараметрические методы сравнения всегда менее чувствительны, по сравнению с параметрическими). И тут мы должны обратиться к тем некоторым факторам патогенеза, участвующим в альтерации желудка и его кислотопродуцирующей функции, которые мы определили в качестве основных характеристик для выделения подгрупп (см. табл. 11). Попытка отсеивать один или два фактора от целого комплекса факторов, продолжающих влиять на кислотопродукцию желудка, может быть лишь относительно успешной, так как, по сути, такой подход является проверкой на сохранение отрицательного результата. Так, например, исключив из общей группы больных язвенной болезнью тех пациентов, у которых не удалось выявить хеликобактер, мы видим, что значения рН продолжают демонстрировать отход от нормальности распределения. Другой пример: измеряя рН у больных с гастритами (которые сопровождали обострение хронического панкреатита), и исключив у этих больных наличие хеликобактера в гастробиоптате, мы по-прежнему видим, что значения рН не выстраиваются в нормальное распределение.

Отдельного рассмотрения требуют результаты, полученные у практически здоровых лиц (призывники со сниженным индексом массы тела), которые, по заключению эндоскописта, оказались, в своём большинстве, обладателями поверхностного гастрита. Соответственно, эта группа распалась на две подгруппы: подгруппа 4) и подгруппа 5) в табл. 11. Оценивая результаты анализа подгруппы 4), можно констатировать, что наличие признаков гастрита у людей, которых нельзя назвать, в полном смысле слова, больными, так как они не обращались с жалобами и не поступали в стационар из поликлинической сети здравоохранения, мы уже можем говорить о присутствии некоего фактора, приводящего к отходу от нормального распределения результатов измерения рН в подгруппе ($p=0,0004$; $p<\alpha$). Другими словами, процесс воспаления слизистой оболочки желудка создаёт достаточно высокую вариативность кислотопродукции, которая теряет структуру нормального распределения. В противовес этому, в общем-то минимальному отклоняющему от нормальности фактору (эндоскопически выявленному воспалению, по сравнению с такими далеко зашедшими альтерациями желудка, как язвенная болезнь или гастрит, сопутствующий хроническому панкреатиту), в подгруппе 5) даже такого минимального фактора не было; в результате разброс данных измерений рН у призывников со здоровым желудком оказался структурирован,

как и следовало ожидать, в виде нормального распределения ($p=0,19$; $p>\alpha$).

Таким образом, протестировав распределения измерений рН в нескольких группах пациентов, в которых мы попытались исключить влияние того или иного фактора патогенеза на процесс кислотообразования, мы приходим к выводу о многофакторности такого влияния и далее приходим к выводу о практической нереализуемости проследить влияние какого-то одного фактора на разрушение нормальности распределения результатов измерения рН. Однако при этом факт нормального распределения измерений рН у контрольной группы (призывники со сниженной массой тела, но со здоровым желудком) указывает на то, что данный признак (значения рН в антруме) является стандартной параметрической величиной, подчиняющейся нормальному распределению. Что же касается проведения сравнений, то отсутствие нормальности распределения измерений рН у больных с патологией желудка делает бесполезным наличие нормальности распределения значений рН у контрольных групп (например, у здоровых добровольцев), так как всё равно мы будем не вправе пользоваться параметрическими методами сравнения (критерии Стьюдента), а при использовании непараметрических методов сравнения (которые менее чувствительны, чем параметрические) нормальностью распределения естественно пренебрегают.

В свете вышесказанного возникает весьма спорное отношение к понятию нормы при гастроскопическом измерении рН. Можно привести ссылку на то, как подаётся понятие нормы: тело желудка, задняя стенка — разброс 1,0–1,8 при среднем $1,2\pm 0,1$; тело желудка, передняя стенка — разброс 0,9–1,4 при среднем $1,1\pm 0,1$; антральный отдел, малая кривизна — разброс 1,6–7,2 при среднем $4,6\pm 0,4$; антральный отдел, большая кривизна — разброс 1,3–7,4 при среднем $4,6\pm 0,4$ [27]. Даже если ориентироваться на наши данные (см. табл. 11), судя по которым совокупность измерений рН у призывников со здоровым желудком имеет нормальное распределение, а, следовательно, мы можем пользоваться средним арифметическим для характеристики этой совокупности, то использовать средние значения, как полученные нами, так и приведённые в ссылке (где, правда, не указано, что при вычислении среднего распределение было нормальным) для сравнения с данными, полученными от больных с гастродуоденальной патологией, то есть с данными, которые не укладываются в нормальное распределение, является, по меньшей мере, неграмотным (так как совокупность измерений рН у больных с патологией надо характеризовать через медиану). Конечно, зная, что в группе с нормальным распределением среднее арифме-

тическое практически совпадает с медианой, то можно сравнить с медианой из группы, где нет нормального распределения; но тогда надо обговаривать, что мы сравниваем именно медианы, что однако не позволит нам продвинуться дальше, то есть применить параметрические критерии Стьюдента для сравнения групп. Другое дело, если перед нами конкретный больной с гастродуоденальной патологией, то у нас нет достаточного основания, чтобы отказываться от среднего арифметического, приводимого в ссылке в качестве ориентира о кислотообразовании вне патологических состояний. Страдать будет только достаточно многочисленная группа больных, данные которых образуют совокупность, подходящую по объёму для теста Шапиро–Уилка; другими словами, средние значения pH у здоровых и средние значения pH у больных нельзя сравнивать, а если сравнивать данные здоровых и больных, то надо ориентироваться не на общепринятую норму (со средними значениями), а надо иметь базы данных по здоровым и больным и сравнить их непараметрическими методами сравнения. Учитывая, что проведение длительного динамического наблюдения за больными с гастродуоденальной патологией (а в эти наблюдения, длящиеся 1–2 мес., входят неоднократные гастроскопические исследования) затруднительно реализовать с привлечением большого числа больных, стал актуальным вопрос — как оценивать параметрические величины (в частности, значения pH) в относительно малых группах? То есть, нас заинтересовал, в том числе, и методический подход при работе с малыми группами и измерением параметрических величин в них. (Кроме того, результаты динамического наблюдения за кислотообразованием у больных язвенной болезнью в период ремиссии после курса антихеликобактерной терапии оказались весьма интересным дополнением к исследованию штаммового состава *H. pylori*, представленному в Главе 2, и явились прологом для исследования кислотопродукции у больных язвенной болезнью на высоте обострения, которому посвящена Глава 4; эти данные представлены в разделе 3.3).

3.2 Оценка нормальности распределения значений pH в группах, находящихся на грани чувствительности теста Шапиро–Уилка, проведённая у больных язвенной болезнью, получавших кислотосупрессивную терапию

Измеренное значение pH есть параметрическая величина, и следовательно, казалось бы исследовать, как изменяется значение этой величины, в частности, под медикаментозным воздействием (например, под воздействием кислотосупрессоров), надо параметрическими методами сравнения. Однако применение кислотосупрессоров, особенно при динамическом на-

блюдении, охватывающем ни один месяц приёма такого рода препаратов, требует веского обоснования, а именно, наличия верифицированной патологии, приведшей к усилению кислотопродукции в желудке. В разделе 3.1 было показано, что в отличие от кислотопродукции в здоровом желудке (когда распределение измеренных значений pH в группе пациентов выявлялось в виде нормального распределения), при наличии различных альтераций желудка, изменяющих кислотопродукцию, распределение измеренных значений pH демонстрирует отход от нормальности. Следовательно, у этого контингента пациентов мы не можем пользоваться параметрическими методами сравнения (двусторонним и парным критериями Стьюдента — аналогами непараметрических критериев Манна–Уитни и Уилкоксона, соответственно), и, более того, понятие среднего арифметического (вместе со стандартным отклонением и ошибкой среднего) перестаёт быть легитимным, и мы можем пользоваться только медианой (вместе с минимумом–максимумом или процентилями).

Для тестирования совокупности значений на предмет нормальности распределения принято использовать критерий Колмогорова–Смирнова в случае большого количества значений ($n > 50$) и критерий Шапиро–Уилка для меньшего количества значений ($n < 50$). Компьютерные программы начинают выдавать результат, уже с введения двух чисел в качестве совокупности значений в тесте Шапиро–Уилка [28], однако даже самые оптимистичные оценки чувствительности теста Шапиро–Уилка указывают на минимальное число в выборке $n \geq 3$ [29]. Существуют и более критичные взгляды, которые указывают интервал $8 \leq n \leq 49$, в дополнение к чему доказывается неспособность теста Шапиро–Уилка отличить нормальное распределение от других симметричных распределений (экспоненциального или Лапласа) при выборке меньше 20–30 [30]. В результате мы даже имеем рекомендации, исходящие из РНИМУ им. Н. И. Пирогова, не оценивать выборки меньше 20–30 с точки зрения нормальности распределения [31].

Возвращаясь к теме исследования кислотопродукции, особенно динамического исследования после проведённой антихеликобактерной терапии (в которую входит и кислотосупрессивная терапия), мы должны были поднять вопрос: какими методами оценивать различия в группах, исходя из малочисленности групп, возникающей по причине трудностей отслеживания больных при сроках амбулаторного наблюдения в 1,5–2 мес.? Для ответа на этот вопрос была проведена оценка на нормальность распределения измерений pH (а следовательно, и использование параметрического или непараметрического метода сравнения кислотопродукции) у больных язвенной бо-

лезною, переведённых (после стационарного лечения) на поддерживающую терапию кислотосупрессорами. Сразу заметим, что исследуемые группы больных были по численности на грани чувствительности теста Шапиро–Уилка, что и было условием, чтобы увидеть объективность или сомнительность теста Шапиро–Уилка. Кроме того, учитывая выводы, сделанные в разделе 3.1, — о том, что наличие альтераций слизистой оболочки желудка уже приводит к потере нормальности распределения измерений pH (что наблюдается в группах, достаточно крупных по численности), — мы априорно могли считать, что любая малая группа больных язвенной болезнью заведомо имеет распределение, отличное от нормального.

Итак, всем больным язвенной болезнью после завершения стандартного курса противоязвенной терапии при выписке из стационара врач рекомендует поддерживающую кислотосупрессивную терапию. Это препараты, в которых нуждается пациент, включаясь в активную социальную деятельность. Варьирование реально принимаемых дозировок — от средне-терапевтических до приёма «по требованию» — зависит не только от мнения и рекомендаций лечащего врача, но и от дисциплинированности пациента или его настроенности на лечение (то же касается и диетических рекомендаций). В качестве рекомендуемых препаратов последнее время предпочтение отдаётся ингибиторам протонной помпы, например, омепразолу (20 мг 1–2 раза в сутки), эзомепразолу (20 мг 1 раз в сутки) или пантопразолу (20 мг 1 раз в сутки), но актуальными остаются и H₂-блокаторы, такие как, например, фамотидин (40 мг 2 раза в сутки или 40 мг перед сном).

В исследовании участвовало 14 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, поступавшие в стационар с клинико-эндоскопическими признаками обострения. Набор больных в группы, принимавших либо H₂-блокатор (фамотидин), либо ингибитор протонной помпы (омепразол), проводился рандомизированно в течение 6 мес.; среди набранных оказалось 8 мужчин и 7 женщин, большинство (8 больных) было в возрасте 20–29 лет, язвенный анамнез у 6 больных был менее 1 года. Все больные получали стандартную противоязвенную терапию, в которую входил регулярный приём антисекреторных препаратов (фамотидин 40 мг 2 раза в сутки или омепразол 20 мг 2 раза в сутки) в течение двух недель. Двум группам больных, по 7 пациентов каждая (совокупности, находящиеся на грани чувствительности теста Шапиро–Уилка), выписываемых из стационара, было рекомендовано продолжать приём соответствующим кислотосупрессором в дозах: одним — фамотидин 40 мг на ночь, в течение месяца, другим — омепразол 20 мг на ночь, в течение месяца. Перед выпиской из стационара

всем больным проводилась гастроскопическая pH-метрия (с измерением pH в теле желудка и в антральном отделе); через 1 мес., согласно фармакодинамическим свойствам кислотосупрессоров, было целесообразно проконтролировать эффективность лечения (провести повторную гастроскопию с pH-метрией) и откорректировать дальнейшую поддерживающую терапию. При опросе пациентов через месяц выяснилось, что не все принимали фамотидин и омепразол регулярно. В результате вышеуказанные группы больных распались на две смешанные группы: те, кто принимал фамотидин или омепразол регулярно (5 пациентов на фамотидине + 4 пациента на омепразоле = 9 пациентов) и нерегулярно (2 пациента на фамотидине + 3 пациента на омепразоле = 5 пациентов) [32].

В качестве небольшого отступления, можно отметить некоторые особенности фармакодинамики двух вышеуказанных групп кислотосупрессоров, на которые ориентирована практика эндоскопических кабинетов (в основном, поликлиник и амбулаторных диагностических центров). Антисекреторное действие H₂-блокаторов лучше проявляется на ранних этапах приёма, в отличие от ингибиторов протонной помпы, кислотосупрессивный эффект которых лучше выражен на более поздних этапах приёма. Соответственно, эндоскописты пользуются рекомендациями проводить гастроскопическую pH-метрию через 24 ч после последнего приёма H₂-блокаторов и через 36 ч после последнего приёма ингибитора протонной помпы [27]. Не будем оспаривать или поддерживать этот подход в качестве стандарта практики эндоскопических кабинетов, но в контексте наших исследований, которые и ставят целью оценивать кислотосупрессивный эффект на разных этапах лечения язвенной болезни и хронического гастрита и с учётом разных схем назначения антисекреторных препаратов, было бы абсурдом следовать вышеуказанным рекомендациям.

Значения pH, будучи параметрическими величинами, образующими совокупности с распределениями, о которых неизвестно, нормальные они или с отклонением от нормального, обобщались путём нахождения среднего арифметического значения pH (с вычислением стандартного отклонения и стандартной ошибки среднего) и медианы (дополненной минимальным и максимальным значением pH в данной совокупности). Сравнения между совокупностями (а именно, между данными, полученными у одной и той же группы пациентов после выписки из стационара и через 1 мес. поддерживающей кислотосупрессии) проводилось соответствующими методами: парный критерий Стьюдента (параметрический метод) и его непараметрический аналог — критерий Уилкоксона; различия счи-

тались достоверными при $p < 0,05$ (компьютерная программа Биостатистика v.4.03). Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью теста Шапиро–Уилка, достоверным считались результаты при $p > \alpha$ ($\alpha = 0,05$), компьютерная программа на сайте [28].

