

*На правах рукописи*



**Кизимова Ольга Александровна**

**Клинико-морфологические особенности хронического гастродуоденита  
у пациентов с перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Фоминых Юлия Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Тарасова Лариса Владимировна** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», кафедра госпитальной терапии, заведующая кафедрой

**Дехнич Наталья Николаевна** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «17» марта 2025 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ЖКБ страдают 10-15% взрослого населения, из которых 80% имеют бессимптомное течение. В то же время заболеваемость данной патологией характеризуется устойчивым ростом при нарушении питания, в основном из-за употребления сладкой, жирной, высококалорийной пищи и, как следствие, формирования метаболического синдрома. Одновременно с ростом заболеваемости растет и количество выполняемых оперативных вмешательств. Хирургическим методом лечения ЖКБ является холецистэктомия (ХЭ). Выполнение ХЭ предрасполагает к развитию патологического дуоденогастрального рефлюкса (ДГР), который, в свою очередь, сопряжен с развитием изменений в слизистой оболочке (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки. По данным литературы у 58% пациентов отмечаются признаки ДГР и билиарного гастрита через 6 месяцев после проведения ХЭ.

С другой стороны, неразрешенной остается проблема злокачественных новообразований (ЗНО) во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2020 г. рак желудка занимал 6 место в структуре заболеваемости и 4 место в структуре смертности от злокачественных заболеваний различной локализации. В Санкт-Петербурге по итогам 2017 г. рак желудка занял 2 и 5 место соответственно в структуре смертности и заболеваемости. При этом ведущее место среди всех ЗНО ЖКТ отводится аденокарциноме желудка. Помимо клинической драматичности рак обуславливает значимое социально-экономическое бремя, включая расходы на госпитализацию, диагностику, лечение и реабилитацию.

В целом, среди населения, к группе риска возникновения морфофункциональных изменений в СО желудка с развитием атрофии, относятся пациенты в возрасте старше 45 лет. Изменения вызваны нарушением трофики, микроциркуляции, снижением регенерации и клеточного метаболизма. К наиболее распространенным факторам риска рака желудка относят генетическую предрасположенность, инфицирование *H. pylori*, курение, алкоголь, злоупотребление соленой, жареной, консервированной пищей. Желчные кислоты, также способствуют неблагоприятной модификации СО в сторону развития неопластических изменений, поэтому патологический ДГР входит в число механизмов, способствующих формированию предраковых заболеваний желудка.

Известно, что длительное воздействие химических компонентов, таких как желчь, панкреатический секрет и ферменты тонкой кишки приводят к гистопатологическим изменениям СО желудка. Непосредственное влияние оказывается на нейроэндокринную и гуморальную функции желудка, вызывая нарушение ферментативной, секреторной, моторной функций, что

запускает воспалительный процесс, повышающий риск формирования метаплазии и дисплазии СО. Значительная роль в патогенезе хронического воспаления уделяется микрососудам. Нарушение микроциркуляторного русла СО гастродуоденальной области определяет степень активности и течение заболевания с развитием неоплазии. Следовательно, изучение проявлений генерализованных микроциркуляторно-гипоксических расстройств в СО является крайне актуальной клинической задачей.

Приоритетной является каузальная роль *H. pylori*, которая признана главным канцерогеном в развитии кишечной метаплазии, дисплазии и аденокарциномы желудка, что подтверждается различными источниками отечественной и зарубежной литературы. По некоторым данным одновременное воздействие *H. pylori* и наличие билиарного гастрита на фоне ДГР негативно сказывается на состоянии СО желудка, что увеличивает ее степень поражения и развитие пептических язв, а также повышает риск возникновения рака желудка.

Несмотря на то, что ДГР широко распространен единых критериев диагностики и эффективной лекарственной терапии на данный момент не существует. Учитывая весь спектр негативного воздействия патологического ДГР и *H. pylori* пациенты, перенесшие ХЭ на фоне ЖКБ с одновременными признаками билиарного гастрита и *H. pylori* – инфекции, должны подвергаться тщательному мониторингу для своевременного выявления изменений в СО желудка и двенадцатиперстной кишке.

Таким образом, учитывая недостаточно изученные, а порою и противоречивые данные по вышеупомянутым вопросам, в рамках данной работы проведен анализ клинико-морфологических особенностей, иммуногистохимических характеристик СО и микроциркуляторного русла у пациентов с хроническим гастродуоденитом и перенесенной ХЭ по поводу ЖКБ в зависимости от *H. pylori* статуса пациентов.

#### **Степень разработанности темы исследования**

Важным вопросом является изучение влияния ДГР на течение *H. pylori* инфекции и наоборот. До сих пор не получено достоверных результатов относительно причинно-следственной связи между двумя факторами. Существуют две принципиально противоположные точки зрения на данную проблему. Согласно первой, *H. pylori* не влияет на тяжесть гастрита и развитие предраковых изменений на фоне ДГР. Согласно второй, наоборот, отмечают, что воздействие двух компонентов усиливает активность, степень тяжести *H. pylori* ассоциированного гастрита и развитие предраковых изменений с последующим прогрессированием рака желудка. По некоторым данным, выполнение эрадикационной терапии не устраняет кишечную метаплазию, персистенция которой теоретически может быть связана с влиянием желчных кислот на СО желудка, что ставит под сомнение предположение, что

кишечная метаплазия является «точкой невозврата», если она уже сформирована на патоморфологическом уровне.

### **Цель и задачи исследования**

Изучить клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности хронического гастродуоденита у пациентов с перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни.

- 1) Оценить клинические проявления хронического гастродуоденита в результате воздействия дуоденогастрального рефлюкса у пациентов с перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни в зависимости от H. pylori статуса.
- 2) Уточнить эндоскопические проявления хронического гастродуоденита в результате воздействия дуоденогастрального рефлюкса у пациентов с перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни в зависимости от H. pylori статуса.
- 3) Изучить морфологические особенности хронического гастродуоденита в результате воздействия дуоденогастрального рефлюкса у пациентов с перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни в зависимости от H. pylori статуса.
- 4) Изучить иммуногистохимические характеристики хронического гастродуоденита в результате воздействия дуоденогастрального рефлюкса у пациентов с перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни в зависимости от H. pylori статуса.
- 5) Оценить психоэмоциональное состояние и качество жизни у пациентов с хроническим гастродуоденитом и перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни в зависимости от H. pylori статуса.

### **Научная новизна**

Впервые изучены клинические особенности хронического гастродуоденита у пациентов с воздействием дуоденогастрального рефлюкса при H. pylori позитивном статусе, которые характеризуются выраженными диспепсическим и болевым абдоминальным синдромами в отличии от пациентов с H. pylori отрицательным статусом.

Впервые изучены иммуногистохимические маркеры (CD34, VEGF, CD95, Ki67, CDX2) слизистой оболочки желудка у пациентов с воздействием дуоденогастрального рефлюкса при H. pylori позитивном статусе, характеризующиеся положительной экспрессией эндотелиальных маркеров (CD34, VEGF), маркера кишечной пролиферации (CDX2) в антральном отделе желудка и имеющие прогностическое значение в развитии предраковых состояниях желудка.

Впервые в ходе проспективного наблюдения была установлена причинно-следственная связь между воздействием дуоденогастрального рефлюкса при H. pylori позитивном статусе и развитием кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка.

Впервые предложены меры профилактики развития неопластических процессов в слизистой оболочке желудка у пациентов с плановой лапароскопической холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни, которые направлены на выявление *H. pylori* инфекции с последующим выполнением эрадикационной терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы определяется тем, что доказана причинно-следственная связь между сочетанным влиянием ДГР и *H. pylori* на СО желудка и увеличением экспрессии иммуногистохимических маркеров, отвечающих за развитие кишечной метаплазии.

