

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*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

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Фоминых Юлия Александровна

Санкт-Петербург – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	21
1.1. История билиарного гастрита.....	21
1.2. Современные представления о дуоденогастральном рефлюксе .....	22
1.3. Особенности патогенеза билиарного гастрита .....	27
1.3.1. Роль <i>Helicobacter pylori</i> в особенностях течения гастрита, ассоциированного с дуоденогастральным рефлюксом .....	30
1.3.2. Роль иммуногистохимических маркеров в патогенезе билиарного гастрита .....	31
1.4. Особенности морфологической картины и дифференциальной диагностики билиарного гастрита.....	35
1.5. Современные подходы к диагностике билиарного гастрита.....	39
1.6. Современные подходы к терапии билиарного рефлюкса .....	44
1.7. Заключение по итогам анализа литературы .....	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	47
2.1. Характеристика пациентов и объем проведенного обследования.....	47
2.2. Дизайн исследования .....	49
2.3. Методы исследования.....	53
2.3.1. Клинические методы исследования .....	53
2.3.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования .....	53
2.3.3. Исследование биопсийного материала слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки .....	58
2.3.4. Расчетные индексы .....	62
2.3.5. Исследование биоптатов желудка на уреазную активность с помощью быстрого уреазного теста.....	63
2.3.6. Определение антигена <i>Helicobacter pylori</i> в кале иммунохроматографическим методом .....	64

2.3.7. Иммуногистохимическое исследование биоптатов желудка и двенадцатиперстной кишки .....	65
2.3.8. Методы оценки психологического статуса и качества жизни .....	70
2.4. Методы статистической обработки данных .....	71
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	73
3.1. Описание статистических данных в сформированных группах .....	73
3.1.1. Характеристика пациентов и анамнестические данные .....	73
3.1.2. Особенности клинической картины заболевания и данные объективного обследования .....	76
3.1.3. Психологический статус и качество жизни больных перед плановой лапароскопической холецистэктомией.....	82
3.1.4. Лабораторные и инструментальные данные обследования пациентов до холецистэктомии .....	85
3.1.5. Данные морфологического и иммуногистохимического исследований пациентов.....	93
3.1.6. Описание статистических данных в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит».....	102
3.2. Интерпретация данных, полученных в ходе проспективного наблюдения...	105
3.2.1. Динамика клинических данных обследованных после холецистэктомии..	106
3.2.2. Динамика клинических данных в группе « <i>Helicobacter pylori</i> неассоциированный гастродуоденит» через 6 месяцев после холецистэктомии.	106
3.2.2.1. Психологический статус и качество жизни больных в группе « <i>Helicobacter pylori</i> неассоциированный гастродуоденит» через 6 месяцев после холецистэктомии .....	107
3.2.2.2. Оценка динамики лабораторных и инструментальных данных в группе « <i>Helicobacter pylori</i> неассоциированный гастродуоденит» через 6 месяцев после холецистэктомии.....	109
3.2.2.3. Данные морфологического и иммуногистохимического исследований в группе « <i>Helicobacter pylori</i> неассоциированный гастродуоденит» через 6 месяцев после холецистэктомии .....	111

3.2.3. Сравнение клинических данных в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» через 6 месяцев после холецистэктомии .....	111
3.2.3.1. Сравнение психологического статуса и качества жизни больных в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» через 6 месяцев после холецистэктомии.....	114
3.2.3.2. Сравнение лабораторных и инструментальных данных в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» через 6 месяцев после холецистэктомии.....	114
3.2.3.3. Сравнение данных морфологического и иммуногистохимического исследований в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» через 6 месяцев после холецистэктомии .....	115
3.2.4. Динамика клинических данных в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии .....	118
3.2.4.1. Психологический статус и качество жизни больных в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии .....	121
3.2.4.2. Оценка динамики лабораторных и инструментальных данных в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии .....	124
3.2.4.3. Данные морфологического и иммуногистохимического исследований в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии .....	127
3.3. Интерпретация данных, полученных через 12 месяцев после холецистэктомии .....	136
3.3.1. Динамика клинических данных в группе « <i>Helicobacter pylori</i> неассоциированный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии .....	136

3.3.1.1. Психологический статус и качество жизни больных в группе « <i>Helicobacter pylori</i> неассоциированный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии .....	137
3.3.1.2. Оценка динамики лабораторных и инструментальных данных в группе « <i>Helicobacter pylori</i> неассоциированный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии.....	138
3.3.1.3. Данные морфологического и иммуногистохимического исследований в группе « <i>Helicobacter pylori</i> неассоциированный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии .....	138
3.3.2. Динамика клинических данных в группе «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии .....	139
3.3.2.1. Психологический статус и качество жизни больных в группе «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии .....	140
3.3.2.2. Оценка динамики лабораторных и инструментальных данных в группе «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии .....	141
3.3.2.3. Данные морфологического и иммуногистохимического исследований в группе «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии .....	142
3.3.3. Динамика клинических данных в группе «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии.....	148
3.3.3.1. Психологический статус и качество жизни больных в группе «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии .....	150
3.3.3.2. Оценка динамики лабораторных и инструментальных данных в группе «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии .....	150
3.3.3.3. Данные морфологического и иммуногистохимического исследований в группе «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии .....	151
3.4. Многомерный статистический анализ полученных данных .....	156

3.4.1. Анализ корреляционных связей между выделенными целевыми переменными и исследуемыми показателями .....	156
3.4.2. Анализ отношения рисков неблагоприятных последствия слизистой оболочки желудка после холецистэктомии .....	159
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	161
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	166
ВЫВОДЫ .....	168
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	170
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	171
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	172
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	174

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [131].

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 [7]. В Санкт-Петербурге по итогам 2017 г. рак желудка занял 2 и 5 место соответственно в структуре смертности и заболеваемости [26]. 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 приводит 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 отличие 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.

### **Проспективное исследование:**

Проспективное исследование выполнялось в рамках стандарта медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией - приказ 22 ноября 2004 г. № 248; клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита, 2021 год; клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых, 2018 год.

Пациентам до выполнения ХЭ дополнительно было проведено клиническое обследование, физикальное исследование, опрос и анкетирование по авторскому опроснику. В рамках опроса и анкетирования выполнялось выяснение жалоб, тщательный сбор анамнеза заболевания и жизни, определение характера питания, пищевых предпочтений, особенностей образа жизни, социального статуса пациентов, наследственной отягощенности по заболеваниям эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение), сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта. Оценка психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов включала индивидуальную беседу и анкетирование с помощью следующих опросников: госпитальная шкала тревоги и депрессии (опросник HADS), шкала для оценки качества жизни SF-36, опросник качества жизни для определения выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (GSRS). Физикальное обследование пациентов (осмотр пациента) включало в себя последовательное объективное обследование по органам и системам, а также выполнение антропометрии и подсчета индекса массы тела. Всем пациентам проводилось лабораторное обследование, включающее 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). Инструментальное обследование включало в себя выполнение ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП), рН-импедансометрии желудка, фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) с забором биоптатов из 4 точек (1-кардиальный отдел; 2-дно желудка; 3-пилорический отдел; 4-двенадцатиперстная кишка). Выполнялось иммуногистохимическое исследование, морфологическое исследование биоптатов, которое включало окрашивание гематоксилином и эозином, альциановым синим, ШИК-реакцией, по Ван-Гизону и Романовскому - Гимзе.

Согласно действующим рекомендациям РГА по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых от 2018 г. первичная диагностика *H. pylori* проводилась всем пациентам двумя методами: с помощью морфологического исследования (окраска по Романовскому – Гимзе) и быстрого уреазного теста выполненного из антрального отдела и тела желудка (тест система для инвазивной экспресс-диагностики *H. pylori* по уреазной активности) [13]. Важным условием для начала диагностики являлось отсутствие приема ингибиторов протонной помпы (ИПП), антибактериальных препаратов и висмута трикалия дицитрата в течение 2 и 4 недель до проведения лечения.

Эрадикационная терапия включала в себя назначение ИПП (рабепразола), кларитромицина, амоксициллина и висмута трикалия дицитрата в течение 14 дней (назначалась в соответствии с действующими рекомендациями РГА по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых от 2018 года) [13]. Оценка эффективности эрадикационной терапии оценивалась через 4 недели после завершения курса с помощью определения антигена *H. pylori* в кале.