В табл. 12 в каждой ячейке, мелким шрифтом в скобках представлена разница между средним и медианой, что грубо характеризует степень симметричности распределения, а также каждая ячейка несёт в себе результат прохождения теста Шапиро–Уилка (детально представленного в табл. 13): незаштрихованные ячейки — нормальное распределение в совокупности, заштрихованные ячейки — распределение, демонстрирующее отход от нормального.

Проводя настоящее исследование, основной задачей выступала следующая: определиться со статистикой оценки и сравнения результатов измерения pH. Другими словами, задача стояла такая: работая с малыми группами (распределение в которых вероятнее всего не будет нормальным,

а следовательно, чувствительный параметрический метод сравнения исключается), окажется ли эффективным использовать менее чувствительный непараметрический метод сравнения, чтобы засечь разницу в измерениях pH. Медицинская же сторона вопроса — как изменится кислотопродукция, задавленная регулярным приёмом препаратов в стационаре и продолженная в течение месяца поддерживающей терапии амбулаторно, — была предсказуема. Вряд ли вызывает сомнение тот факт, что если продолжить, после стационара, принимать кислотосупрессор регулярно, то кислотосупрессия будет поддерживаться на приблизительно том же уровне, что был достигнут в стационаре, и наоборот, если принимать нерегулярно (или вообще не принимать) кислотосупрессивные препараты, то к концу месяца амбулаторного приёма кислотопродукция в желудке восстановится или усилится. Однако нам и нужен был такой ожидаемый ответ, который являлся бы опорной точкой в оценке использования той или иной статистики.

Таблица 12. Динамика кислотосупрессивного эффекта у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки — при выписке из стационара и через 1 месяц поддерживающей терапии

Table 12. Changes in the acid-suppressive effect in patients with duodenal peptic ulcer disease on discharge from hospital and after one-month maintenance therapy

Поддерживающая кислотосупрессивная терапия	Тело желудка				Антрум				Тело желудка + антрум (двукратное увеличение анализируемой группы)			
	Сред-		Меди-		Сред-		Меди-		Сред-		Меди-	
	СО		нища		СО		нища		СО		нища	
	при		ана		при		ана		при		ана	
	выписке		через		выписке		через		выписке		через	
	СО		СОС		СО		СОС		СО		СОС	
	при		через		при		через		при		через	
	выписке		1 месяц		выписке		1 месяц		выписке		1 месяц	
Фамотидин (7 пациентов)	2,1 (0,5)	1,6	2,3 (0,3)	2,0	2,2 (0,5)	1,7	2,4 (0,1)	2,3	2,1 (0,4)	1,7	2,4 (0,3)	2,1
	1,8	0,7	1,9	1,0	1,8	0,6	1,5	0,9	1,7	0,6	1,6	0,9
	0,7	5,7	0,7	6,4	0,7	5,8	0,6	5,4	0,5	5,8	0,4	6,4
Омепразол (7 пациентов)	3,9 (1,2)	2,7	1,9 (0,5)	1,4	2,8 (1,1)	1,7	2,7 (0,5)	2,2	3,4 (0,9)	2,5	2,3 (0,7)	1,6
	2,7	1,0	1,4	0,7	2,4	0,2	1,9	0,8	2,5	0,2	1,7	0,7
	1,0	7,2	0,5	4,7	0,9	6,5	0,7	6,4	0,7	7,2	0,4	6,4
Регулярно, в течение 1 мес. после выписки (фамотидин 5 пациентов + омепразол 4 пациента = 9 пациентов)	2,2 (0,6)	1,6	2,4 (0,4)	2,0	1,9 (0,3)	1,6	2,9 (0,6)	2,3	2,0 (0,4)	1,6	2,6 (0,4)	2,2
	2,0	0,7	2,0	0,1	1,7	0,2	2,0	0,8	1,8	0,2	2,0	0,1
	0,7	7,2	0,7	6,4	0,6	5,7	0,7	6,4	0,4	7,2	0,5	6,4
Нерегулярно, в течение 1 мес. после выписки (фамотидин 2 пациента + омепразол 3 пациента = 5 пациентов)	4,3 (1,0)	5,3	1,4 (0,1)	1,5	3,6 (0,5)	3,1	1,9 (0,3)	2,2	4,0 (0,2)	4,2	1,7 (0,2)	1,5
	2,5	1,0	0,5	0,7	2,4	1,1	0,6	1,2	2,4	1,0	0,6	0,7
	1,1	6,9	0,2	2,1	1,1	6,5	0,2	2,5	0,8	6,9	0,2	2,5

Примечание. Показаны средние значения, стандартные отклонения (СО) и стандартные ошибки средних (СОС), а также — курсивом — медианы, минимальные и максимальные значения; мелким шрифтом в скобках показана разница между средним значением и медианой. Незаштрихованные ячейки — совокупности значений pH, имеющие нормальное распределение; заштрихованные ячейки — совокупности значений pH, демонстрирующие отход от нормального распределения (согласно тесту Шапиро–Уилка). Жирным шрифтом выделены значения средних и медиан (при выписке и через 1 мес.), которые указывают на снижение кислотосупрессии.

Note. It shows the mean values, standard deviations (SD), and standard errors of the mean (SEM), as well as (setting off in italics) the medians, minimal and maximal values; (setting off in fine print in brackets) the difference between the mean value and the median. The unshaded cells are the total sets of pH values having a normal distribution; the shaded cells are the total sets of pH values demonstrating a deviation from the normal distribution (according to the Shapiro–Wilk test). The bold type shows the mean values and medians (on discharge and after 1 month), which indicate show reduced acid suppression.

В табл. 12, для того, чтобы сразу, «на глаз», оценить ожидаемые результаты, так как затем различия будут оцениваться с точки зрения статистической достоверности, мы выделили жирным шрифтом те пары средних и медиан, которые показательны при грубой оценке. Естественно обращает на себя внимание группа «нерегулярно, в течение 1 мес. после выписки», состоящая из 5 человек; динамика здесь следующая: рН в теле желудка $4,3 \rightarrow 1,4$ (средние), $5,3 \rightarrow 1,5$ (медианы); рН в антральном отделе желудка $3,6 \rightarrow 1,9$ (средние), $3,1 \rightarrow 2,2$ (медианы). Если объединить данные измерений рН в теле желудка и в антруме, тем самым укрупнив эту группу в два раза, до 10 значений рН в совокупности, то динамика будет выглядеть так: $4,0 \rightarrow 1,7$ (средние), $4,2 \rightarrow 1,5$ (медианы). Очевидно, что когда мы объединяем данные из тела желудка и из антрума, мы вводим дополнительный фактор, который вполне может усилить отход от нормальности распределения (в полученной суммарной совокупности), так как эти зоны в желудке имеют различную физиологию в отношении кислотопродукции и подверженности ощелачиванию из двенадцатиперстной кишки. И действительно, в третьем двойном столбце «Тело желудка + антрум» (см. табл. 12 и 13) заштрихованы 7 из 8 ячеек, чего нет ни в первом двойном столбце «Тело желудка» (6 ячеек из 8), ни во втором двойном столбце «Антрум» (2 ячейки из 8). С другой стороны, объединяя данные из тела желудка и антрума, мы повышаем вероятность найти различия (сравнивая кислотообразование «при выписке» и «через 1 мес. после выписки»), что впоследствии и скажется (см. табл. 15).

Обращает внимание также и то, что видимые «на глаз» изменения рН в сторону закисления (как результат перехода на поддерживающую терапию в течение месяца) выявляются в строке «Омепразол»: рН в теле желудка $3,9 \rightarrow 1,9$ (среднее), $2,7 \rightarrow 1,4$ (медиана); но рН в антруме остаётся практически без динамики — минимальное закисление по средним значениям рН ($2,8 \rightarrow 2,7$) и небольшое ощелачивание по медианам ($1,7 \rightarrow 2,2$), что, по сути, и есть иллюстрация отсутствия динамики. В двукратно увеличенной группе — в двойном столбце «Тело желудка + антрум» — вновь наблюдается динамика закисления: $3,4 \rightarrow 2,3$ (средние) и $2,5 \rightarrow 1,6$ (медианы). Данное наблюдение (что именно приём омепразола, 20 мг на ночь, в качестве поддерживающей терапии не удержал кислотосупрессию, достигнутую после стационара) объясняется отчасти тем, что доля пациентов, принимавших омепразол нерегулярно, была несколько выше среди принимавших омепразол (3 из 7), чем доля таких пациентов, среди принимавших фамотидин (2 из 7). В целом же, мы здесь имеем дело со сравнительной фармакодинамикой: доза омепразола 20 мг на ночь хуже поддерживает кислотосупрессивный эффект в

течение 1 месяца, чем доза 40 мг фамотидина на ночь в течение 1 мес., несмотря на то, что у ингибиторов протоновой помпы есть фармакологические преимущества в отношении более поздних сроков приёма.

В табл. 13, которая имеет такую же структуру как табл. 12, показаны более подробно (через значения p и α) результаты теста Шапиро–Уилка. Эти результаты мы уже могли учитывать в табл. 12 через обозначения в виде заштрихованных и не заштрихованных ячеек (они идентичны таковым в табл. 13).

Практическое применение теста Шапиро–Уилка на выявление нормальности распределения, в первую очередь, преследует цель уловить асимметричность распределения; отличить же нормальное распределение от других типов симметричного распределения (экспоненциального, Лапласа и других) — задача больше академическая, так как любая симметричность распределения не исключает использование среднего арифметического значения для характеристики совокупности и, кроме того, позволяет использовать параметрические методы сравнения совокупностей (с достаточным приближением к тому, как если бы совокупность обладала нормальным распределением). Способность же отличить симметричность распределения от асимметричности зависит, как было отмечено выше, от величины совокупности (численности групп при исследовании), и для теста Шапиро–Уилка она, по разным источникам, никак не опускается ниже 8 значений в совокупности, да и то весьма условно. Простейший метод оценки — симметрична совокупность или нет — это сравнение среднего и медианы: разница должна быть минимальной [20]. Очевидно, что понятие «минимальная разница» — относительно, и хорошо, если есть совокупности достаточно большие, чтобы тест Шапиро–Уилка работал надёжно; тогда и результаты теста не будут противоречить найденным с помощью простого вычитания разниц средних и медиан. Это было проиллюстрировано в разделе 3.1. Если же совокупности малы, то есть находятся на грани чувствительности теста Шапиро–Уилка, то ситуация с разницами (между средними и медианами) становится неопределённой. В табл. 14 приведены данные, касающиеся разниц между средними и медианами, взятые из раздела 3.1 (табл. 11) и раздела 3.2 (см. табл. 12); эти данные перераспределены в два столбца: исследуемые группы пациентов, в которых значения рН образовали нормальное распределение и в которых значения рН образовали распределение, отличное от нормального.

В первой строке, где приведены данные из табл. 11, а там рассматривались исследуемые группы значительные по численности, чётко видно, что разницы между средними и медианами у

Таблица 13. Результаты теста Шапиро–Уилка на нормальность распределения значений pH в группах, представленных в табл. 16

Table 13. The results of the Shapiro–Wilk for the normal distribution of pH values in the groups given in Table 16

Поддерживающая кислотосупрессивная терапия	Тело желудка		Антрум		Тело желудка + антрум (двукратное увеличение анализируемой группы)	
	при выписке	через 1 месяц	при выписке	через 1 месяц	при выписке	через 1 месяц
Фамотидин (7 пациентов)	$p=0,07$	$p=0,049$	$p=0,09$	$p=0,18$	$p=0,004$	$p=0,04$
	$p>\alpha$	$p<\alpha$	$p>\alpha$	$p>\alpha$	$p<\alpha$	$p<\alpha$
	$W=0,89$	$W=0,88$	$W=0,89$	$W=0,91$	$W=0,88$	$W=0,88$
Омепразол (7 пациентов)	$p=0,047$	$p=0,03$	$p=0,18$	$p=0,18$	$p=0,005$	$p=0,009$
	$p<\alpha$	$p<\alpha$	$p>\alpha$	$p>\alpha$	$p<\alpha$	$p<\alpha$
	$W=0,87$	$W=0,86$	$W=0,91$	$W=0,91$	$W=0,88$	$W=0,90$
Регулярно, в течение 1 мес. после выписки (фамотидин 5 пациентов + омепразол 4 пациента = 9 пациентов)	$p=0,008$	$p=0,02$	$p=0,003$	$p=0,21$	$p=0,0002$	$p=0,004$
	$p<\alpha$	$p<\alpha$	$p<\alpha$	$p>\alpha$	$p<\alpha$	$p<\alpha$
	$W=0,85$	$W=0,87$	$W=0,88$	$W=0,89$	$W=0,85$	$W=0,90$
Нерегулярно, в течение 1 мес. после выписки (фамотидин 2 пациента + омепразол 3 пациента = 5 пациентов)	$p=0,55$	$p=0,04$	$p=0,08$	$p=0,002$	$p=0,11$	$p=0,001$
	$p>\alpha$	$p<\alpha$	$p>\alpha$	$p<\alpha$	$p>\alpha$	$p<\alpha$
	$W=0,94$	$W=0,83$	$W=0,86$	$W=0,71$	$W=0,87$	$W=0,81$

Примечание. Распределение считается близким к нормальному, если $p>\alpha$ ($\alpha=0,05$); в противном случае, распределение не обладает достаточной нормальностью (заштрихованные ячейки); W — вычисленные значения критерия Шапиро–Уилка.

Note. The distribution is considered close to the normal one, if $P>\alpha$ ($\alpha=0,05$); otherwise, the distribution does not have sufficient normalcy (shaded cells); W — calculated values of the Shapiro–Wilk test.