Практическая значимость определяется тем, что пациентам с клинически выраженной ЖКБ необходимо проводить диагностику *H. pylori* и эрадикационную терапию при положительном статусе. Это позволит персонализировать подход к пациентам, перенесшим ХЭ и проводить своевременную профилактику развития предраковых изменений СО желудка.

### **Методология и методы исследования**

Исследование одобрено решением Локального Этического комитета при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете, протокол №03 от 15.12.2022.

Дизайн исследования состоит из проспективного исследования.

Исследование выполнено на клинической базе кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» в период с 2022 г. по 2024 г.

В когортное проспективное исследование было включено 100 человек, имеющих критерии включения и не имеющих критериев исключения. По результатам первичной диагностики *H. pylori* все пациенты, которым планировалось выполнение ХЭ по поводу ЖКБ, были разделены на 2 репрезентативные группы: группа «Пациенты с положительным статусом *H. pylori*» и группа «Пациенты с отрицательным статусом *H. pylori*».

Всем пациентам с положительным статусом *H. pylori* показана и было рекомендовано проведение эрадикационной терапии. Несмотря на проводимые беседы часть пациентов категорически отказалась от проведения эрадикационной терапии ввиду назначения 2х антибактериальных препаратов, длительности их применения, развития возможных побочных эффектов и высокого дорогостоящего лечения. По результатам диагностики *H. pylori* пациенты были разделены на группы.

- Пациенты с положительным статусом *H. pylori* и выполнением эрадикационной терапии
- Пациенты с положительным статусом *H. pylori* и категорическим отказом от проведения эрадикационной терапии

- Пациенты с отрицательным статусом *H. pylori*

Всем пациентам оперативное лечение проводилось в плановом порядке методом четырехпортовой лапароскопической ХЭ. Все пациенты проходили обследование перед оперативным вмешательством, через 6 и 12 месяцев после него. Через 6 месяцев после лапароскопической ХЭ все пациенты в зависимости от инфицирования *H. pylori* и развития билиарного гастрита были распределены на 3 группы.

- Группа I – 35 пациентов без выраженных клинических и эндоскопических проявлений, но имеющие признаки неактивного хронического гастродуоденита, связанные с инволютивными изменениями, особенностями микроциркуляции и атрофией СО.
- Группа II – 35 пациентов с клиничко – эндоскопическими, морфологическими проявлениями и наличием сочетанного повреждения СО патологическим ДГР и текущей *H. pylori* инфекцией
- Группа III – 30 пациентов с клиничко - эндоскопическими и морфологическими проявлениями и наличием билиарного гастрита, неассоциированного с *H. pylori* инфекцией.

Первой группе даны общие рекомендации по питанию, второй и третьей группам дополнительно назначен прием препаратов УДХК в суточной дозе 10 мг/кг длительностью 3 месяца.

Обследование пациентов включало следующие методы:

- Анкетирование респондентов при помощи специально разработанного оригинального опросника;
- Психологическое исследование пациентов с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS);
- Исследование качества жизни с помощью опросника для оценки качества жизни пациента (The Short Form, SF-36);
- Оценка выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS);
- Объективное обследование;
- Лабораторное обследование включало в себя выполнение клинического анализа крови (определение уровня гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ), биохимического анализа крови (определение глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, амилазы, общего билирубина, прямого билирубина, креатинина и мочевины).
- Инструментальные методы включали в себя ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) (Olympus GIF Type XQ40); суточная рн-импедансометрия (импедансоацидомонитор «Гастроскан-ИАМ»);

- Диагностика *H. pylori* включала в себя быстрый уреазный тест, морфологическое исследование, определение антигена *H. pylori* в кале;
- Морфологическое исследование биоптатов включало в себя окрашивание гематоксилином и эозином, ализановым синим, ШИК-реакцией, по Ван-Гизону и Романовскому –Гимзе;
- Иммуногистохимическое исследование включало в себя определение эндотелиальных маркеров (CD34 - кластер дифференцировки 34, VEGF - сосудистый эндотелиальный фактор роста), маркеров пролиферации (Ki67 - ядерный антиген, маркер клеточной пролиферации, CDX2 - каудально-связанный гомеобоксный транскрипционный фактор) и апоптоза (CD95 - кластер дифференцировки 95), *H. pylori*.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistics 23.0. Для порядковых и номинальных данных рассчитывались абсолютное значение и относительную частоту (в процентах). При сравнении групп по качественным признакам использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность и точный критерий Фишера в соответствии с условиями их применения. Показатели в исследуемых группах сравнивались с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, критерия Уилкоксона при сравнении показателей в динамике. В целях корреляционного анализа рассчитывался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ), его положительные значения свидетельствовали о наличии между двумя переменными прямой, а отрицательные – обратной связи. Характеристика силы корреляций определялась по шкале Чеддока:  $\rho=0,0-0,3$  расценивалось как отсутствие или показатель слабой тесноты связи;  $\rho=0,4-0,7$  – как умеренная;  $\rho>0,70$  – как сильная связь. Расчет отношения рисков – Risk Ratio (RR) с 95% доверительным интервалом (ДИ) осуществлен с использованием пакетов прикладных программ Epi info 7.0. Для определения уровня статистической значимости использован критерий  $\chi^2$  Пирсона.

#### **Личный вклад автора**

Автором проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи работы. Автором самостоятельно разработан оригинальный опросник, осуществлен набор исследуемой группы пациентов, проанализированы клинико-anamnestические данные, результаты лабораторного и инструментального обследования пациентов, включая биопсийный материал СО гастродуоденальной области исходно и в проспективных точках наблюдения. Проведена статистическая обработка полученных результатов исследования, сформулированы научные выводы и практические рекомендации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1) Клинические проявления у пациентов с патологическим дуоденогастральным рефлюксом в зависимости от Н. pylori статуса и перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни представлены следующими вариантами: болевым абдоминальным и диспепсическим синдромами. Симптомы диспепсии преимущественно ассоциированы с билиарным рефлюксом, а сочетание синдромов имеет место у пациентов с одновременной персистенцией Н. pylori в слизистой оболочке и дуоденогастральным рефлюксом.

2) Морфологические особенности слизистой оболочки желудка у пациентов с сочетанным воздействием Н. pylori и дуоденогастрального рефлюкса, и перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни, характеризовались атрофией, отеком собственной пластинки, фовеолярной гиперплазией в слизистой оболочке антрального отдела и усилением расстройств микрососудистого русла как в теле, так и в антральном отделе желудка.

3) Иммуногистохимические особенности слизистой оболочки желудка у пациентов с сочетанным воздействием Н. pylori и дуоденогастрального рефлюкса, и перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни, характеризовались положительной экспрессией маркеров эндотелия и клеточной пролиферации преимущественно в железах и клетках воспалительного инфильтрата антрального отдела желудка.

4) Пациенты с сочетанным воздействием Н. pylori и дуоденогастрального рефлюкса, и перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни, находятся в группе риска по развитию неопластических процессов в слизистой оболочке с трансформацией в рак желудка.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30.