По результатам первичной диагностики *H. pylori* пациенты, которым планировалось выполнение ХЭ по поводу ЖКБ, были разделены на следующие 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*

Проспективное исследование:

На повторном визите через 6 месяцев после ХЭ было проведено повторное клиническое обследование пациентов, физикальное исследование, опрос и анкетирование по авторскому опроснику. В рамках опроса и анкетирования выполнялось выяснение жалоб, тщательный сбор анамнеза заболевания и жизни, определение характера питания, пищевых предпочтений, особенностей образа жизни, социального статуса пациентов, наследственной отягощенности по заболеваниям эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение), сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта. Оценка психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов включала индивидуальную беседу и анкетирование с помощью следующих опросников: госпитальная шкала тревоги и депрессии (опросник HADS), шкала для оценки качества жизни SF-36, опросник качества жизни для определения выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (GSRS). Физикальное обследование пациентов (осмотр пациента) включало в себя последовательное объективное обследование по органам и системам, а также выполнение антропометрии и подсчета индекса массы тела. Всем пациентам проводилось лабораторное обследование, включающее 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). Инструментальное обследование включало в себя выполнение УЗИ ОБП, рН-импедансометрии желудка, ФГДС с забором биоптатов из 4 точек (1-кардиальный отдел; 2-дно желудка; 3-пилорический отдел; 4-двенадцатиперстная кишка). Выполнялось иммуногистохимическое исследование, морфологическое исследование биоптатов, которое включало

окрашивание гематоксилином и эозином, альциановым синим, ШИК-реакцией, по Ван-Гизону и Романовскому -Гимзе.

По результатам обследования были сформированы 3 группы в зависимости от инфицированности *H. pylori*.

- 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 клинико – эндоскопическими, морфологическими проявлениями и наличием сочетанного повреждения СО патологическим ДГР и текущей *H. pylori* инфекцией.

- Группа III – 30 пациентов с клинико - эндоскопическими и морфологическими проявлениями и наличием билиарного гастрита, неассоциированного с *H. pylori* инфекцией.

Пациентам была рекомендована модификация образа жизни и назначена лекарственная терапия:

- Группа I – 35 пациентам с НР неассоциированным гастродуоденитом рекомендована диета

- Группа II – 35 пациентам со смешанным гастродуоденитом рекомендована диета + урсодезоксихолевая кислота (УДХК) 10 мг/кг/сутки

- Группа III – 30 пациентам с билиарным гастритом рекомендована диета + УДХК 10 мг/кг/сутки

На визите через 12 месяцев после ХЭ было проведено повторное клиническое обследование пациентов, физикальное исследование, опрос и анкетирование по авторскому опроснику. В рамках опроса и анкетирования выполнялось выяснение жалоб, тщательный сбор анамнеза заболевания и жизни, определение характера питания, пищевых предпочтений, особенностей образа жизни, социального статуса пациентов, наследственной отягощенности по заболеваниям эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение), сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта. Оценка психоэмоционального состояния и качества жизни

пациентов включала индивидуальную беседу и анкетирование с помощью следующих опросников: госпитальная шкала тревоги и депрессии (опросник HADS), шкала для оценки качества жизни SF-36, опросник качества жизни для определения выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (GSRS). Физикальное обследование пациентов (осмотр пациента) включало в себя последовательное объективное обследование по органам и системам, а также выполнение антропометрии и подсчета индекса массы тела. Всем пациентам проводилось лабораторное обследование, включающее 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). Инструментальное обследование включало в себя выполнение УЗИ ОБП, рН-импедансометрии желудка, ФГДС с забором биоптатов из 4 точек (1-кардиальный отдел; 2-дно желудка; 3-пилорический отдел; 4-двенадцатиперстная кишка). Выполнялось иммуногистохимическое исследование, морфологическое исследование биоптатов, которое включало окрашивание гематоксилином и эозином, альциановым синим, ШИК-реакцией, по Ван-Гизону и Романовскому - Гимзе.

### **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 клиничко-anamнестические 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 *H. 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 *H. pylori* в слизистой оболочке и дуоденогастральным рефлюксом.

**2)** Морфологические особенности слизистой оболочки желудка у пациентов с сочетанным воздействием *H. 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 *H. 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 *H. 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 гастроуденита 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. История билиарного гастрита

Впервые термин «хронический гастрит» ввел немецкий врач G. Stahl в 1728 г. По его мнению, некоторые лихорадочные состояния связаны с поверхностным воспалением СО желудка и развитием язвенного дефекта [62, 69].

Позднее итальянский патологоанатом G. Morgagni в работе «In De sedibus et causis morborum» (1765 г.) подробно описал признаки воспалительного процесса в СО желудка, а именно гиперемия, экхимозы, эрозии и участки атрофии. Кроме того, дал классическое представление эрозивно-язвенного повреждения желудка и коррозивного гастрита, возникающего под действием щелочи [8, 62, 69].

В 1808 г. французский врач F. Broussais в своей книге «Histoire des phlegmasies ou inflammations chroniques» дал начало истории термина «хронический гастрит». При изучении вскрытия трупов французских солдат он подробно описывал патоморфологические признаки хронического гастрита, называя их «gastritides» - «гастритидами», причиной, которых являлись брюшной тиф и менингит [69].

Первое упоминание о ДГР принадлежит американскому врачу W. Beaumont, который в 1833 г. наблюдал билиарный рефлюкс у пациента с желудочно-кожной фистулой. Однако значимость данной проблемы не была признана до тех пор, пока не произошло внедрение операций на гастродуоденальной области и билиарной системе в рутинную клиническую практику [48].

В 1964 г. H. Lawson показал, что рефлюкс содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок вызывает распространенный гастрит. К 1968 г. H. Davenport установил, что данные изменения обусловлены разрушением СО солями желчных кислот. В начале 1970-х г. V. Heerden ввел термин «постгастрэктомический щелочной рефлюкс-гастрит» [31].

При изучении биоптатов желудка у послеоперационных пациентов была получена характерная гистологическая картина, которая коррелировала с

объективными признаками энтерогастрального рефлюкса, и впоследствии получила название «рефлюкс – гастрит». Так в 1988 г. на основании известных гистопатологических особенностей, а также клинических и этиопатогенетических данных были описаны следующие типы гастрита: поверхностный гастрит, диффузный антральный гастрит, постгастрэктомический (рефлюксный) гастрит, аутоиммунный и мультифокальный атрофический гастрит [66].

Исследование G. Sobala и соавторов в 1990 г. определило наличие рефлюкс-гастрита у пациентов с диспепсией при интактном желудке. Кроме того, авторами была установлена связь между применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и характерной морфологической картиной «рефлюкс-гастрита». По этой причине термин «рефлюкс-гастрит» был заменен на «химический» гастрит типа C [160].

Существуют различные классификации гастрита, которые основаны на эндоскопических, морфологических и топографических изменениях СО желудка [25]. В 1989 г. рабочей группой немецкого общества патологов были опубликованы классификации, характеризующие тип хронического гастрита: А - аутоиммунный, В – бактериальный (преимущественно *H. pylori*) и С - химический (chemical) гастрит [24]. В 1990 г. девятому Международному конгрессу гастроэнтерологов была представлена Сиднейская классификация гастритов, а в 1994 г. – опубликована Модифицированная Сиднейская система [24]. Глобальный Киотский консенсус по гастриту в 2015 г. предложил международную систему классификаций хронического гастрита, в основу которой положен этиологический принцип [120].

## **1.2. Современные представления о дуоденогастральном рефлюксе**

ДГР представляет собой ретроградный заброс щелочного дуоденального содержимого в желудок. Принято выделять первичный/вторичный и физиологический/патологический рефлюкс [6]. Первичный ДГР встречается у пациентов без предшествующих хирургических манипуляций, в то время как

вторичный рефлюкс, в большинстве случаев, наблюдается при выполнении оперативных вмешательств на желудке, двенадцатиперстной кишке и билиарной системе [9].

Физиологический ДГР рассматривается в качестве «защитного механизма» и является одним из важных звеньев работы гастродуоденальной зоны [6, 9, 187]. На сегодняшний день представляется очевидным связь ретроградного заброса дуоденального содержимого в желудок с межпищеварительным мигрирующим моторным комплексом, при котором ДГР является нормальным явлением в постпрандиальном периоде [9, 118, 128]. Физиологический ДГР наблюдается в большей степени у представителей женского населения, чаще проявляется натощак, после приема пищи, ночью и в горизонтальном положении [27, 9, 19, 61, 119]. Закономерной связи между курением, ожирением и возникновением рефлюкса выявлено не было [76]. В исследовании L. Tibbling и соавторов (2002) у здоровых пациентов, не предъявляющих жалоб со стороны ЖКТ, в 37% случаев отмечалось скопление желчи в просвете желудка [11, 90]. Также установлено, что ночью экспозиция билирубина в просвете желудка в 2 раза превышала показатель нормы в дневное время (47% и 28% соответственно), в результате действия циркадных ритмов гастрина, прогастрин и холецистокинина [9, 76, 90, 151]. Интересно клиническое исследование G. Коек (2005), где короткие эпизоды ДГР наблюдались в течении дня у здоровых добровольцев. При этом рефлюкс регистрировался у всех субъектов в среднем через 39 +/- 28 минут после начала приема пищи и исчезал из желудка через 242 +/- 23 минуты [128]. Следующее наблюдение В.С. Волкова совместно с соавторами (2010) выявило наличие ДГР у здоровой группы пациентов в 40% от всего времени суток. Согласно их данным, длительность и частота ДГР наблюдались преимущественно ночью, что подтверждалось более высоким уровнем pH в антральном и фундальном отделе желудка. Общее число рефлюксов составляло 64 [6].