групп с распределением, отличным от нормального (1,3; 1,3; 0,7; 1,14; в среднем 1,1) на порядок отличаются от разницы между средним и медианой у группы с нормальным распределением (0,1). В строках второй и третьей, где приведены данные из табл. 12, а там рассматривались исследуемые группы с очень малой численностью (то есть, находящиеся на грани чувствительности теста Шапиро–Уилка), чётко видно, что разницы между средними и медианами у групп с нормальным распределением и у групп с распределением, отличным от нормального, есть числа одного порядка (во второй строке средние разницы равны 0,6 и 0,5; в третьей строке имеется разница, равная 0,2 и средняя разниц, равная 0,5). Во второй строке, где группы особенно малы, мы даже видим, что у совокупностей с нормальным распределением (согласно тесту Шапиро–Уилка) значения разниц между средними и медианами даже больше (среднее разниц 0,6), чем у совокупностей с распределением, отличным от нормального (согласно тесту Шапиро–Уилка), а именно оно, в среднем, равно 0,5, хотя должно быть меньше, чем 0,6. В третьей строке, где группы двукратно увеличены, уже можно усмотреть выход из пограничной зоны чувствительности теста Шапиро–Уилка: в группе с нормальным распределением (согласно теста Шапиро–Уилка) разница между средним и медианой равна 0,2, а в группах с распределением, отличным от нормального (согласно теста Шапиро–Уилка), разницы между средними и медианами равны 0,5 (если брать среднее значение

этих разниц). Таким образом, сравнивая результаты компьютерной оценки (посредством теста Шапиро–Уилка) симметричности распределения с результатами простейших вычислений разниц между средними и медианами (что тоже есть оценка симметричности распределения), мы, в табл. 17, наблюдаем совпадение этих результатов в случае попадания в оптимальный диапазон численности групп (для теста Шапиро–Уилка) — от 14 до 21 пациента (табл. 11); и наоборот, наблюдаем явное несоответствие оценки, проведённой за счёт простого вычитания, и оценки с помощью теста Шапиро–Уилка, когда группы очень малы (численность групп — от 5 до 9, табл. 12).

Уже сейчас можно сделать следующие выводы. Поскольку оценка нормальности распределения не является самоцелью, а указывает на выбор, во-первых, как характеризовать совокупность (через среднее арифметическое или медиану), и, во-вторых, какие методы сравнения совокупностей выбрать (параметрические или непараметрические), то возникающая неопределённость в характеристике совокупности (с точки зрения нормальности) позволяет делать выбор произвольно. Возьмём пример с группами из табл. 11: здесь есть определённость из-за относительно высокой численности групп, то есть мы видим соответствие между оценкой в виде простой разницы (средней и медианы) и тестом Шапиро–Уилка (в табл. 13), а следовательно, подгруппы 1), 2), 3), 4) нужно характеризовать медианами, а подгруппу 5) характеризовать средним арифметическим. Методы

Таблица 14. Совокупности значений pH, в которых симметричность распределения (нормальность) резко контрастирует с асимметричностью распределения (отход от нормальности), и совокупности значений pH, в которых признаки симметричности и асимметричности распределений размыты (граница чувствительности теста Шапиро–Уилка)

Table 14. The total sets of pH values, in which the distribution symmetry (normalcy) dramatically contrasts with the asymmetry of distribution (a deviation from the normalcy) and the total sets of pH values, in which the signs of the symmetry and asymmetry of distributions are blurred (the limit of the sensitivity of the Shapiro–Wilk test)

Параметры	Совокупности измерений pH с распределением близким к нормальному (не заштрихованные ячейки в табл. 11, 12). Разницы между средними значений pH и медианами pH	Совокупности измерений pH с распределением отличным от нормального (заштрихованные ячейки в табл. 11, 12). Разницы между средними значений pH и медианами pH
Подгруппы 1), 2), 3), 4), 5) из табл. 11	Подгруппа 5) 0,1	Подгруппы 1) 1,3 2) 1,3 3) 0,7 4) 1,1 Среднее разниц 1,1
Данные по измерению pH в теле желудка и в антруме по отдельности; 16 совокупностей = 16 ячеек (из табл. 12)	8 ячеек 0,5 0,5 0,1 1,1 0,5 0,6 1,0 0,5 Среднее разниц 0,6	8 ячеек 0,3 1,2 0,5 0,6 0,4 0,3 0,1 0,3 Среднее разниц 0,5
Данные по измерению pH в теле желудка и в антруме, объединённые (двукратное увеличение групп); 8 совокупностей = 8 ячеек (из табл. 12)	1 ячейка 0,2	7 ячеек 0,4 0,3 0,9 0,7 0,4 0,4 0,2 Среднее разниц 0,5

сравнения для этих, разных по типу распределения, подгрупп, только непараметрические (так как сравнивать группу с нормальным распределением и группу с распределением, отличным от нормального, можно только менее чувствительным, непараметрическим, методом). Совсем иначе ситуация выглядит, когда группы очень малы (данные из табл. 12): здесь нет соответствия между оценкой симметричности распределения «вручную» (то есть, по разнице между средним и медианой) и с помощью теста Шапиро–Уилка (см. табл. 13), а потому эти малые группы мы вправе характеризовать и через средние арифметические значения и через медианы (традиционно удобней — через средние арифметические); в плане выбора методов сравнения, в принципе, нельзя запретить использовать более чувствительный параметрический метод сравнения (в данном исследовании — парный критерий Стьюдента, в противовес непараметрическому критерию Уилкоксона). Однако для очень малых групп, когда речь идёт о сравнении, более актуальным является вопрос: а достаточно ли численность групп, чтобы получить достоверность,

которая должна удовлетворять стандарту $p < 0,05$? Очевидно, что использование более чувствительного параметрического метода сравнения имеет преимущество, но насколько оно велико, именно в отношении таких очень малых групп с неопределённым (в этом специфика) типом распределения? Иллюстрацией к самой постановке вопроса является табл. 15, где приводятся результаты сравнения измерений pH при выписке из стационара (в стационаре приём кислотосупрессоров у всех пациентов был регулярным) и через месяц амбулаторной поддерживающей терапии (когда часть пациентов принимала кислотосупрессоры нерегулярно); сравнения были сделаны как с помощью параметрического парного критерия Стьюдента, так и с помощью непараметрического критерия Уилкоксона.

Сразу видно, что из-за малочисленности групп различия не достигали уровня достоверности, даже при использовании более чувствительного параметрического метода сравнения, кроме случая, когда группа пациентов, нерегулярно принимающих кислотосупрессоры, была удвоена за

Таблица 15. Достоверность различия кислотосупрессивного эффекта (при выписке из стационара и через 1 месяц поддерживающей терапии)
Table 15. The significance of a difference in acid-suppressive effect (on discharge and after one-month maintenance therapy)

Поддерживающая кислотосупрессивная терапия	Тело желудка	Анtrum	Тело желудка + анtrum (двукратное увеличение анализируемой группы)
Фамотидин (7 пациентов)	$p=0,813$; $t=-0,247$ $p>0,046$; $W=2,0$	$p=0,854$; $t=-0,193$ $p>0,046$; $W=-1,0$	$p=0,750$; $t=-0,325$ $p>0,050$; $W=4,0$
Омепразол (7 пациентов)	$p=0,092$; $t=2,006$ $p>0,062$; $W=15,0$	$p=0,870$; $t=0,171$ $p>0,046$; $W=-2,0$	$p=0,137$; $t=1,586$ $p>0,048$; $W=31,0$
Регулярно, в течение 1 мес. после выписки (фамотидин 5 пациентов + омепразол 4 пациента = 9 пациентов)	$p=0,803$; $t=-0,258$ $p>0,054$; $W=4,0$	$p=0,149$; $t=-1,598$ $p>0,054$; $W=-22,0$	$p=0,242$; $t=-1,212$ $p>0,050$; $W=-34,0$
Нерегулярно, в течение 1 мес. после выписки (фамотидин 2 пациента + омепразол 3 пациента = 5 пациентов)	$p=0,079$; $t=2,346$ $p>0,062$; $W=13,0$	$p=0,139$; $t=1,844$ $p>0,062$; $W=23,0$	$p=0,014$; $t=3,055$ $p<0,048$; $W=43,0$

Примечание. Для оценки различия использовался парный критерий Стьюдента, t (курсив) и непараметрический критерий Уилкоксона, W ; различия считались достоверными при $p<0,05$. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

Note. A paired Student's t test (italics) and the nonparametric Wilcoxon test, W ; were used to assess the difference; the differences were considered significance at $P<0.05$. The statistically significant differences are set off in bold.

счёт объединения данных по телу желудка и по антруму. Следует повторить, что самым ожидаемым результатом и было получить различие именно при переходе с регулярного приёма (в стационаре) к нерегулярному (амбулаторно), да и то пришлось укрупнить группу (только в теле желудка или только в антруме различия не достигали достоверности). Обращает внимание то, что хотя и достоверность при использовании парного критерия Стьюдента выше ($p=0,014$), чем при использовании критерия Уилкоксона ($p<0,048$), но мы не видим решающего преимущества параметрического метода, так как непараметрический метод показал тоже достоверное значение. Является ли образование таких «танDEMов достоверности» случайным? Теоретически можно представить, что параметрический метод покажет достоверное различие, а непараметрический, будучи менее чувствительным, выйдет за рамки $p<0,05$; настоящее исследование, использующее очень малые группы, находящиеся на грани чувствительности теста Шапиро–Уилка, не даёт повода ответить на этот вопрос (хотя можно заподозрить тренд), так как здесь мы имеем всего одно наблюдение достоверного различия, и в нём оба метода (параметрический и непараметрический) срабатывают утвердительно.

По данным литературы, как уже было упомянуто выше, антисекреторное действие H_2 -блокаторов лучше проявляется на ранних этапах приёма указанных препаратов, в отличие от ингибиторов протонной помпы, кислотосупрессивный эффект которых лучше выражен на более поздних этапах приёма, однако поздние сроки в таких исследованиях приходились на 8–15 день терапии [33, 34]. По данным нашего исследования,

которое оценивает, если брать шире, не только 30 дней поддерживающей терапии, но и тот кислотосупрессивный эффект, который был достигнут при комплексном противоязвенном лечении (куда в обязательном порядке входят антисекреторные препараты), тенденция к фармакодинамическим сдвигам появляется, как минимум, через 1 мес. поддерживающей терапии. Необходимо уточнить, что этой тенденции мы не наблюдали, если дозы поддерживающей кислотосупрессивной терапии пациент не уменьшал и принимал препарат регулярно. Кроме того, мы не увидели статистически достоверной разницы к снижению эффективности кислотосупрессии в зависимости от механизма действия препарата, то есть, будь то H_2 -блокатор или ингибитор протонной помпы; однако у пациентов, принимавших омепразол, кислотосупрессия сохранялась хуже (к концу месяца поддерживающей терапии), что возможно было связано с тем, что среди пациентов, принимавших омепразол, нерегулярность приёма наблюдалась несколько чаще. Решающим фактором для появления фармакодинамического сдвига (в виде рецидива увеличения кислотопродукции) оказался переход больными на режим приёма препаратов «по требованию» (решение принимали они сами); эта тенденция статистически достоверно подтверждалась в смешанной группе пациентов, где пациенты принимали препарат нерегулярно (H_2 -блокатор или ингибитор протонной помпы), и где оценивались показатели pH суммарно, то есть и в теле желудка, и в антральном отделе.

3.3 Оценка нормальности распределения значений pH в группах больных язвенной болезнью и хроническим гастритом при исследо-

вании отдалённых результатов антихеликобактерной терапии

Представилось целесообразным дополнить предыдущее исследование, представленное в разделе 3.2, тем, что продублировав основную клиническую идею (которая заключалась в том, чтобы оценить удержание кислотосупрессии после курса интенсивной кислотосупрессивной терапии при включении больного язвенной болезнью в активную социальную деятельность), мы бы смогли повторно изучить варианты распределения измерений pH, но в изменённых условиях. Воспользовались материалом, полученном при изучении отдалённых результатов антихеликобактерной терапии, описанных в главе 2, мы автоматически расширили контингент наблюдаемых больных (здесь, в отличие от раздела 3.2, участвуют не только больные язвенной болезнью, но и больные хроническим гастритом), получили для анализа более крупные группы и вышли на более длительные сроки динамического наблюдения, что и стало попыткой варьировать факторы, способные влиять на распределение измерений pH. Кроме генетической идентификации штаммов *H. pylori*, подвергшихся антибиотикотерапии в сочетании с кислотосупрессией, у больных язвенной болезнью, участвующих в этом исследовании (см. главу 2), измеряли pH (в теле желудка и в антральном отделе желудка). Кроме того, имелась и конт-

рольная группа — больные хроническим гастритом, которые не получали антихеликобактерную терапию, но которым проводили гастроскопическую pH-метрию дважды — до назначения кислотосупрессивной терапии (для амбулаторного приёма) и через 1,5–2 мес. после неё. Позже мы увидим, по фактическим измерениям pH, что больные хроническим гастритом самостоятельно, или по рекомендациям участкового терапевта, проводили активную кислотосупрессию с начала обострения, то есть до первого измерения pH. Повторим, что особенностями данного исследования были: во-первых, более длительные сроки поддерживающей кислотосупрессии в амбулаторных условиях после регулярной кислотосупрессивной терапии в стационаре у больных язвенной болезнью (последующие 1,5–2 мес. амбулаторного приёма кислотосупрессоров препараты принимались, согласно опросам, «по требованию», то есть нерегулярно); во-вторых, наблюдались больные с разной патологией (язвенная болезнь и хронический гастрит), и группы были несколько крупнее, по 12 человек, что, тем не менее, оставляло их на границе чувствительности теста Шапиро–Уилка.