Гастроэнтерология и диетология, а именно:

п.8 - Заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки;

п.11 - Заболевания печени и билиарной системы.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Дизайн исследования, репрезентативность выборки, применение валидных опросников и шкал, разрешённых в нашей стране методов обследования пациентов, а также актуальных методик статистической обработки данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов исследования. Основные положения научно-исследовательской работы были приняты без критических замечаний и опубликованы в ряде реферируемых научных изданий. Также результаты проведённого исследования были представлены в качестве докладов на научно-практических конференциях: Устное выступление на научно-практической конференции «Заболевания пищевода и желудка». Тема: «Диагностика и дифференциальная диагностика хронического атрофического гастрита».02/03/2023 (Санкт-Петербург); Устное выступление на

VII Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике». Тема: «Морфофункциональные особенности хронического гастродуоденита на фоне желчнокаменной болезни». 16/05/2023 (Санкт-Петербург); Устное выступление на научно-практической конференции «Роль инфекции *Helicobacter pylori*, нарушений микробиоты и развития заболеваний органов пищеварения». Тема: «Дифференциальная диагностика хронического атрофического гастрита». 05/10/2023 (Санкт-Петербург); Устное выступление на VI Российском гастроэнтерологическом конгрессе «Гастроэнтерология от рождения до старости». Тема: «Морфологические особенности хронического гастродуоденита у пациентов после холецистэктомии: результаты оригинального исследования». 26/10/2023 (Санкт-Петербург); Устное выступление на XIII Российском конгрессе с международным участием «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты». Тема: «Патология гастродуоденальной зоны после холецистэктомии у пациентов с ожирением» 07/12/2023 (Санкт-Петербург); Устное выступление на VIII Российском конгрессе «функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике». Тема: «Билиарный гастрит: результаты проспективного наблюдения». 16/05/2024 (Санкт-Петербург).

#### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования опубликовано 11 научных работ, среди которых 1 обзорная индексируется в международных базах данных (Scopus, Web of Science), 2 научные статьи опубликованы в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, 3 статьи – иные публикации по результатам исследования, 5 публикаций – в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 196 страницах машинописного текста научно-исследовательской работы, разделы которой включают введение, обзор литературы по рассматриваемой в диссертационном исследовании теме, описание материалов и используемых методов исследования, полученные результаты и их обсуждение, заключение, выводы и сформулированные практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, а также список сокращений и условных обозначений, список литературы. Графические данные представлены в виде 40 таблиц и 45 рисунков. Список литературы включает в себя 188 литературных источников, среди которых 27 принадлежат отечественным и 161 – зарубежным авторам.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В нашем исследовании сформированы три группы на основании статуса *H. pylori* и патологического ДГР. Средний возраст пациентов с ЖКБ составил  $48 \pm 10,67$  года преимущественно женского пола. Данные особенности совпадают с эпидемиологией ЖКБ опубликованными Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Европейской ассоциацией по изучению печени.

Группы различались по объему физической нагрузки и пищевому поведению. В группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» в сравнении с группой «НР неассоциированный гастродуоденит» чаще встречались снижение аппетита, низкая и средняя интенсивность физической активности. Как известно, нарушение пищевого поведения и ожирение более распространены в группах с высоким социальным статусом. В нашем исследовании большая часть пациентов имела среднее-специальное и высшее образование. Надо отметить что, сравнивая группы «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» между собой длительный стаж курения и нерегулярный прием пищи (62,1%) наблюдался у лиц с *H. pylori* положительным статусом ( $p = 0,037$  и  $p = 0,009$ ).

В клинической картине перед плановым оперативным вмешательством у всех пациентов преобладал болевой абдоминальный синдром в эпигастральной области и правом подреберье. Провоцирующим фактором служил прием пищи у  $\frac{1}{2}$  пациентов. Интенсивность болевого синдрома варьировалась от 2 до 4 баллов. Диспепсический синдром имел место у каждого пациента. По нашим данным именно больные в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» имели отличия в отношении локализации боли ( $p = 0,035$ ), частоты изжоги ( $p = 0,032$ ). Также несколько выше отмечалась интенсивность боли ( $p = 0,037$ ) и встречаемость таких симптомов, как тяжесть в животе ( $p = 0,082$ ), чувство переполнения ( $p = 0,101$ ), тошнота ( $p = 0,426$ ), отрыжка и горечь во рту ( $p = 0,730$ ;  $p = 0,567$ ), которые встречались без статистически достоверной разницы. Выраженность диспепсии вероятно связана с персистирующей инфекцией *H. pylori*, которая является одной из ведущих причин развития функциональной диспепсии. Оценка качества жизни у обследованных пациентов по шкалам GSRS выявила статистически значимые различия по выраженности диспепсии в обеих группах: 8 (6;11) в группе «НР неассоциированный гастродуоденит» и 11 (7;13) в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит»  $p = 0,012$ . Данные изменения объясняются наличием сопутствующей *H. pylori* инфекции, которая влияет на выраженность симптомов желудочной диспепсии.

По полученным данным у пациентов до ХЭ результаты клинического и биохимического анализов крови, липидограммы статистически значимо не различались. Показатели копрограммы имели статистически достоверные отклонения в отношении перевариваемой растительной

клетчатки и жирных кислот ( $p = 0,021$  и  $p = 0,022$  соответственно), что носит неспецифический характер и свидетельствует о рационе питания, возможном изменении микробиоты и нарушении моторно - эвакуаторной функции пищеварительного тракта, которые имеют место у пациентов с ЖКБ.

По данным УЗИ ОБП, рН - импедансометрии желудка в обеих группах перед плановым оперативным вмешательством статистически значимых различий выявлено не было. По данным ФГДС в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» наблюдалась большая частота атрофии и кишечной метаплазии ( $p = 0,002$  и  $p = 0,005$  соответственно) по сравнению с обследованными пациентами первой группы. Следует отметить, что подобные изменения связаны с перенесенной и текущей инфекцией *H. pylori* и наличием воспаления.

По результатам предоперационного морфологического исследования в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» выявлена более высокая активность воспаления в слизистой оболочке, выраженность вазодилатации, встречаемость неполной кишечной метаплазии и обсемененности *H. pylori* в теле и антральном отделе желудка.

По результатам предоперационного иммуногистохимического исследования с определением экспрессии маркеров CD95, Ki67, CDX2, CD34 и VEGF статистически значимые различия не наблюдались. При сравнении групп «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» между собой статистически значимых различий обнаружено не было.

Через 6 месяцев после плановой лапароскопической ХЭ во всех группах отмечались особенности клинической картины. В группе «НР неассоциированный гастродуоденит» распространенность и выраженность болевого абдоминального синдрома и диспепсических проявлений существенно снизилась после оперативного вмешательства, которая сохранялась и через 12 месяцев после операции ( $p < 0,0001$ ).

В группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» статистически достоверно снизилась боль в животе ( $p < 0,0001$ ). Однако по-прежнему беспокоил диспепсический синдром, который проявлялся в увеличении частоты тяжести в животе ( $p = 0,034$ ) и отрыжки горечью ( $p = 0,019$ ) (Рисунки 1, 2, 3).



Рисунок 1 – Локализация болевого синдрома в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии



Рисунок 2 – Распространенность диспепсических проявлений в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии



Рисунок 3 – Распространенность диспепсических проявлений в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии

Через 12 месяцев после ХЭ и после курсового лечения у пациентов в группе «Билиарный гастрит» отмечена положительная динамика как в отношении болевого абдоминального синдрома ( $p = 0,046$ ), так и явлений диспепсии, а именно уменьшение тяжести в животе ( $p = 0,005$ ), тошноты ( $p = 0,025$ ), отрыжки ( $p = 0,007$ ), горечи во рту и ее интенсивности ( $p = 0,046$  и  $p = 0,007$ ) в отличии от чувства переполнения в животе, где статистически достоверной разницы зарегистрировано не было ( $p = 0,083$ ) (Рисунки 4 и 5). Напротив, в группе «Смешанный гастродуоденит» выявлено увеличение частоты болевого абдоминального синдрома ( $p = 0,046$ ) и проявлений диспепсии в виде тяжести в животе ( $p = 0,046$ ) (Рисунки 6 и 7).