Повышению ДГР способствует приём антихолинергических, антипсихотических, сердечно-сосудистых, антисекреторных и прокинетических препаратов [136]. Более чем у четверти больных с рецидивирующим

диспепсическим синдромом после курса терапии ИПП наблюдались присутствие ДГР [9, 150].

Термин патологический ДГР все чаще встречается в практической деятельности врача. Ограниченное количество клинических исследований не позволяют сегодня сформулировать рекомендации по диагностике, ведению, назначению адекватной лекарственной терапии данной группе пациентов. Стремительный рост выявления ДГР заставляет задуматься о важности данной темы и выделения факторов риска, способствующих увеличению заболеваемости. На сегодняшний день известно, что длительное воздействие рефлюктата приводит к морфофункциональным изменениям СО желудка. Одной из наиболее частых причин развития патологического ДГР является выполнение ХЭ по поводу ЖКБ [9, 86]. Кроме удаления желчного пузыря возникновение патологического рефлюкса ассоциировано с оперативными вмешательствами на желчновыводящих протоках, пилородуоденальной области и желудка, включая резекцию и гастрэктомию [45, 111, 146, 170]. До 40 % пациентов после удаления желчного пузыря имеют жалобы на пищеварительную систему в рамках постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС) [148, 188]. При этом распространенность патологического ДГР после ХЭ в среднем составляет 51-89% [63]. Риск развития эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны, после перенесшей ХЭ, возрастает именно в первые три года после ХЭ [9, 148, 188]. В ретроспективном когортном исследовании М.С. Tsai (2016) при обследовании 20836 пациентов за пять лет у 2033 больных (9.76%) была установлена язвенная болезнь желудка [9, 109]. Многочисленные зарубежные исследования демонстрируют связь ДГР не только с развитием язв гастродуоденальной области, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), но и с предраковыми изменениями (атрофия, метаплазия, дисплазия и пищевод Баррета) СО, аденокарциномой и плоскоклеточным раком пищевода и желудка [9, 20, 86, 113, 130, 186]. Прогностически неблагоприятным для онкогенеза желудка являются ЖКБ и ХЭ, которые повышают риск карциноида тонкой кишки, некардиального рака желудка, печени и поджелудочной железы [9, 89].

Состав дуоденального рефлюктата разнообразен. Наиболее встречающимся компонентом рефлюкса является желчь, а именно соли желчных кислот, лизолецитин, лецитин, жирные кислоты, оказывающие канцерогенное действие на СО желудка [9, 73]. Известно, что концентрация литохолевой кислоты в просвете желудка коррелировала с тяжестью гастрита у послеоперационных больных [9, 11, 73]. Не менее важными составляющими рефлюктата являются панкреатический сок и секрет тонкой кишки, которые нейтрализуют соляную кислоту, понижают кислотность и разрушают защитный барьер СО с развитием воспаления [9, 28, 123, 177]. При изучении панкреатического рефлюкса было выявлено, что длительная экспозиция ферментов поджелудочной железы чаще сопровождалась повышением внутрижелудочного pH в течение дня в отличие от билиарного рефлюкса [186]. По данным многочисленных исследований одновременное воздействие панкреатобилиарного рефлюкса оказывает канцерогенное действие на СО пищевода и желудка [9, 30, 95, 110, 164, 186].

Билиарный гастрит (химический гастрит, щелочной гастрит, рефлюкс-гастрит) – это гастрит, возникающий при ретроградном забросе желчи в желудок, характеризующийся клинической картиной, эндоскопическими и морфологическими изменениями [2].

В настоящее время осведомлённость врачей о билиарном гастрите низкая, поскольку нет одобренных клинических рекомендаций по ведению пациентов. С ростом ожирения, метаболического синдрома, ЖКБ и связанной с ней ХЭ развитие билиарного гастрита существенно возросло. По мнению зарубежных авторов, билиарный гастрит является фактором риска развития рака желудка, что подтверждает значимость патологии и обращает на себя пристальное внимание [2, 132].

Эпидемиология билиарного гастрита не до конца изучена. По данным зарубежной литературы у 58% пациентов через 6 месяцев после ХЭ возникают признаки патологического ДГР и билиарного гастрита [132]. В недавнем исследовании А. Othman и соавторов (2021) распространённость билиарного гастрита после ХЭ составила 61.8% [50, 63]. Данных по статистике ДГР в

Российской Федерации (РФ) недостаточно. Развитие билиарного гастрита связано во многом и с факторами риска, при наличии которых у пациента снижаются защитные свойства желудка, что приводит к более агрессивному течению заболевания с развитием неопластических процессов и резистентности к лекарственной терапии [9]. К числу таких факторов относят: ожирение, сахарный диабет, инфекция *H. pylori*, курение, алкоголь, продукты богатые углеводами, а также повышенная концентрация билирубина и pH желудка [2, 48, 50, 154].

Утвержденной терминологии билиарного гастрита не существует, а в различных источниках фигурируют такие понятия, как рефлюкс-гастрит, химический гастрит, желчный рефлюкс-гастрит, щелочной гастрит, а также термин гастропатия, реактивная гастропатия, что по итогу являются равнозначными терминами [2, 9, 117, 133, 159].

Возникают сложности на этапе установления диагноза по международной классификации болезней (МКБ) 10 пересмотра. На данный момент нет отдельной позиции в классификации медицинских диагнозов, но в МКБ 11 пересмотра, которая не принята в РФ, предусмотрена отдельная рубрика, посвящённая гастриту вследствие ДГР – DA42.5, что еще раз акцентирует внимание на данной патологии [2, 9, 105].

Клиническая картина патологического ДГР и билиарного гастрита разнообразна и во многом зависит от количества рефлюктата, концентрации компонентов и продолжительности контакта со СО желудка [9, 177]. Билиарный гастрит может иметь как бессимптомное течение, так и болевой абдоминальный и диспепсический синдромы, встречающиеся у четверти пациентов [177]. Клинические проявления патологии включают такие симптомы как боль в эпигастральной области, тошнота, рвота желчью, приносящая облегчение, снижение массы тела, метеоризм, икота, ночные пробуждения, изжога [49, 136, 162]. Наиболее распространенными жалобами являются рвота, беспокоящая в 94%, и боли в животе – 89% случаев [9, 162, 171]. Наличие сопутствующей функциональной диспепсии ассоциировано с более высокой интенсивностью клинических проявлений со стороны ЖКТ [9, 49].

### 1.3. Особенности патогенеза билиарного гастрита

Механизм развития билиарного гастрита сложен. Особое внимание уделяется моторной и гуморальной дисфункции гастродуоденальной области, сфинктерному аппарату верхнего отдела ЖКТ, приводящих к развитию некоординированной антродуоденальной моторики и создающих предпосылки для заброса дуоденального содержимого в желудок у части пациентов [3, 32, 170, 177]. В составе ДГР помимо лизолецитина и секрета поджелудочной железы наиболее опасными детергентными свойствами для СО желудка обладает желчь, а именно гидрофобные желчные кислоты (хенодезоксихолевая и дезоксихолевая кислоты) [155]. Разрушение слизисто-фосфолипидного барьера приводит к расширению плотных межклеточных контактов, дегрануляции тучных клеток, снижению простагландинов, повреждению внутриклеточного ДНК, что обуславливает развитие воспалительного процесса, а одновременное действие пепсина на поврежденную СО усиливает тяжесть и активность гастрита [2, 74, 177]. Справедливо упомянуть нейрогуморальную функцию желудка, которая подвергается ряду изменений после утраты желчного пузыря. Повышенная концентрация желчных кислот в просвете желудка создает условия для развития гипохлоргидрии. Происходит увеличение концентрации гастрина с последующей продукцией соляной кислоты и развитием гиперплазии G-клеток [9]. Кроме того желчные кислоты являются сигнальными молекулами, которые взаимодействуют с мускариновыми холинергическими рецепторами и стимулируют секрецию пепсиногена из главных клеток желудка [2, 158]. Изменение гормональной функции гастродуоденальной области вносит вклад в патогенез язвенных поражений желудка, двенадцатиперстной кишки и является полезным диагностическим исследованием для определения ДГР [2, 6, 8, 9, 29, 55, 57, 109].

Хроническое воспаление СО желудка из-за воздействия желчных кислот приводит к развитию атрофии и кишечной метаплазии независимо от статуса *H. pylori*. Кишечная метаплазия является предраковым состоянием и ассоциирована с развитием аденокарциномы желудка, в том числе кардиального отдела [2, 42, 165].

Последние публикации сообщают, что длительное воздействие желчных кислот на СО сопряжено с повышенным риском развития неопластических процессов [2, 47, 165]. Анализ зарубежной литературы подчеркнул, что возникновение рака было достоверно выше у пациентов с повышенной концентрацией желчных кислот в просвете желудка [2, 47, 165]. Развитие кишечной метаплазии связано с активацией рецепторов желчных кислот, а именно фарнезоидного X-рецептора (FXR) и рецептора 5, связанного с G-белком (TGR5), что приводит к экспрессии биомаркеров кишечной метаплазии: CDX2 (каудально-связанный гомеобоксный транскрипционный фактор 2), MUC2, ядерный фактор гепатоцитов-4 альфа (HNF4 $\alpha$ ), виллин-1, кадгерин 17 и микро-РНК [2, 11, 43, 165].