В табл. 16 представлены результаты гастроскопической pH-метрии в группах больных язвенной болезнью и хроническим гастритом, обобщённые двумя способами — путём нахождения

Таблица 16. Динамика кислотосупрессивного эффекта у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом

Table 16. Changes in the acid-suppressive effect in patients with peptic ulcer and chronic gastritis

Поддерживающая кислотосупрессивная терапия (нерегулярный приём)	Тело желудка				Антрум			
	Среднее (разница)		Медиана		Среднее (разница)		Медиана	
	CO	COС	Мин.	Макс.	CO	COС	Мин.	Макс.
	Исходное значение (для больных язвенной болезнью — при выписке из стационара, для больных хроническим гастритом — первое исследование)	Через 1,5–2 мес.	Исходное значение (для больных язвенной болезнью — при выписке из стационара, для больных хроническим гастритом — первое исследование)	Через 1,5–2 мес.	Исходное значение (для больных язвенной болезнью — при выписке из стационара, для больных хроническим гастритом — первое исследование)	Через 1,5–2 мес.	Исходное значение (для больных язвенной болезнью — при выписке из стационара, для больных хроническим гастритом — первое исследование)	Через 1,5–2 мес.
Язвенная болезнь (12 пациентов)	3,9 (0,7)	4,6	1,7 (0,4)	1,3	3,9 (1,1)	5,0	2,2 (1,0)	1,2
	1,8	0,4	1,6	0,2	2,3	0,1	1,8	0,1
	0,5	6,2	0,5	5,9	0,7	6,1	0,5	6,0
Хронический гастрит (12 пациентов)	3,8 (0,3)	4,1	2,3 (1,4)	0,9	3,8 (1,0)	4,8	3,3 (0,5)	2,8
	2,6	0,8	2,7	0,3	2,6	0,6	2,5	0,1
	0,8	7,9	0,8	8,5	0,8	7,7	0,7	7,5

Примечание. Показаны средние значения, стандартные отклонения (CO) и стандартные ошибки средних (COС), а также курсивом — медианы, минимальные и максимальные значения; мелким шрифтом в скобках показана разница между средним значением и медианой. Незаштрихованные ячейки — значения pH имеют нормальное распределение; заштрихованные ячейки — значения pH демонстрируют отход от нормального распределения (согласно тесту Шапиро–Уилка).

Note. It shows the mean values, standard deviations (SD), and standard errors of the means (SEM), as well as (setting off in italics) the medians, minimal and maximal values; (setting off in fine print in brackets) the difference between the mean value and the median. The unshaded cells (pH values) have a normal distribution; the shaded cells (pH values) demonstrate a deviation from the normal distribution (according to the Shapiro–Wilk test).

среднего арифметического значения (и, соответственно, с вычислением стандартного отклонения и стандартной ошибки среднего) и путём нахождения медианы (вкуче, соответственно, с минимальным и максимальным значениями рН, выявленными в группе).

Следует начать с контрольной группы, с больных хроническим гастритом, которые перед первым гастроскопическим исследованием (первым измерением рН) формально не принимали кислотосупрессивных препаратов регулярно, то есть, если и принимали, то неподконтрольно нашим наблюдениям. Однако мы видим, что значения рН у них были вполне сравнимы с таковыми, имевшимися у больных язвенной болезнью при выписке из стационара, где последние получали регулярную кислотосупрессивную терапию (из табл. 16: приведены средние арифметические значения, а курсивом — медианы): больные хроническим гастритом (тело желудка) 3,8; 4,1, больные хроническим гастритом (анtrum) 3,8; 4,8; больные язвенной болезнью (тело желудка) 3,9; 4,6; больные язвенной болезнью (анtrum) 3,9; 5,0. Это объясняется тем, что больные хроническим гастритом, если ориентироваться на опросы, всё-таки должны были проводить весьма интенсивную кислотосупрессию либо по рекомендации врача поликлиники, либо самостоятельно, имея опыт купирования предыдущих обострений. Отсюда и наблюдаемое при измерениях рН, приведённых выше, единообразие значений, в контрольной и основной группах, что можно расценить как определённую удачу в организации эксперимента.

Далее обращает внимание тот факт, что разницы между средними и медианами (показанные мелким шрифтом в скобках в табл. 16) были существенные, с разбросом от 0,4 до 1,4; однако важно то, что тест Шапиро–Уилка (табл. 17) выявлял нормальность распределения не обязательно с самыми меньшими разностями: так, разницы 0,7 и 0,3 — не заштрихованные ячейки, тогда как среди заштрихованных есть и разницы 0,4 и 0,5 (хотя, конечно, все разницы от 1,0 и выше наблюдались в совокупностях, распределение в которых тест Шапиро–Уилка определял как отличные от нормального). Это говорит о том, что наши группы, несмотря на некоторое увеличение численности, всё равно находятся на грани чувствительности теста Шапиро–Уилка: в тех ячейках, где разницы между средним и медианой были меньше единицы, совокупность из 12 измерений (численность групп) могла компьютерной программой расцениваться и как имеющая нормальное распределение, и как имеющая распределение, отличное от нормального.

Через 1,5–2 мес. поддерживающей кислотосупрессивной терапии (которая была «по требованию», то есть нерегулярной) наблюдался ожидаемый эффект в виде рецидива закисления, причём у больных язвенной болезнью он был выражен сильно: тело желудка — 1,7; 1,3 (при исходных 3,9; 4,6); анtrum — 2,2; 1,2 (при исходных 3,9; 5,0). В то же время у больных хроническим гастритом сдвиг в кислую сторону «на глаз» тоже был очевидным: тело желудка — 2,3; 0,9 (при исходных 3,8; 4,1); анtrum — 3,3; 2,8 (при исходных 3,8; 4,8). Однако эта «очевидность» не подтвердилась ста-

Таблица 17. Результаты теста Шапиро–Уилка на нормальность распределения значений рН в группах больных язвенной болезнью и хроническим гастритом, представленных в табл. 16

Table 17. The results of the Shapiro–Wilk for the normal distribution of pH values in the groups given in Table 16

Поддерживающая кислотосупрессивная терапия (нерегулярный приём)	Тело желудка		Анtrum	
	Среднее (разница)	Медиана	Среднее (разница)	Медиана
	Исходное значение	Через	Исходное значение	Через
	(для больных язвенной болезнью — при выписке из стационара, для больных хроническим гастритом — первое исследование)	1,5–2 мес.	(для больных язвенной болезнью — при выписке из стационара, для больных хроническим гастритом — первое исследование)	1,5–2 мес.
Язвенная болезнь (12 пациентов)	$p=0,338$	$p=0,002$	$p=0,003$	$p=0,002$
	$p>\alpha$	$p<\alpha$	$p<\alpha$	$p<\alpha$
	$W=0,95$	$W=0,85$	$W=0,90$	$W=0,84$
Хронический гастрит (12 пациентов)	$p=0,050$	$p=0,0004$	$p=0,031$	$p=0,022$
	$p\geq\alpha$	$p<\alpha$	$p<\alpha$	$p<\alpha$
	$W=0,91$	$W=0,81$	$W=0,90$	$W=0,90$

Примечание. Распределение считается близким к нормальному, если $p>\alpha$ ($\alpha=0,05$); в противном случае, распределение не обладает достаточной нормальностью (заштрихованные ячейки); W — вычисленные значения критерия Шапиро–Уилка.

Note. The distribution is considered close to the normal one, if $P>\alpha$ ($\alpha=0.05$); otherwise, the distribution does not have sufficient normalcy (shaded cells); W — calculated values of the Shapiro–Wilk test.

Таблица 18. Достоверность различия кислотосупрессивного эффекта при нерегулярном приёме антисекреторных препаратов

Table 18. The significance of a difference in acid-suppressive effect (when irregularly using antisecretory drugs)

Поддерживающая кислотосупрессивная терапия (нерегулярный приём)	Тело желудка	Анtrum
Язвенная болезнь (12 пациентов)	$p=0,0001$; $t=4,482$ $p<0,018$; $W=66,0$	$p=0,044$; $t=2,269$ $p<0,048$; $W=39,0$
Хронический гастрит (12 пациентов)	$p=0,080$; $t=1,932$ $p>0,052$; $W=48,0$	$p=0,555$; $t=0,609$ $p>0,054$; $W=16,0$

Примечание. Для оценки различия использовался парный критерий Стьюдента, t (курсив), и непараметрический критерий Уилкоксона, W ; различия считались достоверными при $p<0,05$. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

Note. A paired Student's t test (italics) and the nonparametric Wilcoxon test, W ; were used to assess the difference; the differences were considered significance at $P<0.05$. The statistically significant differences are set off in bold.

тистической обработкой результатов (см. табл. 18): различия между исходными значениями pH и значениями через 1,5–2 мес. не были достоверными как в теле желудка, так и в антруме (у больных хроническим гастритом). В противовес контрольной группе, в основной группе (больные язвенной болезнью) различия достигли статистической достоверности как при оценке параметрическим методом сравнения (парный критерий Стьюдента), $p=0,0001$ (в теле желудка), $p=0,044$ (в антруме), так и при оценке непараметрическим методом сравнения (критерий Уилкоксона), $p<0,018$ (в теле желудка), $p<0,048$ (в антруме).

Трактовка этих результатов выходит за рамки оценки распределения значений pH в относительно малых группах больных и уже связана с исследованием отдалённых результатов антихеликобактерной терапии (см. главу 2, где приведены генетические характеристики штаммов *H. pylori*, выделенных у больных, которым и проводилась гастроскопическая pH-метрия, проанализированная в табл. 16–18). Мы видим, что больные язвенной болезнью, вернувшиеся в активную социальную жизнь и принимавшие из поддерживающей терапии только кислотосупрессоры «по требованию», вышли на значительное закисление в желудке (статистически достоверно отличающееся от уровня, зарегистрированного в конце лечения в стационаре); такой же тренд наблюдался и у больных хроническим гастритом, но в нашем исследовании он не привёл к статистически достоверному различию по сравнению с исходным уровнем. Вспомним, какие результаты имелись в отношении изменения колонизации желудка хеликобактером у больных язвенной болезнью (после антихеликобактерной терапии) и у больных хроническим гастритом (без антихеликобактерной терапии). Через 1,5–2 мес. у больных язвенной болезнью имелась статистически достоверная разница — по всем штаммам *H. pylori* и по *cagA*-положительным штаммам, в частности. Что касается больных хроническим

гастритом, то аналогичные различия у них не были статистически достоверны. Что же мы параллельно наблюдаем по кислотности? У больных язвенной болезнью закисление через 1,5–2 мес. статистически достоверно рецидивировало, а у больных хроническим гастритом, хотя и имелся такой же тренд на закисление, но статистически достоверной разницы, за 1,5–2 мес., этот тренд не достиг. Получаются, своего рода, «ножницы» у больных язвенной болезнью: в период ремиссии, при возврате к активной социальной жизни, заражённость хеликобактером прогрессивно снижается (в том числе, и за 1,5–2 мес. после антихеликобактерной терапии, а не только сразу после таковой, то есть не только сразу после выписки из стационара), но при этом кислотообразование в желудке усиливается, и поддерживающая кислотосупрессия «по требованию» не препятствует этой тенденции. Это значит, что кроме важнейшей роли хеликобактерной инфекции, в патогенезе язвенной болезни остаётся действенным иное важное звено — некая предрасположенность больного к развитию дисфункции кислотообразования (которую нередко можно связать с психосоматической неустойчивостью). И, по всей вероятности, а это будет следовать из результатов исследования, представленных в главе 4, роль *H. pylori* (с акцентом на вирулентные штаммы) становится доминирующей в усилении кислотообразования именно при развитии обострения язвенной болезни; в период же ремиссии, «скачивание» к гиперацидности у этих больных происходит по иным причинам, не связанным с хеликобактерной инфекцией.

В заключение данного раздела следует вернуться к оценке типа распределения измерений pH (нормальное или отличающееся от нормального) у больных язвенной болезнью, обследованных в отношении отдалённых результатов антихеликобактерной терапии (глава 2). Напомним, что размеры групп (основная — 12 больных язвенной болезнью, контрольная — 12 больных

хроническим гастритом) попадали по численности в разряд находящихся на грани чувствительности теста Шапиро–Уилка (были не намного больше групп, описанных в разделе 3.2). Нахождение на грани чувствительности этого теста следует из данных, представленных в табл. 16, 17, которые содержат сведения о том, что в вышеуказанных группах больных возникают совокупности из измерений pH, охарактеризованные тестом Шапиро–Уилка как имеющие и нормальное, и отходящее от нормального распределение, но при этом разницы между средними и медианами не находятся в соответствии с результатами теста. Следовательно, сам факт нахождения на грани чувствительности теста Шапиро–Уилка даёт нам право воспользоваться как параметрическим, так и непараметрическим методом сравнения. Другими словами, тест Шапиро–Уилка не приводит к однозначности в отношении того, отказываться нам от параметрического метода сравнения в такой ситуации или нет.

Подтверждением права на обоюдное применение параметрического и непараметрического метода сравнения в случае групп, находящихся на грани чувствительности теста Шапиро–Уилка, является полный параллелизм результатов после применения параметрического метода сравнения (парный критерий Стьюдента) и непараметрического метода сравнения (критерий Уилкоксона). В табл. 18 обычным шрифтом обозначены результаты, где нет статистически достоверных различий (контрольная группа — больные хронически гастритом), а жирным шрифтом выделены достоверные различия (основная группа — больные язвенной болезнью), и результаты использования обоих методов сравнения (параметрического и непараметрического) оказались полностью совпадающими, хотя и с потерей чувствительности у непараметрического метода. Напомним, что в разделе 3.2 наблюдалось аналогичное совпадение результатов сравнения (см. табл. 15). Таким образом, при работе с малыми по численности группами больных можно воспользоваться комбинированным подходом, то есть применить параметрический и непараметрический методы сравнения, а в случае их совпадения с точки зрения достоверности (как наблюдалось во всех случаях нашего исследования) резонно расценивать внутреннюю структуру анализируемых групп как малозначимую для статистического анализа. Вывод о нормальности распределения при работе с малыми группами вряд ли вообще имеет смысл делать с помощью теста Шапиро–Уилка, то есть мы видим серьёзный практический смысл в рекомендации РНИМУ им. Пирогова, касающихся того, чтобы вообще не оценивать выборки меньше 20–30 измерений с помощью теста Шапиро–Уилка [31].

Глава 4.