Рисунок 4 – Динамика болевого абдоминального синдрома в группе «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии

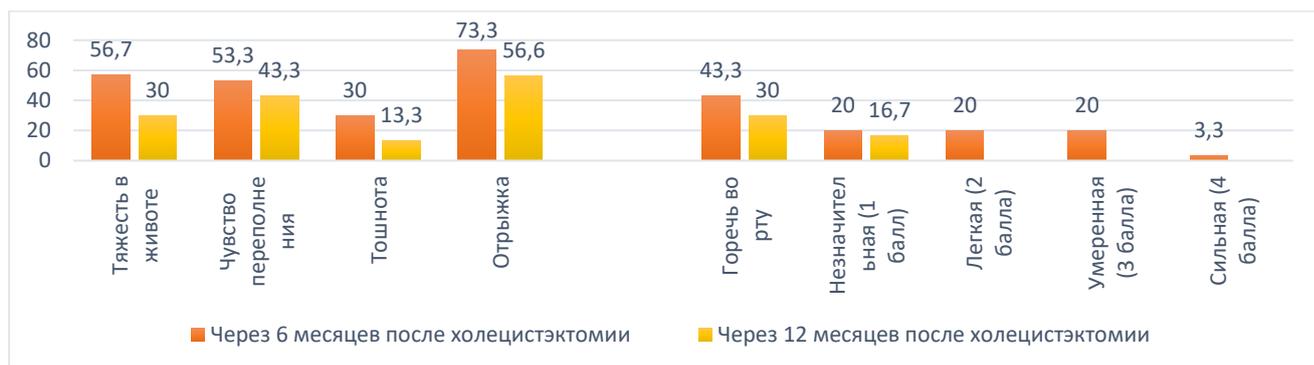


Рисунок 5 –Динамика диспепсического синдрома в группе «Билиарный гастрит» через 12месяцев после холецистэктомии



Рисунок 6 –Динамика болевого абдоминального синдрома в группе «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии

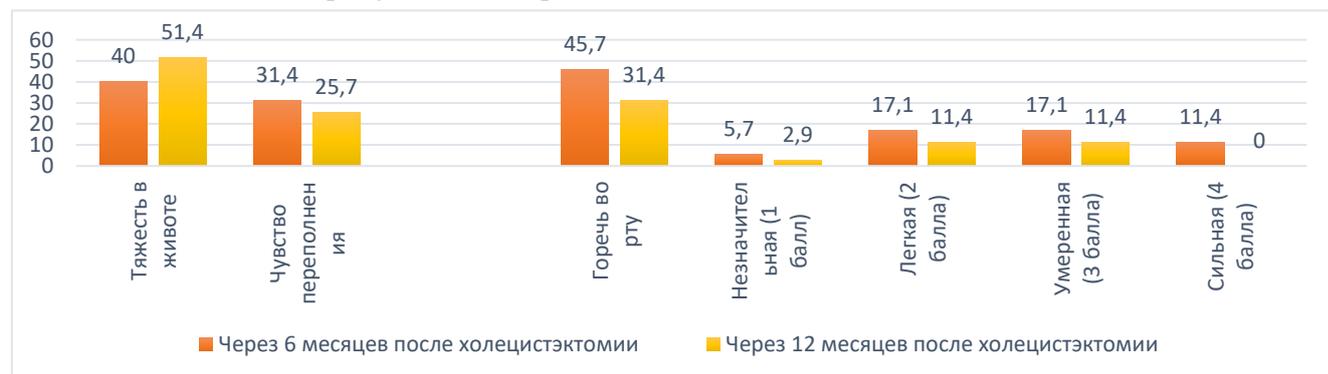


Рисунок 7 –Динамика диспепсического синдрома в группе «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии

Результаты психологического статуса в группе «НР неассоциированный гастродуоденит» статистически значимо не отличались. При оценке гастроэнтерологических жалоб по шкалам GSRS в группе обследованных на фоне проведенной ХЭ выявлены статистически значимые различия по шкалам, отражающие болевой ( $p < 0,0001$ ) и диспепсический синдромы ( $p = 0,005$ ). В динамике через 6 месяцев после ХЭ показатель физического функционирования в общей когорте пациентов показал значимый прирост ( $p = 0,001$ ), также, как и показатель психологического здоровья ( $p = 0,001$ ). По результатам психологического статуса в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» уровень тревоги и депрессии статистически значимо не отличался. Показатели шкал опросника GSRS до и после ХЭ с учетом исследуемых групп значимо уменьшились в отношении абдоминальной боли ( $p < 0,0001$ ) и

синдрома диспепсии ( $p < 0,0001$ ). Состояние психологического здоровья через 6 месяцев после ХЭ по опроснику SF - 36 было значительно выше ( $p = 0,012$  и  $p = 0,044$  соответственно).

Через 12 месяцев в группе «НР неассоциированный гастродуоденит» отмечено статистически значимое снижение уровней тревоги ( $p = 0,043$ ) и депрессии ( $p = 0,048$ ). При анализе динамики качества жизни по шкалам GSRS и SF-36 не обнаружено достоверной разницы через 6 и 12 месяцев после ХЭ.

При оценке качества жизни по шкалам GSRS через 12 месяцев в группе «Смешанный гастродуоденит» статистически значимой выраженности гастроэнтерологических жалоб в отношении болевого синдрома ( $p = 0,051$ ), синдрома диспепсии ( $p = 0,105$ ), рефлюкса ( $p = 0,317$ ), запора ( $p = 0,066$ ) и диареи ( $p = 0,276$ ) обнаружено не было. Показатели госпитальной шкалы тревоги и депрессии, SF-36 значимо не отличались от показателей на визите 6 месяцев. В группе «Билиарный гастрит» при оценке качества жизни по шкалам GSRS выраженность гастроэнтерологических жалоб статистически значимо уменьшилась по шкалам, отражающим синдромы боли ( $p = 0,038$ ) и диспепсии ( $p = 0,005$ ) (Таблица 1).

Таблица 1 – Показатели оценки гастроэнтерологических жалоб по шкалам GSRS в группе «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии

Признак	«Билиарный гастрит» N=30;		Уровень p
	Через 6 месяцев после ХЭ	Через 12 месяцев после ХЭ	
	Me (Q1;Q3)		
Абдоминальная боль, балл	2 (2,3)	2 (2,3)	*0,038
Рефлюкс-синдром, балл	4 (3;6)	4 (3;6)	0,257
Диарейный синдром, балл	5 (3;6)	5 (3;6)	0,317
Диспепсический синдром, балл	8 (6;10,25)	7 (5;9)	**0,005
Синдром запора, балл	6 (5;8)	5,5 (4,75;6,25)	0,066
Примечание: * – $p < 0,05$ – различие статистически значимо ** – $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне			

По данным ФГДС через 6 месяцев в группе «НР неассоциированный гастродуоденит» отмечалось достоверное увеличение признаков воспаления пищевода ( $p = 0,001$ ) и желчи в просвете желудка ( $p = 0,025$ ). В группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» достоверно увеличились воспалительные изменения СО желудка (Таблица 2). Через 12 месяцев после ХЭ статистически достоверных различий во всех сформированных группах обнаружено не было.