Изменение pH в сторону гипо- и ахлоргидрии приводит к изменению микробного пейзажа желудка у пациентов с билиарным гастритом [2]. G. Huang и соавторы (Китай, 2022) отметили более высокое микробное разнообразие в группе с билиарным рефлюксом, нежели в группе без ДГР. Среди представителей желудочной микробиоты чаще наблюдались типы Campilobacterota, Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidota и Actinobacteriota. Однако влияет ли это на патогенез билиарного гастрита не до конца изучено [2, 44].

Содержимое ДГР негативно воздействует и на секрецию поджелудочной железы в результате уменьшения концентрации соляной кислоты, пепсина, бикарбонатов и, как следствие, приводит к инактивации некоторых ферментов поджелудочной железы [9, 187]. Кроме того, создаются предпосылки для изменения микробиома СО желудка и развития синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) [9]. Тем не менее, существуют противоречивые результаты относительно связи СИБР и ЖКБ. S. L. Gabbard и коллеги в 2014 г. продемонстрировали в своем исследовании низкую степень развития СИБР у пациентов с перенесенной ХЭ в анамнезе [9, 176]. В других исследованиях, напротив, выявлена значимая корреляция у пациентов с перенесенной ХЭ по поводу ЖКБ и наличием СИБР, которая была подтверждена у 76% пациентов [9, 16, 168, 173].

В последнее время уделяется внимание нарушению микроциркуляторного русла при хроническом воспалении в СО желудка. Эндотелиальная дисфункция и повышение проницаемости сосудов приводят к гипоксии, тем самым усиливают патологический процесс [2, 9]. По имеющимся данным, изменения в микроциркуляторном русле появляются до клинической картины, поэтому раннее выявление помогает влиять на течение заболевания. Гистамин и другие вазоактивные медиаторы, высвобождающиеся при дегрануляции тучных клеток, непосредственно влияют на микроциркуляторное звено и приводят к застою сосудов, отеку собственной пластинки СО. Кроме того, под воздействием гидрофобных желчных кислот происходит активация фарнезодного X рецептора (обнаруживается в гладкомышечных клетках и эндотелии сосудов), который подавляет эндотелин-1, повышает эндотелиальную NO-синтазу и приводит к вазодилатации [2, 52]. Увеличение проницаемости клеточной стенки сосуда приводит к отеку с нарушением регенерации СО желудка [48, 177]. По данным литературы, бактерия *H. pylori* в особенности патогенный штамм CagA достоверно связан с эндотелиальной дисфункцией из-за повышенного уровня ICAM-1 (молекулы межклеточной адгезии 1-го типа) и VCAM-1 (молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа), а также ассоциирован с развитием и течением атеросклероза, за счет общих механизмов патогенеза [2, 9, 37, 56, 87].

Согласно новым данным ICAM-1 является наиболее изученной молекулой, участвующей в активации Т-клеток и развитии воспалительной реакции [2, 94]. A. Gergen и соавторы (2022) в экспериментах на мышах продемонстрировали неблагоприятное влияние дуоденального рефлюктата на молекулы клеточной адгезии, в большей степени ICAM-1, и в меньшей степени VCAM-1 в эпителиальных клетках пищевода [2, 9]. В результате данного исследования, нами предположена аналогичная активация молекул клеточной адгезии СО желудка с развитием эндотелиальной дисфункции и воспаления, что в дальнейшем поспособствует выделению новых маркеров для диагностики гастрита вследствие ДГР [2, 9, 84].

Данные относительно развития ДГР и билиарного гастрита на эндотелий крайне недостаточны. Однако наличие эндотелиальной дисфункции приводит к гипоксии тканей, нарушению моторной функции гастродуоденальной области и сфинктерного аппарата верхнего отдела пищеварительной системы и предрасполагает к развитию ДГР [2].

### **1.3.1. Роль *Helicobacter pylori* в особенностях течения гастрита, ассоциированного с дуоденогастральным рефлюксом**

На сегодняшний день известно, что *H. pylori* и ДГР являются этиологическими факторами в развитии хронического гастрита. Бактерия *H. pylori* является основной причиной развития воспаления, предраковых изменений и аденокарциномы желудка. Длительная персистенция приводит к повышению концентрации гастрина, которая ослабляет перистальтику пилорического отдела и создает условия для ретроградного заброса дуоденального содержимого в желудок [2, 9, 30, 134]. Однако роль *H. pylori* в течении билиарного гастрита неоднозначна. Одни исследования отмечают причинно-следственную связь ДГР и *H. pylori*, другие же напротив, считают ДГР и *H. pylori* независимыми факторами в отношении развития патологических состояний желудка [2, 9, 30, 100, 134, 151].

По данным зарубежных исследований обнаружена корреляционная связь между курением и распространенностью *H. pylori* у пациентов с ДГР, но отсутствовала взаимосвязь между образованием камней в желчном пузыре и инфицированием *H. pylori* [2, 9, 35, 171]. Проведение эрадикационной терапии не оказывало влияния на течение ДГР [78, 92]. Одновременное обсеменение *H. pylori* и наличие ДГР в значительной степени способствуют поражению СО желудка, а также развитию хронического антрального гастрита [2, 8, 9, 63, 78, 92, 178]. В исследовании М. Tatsugami совместно с соавторами (2012) было отмечено что, желчные кислоты индуцируют атрофию СО, кишечную метаплазию без выраженной и активной клеточной инфильтрации с последующим канцерогенезом при положительном *H. pylori* статусе [2, 9, 42]. По данным Х. Qu и соавторов (2022)

ДГР способствует усилению степени тяжести воспаления и поражению инфекцией *H. pylori* [155]. По результатам недавнего исследования А. Szóke (2021) частота инфицирования бактерией *H. pylori* у пациентов с билиарным гастритом составляла 34,8%, при этом предраковые состояния (атрофический гастрит и кишечная метаплазия) чаще встречались у пациентов при сочетанном поражении [2, 154, 171]. Однако М. Agin и соавторы (2019) в исследовании при изучении влияния одновременного воздействия ДГР и *H. pylori* на детской популяции, опровергли данную теорию. По их мнению, отсутствует определенная взаимосвязь между рефлюксом, инфицированием *H. pylori* и развитием предраковых поражений желудка [30, 171]. Из этого следует, что сочетание билиарного гастрита и инфекции *H. pylori* приводит к прогрессированию неопластических процессов в СО желудка, однако необходимо проведение дальнейших исследований [2, 9,11].

### **1.3.2. Роль иммуногистохимических маркеров в патогенезе билиарного гастрита**

#### **Иммуногистохимический маркер CD34**

Иммуногистохимический маркер CD34 - это трансмембранный гликопротеин, который является маркером гемопоэтических стволовых клеток. Традиционно экспрессируется миелоидными и лимфоидными клетками-предшественниками, волосяными фолликулами, мышечными и нервными волокнами, потовыми железами в различных органах и тканях. Также CD34 обладает антиапоптотическими и ангиогенными свойствами, характеризуется способностью к формированию и дифференцировке микроциркуляторного русла, и пролиферации эндотелиальных клеток [139, 153]. В норме данный маркер определяется в эндотелии, отвечает за развитие кровеносных сосудов и увеличивается в ответ на повреждение. Тем не менее повышенная экспрессия кластера дифференцировки CD34 отвечает за ангиогенез необходимый для восстановления кровообращения и стимуляции регенерации тканей [36, 163]. Практическое применение эндотелиального маркера CD34 позволяет

визуализировать сосудистое русло, определить выраженность опухолевого ангиогенеза и воспалительного процесса, а также прогнозировать эффективность лучевой терапии и химиотерапии [80, 114].

*H. pylori* инфекция стимулирует экспрессию эндотелиальных маркеров, что находит отражение в зарубежной литературе. В исследовании М. Уео и коллег (2006) у пациентов с *H. pylori* ассоциированным гастритом наблюдалась высокая плотность CD34, VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) в эндотелии кровеносных сосудов в отличие от пациентов с отрицательным *H. pylori* статусом. Полученные результаты свидетельствуют о том, что инфекция *H. pylori* потенциально влияет на прогрессирование воспалительного процесса и канцерогенеза в СО желудка [137].

#### Иммуногистохимический маркер VEGF

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является важным проангиогенным фактором роста эндотелиальных клеток сосудов. Помимо эндотелиальных клеток VEGF экспрессируется опухолевыми клетками, макрофагами, тромбоцитами, кератиноцитами и мезангиальными клетками почек. Экспрессия VEGF является физиологичным процессом и отвечает за формирование костей, кроветворение, развитие и регенерацию тканей [2, 145]. Фактор роста эндотелия сосудов играет не только важную роль в развитии и прогрессировании язвенных дефектов, ЗНО, в том числе желудка, глубины инвазии и метастазов, атеросклероза сосудов, но также используется в терапевтических целях для предотвращения прогрессирования различных опухолей [68, 83, 175]. Положительная экспрессия VEGF отмечается при *H. pylori* ассоциированном гастрите. G. Siregar совместно с соавторами (2017) обнаружили положительную корреляцию гена *CagA* *H. pylori* с уровнем VEGF, что указывает на повышенную васкуляризацию в СО желудка и усугубление воспалительного процесса [99, 167].