Высокая частота встречаемости вирулентных штаммов *H.pylori* как фактор усиления кислотопродукции и повышения толерантности к кислотосупрессии у больных с обострением язвенной болезни

В предыдущей главе, в разделе 3.3, были проанализированы данные гастроскопической pH-метрии у больных язвенной болезнью, получавших поддерживающую кислотосупрессивную терапию «по требованию» в течение 1,5–2 мес. после курса антихеликобактерной терапии в стационаре (все больные язвенной болезнью поступали с обострением). Анализ штаммового состава *H.pylori* у этих больных до и после антихеликобактерной терапии, а также спустя 1,5–2 мес. после выписки из стационара был представлен в главе 2, и, согласно данному анализу, заражённость больных язвенной болезнью хеликобактером прогрессивно снижалась (включая уменьшение встречаемости вирулентных штаммов), причём этот процесс фиксировался не только при выписке из стационара, но продолжался и в течение 1,5–2-месячного срока амбулаторного наблюдения. Что касается кислотообразующей функции у данных больных язвенной болезнью, находящихся на поддерживающей кислотосупрессивной терапии «по требованию» (анализ — в разделе 3.3), то функция кислотообразования, наоборот, однозначно (статистически достоверно) вышла из подавленного состояния, и этот рецидив закисления мы связали, во-первых, с минимизацией антисекреторной терапии (которая однако была адекватна наблюдаемым положительным результатам антихеликобактерной терапии), а, во-вторых, с вхождением наших пациентов в активную социальную жизнь, что вполне могло привести к усилению кислотопродукции за счёт нарушения режима питания и возросшей стрессовой нагрузки у этих пациентов. Таким образом, в период ремиссии язвенной болезни (после курса антихеликобактерной терапии) наблюдались две противоположные тенденции: положительная бактериологическая динамика и отрицательная динамика в отношении кислотообразования (в сторону закисления).

Получив такой вывод, было резонно задать себе вопрос: а как обстоит дело у больных язвенной болезнью перед обострением или в дебюте обострения? Ответ на этот вопрос, в определённой степени, нами был уже получен в главе 2 при анализе штаммового состава *H.pylori* у больных

язвенной болезнью, поступивших с обострением, и у больных хроническим гастритом, также обострившимся с обострением, при сопоставлении бактериологической картины с данными гастроскопической pH-метрии у этих же больных. У «язвенников» было больше случаев с *cagA*-содержащими штаммами: 10 из 12, тогда как у больных гастритом было 6 из 12 (см. табл. 5, 7). По кислотопродукции разница практически отсутствовала (см. табл. 16), уровень кислотности в теле желудка находился на уровне умеренной гипоацидности (как по медианам, так и по средним значениям), что можно было объяснить, как уже отмечалось, самостоятельным началом применения регулярным или нерегулярным кислотоснижающих препаратов обеими категориями больных, и исключить это вмешательство в «чистоту эксперимента» было практически невозможно. Кроме того, в исследовании, где анализировались штаммы *H. pylori*, нам необходимы были больные, у которых исходно обязательно выявлялся бы хеликобактер, а это накладывало ограничения как на рандомизацию в отборе больных, так и число больных в исследовании (большое число больных было нереально отследить с учётом проведения нескольких гастроскопий со взятием биопсий). Следовательно, речь шла о новом исследовании, где группы должны быть относительно большими для статистического анализа, и где на рандомизированный отбор больных не накладывались бы ограничения по обязательному выявлению хеликобактера (позже можно было бы разделить группы на подгруппы по факту обнаружения или не обнаружения *H. pylori*). Соответственно, нужно было обследовать не только больных язвенной болезнью (на высоте обострения и желательно без уже самостоятельно начатого использования кислотосупрессоров), но и иметь контрольную группу больных с близкой патологией (например, опять же больных гастритами), которые бы имели эндоскопические признаки альтерации гастро-дуоденальной зоны (поверхностный гастрит, эрозивный гастрит, гастродуоденит), но не пользовались бы широко антисекреторной терапией; тогда бы могли сопоставить уровень их заражённости хеликобактером с уровнем кислотообразования у них, что и сделало бы такую группу больных — группой сравнения. В основной же группе у нас бы участвовали больные язвенной болезнью, в стадии обострения, и их уровень заражённости хеликобактером мы бы соотнесли с их уровнем кислотообразования. Конечно, «язвенники» ещё до поступления в стационар начинают самолечение антисекреторными препаратами или лечение по рекомендации врача поликлиники, но выставлять требование, чтобы больной с обострением хотя бы сутки не принимал кислотосупрессоры, сомнительны даже с этиче-

ской точки зрения. В методиках по гастроскопической pH-метрии рекомендуется не принимать H_2 -блокаторы за 24 ч, а ингибиторы протонной помпы — за 36 ч до процедуры, но, видимо, речь не идёт о периоде обострения язвенного процесса [35]. Таким образом, априорно мы не могли создать группу больных с обострением язвенной болезни, так сказать «в чистом виде» с точки зрения незатронутости кислотообразования кислотосупрессорами, и поэтому нам нужна была контрольная группа, а это могли быть только больные гастритами, в которой больные практически не пользуются кислотоснижающими препаратами. Иначе ситуация повторилась бы, как она выглядела в исходном состоянии исследования, представленного в главе 2 (мы только что приводили примеры по исходной встречаемости вирулентных штаммов и исходной кислотопродукции).

Определиться с выбором контрольной группы удалось следующим образом. Наиболее подходящим оказался контингент больных с обострением хронического панкреатита, этим больным при поступлении в стационар проводится эзофагогастродуоденоскопия для исключения пенетрирующей язвы с клиникой острого панкреатита; кроме того, эти больные не имеют в анамнезе практики приёма кислотоснижающих препаратов (в основном, они пользуются спазмолитиками, обезболивающими и полиферментными препаратами), что позволяет говорить об использовании в качестве сравнения уже сложившегося у таких больных соответствия — между уровнем кислотности и штаммовым составом *H. pylori*, населяющих слизистую оболочку желудка. Надо отметить, что наш выбор гастритов, возникающих у больных хроническим панкреатитом, основан на определённом опыте, полученном в исследованиях хеликобактер-ассоциированных гастритических изменений у больных хроническим гастритом. Так, Е. В. Домрачева и др. [36] показали, что более чем у трети больных хроническим панкреатитом выявляется присутствие *vacA* цитотоксина *H. pylori*, субъединица А уреазы *H. pylori* выявляется у 85,7% больных хроническим панкреатитом, белки мембраны *H. pylori* — у 82,1% больных хроническим панкреатитом. Есть данные, что более чем у половины больных хроническим панкреатитом с хеликобактер-ассоциированным гастритом уровень базального гастрина повышен, а сочетанное обнаружение цитотоксинов *cagA* и *vacA* было характерно для 17,5% таких больных [37].

Отбор больных для группы сравнения — хронический панкреатит с сопутствующим гастритом — проводился по следующим критериям: анамнез хронического панкреатита, клиническое обострение; на ультразвуковом исследовании должны выявляться признаки обострения (в

первую очередь, отёк поджелудочной железы); эзофагогастродуоденоскопия при поступлении в стационар должна зафиксировать признаки сопутствующего гастрита (или гастродуоденита); в исследовании принимали участие только те больные, которые не имели практики использования кислотосупрессивных препаратов (такими оказались практически все рандомизированно отобранные больные). По возрасту и полу ограничения не проводились, почти половина больных была в возрасте 20–30 лет, три четверти всей группы составляли женщины, анамнез 6–10 лет имелся почти у половины больных (другая половина — с более коротким анамнезом). Следует подчеркнуть, что набор в контрольную группу, как и в основную группу, проводился рандомизированно, на основе только анамнестических и клиничко-эндоскопических данных, то есть экспресс-тестирование на *H. pylori* не проводилось, а сразу забирался гастробиоптат, который консервировался и позже анализировался в условиях лаборатории.

Отбор больных для основной группы (больные язвенной болезнью) проводился рандомизировано по следующим критериям: язвенная болезнь желудка или язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в анамнезе, при поступлении в стационар — обострение (подтверждённое клинически и эндоскопически), в прошлом не исключалась антихеликобактерная терапия и приём антисекреторных препаратов. По возрасту и полу ограничения не вводились, около одной трети составляли больные 20–30 лет и одну треть — 40–50 лет, мужчин было ненамного больше (60%), продолжительность заболевания почти у половины больных составляла 1–5 лет и треть больных была с анамнезом до 1 года.

Важно отметить, что из анамнеза практически всегда выяснялось, что до поступления в стационар (с перспективой проведения антихеликобактерной терапии) больной принимал кислотосупрессоры в стандартной дозе, но иногда и «по требованию» в течение, как минимум, нескольких дней; следовательно, исходно у больных язвенной болезнью мы сталкивались с определённым фоновым фармакодинамическим эффектом кислотосупрессивных препаратов, приобретённым до поступления в стационар.

Процедура эзофагогастродуоденоскопии, проводимая каждому больному (основной группы и группы сравнения) при поступлении в стационар, сопровождалась взятием биопсии из антрального отдела желудка и измерением pH в теле желудка и антруме. Гастробиоптаты сохранялись при температуре -20°C в консервирующем растворе, а затем использовались для изучения генома *H. pylori* на наличие *cagA* гена и *vacA* гена (аллели *slm1*, *slm1*, *slm2*, *s2m2*).

Статистическая обработка: описательная статистика и оценка совокупностей значений параметрической величины (измерение pH) на нормальность распределения проводилась на сайте, использующем тест Шапиро–Уилка [28]; для сравнения двух совокупностей использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, различия считались достоверными при $p < 0,05$, компьютерная программа «Биостатистика v.4.03» [38].

В табл. 19 показаны данные гастроскопической pH-метрии, полученные у больных язвенной болезнью и хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом при поступлении в стационар, в фазе обострения патологического процесса (по клиничко-эндоскопическим признакам). Набранные группы были достаточными по численности (35 и 37 больных, соответственно), и, следовательно, тест проверки на нормальность распределения (тест Шапиро–Уилка) находился в своём рабочем диапазоне. Полученные совокупности значений pH в обеих группах в теле желудка и в антруме, не имели нормального распределения значений, по результатам теста Шапиро–Уилка (см. табл. 19). Как следствие, возникает вопрос: как характеризовать имеющиеся совокупности — через средние арифметические величины или через медианы? Очевидно, что через медианы (вкуче с минимальными и максимальными значениями). Однако ссылочные значения, как ориентир для введения разброса между гиперацидностью и гипоацидностью, представлены в литературе через средние значения (обычно вкуче со стандартной ошибкой среднего) [27, 35]. Сразу обратим внимание, что наблюдаемые отличия средних и медиан были полутора-двукратными (см. табл. 19): язвенная болезнь (тело желудка) — среднее 2,9 при медиане 1,4; хронический панкреатит с сопутствующим гастритом (тело желудка) — среднее 3,5 при медиане 2,7; язвенная болезнь (антрум) — среднее 2,4 при медиане 1,1; хронический панкреатит с сопутствующим гастритом (антрум) — среднее 3,4 при медиане 2,0. В связи с этим, мы посчитали нецелесообразным характеризовать состояние кислотопродукции в наших группах через понятия гиперацидности, гипоацидности или близких к ним, оставив эту проблему сравнения совокупностей с различным распределением дискуссионной и требующей специальных договорённостей. Мы не видим проблем для характеристики вышеуказанными терминами состояния кислотопродукции отдельного больного, но опять же, ориентируясь на средние арифметические значения, пусть и с доверительными интервалами; однако без анализа на нормальность распределения в совокупностях такие оценки сильно теряют в точности. Здесь надо отметить, что во всей ссылочной литературе, где приводятся таблицы по кислотности при гастро-

Таблица 19. Результаты гастроскопической рН-метрии у больных язвенной болезнью и хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом

Table 19. The results of gastroscopic pH metry in patients with peptic ulcer disease and chronic pancreatitis with concomitant gastritis

Группы	Тест Шапиро–Уилка (рН в теле желудка)	рН в теле желудка		рН в антруме		Тест Шапиро–Уилка (рН в антруме)
		Среднее	Медиана	Среднее	Медиана	
		СО COC	Мин. Макс.	СО COC	Мин. Макс.	
Язвенная болезнь, 35 больных	$p=0,0000007$	2,9	1,4	2,4	1,1	$p=0,000005$
	$p<\alpha$	2,5	0,2	2,3	0,4	$p<\alpha$
	$W=0,8388$	0,4	6,7	0,4	6,6	$W=0,8747$
Хронический панкреатит с сопутствующим гастритом, 37 больных	$p=0,000376$	3,5	2,7	3,4	2,0	$p=0,000009$
	$p<\alpha$	2,3	0,5	2,5	0,4	$p<\alpha$
	$W=0,9272$	0,4	7,9	0,4	9,7	$W=0,8885$

Примечание. Данные представлены в виде средних значений, стандартного отклонения (СО), стандартной ошибки среднего (COC), а также в виде медианы, минимального и максимального значения (курсив); тест Шапиро–Уилка: распределение считается близким к нормальному, если $p>\alpha$ ($\alpha=0,05$), в противном случае, распределение не обладает достаточной нормальностью; W — значение критерия Шапиро–Уилка.

Note. The data given as the mean values, a standard deviation (CO), a standard error of the mean value (COC), as well as the median, the minimal and maximal values (italics); the Shapiro–Wilk test; the distribution is considered close to the normal one, if $P>\alpha$ ($\alpha=0.05$); otherwise, the distribution does not have sufficient normalcy; W — value of the Shapiro–Wilk test.

Таблица 20. Различия между группами больных язвенной болезнью и хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом по результатам измерения рН в теле желудка и в антруме

Table 20. The differences between the groups of patients with peptic ulcer disease and chronic pancreatitis with concomitant gastritis by the results of pH measurement in the body of the stomach and in the atrum

Группы	Тело желудка	Антрум
Язвенная болезнь, 35 больных	Критерий Манна–Уитни	Критерий Манна–Уитни
	$T=1091,5$	$T=1031,5$
Хронический панкреатит с сопутствующим гастритом, 37 больных	$p=0,037$	$p=0,006$

Примечание. Различия считаются достоверными при $p<0,05$; T — значение критерия Манна–Уитни.

Note. The differences considered significant at $P<0.05$; T — value of the Mann–Whitney test.