Таблица 2 – Результаты ФГДС через 6 месяцев после ХЭ в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит»

Признак	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	Уровень p
---------	---	-----------

## Продолжение Таблицы 2

	До ХЭ	Через 6 месяцев после ХЭ	
	N (%)		
Пищевод изменен	3 (4,6%)	11 (16,9%)	**0,005
Содержимое желудка: слизь	39 (60,0%)	51 (78,5%)	**0,001
Содержимое желудка: желчь	32 (49,2%)	65 (100,0%)	**<0,001
Гиперемия слизистой оболочки желудка	32 (49,2%)	42 (64,6%)	**0,002
Отечность слизистой оболочки желудка	36 (55,4%)	45 (69,2%)	*0,013
Гиперемия и отечность двенадцатиперстной кишки	14 (21,5%)	23 (35,4%)	**0,003
Примечание: * – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости ** – $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне			

Полученные результаты рН-импедансометрии желудка группе «НР неассоциированный гастродуоденит» через 6 месяцев после ХЭ указывали на вероятное нарушение моторной функции желудка после выполнения ХЭ. Зарегистрировано незначительное увеличение средней кислотности в теле желудка ( $p = 0,003$ ), продолжительности ДГР ( $p = 0,017$ ) и обнаружена тенденция к уменьшению длительности ДГР более 5 минут в независимости от приема пищи ( $p = 0,001$ ). В группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» полученные изменения, представленные в Таблице 3, свидетельствуют о снижении кислотности рН тела желудка и развитии субанацидного и анацидного состояний, в связи с длительной и частой экспозицией дуоденального содержимого в желудке.

Таблица 3 – Данные рН - импедансометрии желудка в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии

Признак	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;		Уровень p
	До ХЭ	Через 6 месяцев после ХЭ	
	Me (Q1;Q3)		
Средняя кислотность в теле желудка, ед. рН	2,8 (2,05;3,4)	6,9 (6,1; 7,8)	**<0,001
Продолжительность ДГР, %	25 (15;32,5)	35 (25;45,5)	** <0,001
Число ДГР длительностью более 5 минут вне зависимости от приема пищи	14 (11;17)	15 (13;17)	* 0,041
Число ДГР достигающих тела желудка	8 (6;11)	8 (7;10)	0,560
Примечание: * – $p < 0,05$ – различие статистически значимо ** – $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне			

В сформированных группах через 12 месяцев после ХЭ показатели рН - импедансометрии желудка статистически значимо не отличались.

Данные морфологического исследования СО желудка и двенадцатиперстной кишки в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» через 6 месяцев после ХЭ характеризовались увеличением признаков, которые сопряжены с явлениями трансформации СО желудка по пути метаплазии и предраковых изменений (Таблица 4).

Таблица 4 – Данные морфологического исследования слизистой оболочки в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» через 6 месяцев после ХЭ

Признак	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;		Уровень p
	До ХЭ	Через 6 месяцев после ХЭ	
	Me (Q1;Q3)		
	Тело желудка		
Вазодилатация			
Незначительное	43 (66,2%)	39 (60,0%)	*0,038
Умеренное	19 (29,2%)	20 (30,8%)	
Выраженное	3 (4,6%)	6 (9,2%)	
Атрофия слизистой оболочки			
Незначительная	35 (53,8%)	30 (46,2%)	***0,008
Умеренная	21 (32,3%)	21 (32,3%)	
Выраженная	9 (13,8%)	14 (21,5%)	
Неполная кишечная метаплазия			
Незначительная	50 (76,9%)	46 (70,8%)	**0,014
Умеренная	15 (23,1%)	17 (26,2%)	
Выраженная		2 (3,1%)	
	Антральный отдел		
Вазодилатация			
Незначительное	59 (90,8%)	28 (43,1%)	***<0,001
Умеренное	6 (9,2%)	24 (36,9%)	
Выраженное		13 (20,0%)	
Атрофия слизистой оболочки			
Незначительная	20 (30,8%)	25 (38,5%)	***0,009
Умеренная	16 (24,6%)	19 (29,2%)	
Выраженная	4 (6,2%)	4 (6,2%)	
Примечание: * – p<0,05 – различие статистически значимо ** – p<0,01 – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости *** – p<0,001 – различия обнаружены почти на абсолютном уровне			

При сравнении результатов иммуногистохимического исследования через 6 месяцев в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» отмечалось повышение экспрессии маркера CD95 в клетках тела, кардиального и антрального отделов желудка (p <0,01), маркера пролиферативной активности Ki67, полученного из биоптатов тела и антрального отдела желудка (p = 0,002; p = 0,023 соответственно) и маркера кишечной пролиферации CDX2 в железах антральной области желудка (p = 0,014), а также увеличение сосудистых факторов в эндотелии тела (CD34 – p = 0,004; VEGF – p <0,01), кардиального (CD34 – p = 0,004; VEGF – p <0,01) и

антрального отделов желудка (CD34, VEGF –  $p < 0,01$ ) с более выраженной интенсивностью в собственной пластинке СО желудка (Рисунки 8,9,10).

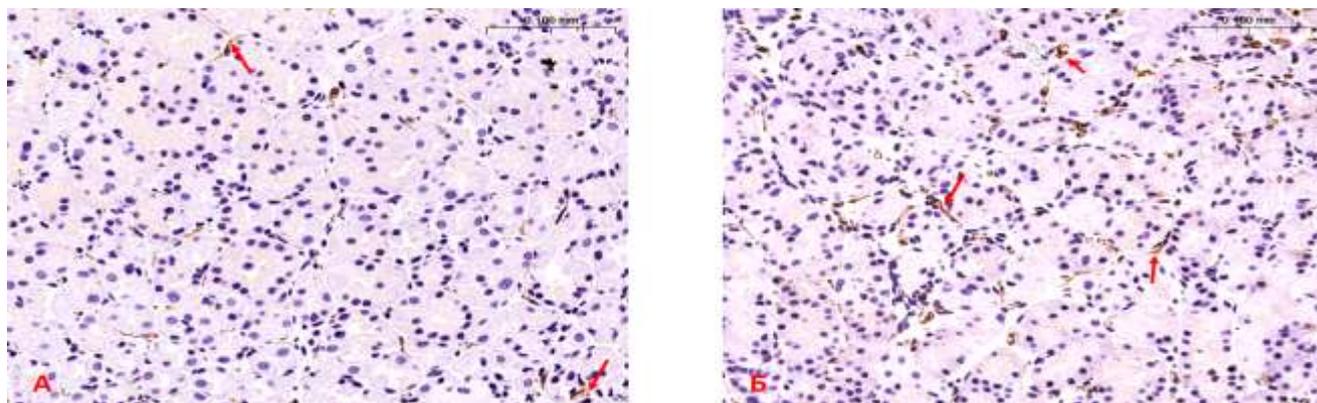


Рисунок 8 – Положительная экспрессия CD34 в эндотелии тела желудка (стрелочка) у пациента со смешанным гастродуоденитом до (А) и через 6 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ  $\times 23,6$