#### Иммуногистохимический маркер CDX2

Иммуногистохимический маркер CDX2 (ген гомеобоксного транскрипционного фактора 2 каудального типа) является специфическим кишечным транскрипционным фактором, участвующим в эмбриональном

развитии, дифференцировке кишечника и поддержании клеток кишечного типа [70, 166]. CDX2 экспрессируется в нормальных эпителиальных клетках тонкой и толстой кишки, в эндокринных клетках и клетках Панета. При иммуногистохимическом исследовании CDX2 проявляется окрашиванием ядер в кишечных эпителиальных клетках. Гомеобоксный белок CDX2 не экспрессируется в нормальной СО желудка и повышается при полной и неполной кишечной метаплазии, при этом неполная кишечная метаплазия, продуцирующая желудочные и кишечные муцины, характеризуется меньшей экспрессией по сравнению с полной метаплазией, продуцирующая только кишечные муцины, и нормальной СО толстой кишки [70]. Многие зарубежные исследования показали, что повышение маркера CDX2 ассоциировано с развитием аденокарциномы ЖКТ. Принимая во внимание роль CDX2 в стимуляции и ингибировании клеточной пролиферации, снижение экспрессии маркера, вероятно, способствует агрессивному течению опухоли и развитию метастазов в лимфатических узлах [70]. В исследовании Q. Liu и соавторов (2007) было отмечено снижение выраженности экспрессии при прогрессировании кишечной метаплазии до дисплазии и аденокарциномы желудка, являющееся прогностически неблагоприятным биомаркером рака желудка [60]. Обнаружено, что инфекция *H. pylori* в исследованиях *in vitro* и *in vivo* приводит к увеличению экспрессии CDX2 в СО желудка независимо от ранее существовавших уровней экспрессии [35, 108, 149].

В исследовании T. Yuan и соавторов (2019) отмечено, что желчные кислоты активируют продукцию кишечных маркеров, а именно CDX2, отвечающего за прогрессирование кишечной метаплазии [169]. Также, желчные кислоты увеличивают экспрессию miR-92a-1-5p, которая приводит к продукции маркера CDX2 и развитию предраковых изменений в желудке [129].

#### Иммуногистохимический маркер CD95

Иммуногистохимический маркер CD95 (Fas/APO-1) представляет трансмембранный белок, который является членом суперсемейства цитокинов фактора некроза опухоли [58]. CD95 экспрессируется в разных органах и тканях, однако большая часть представлена в тимусе, печени, сердце и почках. Лиганд

CD95L преимущественно экспрессируется в активированных Т-лимфоцитах и естественных клетках-киллерах. Основная локализация маркера Fas – это поверхность разных типов клеток, особенно базального слоя эпителиоцитов [180]. Данный иммуногистохимический маркер осуществляет регуляцию воспаления, обладает онкогенной активностью, про- и антиапоптотическими функциями в зависимости от клеточного микроокружения [67, 180, 181].

Незначительная активация маркера CD95 приводит к привлечению и активации каспаз, которые необратимо индуцируют апоптоз клеток при связывании со своим лигандом CD95L. Напротив выраженная экспрессия CD95 подавляет Т-клетки, тем самым блокирует индуцированные сигналы. Изменение регуляции проапоптотических функций способствует развитию ряда заболеваний, включая рак, аутоиммунные синдромы и иммунодефицитные состояния. Неапоптотические функции CD95 в разных типах клеток регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток [85, 144].

У пациентов с *H. pylori* ассоциированным гастритом была выявлена повышенная экспрессия маркера CD95 в биоптатах СО желудка. Данные результаты позволяют предположить, что *H. pylori* приводит к повреждению клеток, в результате апоптоза, опосредованного CD95 [112]. Также увеличение APO-1 наблюдалось при злокачественных лимфомах, при этом MALT – лимфома и фолликулярные лимфомы характеризовались повышенной иммуноэкспрессией [106]. Желчные кислоты, также повышают экспрессию маркера CD95, что, вероятно, связано с развитием опухолей в различных органах, таких как пищевод, желудок, печень, кишечник [53, 77].

#### Иммуногистохимический маркер Ki67

Иммуногистохимический маркер Ki67 – представляет собой ядерный белок, участвующий в клеточной пролиферации. Белок Ki67 присутствует во всех активных фазах клеточного цикла, однако отсутствует в покоящихся клетках. Экспрессия белка Ki67 ассоциирована с клеточной пролиферацией опухолевых клеток, поэтому является маркером агрессивности опухоли. Было продемонстрировано, что белок Ki67 является прогностическим признаком

злокачественных образований молочной железы, мягких тканей, легких, предстательной железы, шейки матки, толстой кишки и центральной нервной системы [107, 119].

Также иммуногистоэкспрессия Ki67 отражает скорость пролиферации опухоли и коррелирует с возникновением, прогрессированием, метастазированием и прогнозом различных новообразований [107, 119]. К. Tawfeeq и коллеги (2021) оценили экспрессию Ki67 у пациентов с H. pylori ассоциированным гастритом. В 92% случаев хроническая воспалительная клеточная инфильтрация и наличие атрофии являлись частыми признаками повышения маркера [2, 172]. G. Ко и соавторы (2017) в своем исследовании предположили, что экспрессия Ki67 может являться неблагоприятным признаком раннего рака желудка [82, 152].

#### **1.4. Особенности морфологической картины и дифференциальной диагностики билиарного гастрита**

Дифференциальная диагностика гастритов разнообразна. При проведении ФГДС отсутствуют патогномоничные эндоскопические признаки билиарного гастрита, поэтому для верификации диагноза необходимо проведение гистологического исследования [2].

##### **Билиарный гастрит**

В структуру химического гастрита входит воздействие дуоденального содержимого, лекарственных препаратов, чаще НПВП, алкоголя, химических веществ на СО желудка. Так как морфологическая картина химической гастропатии не имеет специфических признаков, как и клинические и эндоскопические изменения, особое внимание должно уделяться анамнезу заболевания [2]. К основным гистологическим признакам относят фовеолярную гиперплазию и отек собственной пластинки. Дополнительными морфологическими характеристиками являются вазодилатация, атрофия и кишечная метаплазия. Кроме того, наблюдается фиброз собственной пластинки, и

в отличие от *H. pylori* ассоциированного гастрита при билиарном гастрите отмечается воспаление слабой, реже умеренной степени [2, 40, 88, 141].

Наличие неспецифических морфологических признаков требует исключения других форм гастрита (атрофический и гиперпластический). Поскольку наиболее частая причина хронического гастрита - это инфицирование *H. pylori*, то диагностика инфекции обязательна на первичном этапе [2].

#### *H. pylori* - ассоциированный гастрит

Как правило инфекция *H. pylori* поражает преимущественно антральный отдел желудка, но при массивной колонизации и отсутствии лечения приводит к пангастриту. Вегетативные и кокковые формы *H. pylori* локализуются в фовеолярном слое СО желудка. Воспалительно-клеточный инфильтрат в собственной пластинке построен из лимфоцитов и плазматических клеток. Выраженная лимфоплазматическая инфильтрация зачастую приводит к формированию лимфоидных фолликулов, которые являются характерным признаком *H. pylori* инфекции. Нейтрофилы отвечают за активность воспаления и концентрируются не только в поверхностных слоях СО, но и внутриэпителиально [2, 18, 40]. Тучные клетки и их дегрануляция наблюдаются при *H. pylori* ассоциированном гастрите в особенности при активном течении, а количество их заметно увеличивается при прогрессировании воспалительного процесса в СО [2, 93, 101].

Наиболее цитотоксические штаммы *H. pylori* приводят к развитию атрофии и кишечной метаплазии, которые в наибольшей степени выражены в антральном отделе желудка. Вначале изменения затрагивают угол желудка, а с течением времени очаги атрофии и кишечной метаплазии распространяются на весь орган [2, 40].

#### Аутоиммунный гастрит

Аутоиммунный гастрит связан с развитием неопластических процессов: нейроэндокринных опухолей и аденокарциномы желудка. Эндоскопическая картина представлена атрофией СО, которая лишена складок, а также полиповидными выпячиваниями, в результате выбухания неизменной СО на фоне

атрофированной слизистой. Патоморфологические изменения при аутоиммунном поражении ограничены телом и дном желудка, но при одновременном поражении *H. pylori* в воспалительный процесс вовлекается антральный отдел. Характерны многоочаговая лимфо-плазматическая инфильтрация особенно в первой фазе воспаления, уменьшение толщины СО, а также метапластическая атрофия, которая представлена «псевдопилорической», панкреатической ацинарноклеточной метаплазиями. Кишечная метаплазия в теле и дне желудка наблюдается на поздних стадиях заболевания [2, 81]. Уменьшение количества париетальных клеток в теле и дне желудка приводит к гипо- и ахлоргидрии, а это, в свою очередь, вызывает гиперплазию энтерохромаффинных клеток. При отрицательном *H. pylori* статусе клеточная инфильтрация в антральном отделе отсутствует или может быть представлена реактивными изменениями в виде фовеолярной гиперплазии, а ее наличие в теле и дне желудка служит следствием гиперпродукции гастрина [2, 38, 39].