скопическом измерении рН в различных отделах желудка, мы не встретили анализа этих представительных выборок с точки зрения нормальности распределения данных в этих выборках.

Таким образом, проводить сравнение полученных нами измерений рН (в теле желудка и в антруме как у больных язвенной болезнью, так и у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом), относительно приводимых в ссылочной литературе норм, не представлялось целесообразным. Поэтому мы пошли по пути относительного сравнения величин, то есть не сравнивая с «абсолютным» значением (с нормой): группа больных язвенной болезнью сравнивалась с группой больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом, антрум с антрумом, тело желудка с телом желудка. В табл. 20 приведены результаты такого сравнения, проведенные непараметрическим методом для двух групп (критерий Манна–Уитни), так как использовать параметрический метод сравнения (критерий Стьюдента) мы не могли из-за отсутствия нормальности распределения в совокупностях значений рН. Различие между кислотопродукцией у больных язвенной болезнью и

больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом было достоверно (см. табл. 20) как по результатам измерения в теле желудка ($p=0,037$), так и по результатам измерения в антральном отделе желудка ($p=0,006$), то есть кислотообразование у «язвенников» было достоверно более интенсивным. В клиническом аспекте такая разница говорит о том, что при обострении язвенной болезни, если больные начали уже принимать кислотосупрессоры до поступления в стационар, мы не наблюдаем кислотосупрессивного ответа от этой «домашней» терапии, если сравнивать с кислотопродукцией у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом (которые вообще не пользовались кислотоснижающими препаратами).

Можно добавить, что в микробиологическом аспекте уровень кислотопродукции как у больных язвенной болезни, так и у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом, создавал кислую среду, приемлемую для развития хеликобактерной инфекции; другими словами, среда в желудке у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом не была близкой к нейтральной (тем более, к щелочной, при ре-

альном существовании дуоденально-гастрального рефлюкса у таких больных). Соответственно, у нас нет причин говорить о каких-либо предпочтениях, связанных с кислотообразованием, для колонизации хеликобактером слизистой оболочки желудка именно у больных язвенной болезнью.

Выше уже было упомянуто, что отбор больных, обеих групп, проводился без проведения экспресс-теста на *H. pylori* во время эзофагогастро-дуоденоскопии при поступлении в стационар (гастробиоптат забирался для консервации и анализа в лабораторных условиях). Из практики известно, что и наличие положительного экспресс-теста не всегда подтверждается в последствие выявлением *H. pylori* в ПЦР-лаборатории. Во всяком случае, в нашем исследовании при совершенной стандартности взятия материала и сохранении гастробиоптата в стандартном консервирующем растворе при -20°C мы столкнулись с фактом, что значительная часть гастробиоптатов (практически половина таковых в каждой группе, табл. 21) оказалась с отрицательным ПЦР-тестом на *H. pylori*. Соответственно, встал вопрос, имеются ли те же различия по кислотности, выявленные в полноразмерных группах, и в возникших подгруппах, то есть у тех больных, в гастробиоптатах которых был обнаружен *H. pylori*?

Для начала была продублирована описательная статистика измерений pH, но теперь в подгруппах (см. табл. 21). Сразу отметим, что все анализируемые совокупности не имели нормального распределения (как это было, и в случае исходных групп). Полученные вычисления средних и медиан

у больных язвенной болезнью достаточно сильно отличались (практически двукратно), но они были такими же как в группе (35 больных), так и в подгруппе (17 больных). В группе: тело желудка — среднее 2,9, медиана 1,4; антрум — среднее 2,4, медиана 1,1. В подгруппе: тело желудка — среднее 2,7, медиана 1,3; антрум — среднее 2,4, медиана 1,1. Что касается больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом, то здесь вычисленные средние и медианы не так сильно отличались в группе (37 больных) и подгруппе (16 больных); кроме того, в подгруппе (то есть, у больных с хеликобактером) медиана показывала более выраженное ощелачивание, чем среднее значение. В группе: тело желудка — среднее 3,5, медиана 2,7; антрум — среднее 3,4, медиана 2,0. В подгруппе: тело желудка — среднее 4,4, медиана 4,9; антрум — 4,4, медиана 5,9.

Причины выявленных отличий или их фактического отсутствия в случае больных язвенной болезнью между исходными группами и подгруппами не совсем ясны, но, надо отметить, что различия по кислотообразованию между подгруппами были более контрастны, чем различия между исходными группами. У тех больных с обострением язвенной болезнью, в гастробиоптатах которых достоверно выявлялся хеликобактер (забегая вперёд, это были, в своём большинстве, вирулентные штаммы *H. pylori*) шло явное закисление, а у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом, у которых тоже достоверно выявлялся хеликобактер (штаммы которого, опять же забегая вперёд, впоследствии оказались не-

Таблица 21. Результаты гастроскопической pH-метрии в подгруппах больных язвенной болезнью и хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом (то есть между теми больными, в гастробиоптатах которых был обнаружен *H. pylori*)

Table 21. The results of gastroscopic pH metry in the subgroups of patients with peptic ulcer disease and those with chronic pancreatitis with concomitant gastritis (that is, between the patients whose gastric biopsy specimens display *H. pylori*)

Подгруппы	Тест Шапиро–Уилка (pH в теле желудка)	pH в теле желудка		pH в антруме		Тест Шапиро–Уилка (pH в антруме)
		среднее	медиана	среднее	медиана	
		CO COC	Мин. Макс.	CO COC	Мин. Макс.	
Язвенная болезнь, 17 больных (из 35)	$p=0,0001712$	2,7	1,3	2,4	1,1	$p=0,0006197$
	$p<\alpha$	2,4	0,4	2,1	0,4	$p<\alpha$
	$W=0,8403$	0,6	6,0	0,5	6,0	$W=0,8651$
Хронический панкреатит с сопутствующим гастритом, 16 больных (из 37)	$p=0,04557$	4,4	4,9	4,4	5,9	$p=0,001587$
	$p<\alpha$	2,5	0,5	3,0	0,4	$p<\alpha$
	$W=0,9324$	0,6	7,9	0,7	9,7	$W=0,8758$

Примечание. Данные представлены в виде средних значений, стандартного отклонения (CO), стандартной ошибки среднего (COC), а также в виде медианы, минимального и максимального значения (курсив); тест Шапиро–Уилка: распределение считается близким к нормальному, если $p>\alpha$ ($\alpha=0,05$), в противном случае, распределение не обладает достаточной нормальностью; W — значение критерия Шапиро–Уилка.

Note. The data given as the mean values, a standard deviation (CO), a standard error of the mean value (COC), as well as the median, the minimal and maximal values (italics); the Shapiro–Wilk test: the distribution is considered close to the normal one, if $P>\alpha$ ($\alpha=0.05$); otherwise, the distribution does not have sufficient normalcy; W — value of the Shapiro–Wilk test.

Таблица 22. Различия по результатам измерения pH в теле желудка и в антруме, выявленные между подгруппами больных язвенной болезнью и хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом (то есть между теми больными, в гастробиоптатах которых был обнаружен *H.pylori*)

Table 22. The differences by the results of pH measurement in the body of the stomach and in the atrum, which were found between in the subgroups of patients with peptic ulcer disease and those with chronic pancreatitis with concomitant gastritis (that is, between the patients whose gastric biopsy specimens exhibit *H.pylori*)

Группы	Тело желудка	Антрум
Язвенная болезнь, 17 больных (из 35)	Критерий Манна–Уитни $T=333,5$	Критерий Манна–Уитни $T=338,5$
Хронический панкреатит с сопутствующим гастритом, 16 больных (из 37)	$p=0,028$	$p=0,017$

Примечание. Различия считаются достоверными при $p<0,05$; T — значение критерия Манна–Уитни.

Note. The differences considered significant at $P<0.05$; T — value of the Mann–Whitney test.

вирулентными в своём большинстве), наблюдалось некоторое ощелачивание, что особенно показательно по данным pH-метрии в теле желудка (среднее 4,4, медиана 4,9), так как допустимый разброс значений pH в антруме весьма велик, что, вероятно, связано с возможностью дуодено-гастрального рефлюкса. Напомним, что, по данным И. Н. Сотникова и др., разброс значений pH, который можно считать не выходящим за границы нормы, в антральном отделе находится в пределах 1,3–7,4 (при среднем $4,6\pm 0,4$) [35].

Очевидно, следовало проверить, сохранились ли различия между больными язвенной болезнью и больными хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом, выявленные в полноразмерных группах (см. табл. 20), но теперь в подгруппах, то есть у больных, в гастробиоптатах которых выявлялся *H.pylori*; результаты сравнения представлены в табл. 22.

Результат сравнения кислотообразования у больных язвенной болезнью и у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом, если брать подгруппы, где *H.pylori* был выявлен и проанализирован, оказался ожидаемым: различия остались статистически достоверными (какими они были и при сравнении полноразмерных групп). А потому мы имеем право говорить о высокой степени подобия между большими группами, в которых не всегда по каким-то причинам удавалось выявить хеликобактер, и относительно малыми подгруппами, в которых хеликобактер удалось «ухватить» и проанализировать. Это подобие важно констатировать уже сейчас, чтобы позже результаты анализа генетического материала *H.pylori* распространить и на полноразмерные группы.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что, если связывать уровни pH с выявлением хеликобактера, то у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом кислотообразование в желудке происходит менее интенсивно, чем у больных с обострением язвенной болезни, то есть хеликобактер, обитающий в слизистой оболочке желудка больных хрониче-

ским панкреатитом с сопутствующим гастритом, «довольствуется» менее кислой средой, или сам меньше раздражает слизистую оболочку желудка и меньше стимулирует кислотообразование, чем хеликобактер, обитающий в слизистой оболочке желудка у больных язвенной болезнью, при обострении таковой.

Важно также отметить, что образовавшиеся подгруппы (17 и 16 больных) оказались приблизительно пропорциональны исходным группам (35 и 37 больных, соответственно); а это говорит об одинаковом уровне колонизации хеликобактером слизистой оболочки желудка как у больных язвенной болезнью, так и у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом. Можно даже предположить, что обе группы колонизированы тотально, но высокий процент необнаружения инфекта связан с таким методическим несовершенством, как неудачный выбор участка слизистой для взятия биопсии; в этом случае, данный недостаток методики одинаково распространяется на весь контингент участвующих в исследовании больных, а значит у нас нет эталона выявляемости, и мы вынуждены оперировать относительными величинами. Относительные же величины (соотношения числа больных в подгруппах и группах) указывает на однородность по уровню колонизации хеликобактером слизистой оболочки желудка как у больных язвенной болезнью, так и у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом.

Таким образом, на первом этапе анализа результатов стало понятно, что группы больных язвенной болезнью и хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом являются сравнимыми по степени заражённости хеликобактером (или, точнее сказать, по степени выявляемости заражения хеликобактером), но при этом достоверно различаются по состоянию кислотообразующей функции желудка. Здесь нужно ещё учитывать, как накладывается фармакодинамическое воздействие той кислотосупрессивной терапии, которая предшествовала госпитализации больных этих двух исследуемых групп и которая однозначно

отличалась у этих двух групп: больные с обострением язвенной болезнью уже начали принимать кислотосупрессоры, а больные хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом такую терапию не получали. Более того, мы видим, что, несмотря на кислотосупрессию, пусть и не всегда системную, значения pH у больных язвенной болезнью были сдвинуты в кислую сторону сильнее, чем у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом, которые кислотосупрессивную терапию не получали. Возникает вопрос: в чём причина, уже на раннем этапе выявляемой толерантности к кислотосупрессивной терапии у больных язвенной болезнью? Или можно сформулировать вопрос так: нет ли какого-то бактериологического маркера, указывающего на усиленное кислотообразование, коль мы видим, что желудки у больных язвенной болезнью и больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом колонизированы хеликобактером приблизительно одинаково?

Объектом второго этапа анализа полученных результатов является оценка и систематизация генетических подтипов у обнаруженных нами штаммов *H. pylori* у исследуемых двух групп больных. Безусловно обнаружение только *cagA* гена в геноме штамма является главным показателем цитотоксичности данного штамма, и данный штамм будет отнесён к вирулентным. Однако анализ того, какой аллельной комбинацией представлен ген вакуолеобразующего цитотоксина (*vacA* ген) позволило бы нам уточнить степень вирулентности того или иного штамма. (Напомним, что ген *vacA* выявляется у всех хеликобактерий, хотя способностью к экспрессии гена и выработке цитотоксина обладают только 50% штаммов, и это зависит от того, в виде каких аллелей он представлен).

Обнаружение гена *cagA*, при неизменно обнаруживаемом гене *vacA* (в виде одной из аллель-

ных комбинаций s1m1, s2m1, s1m2, s2m2), позволило трактовать штаммы *H. pylori* с *cagA* геном как максимально цитотоксичные, если он обнаруживался в паре с аллельной комбинацией s1m1 *vacA* гена [2]. Штаммы *H. pylori*, у которых *cagA* ген обнаруживался в сочетании с другими аллельными комбинациями *vacA* гена были отнесены к менее цитотоксичным; соответственно, штаммы *H. pylori*, у которых *cagA* ген отсутствовал, а *vacA* ген был представлен любыми аллелями, расценивались как не цитотоксичные. Такая градация позволила задать ранги и провести сравнительный анализ групп и подгрупп больных, заменяя просто заражённость хеликобактером — заражённостью хеликобактером разной степени вирулентности.

Результаты такого анализа представлены в табл. 23, приведены результаты сравнения исходных полноразмерных групп (35 и 37 больных) на основе различия структуры этих групп; сравнение проводилось непараметрическим методом (критерий Манна–Уитни).

Получается, что если сравнивать структуру заражённости хеликобактером в исходных полноразмерных группах (35 и 37 больных), то различия между группами не достигают статистической достоверности ($p=0,179$), и вполне понятно, что это происходит из-за того, что приблизительно у половины больных в каждой группе хеликобактер в биоптате не удалось обнаружить. Если же мы исключим из анализа эту «неинформативную» часть больных (табл. 24), то в получившихся подгруппах (17 и 16 больных), куда вошли только больные с выявленным хеликобактером, различие сразу становится высокой степени достоверности ($p=0,001$). Само собой разумеется, что в табл. 23, 24 данные по структуре хеликобактер-положительных подгрупп идентичны.