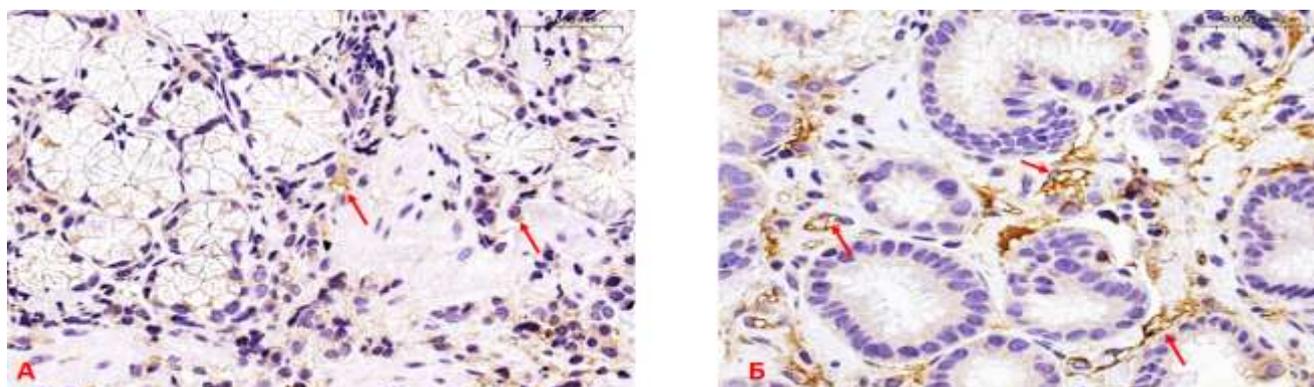


Рисунок 9 – Положительная экспрессия VEGF в эндотелии кардиального отдела желудка (стрелочка) у пациента с билиарным гастритом до (А) и через 6 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ  $\times 40,0$

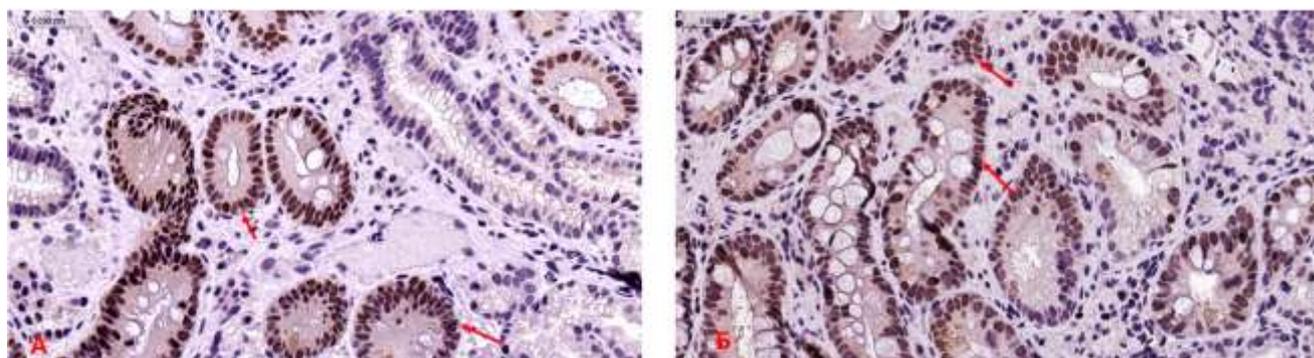


Рисунок 10 – Положительная экспрессия CDX2 в железах антрального отдела желудка (стрелочка) у пациента со смешанным гастродуоденитом до (А) и через 6 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ  $\times 23,8$

При сравнении результатов морфологического исследования через 12 месяцев после ХЭ и лечения в группе «Смешанный гастродуоденит» отмечалось прогрессирование воспалительного процесса в СО желудка в виде увеличения отека собственной пластинки ( $p = 0,004$ ), фовеолярной гиперплазии ( $p = 0,038$ ), вазодилатации ( $p = 0,034$ ) и атрофии ( $p = 0,035$ ) в антральной области

желудка. У пациентов в группе «Билиарный гастрит» получено уменьшение выраженности отека собственной пластинки как в теле ( $p = 0,034$ ), так и в антральном отделе желудка ( $p = 0,014$ ).

При сравнении результатов иммуногистохимического исследования через 12 месяцев в группе «Смешанный гастродуоденит» были выявлены статистически выраженные различия экспрессии биомаркеров ангиогенеза в эндотелии СО желудка: в теле – увеличение VEGF ( $p = 0,046$ ); в антральном отделе увеличение CD34 и VEGF ( $p = 0,038$  и  $p = 0,033$  соответственно) желудка (Рисунок 11). Также отмечена выраженная экспрессия транскрипционного фактора CDX2 в антральном отделе желудка, который отвечает за кишечную пролиферацию и апоптоз клеток ( $p = 0,033$ ) (Рисунок 12).

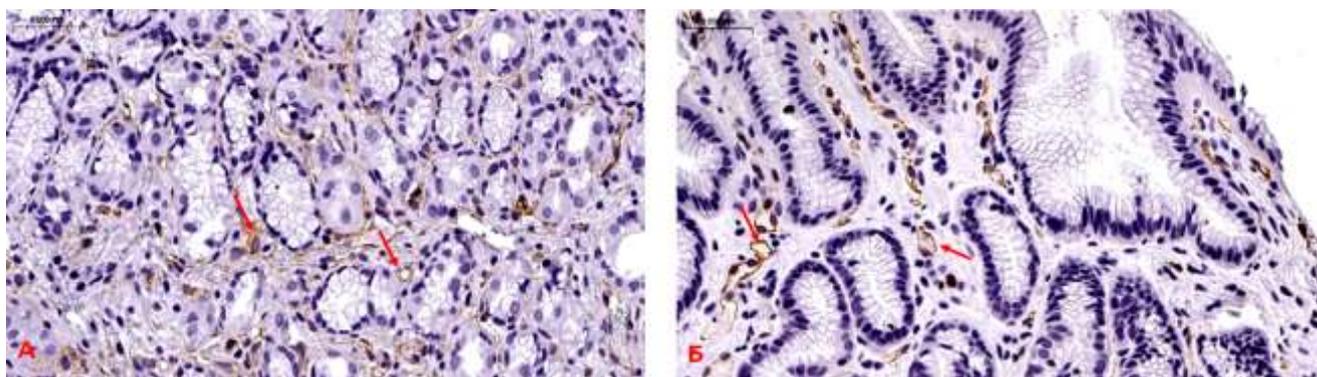


Рисунок 11 – Выраженная экспрессии CD34 в эндотелии антрального отдела желудка (стрелочка) у пациента со смешанным гастродуоденитом через 6 (А) и 12 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ  $\times 40,0$

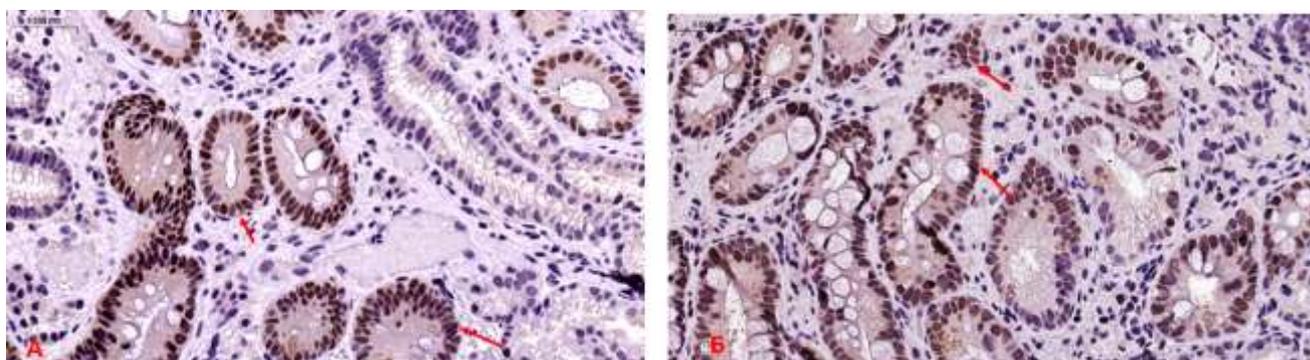


Рисунок 12 - Выраженная экспрессии CDX2 в железах антрального отдела желудка (стрелочка) у пациента со смешанным гастродуоденитом через 6 (А) и 12 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ  $\times 40,0$

В группе «Билиарный гастрит» выявлено увеличение экспрессии эндотелиальных маркеров CD34 и VEGF преимущественно в кардиальном ( $p = 0,046$  и  $p = 0,038$  соответственно) и антральном ( $p = 0,015$  и  $p = 0,038$  соответственно) отделах желудка и маркера апоптоза CD95, который увеличился в % отношении в кардиальном и антральном отделе желудка ( $p = 0,040$  и  $p = 0,023$  соответственно) (Рисунок 13). Экспрессия транскрипционного фактора CDX2 статистически достоверно не изменилась в СО желудка.