#### Гиперпластический гастрит

Гиперпластический гастрит так же, как и билиарный гастрит характеризуется выраженной диффузной фовеолярной гиперплазией, но патогномичным признаком, позволяющим отличить его от рефлюкс-гастрита служит эндоскопическое исследование, при котором наблюдается выраженное утолщение СО с формированием гигантских крупных складок, в первую очередь, поражающие тело и дно желудка, а антральный отдел, как правило, остается сохранным [2].

Гиперпластический или гипертрофический гастрит входит в отдельную группу поражений желудка и важным морфологическим элементом является гиперплазия, которая образована за счет фовеолярного эпителия или за счет гиперплазии собственных желез. Болезнь Менетрие – редкое заболевание, которое эндоскопически проявляется гигантскими складками СО желудка, а клиническая картина сопровождается состоянием ахлоргидрии/гипохлоргидрии и гипоальбуминемией. Развитие гипертрофического гастрита ассоциировано с цитомегаловирусной и *H. pylori* инфекциями. В патогенезе играет роль гиперпродукция TGF- $\alpha$  (трансформирующий фактор роста- $\alpha$ ), которая

способствует пролиферации эпителиальных клеток, гиперсекреции слизи и нарушению всасывания веществ [2, 96]. При гистологическом исследовании отмечается фовеолярная гиперплазия, которая выглядит в виде длинных спирально-закрученных гиперпластических фовеол [2, 104]. Собственная пластинка представлена хроническим лимфоплазмочитарным воспалением с примесью эозинофилов, отеком и гиперплазией мышечных волокон СО, а также атрофией париетальных клеток и кистозно - расширенными концевыми отделами желез. Дополнительно могут встречаться фовеолярные и псевдопилорические кисты [2, 97]. По гистологическим критериям болезнь Менетрие схожа с гиперпластическими полипами. Главным отличием является ограниченная фовеолярная гиперплазия и разобщение анатомических структур [2, 103].

Гипертрофический лимфоцитарный гастрит (менетриеподобный гастрит) - редкая форма, которая представлена гигантскими складками в теле и дне желудка. При исследовании биоптата отмечается фовеолярная гиперплазия, имеющая вид зубчатых фовеол, и выраженная интраэпителиальная лимфоплазмочитарная инфильтрация. Собственная пластинка представлена умеренным или слабовыраженным лимфоплазмочитарным инфильтратом [103]. Следующим поражением желудка, который включает фовеолярную гиперплазию является гипертрофическая гиперсекреторная гастропатия. Клиническая и эндоскопическая картины аналогичны болезни Менетрие, но поражение захватывает весь орган. В биопсийных материалах ключевым признаком является наличие гипертрофии собственных желез и париетальных клеток [2, 121].

Клиническая картина синдрома Золлингера-Эллисона характеризуется развитием множественных рецидивируемых язвенных дефектов гастро-дуоденальной области, трудно поддающиеся антисекреторной терапии. Макроскопически напоминает утолщенные складки в теле и дне, что повторяет изменения при болезни Менетрие. Морфологические изменения представлены диффузной фовеолярной гиперплазией, а также гиперплазией и гипертрофией париетальных клеток, которые распространяются на поверхностный слой СО, что является важным отличительным признаком от болезни Менетрие. Антральные

железы - интактны, отмечается увеличение энтерохромаффинных клеток, что отличает от гипертрофической гиперсекреторной гастропатии [103]. Ввиду того, что различные патологии имеют схожие микро- и макроскопические характеристики, клиническая и эндоскопическая картины, анамнез заболевания имеют решающее значение для установления диагноза [2].

### **1.5. Современные подходы к диагностике билиарного гастрита**

Исследования, посвященные вопросу диагностики ДГР, подтверждают важность комплексного подхода [2]. Требуется сопоставление клинической картины, морфологического и иммуногистохимического исследований биоптатов СО желудка, а также проведение дополнительных инструментальных исследований [2].

Одним из широко распространенных методов является выполнение ФГДС, при котором только у 10% больных обнаруживается ДГР с наличием неспецифических признаков воспаления СО желудка, позволяющих косвенно заподозрить наличие рефлюкса [27, 2, 9, 10]. При проведении ФГДС, как правило, наблюдается гиперемия СО, эрозивно-язвенные повреждения, атрофия и кишечная метаплазия, которая имеет вид небольших серо-белых приподнятых бляшек, окруженных участками бледной СО [131]. Наличие желчи в просвете желудка - «желчного озера», окрашивание в желтоватый оттенок стенок желудка повышает вероятность билиарного гастрита [2, 9, 65, 79, 143, 162, 174].

В исследовании С. Михайлусова и соавторов (2010) обнаружение изменений СО антрального отдела желудка в виде гиперемии, эрозий, полипов желудка, гиперплазии и метаплазии СО желудка и пищевода коррелировали с тяжестью ДГР [2, 10].

По цвету и состоянию «слизистого озера» при выполнении ФГДС возможно определить степень желчного рефлюкса:

1. отсутствие желчного рефлюкса, прозрачное или не слизистое озеро;
2. степень I, светло-желтое слизистое озеро;

3. степень II, желтовато-зеленое слизистое озерцо;
4. степень III, темно-желтое, мутное и вязкое слизистое озерцо с желчными пятнами [2, 9, 102].

К сожалению, вышеперечисленные признаки не являются специфическими для данной патологии, поскольку могут встречаться и при других нозологиях. Следовательно, эндоскопическое исследование не должно представлять собой единственный метод диагностики для установления диагноза. Необходимо помнить, что, при выполнении ФГДС повышается риск возникновения ДГР. При этом отсутствие клинических симптомов указывает на наличие физиологического рефлюкса [170]. Неоспоримым преимуществом является морфологическое исследование биоптатов, при котором можно обнаружить признаки билиарного гастрита [2, 9].

В биоптатах СО желудка, в подавляющем большинстве случаев, наблюдается фовеолярная гиперплазия, вазодилатация, особенно в межфовеолярных пространствах, застой в сосудах, отек и гиперемия собственной пластинки, гиперплазия гладких мышечных волокон и наличие их в собственной пластинке, липидные островки, увеличение количества митозов [41, 49, 95]. Наблюдается атрофия, очаговая кишечная метаплазия и псевдопилорическая метаплазия главных желез, потеря клеток главных и париетальных желез, а также активное и хроническое воспаление слабой степени выраженности [9, 41, 45, 49, 61, 63, 91, 95, 102, 161]. Инфильтрация сопровождается появлением нейтрофилов, реже лимфоцитов и плазматических клеток [95]. Кроме того, у некоторых пациентов наблюдаются полиповидные образования [95]. Фовеолярная гиперплазия, которая представляет собой повышенную извитость, удлинение ямок желудка («вид штопора») и отек собственной пластинки являются характерными гистологическими изменениями для диагностики билиарного гастрита [52, 95]. Ниже представлен алгоритм диагностики химического гастрита (рисунок 1) [9, 95].