Так за счёт чего возникает такое различие? За счёт того, что структура одной подгруппы и струк-

Таблица 23. Отсутствие достоверного различия в структуре исходных полноразмерных групп больных язвенной болезнью и хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом (учитываются и те больные, у которых *H. pylori* не был обнаружен)

Table 23. The lack of a significant difference in the structure of initial full-size groups of patients with peptic ulcer disease and those with chronic pancreatitis with concomitant gastritis (account is taken of the patients, in whom *H. pylori* has not been detected)

Группы	Структура групп	Критерий Манна–Уитни
Язвенная болезнь, 35 больных	<i>H. pylori</i> не обнаружен 18	$T=1397,0$ $p=0,137$
	<i>H. pylori</i> обнаружен:	
	<i>cagA</i> (-) 2	
	<i>cagA</i> (+) 8	
	<i>cagA</i> (+) в сочетании с <i>vacA</i> s1m1 7	
Хронический панкреатит с сопутствующим гастритом, 37 больных	<i>H. pylori</i> не обнаружен 21	
	<i>H. pylori</i> обнаружен:	
	<i>cagA</i> (-) 12	
	<i>cagA</i> (+) 2	
	<i>cagA</i> (+) в сочетании с <i>vacA</i> s1m1 2	

Таблица 24. Присутствие достоверного различия в структуре подгрупп больных язвенной болезнью и хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом (исключены больные, у которых *H.pylori* не был обнаружен)

Table 24. The presence of a significant difference in the structure of subgroups of patients with peptic ulcer disease and those with chronic pancreatitis with concomitant gastritis (the patients, in whom *H.pylori* had not been detected were excluded)

Подгруппы больных (больные, у которых был обнаружен <i>H.pylori</i>)	Структура подгрупп	Критерий Манна–Уитни
Язвенная болезнь, 17 (из 35)	<i>H.pylori</i> обнаружен: <i>cag A</i> (-) 2 <i>cag A</i> (+) 8 <i>cag A</i> (+) в сочетании с <i>vacA s1m1</i> 7	$T=187,0$ $p=0,001$
Хронический панкреатит с сопутствующим гастритом, 16 (из 37)	<i>H.pylori</i> обнаружен: <i>cag A</i> (-) 12 <i>cag A</i> (+) 2 <i>cag A</i> (+) в сочетании с <i>vacA s1m1</i> 2	

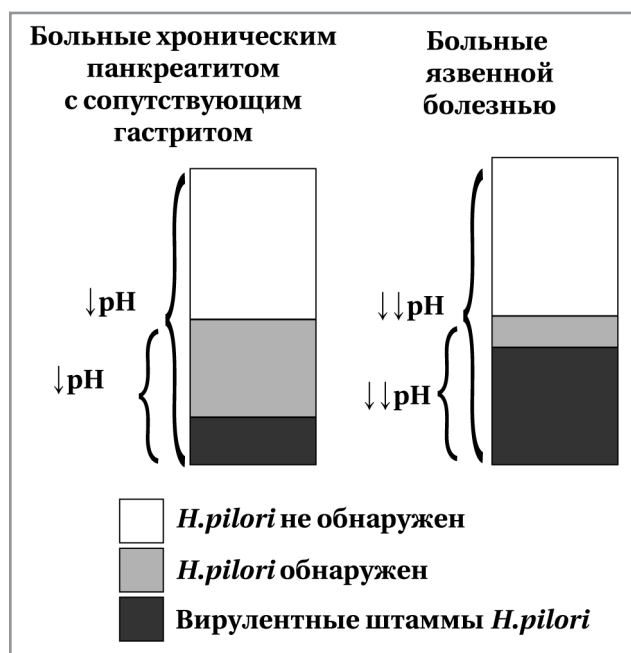
тура другой подгруппы были почти диаметрально противоположны: заражённость более вирулентными штаммами имела у больных язвенной болезнью, по сравнению с заражённостью менее вирулентными штаммами у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом.

С учётом ранее приведённых данных по исследованию кислотообразования у этих больных можно поставить такой вопрос: колонизация преимущественно вирулентными штаммами *H.pylori* является ли непосредственным фактором повышенного кислотообразования?

Попыткой ответить на этот вопрос могло бы быть сопоставление результатов исследования кислотообразования и штаммового состава хеликобактера (пусть в весьма общих терминах «высоковирулентные штаммы» и «низковирулентные штаммы», принимая во внимание зеркально-симметричную структуру заражённости вирулентными и невирулентными штаммами в подгруппах).

Феноменологическая связь между кислотообразованием (у больных язвенной болезнью и больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом) и доминированием вирулентных или невирулентных штаммов у этих категорий больных схематически представлена на рисунке.

На рисунке графически проиллюстрировано то, что у больных язвенной болезнью высокая кислотность (достоверно более высокая, чем у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом) сочетается с заражённостью, в основном, *cagA*-содержащими штаммами; и наоборот, не очень высокая кислотность у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом сочетается с заражённостью, в основном, штаммами *H.pylori*, не содержащими *cagA* ген. Выявленную закономерность можно экстраполировать на группы в целом, то есть на полноразмерные исходные группы, где у практически половины больных не удалось обнаружить хеликобактер в гастробиоптате. Такая, почти 50%, вы-



Сравнимые уровни выявленной заражённости хеликобактером у больных язвенной болезнью и у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом при различии по кислотности у данных групп больных; высокая встречаемость вирулентных штаммов у больных с сильно выраженным кислотообразованием (больные язвенной болезнью) и низкая встречаемость вирулентных штаммов у больных с умеренным кислотообразованием (больные хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом).

The comparable levels of the detected colonization with *Helicobacter* in patients with peptic ulcer disease and in those with chronic pancreatitis with concomitant gastritis in the presence of a difference in acidity in these groups of patients; the high frequency of virulent strains in patients with very pronounced acid production (the patients with peptic ulcer disease) and the low frequency of virulent strains in patients with moderate acid production (the patients with chronic pancreatitis with concomitant gastritis).

являемость *H.pylori* не привела к значительной разнице между данными по кислотообразованию в исходных полноразмерных группах и в подгруппах, где хеликобактер обнаруживался. Соответственно, нельзя было исключить, что факты «необнаружения» *H.pylori* были связаны с недостатками методики взятия биопсии (неудачно выбранный участок слизистой оболочки желудка при вполне возможном нетотальном обсеменении слизистой оболочки хеликобактером) или с недостатком методики сохранения образца до проведения ПЦР-анализа (что могло особенно сказаться при малом числе микробных тел в гастро-биоптате). Таким образом, с одной стороны, у нас есть повод думать, что там, где нам не удалось «ухватить» хеликобактера при взятии биопсии, хеликобактер у этих больных всё-таки присутствовал, и штаммовый состав в полноразмерных группах приблизительно повторял штаммовый состав в подгруппах.

С другой стороны, речь идёт лишь о приблизительно 50% выявляемости *H.pylori*, что позволяет трактовать результаты диаметрально противоположно: мол, закономерности по кислотообразованию, в плане привязки к нозологии, сами по себе (так как они оказываются одинаковыми и в полноразмерных группах, и в подгруппах), а закономерности по штаммовому составу (то есть по превалированию вирулентных штаммов) в плане привязки к нозологии, — сами по себе (у «язвенников» штаммы вирулентны, а у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом — невирулентны).

Склонить весы в пользу первой или второй версии трактовки результатов, в рамках настоящего исследования, довольно трудно. Есть всё же один момент, который мог бы говорить о том, что повышенное кислотообразование у больных с обострением язвенной болезни, хотя бы в некоторой степени, провоцируется присутствием хеликобактера (а именно вирулентными штаммами, выявляемыми у «язвенников»): эти больные, ещё до поступления в стационар, пользовались кислотосупрессорами и, как мы видим, не смогли уйти от гиперацидности (см. табл. 21). Что стало причиной толерантности к кислотоснижающей терапии? Продолжающееся нарушение режима питания и сохраняющиеся стрессовые нагрузки на работе? Мы ведь не можем исключить присут-

ствие этих факторов... Или доминирующую роль сыграли вирулентные штаммы *H.pylori*, колонизировавшие желудок (по причине ослабления местного иммунитета)?

Однако возьмём контрольную группу. Степень колонизации желудка хеликобактером в ней полностью сравнима с таковой у больных с обострением язвенной болезни; другое дело, что в теле желудка у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом — гипоацидное состояние, в антральном отделе — в пределах нормы (см. табл. 21). Получается, что такой уровень кислотности вполне приемлем для *H.pylori*, правда, штаммы мы здесь наблюдаем, в основном, невирулентные. Вопрос о предпочтении хеликобактером более кислой среды, то есть чем кислее, тем микробу комфортнее, не имеет положительного ответа [2]. Напрашивается вывод, что ни усиление кислотности за счёт каких-то внешних причин (питание, стрессы), ни усиление кислотности за счёт каких-то факторов, исходящих от самого хеликобактера, не нужны хеликобактеру, чтобы колонизировать желудок и «мирно» персистировать в нём, не вызывая ulcerации (хотя гастрит у больных хроническим панкреатитом всё же определялся). Поэтому можно предположить, что и вирулентные штаммы довольствовались бы, например, нормальной кислотностью, а если бы и нарушали целостность слизистой оболочки за счёт цитотоксинов (ведя дело к язвообразованию), то повышать кислотность хеликобактеру было ни к чему (хеликобактер просто умеет хорошо защищаться от разрушительного действия кислой среды). Резюмируя наши рассуждения, можно даже утверждать, что повышение кислотности при колонизации желудка вирулентными штаммами *H.pylori* есть некое побочное действие от атаки, проводимой цитотоксинами в отношении слизистой оболочки (и от этого побочного действия хеликобактер, может быть, сам страдает, так как надо сильнее защищаться от кислоты); но и повышение кислотности, вызванное внешними факторами (питание, стрессы), а такие рефлексы и сбои в вегетативной регуляции безусловно существуют и хорошо известны, не препятствуют заселению желудка хеликобактером, а, видимо, ещё и способствуют, понижая местный иммунитет.

Литература/References

1. Циммерман Я.С. Критический анализ концепции о ведущей роли *H.pylori* инфекции в развитии гастроудоденальных заболеваний. Клиническая фармакология и терапия, 2019; 28 (2): 19–27. doi <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-19-27>. [Cimmerman Ja.S. Kriticheskij analiz koncepcii o vedushhej roli *H.pylori* infekcii v razvitiigastroduodenal'nyh zaboлевanij. Klinicheskaja Farmakologija i Terapija, 2019; 28 (2): 19–27. doi <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-19-27> (in Russian)]
2. Хеликобактериоз. Под ред. В. А. Исакова, И. В. Домарадского. М.: Медпрактика-М, 2003. [Khelikobakterioz. V. A. Isakova, I. V. Domaradskogo (ed.). Moscow: Medpraktika-M, 2003. (in Russian)]
3. Сорокин В.М., Писанов Р.В., Водопьянов А.С., Голубкина Е.В., Березняк Е.А. Сравнительный анализ генотипов штаммов *Helicobacter pylori* в Ростовской и Астраханской областях. Медицинский вестник Юга России. 2018; 9 (4): 81–86. doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-4-81-86>. [Sorokin V.M., Pisanov R.V., Vodopyanov A.S., Golubkina E.V., Bereznyak E.A. Sravnitel'nyi analiz genotipov shtammov *Helicobacter pylori* v Rostovskoi i Astrakhanskoi oblastyakh. Meditsinskii Vestnik