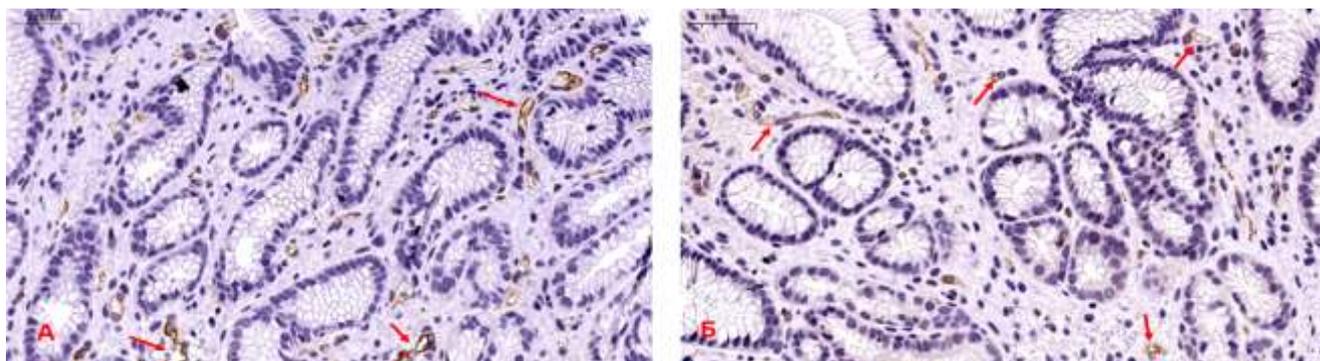


Рисунок 13 - Положительная экспрессия VEGF в эндотелии кардиального отдела желудка (стрелочка) у пациента с билиарным гастритом через 6 (а) и 12 месяцев (б) после холецистэктомии, 40.0х

В ходе проведенного корреляционного анализа через 6 месяцев после ХЭ в группе «Смешанный гастродуоденит» в теле желудка установлена средняя положительная связь между показателями хронического воспаления, атрофии и маркером кишечной пролиферации, а также показателями полной кишечной метаплазии и Ki67, неполной кишечной метаплазии и CD34 в отличие от группы с отрицательным *H. pylori* статусом (Таблица 5).

Таблица 5 – Корреляционные связи между морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками в теле желудка через 6 месяцев после ХЭ в группе «Смешанный гастродуоденит», N=35

	Ki67	CD34	CDX2
Хроническое воспаление			$\rho = 0,364$ * $p = 0,032$
Атрофия			$\rho = 0,410$ ** $p = 0,014$
Полная кишечная метаплазия	$\rho = 0,439$ *** $p = 0,008$		
Неполная кишечная метаплазия		$\rho = 0,395$ ** $p = 0,019$	
Вазодилатация			$\rho = 0,490$ *** $p = 0,003$
Примечание: * – $p < 0,05$ – различие статистически значимо ** – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости *** – $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне			

В антральном отделе желудка установлена средняя положительная связь между уровнями экспрессии CD34 и CDX2,  $\rho = 0,404$  ( $p = 0,047$ ) (Таблица 6).

Таблица 6 – Корреляционные связи между морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками в антральном отделе желудка через 6 месяцев после ХЭ в группе «Смешанный гастродуоденит», N=35

	Фовеолярная гиперплазия	CDX2	VEGF
Активность воспаления		$\rho = - 0,338$ * $p = 0,047$	$\rho = 0,362$ * $p = 0,032$
Отек собственной пластинки	$\rho = 0,456$ * $p = 0,036$		

## Продолжение Таблицы 6

CD34		$\rho = 0,404$ $**p = 0,016$	
Примечание: * – $p < 0,05$ – различие статистически значимо ** – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости			

Через 12 месяцев после ХЭ и курсового лечения в группе «Смешанный гастродуоденит» в теле желудка установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем хронического воспаления и атрофии,  $\rho = 0,394$  ( $p = 0,019$ ); атрофии и CDX2,  $\rho = 0,336$  ( $p = 0,049$ ); эндотелиальным маркером CD34 и CDX2,  $\rho = 0,451$  ( $p = 0,007$ ) (Таблица 7).

Таблица 7 – Корреляционные связи между морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками в теле желудка через 12 месяцев после ХЭ в группе «Смешанный гастродуоденит», N=35

	Атрофия	Ki67	CDX2
Хроническое воспаление	$\rho = 0,394$ $**p = 0,019$		
Атрофия			$\rho = 0,336$ * $p = 0,049$
Неполная кишечная метаплазия			$\rho = 0,450$ $***p = 0,007$
Ki67			$\rho = 0,451$ $***p = 0,007$
CD34			$\rho = 0,451$ $***p = 0,007$
CD95		$\rho = 0,394$ $**p = 0,019$	
Примечание: * – $p < 0,05$ – различие статистически значимо ** - $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости ** – $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне			

В антральном отделе желудка корреляционный анализ установил наличие достоверных связей между вазодилатацией и атрофией, маркером кишечной пролиферации (CDX2), а также атрофией и полной кишечной метаплазией (Таблица 8).

Таблица 8 – Корреляционные связи между морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками в антральном отделе желудка через 12 месяцев после ХЭ в группе «Смешанный гастродуоденит», N=35

	Фовеолярная гиперплазия	Атрофия	Полная кишечная метаплазия	CDX2
Вазодилатация		$\rho = 0,424$ $**p = 0,011$		$\rho = 0,361$ * $p = 0,033$
Атрофия			$\rho = 0,387$ * $p = 0,022$	
Ki67	$\rho = 0,338$ * $p = 0,047$			
Примечание: * – $p < 0,05$ – различие статистически значимо ** – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости				

Проведенный анализ показал наличие положительной корреляционной связи между показателями хронического воспаления в СО желудка, эндотелиальными маркерами (CD34) и маркером кишечной пролиферации (CDX2). Данные связи имели статистически среднюю степень достоверности. Таким образом, полученные нами результаты еще раз подтверждают причинно-следственную связь между сочетанным повреждением СО желудка патологическим ДГР, *H. pylori* инфекцией и развитием метапластической атрофии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одновременное воздействие патологического ДГР и инфекции *H. pylori* на СО желудка приводит к прогрессированию тяжести гастрита с увеличением предраковых состояний желудка. Устранение *H. pylori* положительного статуса у пациентов с планируемой ХЭ по поводу ЖКБ уменьшает риск развития метапластической атрофии и трансформации в аденокарциному желудка, что является методом канцеропревенции по антихеликобактерной терапии.

### ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина хронического гастродуоденита у пациентов с *H. pylori* позитивным статусом и присоединением дуоденогастрального рефлюкса на фоне лечения имеет более выраженные клинические проявления, а именно стойкий болевой синдром с локализацией в эпигастральной области и правом подреберье ( $p = 0,046$ ) и явления диспепсии в виде тяжести в животе ( $p = 0,046$ ). Напротив, у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом и *H. pylori* отрицательным статусом основным симптомом являлось чувство переполнения ( $p = 0,083$ ).