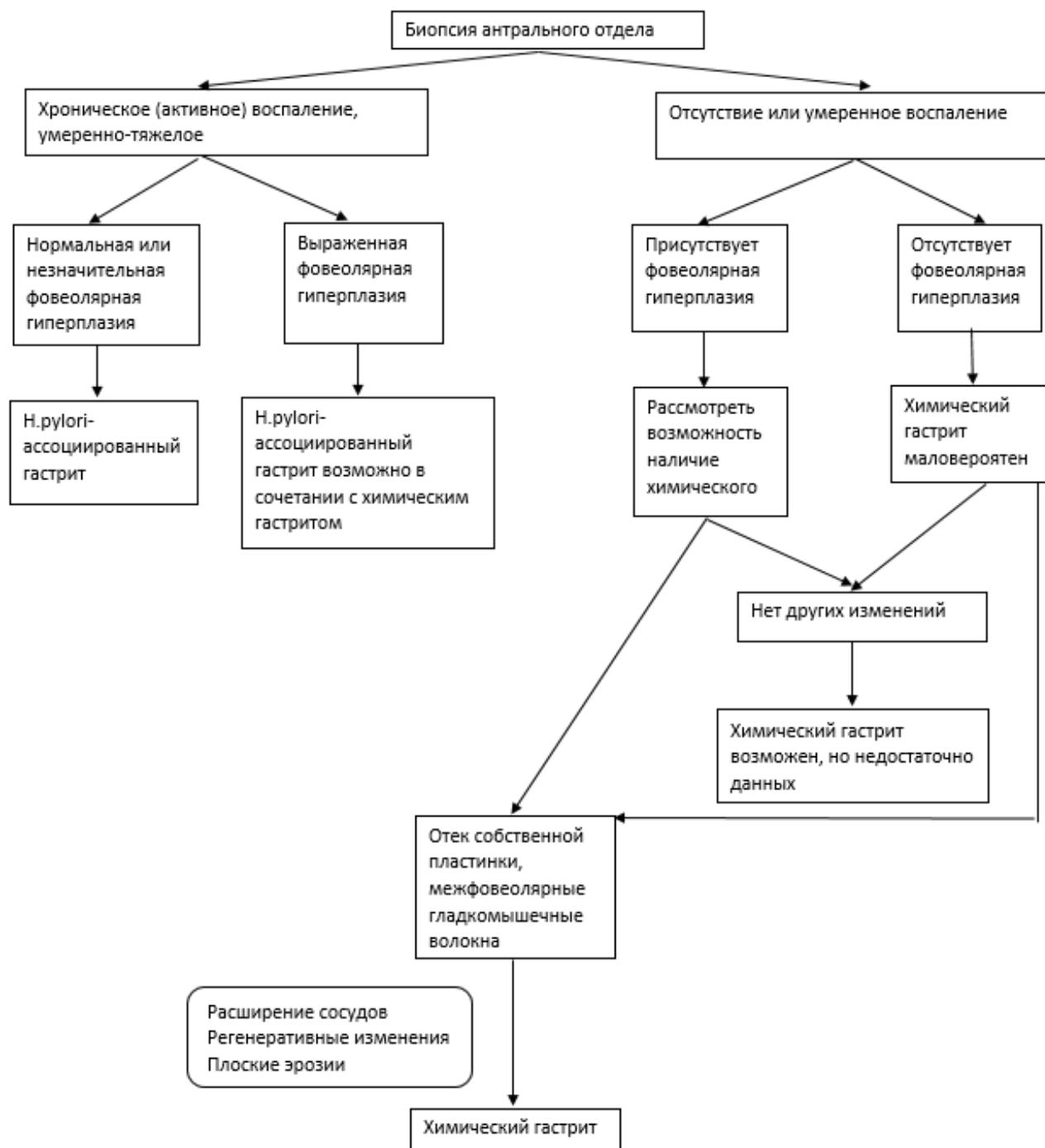


Рисунок 1 - Алгоритм диагностики химического гастрита [9, 95]

Помимо морфологического исследования в нашем арсенале имеются расчетные индексы. Одним из которых является – «Индекс билиарного рефлюкса» (BRI - «bile reflux index») [9].

$$\text{BRI} = (7 \cdot E) + (3 \cdot \text{IM}) + (4 \cdot \text{CL}) - (6 \cdot \text{HP}), \text{ где}$$

E – отек в собственной пластинке СО желудка,

IM – кишечная метаплазия,

CL – хроническое воспаление,

HP – обсемененность в желудке.

Согласно G. Sobala и коллегам, BRI выше 14 указывает на ДГР (определяемый как уровень желчных кислот  $> 1$  ммоль/л) с 70% чувствительностью и 85% специфичностью [9, 45, 46, 51].

Кроме того, существует оценка рефлюкс - гастрита (RGS - «reflux gastritis score»).

$(FH+VC+Oed) - (AI+CI) + 6$ , где:

FH – фовеолярная гиперплазия;

VC – вазодилатация и застойные явления собственной пластинки;

Oed – отек в собственной пластинке;

AI – недостаток активных воспалительных клеток;

CI – недостаток хронических воспалительных клеток.

Каждому из следующих гистологических признаков в соответствии с тяжестью присваиваются баллы от 1 (нормальная или отсутствие изменений) до 3 (тяжелая). Клетки острого и хронического воспаления оцениваются отдельно и получают баллы, отражающие их недостаточность, то есть от 0 баллов (значительное увеличение) до 3 (отсутствие или нормальное, или уменьшенное количество клеток хронического воспаления). Таким образом, максимальное количество баллов – 15. Сумма баллов  $> 10$  указывает на наличие химического гастрита [9, 46, 184].

Данные особенности встречаются также при хроническом применении НПВП и других химических веществ (алкоголь, токсины), поэтому крайне важно собирать подробный анамнез для исключения конкурирующих заболеваний [65].

Другим методом диагностики ДГР и определение билиарного гастрита является проведение 24-часового мониторинга pH желудка [9, 68, 116]. ДГР считается значительным, если эпизоды рефлюкса превышают 10% времени мониторинга, а также любое повышение pH тела желудка выше 5, не связанное с приемом пищи, указывающее на щелочной сдвиг в просвете желудка [3, 9, 150].

К сожалению, данный метод имеет свои недостатки, так как не позволяет определить частоту, концентрацию и количество рефлюкса, кроме того затруднен в условиях гипохлоргидрии [36, 90]. Вероятность обнаружения патологического ДГР составляет 80% с помощью мониторинга pH желудка у пациентов с наличием слизистого «желчного озера», которое сопровождается гиперемией и эрозиями антрального отдела желудка [9, 28].

Волоконно-оптическая спектрофотометрия (Bilitec 2000) - достоверный метод в обнаружении ДГР независимо от pH. Основан на принципе измерения концентрации билирубина в желчи путем поглощения световой волны билирубином [9, 185]. 470 нм – это наиболее подходящая длина волны, для регистрации билирубина в желудке при pH от 3,5 до 7,5 [9, 34, 185]. Значение, отвечающее за патологический ДГР, по мнению J. Byrne, определяется при поглощении световой волны билирубина более 0.14 [76, 150]. Тем не менее, данное исследование имеет погрешности в определении концентрации билирубина в кислой среде (pH < 3,5), снижая достоверность результата на 30 % [9, 185]. При выполнении двух методик одновременно (24-часовое мониторирование pH и волоконно-оптическая спектрофотометрия (Bilitec 2000)) обнаружение ДГР значительно увеличивается. К сожалению, волоконно-оптическая спектрофотометрия (Bilitec 2000) на данный момент не обрела широкого распространения на территории РФ. Выполнение данного исследования в Санкт-Петербурге недоступно [9, 185].

Еще одним подтверждающим методом с помощью, которого косвенно можно оценить наличие ДГР является сцинтиграфия желчевыводящих путей [9, 170]. В исследовании С. Maskie и коллег (1982) наличие ДГР было установлено у пациентов с ГЭРБ, язвенной болезнью, ЖКБ, перенесших ХЭ [9, 64, 125].

Антродуоденальная манометрия билиарной системы является дополнительным методом в диагностике ДГР, позволяющим выявить нарушение моторной функции [9, 33, 75, 142]. Доказано изменение антродуоденальной моторики у пациентов с жалобами со стороны верхнего отдела ЖКТ и наличием

ДГР после перенесенной ХЭ [9, 32]. Однако в настоящее время исследование недоступно в использовании.

### **1.6. Современные подходы к терапии билиарного рефлюкса**

Современная концепция лечения ДГР, билиарного гастрита включает медикаментозную терапию и хирургическое вмешательство. В лечении применяются различные группы препаратов, такие как гепатопротекторы (УДХК), ИПП, сорбенты, прокинетики. Основной задачей терапии является уменьшение выраженности не только клинических симптомов, но и уменьшение развития атрофии и кишечной метаплазии в СО желудка [5, 115]. Основным препаратом с доказанной эффективностью в отношении цитопротективного действия на СО желудка и уменьшения агрессивности компонентов желчи являются препараты УДХК [5, 8]. Интересна серия клинических наблюдений, которая описывает положительное влияние УДХК на клиническую картину в виде уменьшения интенсивности боли и исчезновения тошноты и рвоты. Кроме того, наблюдался регресс эндоскопических признаков ДГР при использовании УДХК [5, 115, 183]. Однако изменений в гистологической картине, влияние на обсемененность *H. pylori* обнаружено не было [9, 115, 182, 183]. В исследовании S. Kalender и соавторов (2018) у 25 пациентов с перенесенной ХЭ по поводу ЖКБ назначение УДХК в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 1 месяца благоприятно влияло как на клинические симптомы (боль в эпигастриальной области, тошнота, рвота, вздутие), так и на эндоскопические проявления [115]. Использование УДХК оправдано при раке желудка, поскольку применение его уменьшает клеточную инвазию [5, 179]. Также Y. Wu совместно с коллегами (2018) установили, что применение УДХК уменьшает продукцию простагландинов 2, приводит к ингибированию клеточной пролиферации и индуцирует апоптоз, тем самым, вызывает снижение клеточной инвазии в желудке [5, 9, 179].

Другими препаратами, которые показали свою эффективность являются ИПП (рабепразол) и гастропротекторы (сукральфат). ИПП используются в лечении

гастрита вследствие билиарного рефлюкса, тем не менее механизм действия не ясен. При низком рН желудка конъюгированные желчные кислоты вызывают повреждение СО, однако большинство - выпадают в осадок, а при высоком рН более канцерогенное действие на СО желудка оказывают неконъюгированные желчные кислоты [9, 162].