- Yuga Rossii. 2018; 9 (4): 81–86. doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-4-81-86>. (in Russian)]
4. Голубкина Е. В., Сорокин В. М., Левитан Б. Н., Умерова А. Р., Камнева Н. В. Генетические различия штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных у больных хроническим гастритом лёгкого и тяжёлого течения. Антибиотики и химиотер. 2021; 66 (9–10): 24–29. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-9-10-24-29>. [Golubkina E. V., Sorokin V. M., Levitan B. N., Umerova A. R., Kamneva N. V. Geneticheskie razlichija shtammov *Helicobacter pylori*, vydelennyh u bol'nyh hronicheskim gastritom ljogkogo i tjazhjologo techenija. Antibiotiki i Khimioter. 2021; 66 (9–10): 24–29. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-9-10-24-29 (in Russian)]
 5. Chattopadhyay R. P., Ramamurthy T., Chowdhury A., Santra A., Dhali G. K. Multiplex PCR assay for rapid detection and genotyping of *Helicobacter pylori* directly from biopsy specimen. J Clin Microbiol. 2004; 42 (6): 2921–2924. doi: 10.1128/JCM.42.6.2921-2924.2004.
 6. Котеров А. Н., Ушенкова Л. Н., Зубенкова Э. С., Калинина М. В., Бирюков А. П., Ласточкина Е. М. и др. Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019; 64 (6): 12–24. doi: <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24>. [Koterov A. N., Ushenkova L. N., Zubenkova E. S., Kalinina M. V., Biryukov A. P., Lastochkina E. M. i dr. Sila svyazi. Soobshchenie 2. Gradatsii velichiny korrelyatsii. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost. 2019; 64 (6): 12–24. doi: <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24>. (in Russian)]
 7. Сидоренко Е. В. Методы математической обработки в психологии. СПб: ООО «Речь», 2000; 350. ISBN 5-9268-0010-2. [Sidorenko E. V. Metody matematicheskoy obrabotki v psihologii. SPb: ООО «Rech'», 2000; 350. ISBN 5-9268-0010-2 (in Russian)].
 8. Березняк Е. А., Сорокин В. М., Карпова И. О., Ступина Н. А., Терентьев А. Н. Особенности генотипов штаммов *Helicobacter pylori*, циркулирующих в Ростовской области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; 4 (71): 30–33. [Bereznyak E. A., Sorokin V. M., Karpova I. O., Stupina N. A., Terent'ev A. N. Osobennosti genotipov shtammov *Helicobacter pylori*, tsirkuliruyushchikh v Rostovskoi oblasti. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika. 2013; 4 (71): 30–33. (in Russian)]
 9. Орлов С. В., Калашникова В. А., Барышникова Н. В., Успенский Ю. П. Генетические особенности инфекции *Helicobacter pylori* у низших приматов и человека. Дневник Казанской медицинской школы. 2015; 1: 15–21 [Orlov S. V., Kalashnikova V. A., Baryshnikova N. V., Uspenskiy Yu. P. Geneticheskie osobennosti infekcii *Helicobacter pylori* u nizshih primatov i cheloveka. Dnevnik Kazanskoy medicinskoj shkoly. 2015; 1: 15–21. (in Russian)]
 10. Нижевич А. Э., Н. Ахмадеева, Е. С. Кучина, М. М. Туйгунов, В. У. Сатаев Региональные генотипы *Helicobacter pylori* среди детей с гастродуоденальными заболеваниями в республике Башкортостан. Медицинский вестник Юга России. 2013; 2: 94–97 [Nizhevich A. A., Je. N. Ahmadeeva, E. S. Kuchina, M. M. Tujgunov, V. U. Sataev Regional'nye genotipy *Helicobacter pylori* sredi detej s gastroduodenal'nymi zabolevanijami v respublike Bashkortostan. Medicinskij Vestnik Juga Rossii. 2013; 2: 94–97 (in Russian)].
 11. Чернин В. В., Бондаренко В. М., Червинец В. М., Базлов С. Н. *Helicobacter pylori* как составная часть микробиоценоза мукозной микрофлоры жезофагогастродуоденальной зоны в норме и патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 8: 66–72 [Chernin V. V., Bondarenko V. M., Chervinec V. M., Bazlov S. N. *Helicobacter pylori* kak sostavnaja chast' mikrobiocenoza mukoznoj mikroflory jefzofagogastrroduodenal'noj zony v norme i patologii. Jeksperimental'naja i Klinicheskaja Gastrojenterologija. 2011; 8: 66–72 (in Russian)]
 12. Гасанова Е. В. *Helicobacter*: мифы и реальность. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.eurolab-portal.ru/encyclopedia/Gastroenterology/patient/49687/> [Gasanova E. V. *Helikobakter*: mify i real'nost'. [Elektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa: <https://www.eurolab-portal.ru/encyclopedia/Gastroenterology/patient/49687/> (in Russian)].
 13. Malfertheiner P., Megraud E., O'Morain C. A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017; 66: 6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288. Epub 2016 Oct 5.
 14. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., А. А. Шептулин, А. С. Трухманов, Е. К. Баранская, Р. А. Абдулхаков, О. П. Алексеева, С. А. Алексеев, Н. Н. Дехнич, Р. С. Козлов, И. Л. Кляритская, Н. В. Корочанская, С. А. Курилович, М. Ф. Осипенко, В. И. Симаненков, А. В. Ткачев, И. Б. Хлынов, В. В. Цуканов. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (1): 55–77. [Ivashkin V. T., Maev I. V., Lapina T. L., A. A. Sheptulin, A. S. Trukhmanov, E. K. Baranskaya, R. A. Abdulkhakov, O. P. Alekseeva, S. A. Alekseenko, N. N. Dekhnych, R. S. Kozlov, I. L. Klyaritskaya, N. V. Korochanskaya, S. A. Kurilovich, M. F. Osipenko, V. I. Simanenkou, A. V. Tkachev, I. B. Khlynov, V. V. Tsukanov. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh. Rossijskij Zhurnal Gastrojenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. 2018; 28 (1): 55–77. (in Russian)]
 15. Sorokin V. M., Pisanov R. V., Vodop'janov A. S., Golubkina E. V. New tool for phylogenetic analysis of *Helicobacter pylori*. World Journal of Advanced Research and Reviews. 2020; 6 (2): 60–67. doi: <https://doi.org/10.30574/wjarr.2020.6.2.0128>.
 16. Голубкина Е. В., Сорокин В. М., Камнева Н. В., Умерова А. Р. Отдалённые результаты антихеликобактерной терапии — генотипирование методом VNTR. Уральский медицинский журнал. 2016; 11(144): 81–86. [Golubkina E. V., Sorokin V. M., Kamneva N. V., Umerova A. R. Ot-daljonnye rezul'taty antihelikobakternoj terapii — genotipirovanie metodom VNTR. Ural'skij Medicinskij Zhurnal. 2016; 11 (144): 81–86. (in Russian)]
 17. Голубкина Е. В., Сорокин В. М., Левитан Б. Н., Умерова А. Р., Камнева Н. В. Эрадикация, сохранение штамма, смена штамма — исходы антихеликобактерной терапии. Антибиотики и химиотер. 2021; 66: 3–4. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-18-26> [Golubkina E. V., Sorokin V. M., Levitan B. N., Umerova A. R., Kamneva N. V. Jeradikacija, sohranenie shtamma, smena shtamma — ishody antihelikobakternoj terapii. Antibiotiki i khimioter. 2021; 66: 3–4. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-18-26> (in Russian)]
 18. Бордин Д. С., Ливзан М. А., Осипенко М. Ф., Мозговой С. И., Андреев Д. Н., Маев И. В. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 205 (9): 5–21. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21> [Bordin D. S., Livzan M. A., Osipenko M. F., Mozgovoy S. I., Andreev D. N., Maev I. V. Ključevye polozhenija konsensusa Maastriht VI. Jeksperimental'naja i Klinicheskaja Gastrojenterologija. 2022; 205 (9): 5–21. [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21> (in Russian)]
 19. Sorokin V. M., Pisanov R. V., Golubkina E. V., Bereznyak E. A., Prozorova L. A. Comparative Multiple-Locus Variable-Number Tandem Repeat Analysis of *Helicobacter Pylori* Isolates from South of Russia. International Journal of Microbiology and Biotechnology. 2017; 2 (3): 135–138. <https://doi.org/10.11648/j.ijmb.20170203.15>.
 20. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Практика, М.: 1999; 459. (in Russian)]
 21. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent insights into antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* eradication. Gastroenterology Research and Practice. 2012; 723183 Published online 2012 Jul 5. doi: 10.1155/2012/723183.
 22. Старостин Б. Д., Старостина Г. А. Гибридная антихеликобактерная терапия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 46. Материалы 21 Российской гастроэнтерологической недели. 2015; XXV (5): 31. [Starostin B. D., Starostina G. A. Gibridnaja antihelikobakternaja terapija. Rossijskij Zhurnal Gastrojenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. Prilozhenie № 46. Materialy 21 Rossijskoj gastroenterologicheskoi nedeli. 2015; XXV (5): 31 (in Russian)]
 23. Хамрабаева Ф. И. К вопросу оптимизации эрадикационной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 44. Материалы Юбилейной 20 Российской гастроэнтерологической недели. 2014; XXIV (5): 30. [Hamrabaeva F. I. K voprosu optimizacii jeradikacionnoj terapii pri jazvennoj bolezni dvenadcatiperstnoj kishki. Rossijskij Zhurnal Gastrojenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. Prilozhenie № 44. Materialy Jubilejnoj 20 Rossijskoj gastroenterologicheskoi nedeli. 2014; XXIV (5): 30 (in Russian)]
 24. Белова О. Л., Белова И. М. Эффективность противоязвенной и эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 46. Материалы 21 Российской гастроэнтерологической недели. 2015; XXV (5): 17. [Belova O. L., Belova I. M. Jeffektivnost' protivojazvennoj i jeradikacionnoj terapii jazvennoj bolezni dvenadcatiperstnoj kishki. Rossijskij Zhurnal Gastrojenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. Prilozhenie № 46. Materialy 21 Rossijskoj gastroenterologicheskoi nedeli. 2015; XXV (5): 17 (in Russian)]
 25. Ivaylo I. Ivanov & Kenya Honda. Intestinal. Commensal Microbes as Immune Modulators. Cell Host & Microbe. 2012; 12 (18): 496–508.
 26. Отклонение эмпирического распределения от нормального (виды отклонений и причины). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://cyberpedia.su/6xb6e9.html> [Otklonenie jempiricheskogo raspredelenija ot normal'nogo (vidy otklonenij i prichiny). [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <https://cyberpedia.su/6xb6e9.html>. (in Russian)]

27. Пристеночная эндоскопия pH-метрии ЖКТ. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/physician/endoscopy/> [Pristenochnaja jendoskopija rN-metrija ZhKT. [Jelektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.gastroscan.ru/physician/endoscopy/> (in Russian)]
28. Statistics Kingdom. Shapiro-Wilk Test Calculator. <https://www.statkingdom.com/shapiro-wilk-test-calculator.html>.
29. Обработка экспериментальных данных: Конспект лекций. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pandia.ru/text/80/281/37837-16.php> [Obработка jeksperimental'nyh dannyh: Konspekt lekcij. [Jelektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <https://pandia.ru/text/80/281/37837-16.php>. (in Russian)]
30. Сравнительный анализ критериев проверки нормальности одномерных величин (Часть 1). [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://ami.nstu.ru/~headrd/seminar/Kontrol_Q/new_normal_red.htm# [Sravnitel'nyj analiz kriteriev proverki normal'nosti odnomernyh velichin (Chast' 1). [Jelektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: https://ami.nstu.ru/~headrd/seminar/Kontrol_Q/new_normal_red.htm# (in Russian)]
31. Щелыкина С.П. Проверка нормальности выборочных данных измерения переменных в непрерывной шкале. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://do.rsmu.ru/fileadmin/user_upload/mbf/c_kibernetiki/23.10.2020_Lek_Proverka_normalnosti_vyborochnykh_dannykh_izmerenija_peremennykh_v_nepreryvnoi_.pdf [Shchelykalina S.P. Proverka normal'nosti vyborochnykh dannyh izmerenija peremennykh v nepreryvnoj shkale. [Jelektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: http://do.rsmu.ru/fileadmin/user_upload/mbf/c_kibernetiki/23.10.2020_Lek_Proverka_normalnosti_vyborochnykh_dannykh_izmerenija_peremennykh_v_nepreryvnoi_.pdf (in Russian)]
32. Голубкина Е.В., А.Р.Умерова, Н.В.Камнева, И.А.Метёлкин, А.А.Тюрин. Кислотосупрессивный эффект при проведении поддерживающей терапии у больных язвенной болезнью. Астраханский медицинский журнал. 2013; 2: 132–134. [Golubkina E.V., A.R. Umerova, N.V. Kamneva, I.A. Metjolkin, A.A. Tjurin. Kislotosuppressivnyj jeffekt pri provedenii podderzhivajushhej terapii u bol'nyh jazvennoj bolezni'ju. Astrahanskij Medicinskij Zhurnal. 2013; 2: 132–134 (in Russian)]
33. Fandriks L., Lonroth H., Pettersson A., Vakil N. Can famotidine and omeprazole be combined on a once-daily basis? Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2007; 42 (6): 869–894.
34. Shimatani T., Inoue M., Kuroiwa T., Moriwaki M. Which has superior acid-suppressive effect, 10 mg omeprazole once daily or 20 mg twice daily? Effects of single or repeated administration in Japanese *Helicobacter pylori*-negative CYP2C19 extensive metabolizers. Digestive Diseases and Sciences 2007; 52 (2): 390–395. doi: 10.1007/s10620-006-9490-9. Epub 2007 Jan 9.
35. Сотников В.Н., Дубинская Т.К., Волова А.В., Яковлев Г.А. Значение эндоскопической pH-метрии в определении кислотопродуцирующей функции желудка: пособие для врачей. Российская медицинская академия последипломного образования. М.: 2005: 35 [Sotnikov V.N., Dubinskaja T.K., Volova A.V., Jakovlev G.A. Znachenie jendoskopicheskoj rN-metrii v opredelenii kislotoproducirushhej funkcii zheludka: posobie dlja vrachej. Rossijskaja medicinskaja akademija poslediplomnogo obrazovanija. Moscow: 2005: 35. (in Russian)]
36. Домрачева Е.В., Сарсенбаева А.С., Уфимцев К.А. Неоднородность генетических вариантов *Helicobacter pylori* у пациентов с различными кислотозависимыми заболеваниями. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 111 (11): 72. [Domracheva E.V., Sarsenbaeva A.S., Ufimcev K.A. Neodnorodnost' geneticheskikh variantov *Helicobacter pylori* u pacientov s razlichnymi kislotozavisimymi zabolevanijami. Jeksperimental'naja i Klinicheskaja Gastrojenterologija. 2014; 111 (11): 72. (in Russian)]
37. Домрачева Е.В., Сарсенбаева А.С. Клинико-функциональные особенности больных хроническим панкреатитом и сопутствующим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 163(3): 31–37. doi: 10.31146/1602-8658-ecg-163-3-31-37. [Domracheva E.V., Sarsenbaeva A.S. Kliniko-funkcional'nye osobennosti bol'nyh hronicheskim pankreatitom i soputstvujushhim *Helicobacter pylori*-associirovannym gastritom. Jeksperimental'naja i Klinicheskaja Gastrojenterologija. 2019; 163(3): 31–37. doi: 10.31146/1602-8658-ecg-163-3-31-37. (in Russian)]
38. Голубкина Е. В., Сорокин В. М., Умерова А. Р., Камнева Н. В. Кислотообразование у гастроэнтерологических больных при колонизации желудка вирулентными и невирулентными штаммами хеликобактера. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 169 (9): 32–37 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-32-37 [Golubkina E. V., Sorokin V. M., Umerova A. R., Kamneva N. V. Kislotoobrazovanie u gastrojenterologicheskix bol'nyh pri kolonizacii zheludka virulentnymi i nevirulentnymi shtammami helikobaktera. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2019; 169 (9): 32–37 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-32-37. (in Russian)]

Информация об авторе

Голубкина Елена Вадимовна – к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский Государственный медицинский университет Минздрава России, Россия. ORCID 0000-0001-9203-5857. eLIBRARY SPIN-код: 1410-3092

About the author

Elena V. Golubkina — Ph. D. in Medicine, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID 0000-0001-9203-5857. eLIBRARY SPIN-код: 1410-3092