2. Эндоскопическими проявлениями хронического гастродуоденита на фоне воздействия дуоденогастрального рефлюкса при *H. pylori* позитивном статусе являются гиперемия и отечность слизистой оболочки желудка ( $p = 0,002$  и  $p = 0,013$  соответственно), наличие желчи в разной степени выраженности и слизи в просвете желудка ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,001$  соответственно).

3. Морфологические особенности хронического гастродуоденита на фоне воздействия дуоденогастрального рефлюкса при *H. pylori* позитивном статусе характеризуются положительной корреляцией между атрофией и маркером кишечной пролиферации (CDX2) ( $\rho = 0,410$ ;  $p = 0,014$ ), неполной кишечной метаплазией и эндотелиальным маркером (CD34) ( $\rho = 0,410$ ;  $p = 0,019$ ) в теле желудка.

4. Иммуногистохимические характеристики хронического гастродуоденита на фоне воздействия дуоденогастрального рефлюкса при *H. pylori* позитивном статусе характеризуются положительной экспрессией CD34 ( $p = 0,038$ ), VEGF ( $p = 0,033$ ) и CDX2 ( $p = 0,033$ ) и положительной корреляцией между биомаркерами CD34 и CDX2 ( $\rho = 0,404$ ;  $p = 0,016$ ) в антральном отделе желудка.

5. Состояние психоэмоциональной сферы (тревога и депрессия) у пациентов с хроническим гастродуоденитом на фоне воздействия дуоденогастрального рефлюкса не имело статистически значимых отличий до оперативного вмешательства, после холецистэктомии и зависимости от *H. pylori* статуса, тогда как качество жизни было статистически достоверно снижено по физическому (физическое функционирование) и психологическому компонентам (психологическое здоровье) ( $p = 0,012$  и  $p = 0,044$  соответственно) у пациентов с билиарным гастритом и смешанным гастродуоденитом.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с желчнокаменной болезнью и показанием для проведения плановой лапароскопической холецистэктомии необходимо проводить первичную диагностику *H. pylori* и при наличии положительного результата проводить эрадикационную терапию в предоперационном периоде.

2. У пациентов с билиарным гастритом после перенесенной плановой лапароскопической холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни необходимо применение препаратов УДХК с целью уменьшения клинических проявлений и улучшения гистологической картины слизистой оболочки желудка.

3. Пациентам с сочетанным воздействием *H. pylori* и патологического дуоденогастрального рефлюкса на слизистую оболочку желудка можно рекомендовать выполнение иммуногистохимического исследования маркеров CDX2, CD34 и VEGF для выявления ранних признаков кишечной метаплазии с целью выделения пациентов в группу риска по развитию неопластических процессов в желудке и их последующего тщательного динамического наблюдения.

### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимо проведение дальнейших исследований с целью определения диагностических маркеров билиарного гастрита в зависимости от *H. pylori* статуса. Понимание путей формирования предраковых изменений, опосредованных длительной и частой экспозицией желчных кислот на слизистую оболочку желудка, сможет обеспечить новые терапевтические возможности.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Отдаленные последствия лапароскопической холецистэктомии / Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых, К. Н. Наджафова, **О. А. Кизимова** [и др.] // *University Therapeutic Journal*. – 2020. – Т. 2, № 1. – С. 23-29.

2. Дуоденогастральный рефлюкс и желчнокаменная болезнь: патогенетические и клинкоморфологические взаимосвязи / Р. А. Насыров, Ю. А. Фоминых, **О. А. Кизимова** [и др.]. // *University therapeutic journal*. 2023. – Т.5. – №1. – С. 36-52.

3. Фоминых, Ю. А. Дуоденогастральный рефлюкс и желчнокаменная болезнь: патогенетические и клинико-морфологические взаимосвязи / Ю.А. Фоминых, Р.А. Насыров, **О.А. Кизимова**, Ю.П. Успенский. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии: Приложение №60. Материалы XXVIII Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели 26-28 сентября 2022 г. – Москва: 2022. – Т. 32. – №5. – С. 45.

4. Насыров, Р. А. Дуоденогастральный рефлюкс и желчнокаменная болезнь: современный взгляд на проблему/ Р. А. Насыров, Ю. А. Фоминых, **О. А. Кизимова**. // University Therapeutic Journal: Сборник материалов российской научно-практической конференции «COVID-19: итоги и перспективы». Санкт-Петербург: 2022. – Т. 4 – № 5. – С. 80.

5. Насыров, Р. А. Билиарный гастрит. Дифференциальная диагностика. Р.А. Насыров, Е.Ю. Калинина, **О.А. Кизимова**, Д.П. Ковтун, Е.В. Щербакова, О.С. Минина, А.П. Завитаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии: Приложение №60. Материалы XXVIII Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели 26-28 сентября 2022 г. Москва: 2022. – Т. 32. – №5. – С. 12.

6. Фоминых. Ю. А. Клинико-морфологические особенности и дифференциальная диагностика билиарного гастрита / Ю. А. Фоминых, Р. А. Насыров, Е. Ю. Калинина, **О. А. Кизимова**, Д. П. Ковтун, Е. В. Щербакова, О. С. Минина, А. П. Завитаева // University Therapeutic Journal. – 2023. – Т. 5. – № 5. – С. 170.

7. Билиарный гастрит. Патоморфологические особенности и дифференциальная диагностика / Р. А. Насыров, Ю. А. Фоминых, Е. Ю. Калинина, **О. А. Кизимова** [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 8(216). – С. 134-140. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-134-140. [Scopus]

8. Кизимова, О. А. Морфологические особенности хронического гастродуоденита у пациентов после холецистэктомии: результаты оригинального исследования / **О. А. Кизимова**, Ю. А. Фоминых, Р. А. Насыров // **University Therapeutic Journal**. – 2023. – Т. 5, № 4. – С. 177-187.

9. Успенский, Ю.П. Желчнокаменная болезнь, метаболические нарушения и постхолецистэктомический синдром. / Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Наджафова К.Н., Гнутов А.А., Соусова Я.В., Гулунов З.Х., **Кизимова О.А.** // Учебное пособие. СПбГПМУ. Санкт-Петербург. – 2023. – 49с.

10. **Кизимова, О. А.** Морфологические особенности хронического гастродуоденита у пациентов после холецистэктомии: результаты оригинального исследования / **О. А. Кизимова**, Ю. А. Фоминых, Р. А. Насыров // **University Therapeutic Journal**. – 2023. – Т. 5. - № 5. – С. 93.

11. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на течение билиарного гастрита в зависимости от helicobacter pylori статуса у пациентов с перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни / **О. А. Кизимова**, Ю. А. Фоминых, Ю. П. Успенский, Р. А. Насыров // **University Therapeutic Journal**. – 2024. – Т. 6. - № 2. – С. 150-160.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ДГР – дуоденогастральный рефлюкс

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЗНО - злокачественные новообразования

СО - слизистая оболочка

УЗИ ОБП – ультразвуковая диагностика органов брюшной полости

ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

CD34 – кластер дифференцировки 34

CD95 – кластер дифференцировки 95

CDX2 – каудально-связанный гомеобоксный транскрипционный фактор

GSRS – шкала оценки выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (Gastrointestinal Symptom Rating Scale)

H. pylori - Helicobacter pylori

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)

Ki67 – ядерный антиген, маркер клеточной пролиферации

SF-36 – шкала для оценки качества жизни (The Short Form-36)

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

*Выражаем благодарность в реализации морфологического и иммуногистохимического этапа исследований диссертационной работы глубокоуважаемому заведующему кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины им. профессора Д.Д. Лохова, профессору Насырову Руслану Абдуллаевичу.*