Сукральфат - цитопротектор, представляющий собой сложный полимер сахарозы. Механизм действия связан с образованием защитного слоя над изъязвленными участками, а также улучшением кровоснабжения СО желудка [54]. По данным S. Nezam (2012) добавление УДХК к сукральфату не оказало выраженного положительного влияния на лечение билиарного гастрита [135]. L. Santarelli совместно с коллегами (2003) изучали эффективность рабепразола и сукральфата у пациентов с ДГР после ХЭ. По результатам наблюдения, через 3 месяца было отмечено значительное уменьшение диспепсического синдрома: при приеме сукральфата и рабепразола отмечалось уменьшение боли в эпигастральной области на 45% и 30%, уменьшение изжоги на 44% и 35% соответственно; снижение выраженности гиперемии, отека при эндоскопическом обследовании [54, 126, 147]. Применение рабепразола в сочетании с антацидом привело к снижению клинических проявлений и активности клеточной инфильтрации у пациентов с билиарным гастритом и перенесенной ХЭ [151, 156]. Кроме того, не было получено эффекта от применения холестирамина в дозе 4 г в течение 3 недель [9, 157, 77]. Исследований об использовании прокинетиков в лечении билиарного гастрита недостаточно. В работе A. Szarszewski и соавторов (1999) был отмечен положительный эффект от применения цизаприда, который подтверждался снижением индекса билиарного рефлюкса при гистологическом исследовании [9, 170]. Ребамипид, обладающий цитопротективным действием, рекомендован к применению у пациентов с язвенной болезнью, эрозивным гастритом и НПВП, гастро- и энтеропатиями. Данные литературы свидетельствуют о доказанном эффекте в отношении ГЭРБ, функциональной диспепсии, а также в лечении язвенного колита [1, 9]. Однако влияние ребамипида на ДГР и билиарный гастрит изучено не было [9].

Таким образом, терапией первой линии после устранения причинных факторов, вероятнее всего, являются препараты УДХК. Хирургическое вмешательство направлено на отведение желчи от желудка. Как правило, это пациенты с рефлюкс-гастритом, возникшим в результате оперативного вмешательства на гастродуоденальную область и отсутствием терапевтического эффекта от комбинированной терапии [126].

### **1.7. Заключение по итогам анализа литературы**

Таким образом, ЖКБ характеризуется высокой распространенностью во всем мире, а также повышенным количеством проведения ХЭ. Нарушение моторно-эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны приводит к развитию патологических состояний желудка и двенадцатиперстной кишки. Наиболее распространенным последствием ХЭ является ДГР. Отсутствие специфической клинической картины затрудняет диагностику рефлюкса. Последствия билиарного рефлюкс-гастрита заключаются в развитии атрофии, кишечной метаплазии и рака желудка, что неблагоприятно сказывается на экономике страны и населения в целом, снижая качество жизни пациентов. При этом рак желудка занимает ведущее место среди всех ЗНО ЖКТ, обуславливая значимое социально-экономическое бремя, включая расходы на госпитализацию, диагностику, лечение. Билиарный гастрит вызывает множество вопросов, в особенности сочетанное влияние *H. pylori* и патологического ДГР на СО желудка.

Изменения в СО желудка при билиарном гастрите указывают на необходимость дальнейшего изучения патогенеза и поиска лечебно-профилактических мер для данной группы пациентов. Именно поэтому необходимо проводить проспективное наблюдение за пациентами для выявления факторов риска, формирования алгоритма диагностики и оптимальной тактики ведения.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика пациентов и объем проведенного обследования

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 2022г. по 2024 г. Проведение научно-исследовательской работы одобрено решением Локального Этического комитета при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете, протокол № 3 от 15.12.2022.

Пациенты отбирались из числа стационарных больных, госпитализированных с целью проведения плановой лапароскопической холецистэктомии в Центр лапароскопической хирургии, функционирующий на базе хирургического отделения №3 многопрофильного стационара СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы».

Критерии включения:

1. Возраст от 18 до 65 лет;
2. Наличие подписанного информированного согласия на участие в данном исследовании;
3. Наличие желчнокаменной болезни и показаний к плановой лапароскопической холецистэктомии.

Критерии исключения:

1. Наличие злокачественных новообразований любой этиологии;
2. Наличие заболеваний поджелудочной железы;
3. Наличие в анамнезе хирургического вмешательства, включая гастрэктомию, резекцию желудка, проксимального отдела тонкой кишки, ваготомию, пилоропластику, выполнение оперативного вмешательства на поджелудочной железе;

4. Наличие аутоиммунных заболеваний с поражением желудочно-кишечного тракта;

5. Прием НПВП, глюкокортикостероидов, антибактериальных препаратов, ингибиторов протонной помпы, гастропротекторов;

6. Наличие ишемической болезни сердца;

7. Наличие хронической сердечной недостаточности;

8. Острые заболевания инфекционной, неинфекционной природы;

9. Вирусные гепатиты в анамнезе;

10. Выраженные интеллектуально-мнестические нарушения;

11. Наличие любых заболеваний, затрудняющих оценку и обследование пациента;

12. Наличие зависимости (алкоголь, фармакологические препараты, наркотические средства);

13. Психические заболевания.

Объем обследования включал клинические методы, лабораторное, инструментальное, морфологическое и иммуногистохимическое обследования. Клиническое обследование пациентов и анкетирование по авторскому опроснику включало в себя заполнение контактной информации пациента, выяснение жалоб, тщательный сбор анамнеза заболевания и жизни, характер питания и пищевые предпочтения, особенности образа жизни до возникновения заболевания, социальный статус пациентов, наследственная отягощенность по заболеваниям эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение), сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта. Психоэмоциональное состояние и качество жизни пациентов включало индивидуальную беседу и анкетирование с помощью следующих опросников: госпитальная шкала тревоги и депрессии (опросник HADS-Hospital Anxiety and Depression Scale), шкалы для оценки качества жизни SF-36 (The Short Form), опросника качества жизни для определения выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Физикальное обследование пациентов включало в себя последовательное объективное обследование по органам и

системам, а также выполнение антропометрии и подсчета индекса массы тела. Лабораторное обследование включало в себя выполнение клинического (определение уровня гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ) и биохимического (определение глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, амилазы, общего билирубина, прямого билирубина, креатинина и мочевины) анализов крови. Инструментальное обследование включало в себя выполнение УЗИ ОБП с преимущественной оценкой гепатобилиарной зоны, рН-импедансометрии желудка (импедансоацидомонитор «Гастроскан-ИАМ»), ФГДС с забором биоптатов из 4 точек (1-кардиальный отдел; 2-дно желудка; 3-пилорический отдел; 4-двенадцатиперстная кишка). Диагностика *H. pylori* выполнялась с помощью быстрого уреазного теста, выполненного из антрального отдела и тела желудка (тест система для инвазивной экспресс-диагностики *H. pylori* по уреазной активности), морфологического исследования и определения антигена *H. pylori* в кале; Морфологическое исследование биоптатов включало окрашивание гематоксилином и эозином, альтиановым синим, ШИК-реакцией, по Ван - Гизону и Романовскому - Гимзе. Иммуногистохимическое исследование включало определение эндотелиальных маркеров (CD34, эндотелиальный сосудистый фактор роста - VEGF), маркеров апоптоза (CD95) и пролиферации (Ki67, CDX2), *H. pylori*.

Обследование больных проводилось перед выполнением плановой лапароскопической холецистэктомии, через 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства в аналогичном объеме.

## 2.2. Дизайн исследования

Дизайн аналитического исследования состоит из одной части, проспективного исследования.

Проспективная часть исследования была направлена, главным образом, на оценку изменений СО гастродуоденальной области после ХЭ. Для данной части работы на начальном этапе было опрошено 146 пациентов, проходивших

обследование перед выполнением плановой лапароскопической ХЭ, из которых 46 человек не были включены в исследование: 23 пациента отказались участвовать в проспективном исследовании, сославшись на занятость по работе, отсутствие времени для прохождения повторных лабораторных и инструментальных обследований; 5 респондентов не были включены в исследование по причине ишемической болезни сердца (критерий исключения 6); 2 респондентов не были включены по причине хронической сердечной недостаточности (критерий исключения 7); 4 опрошенных принимали НПВП (критерий исключения 5); 9 опрошенных принимали ИПП (критерий исключения 5); у 3 обследованных был диагностирован вирусный гепатит (критерий исключения 9).

Таким образом, 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* было показано и рекомендовано проведение эрадикационной терапии.

Несмотря на проводимые беседы часть пациентов категорически отказалась от проведения эрадикационной терапии, ввиду назначения двух антибактериальных препаратов, длительности применения, развития возможных побочных эффектов и высокого дорогостоящего лечения (рисунок 2). 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 через 6 и 12 месяцев после проведения лапароскопической ХЭ. Через 6 месяцев все пациенты в зависимости от инфицирования *H. pylori* и развития билиарного гастрита были распределены на три 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 клинико – эндоскопическими, морфологическими проявлениями и наличием сочетанного повреждения СО патологическим ДГР и текущей *H. pylori* инфекцией

- Группа III – 30 пациентов с клинико - эндоскопическими и морфологическими проявлениями и наличием билиарного гастрита, неассоциированного с *H. pylori* инфекцией.

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

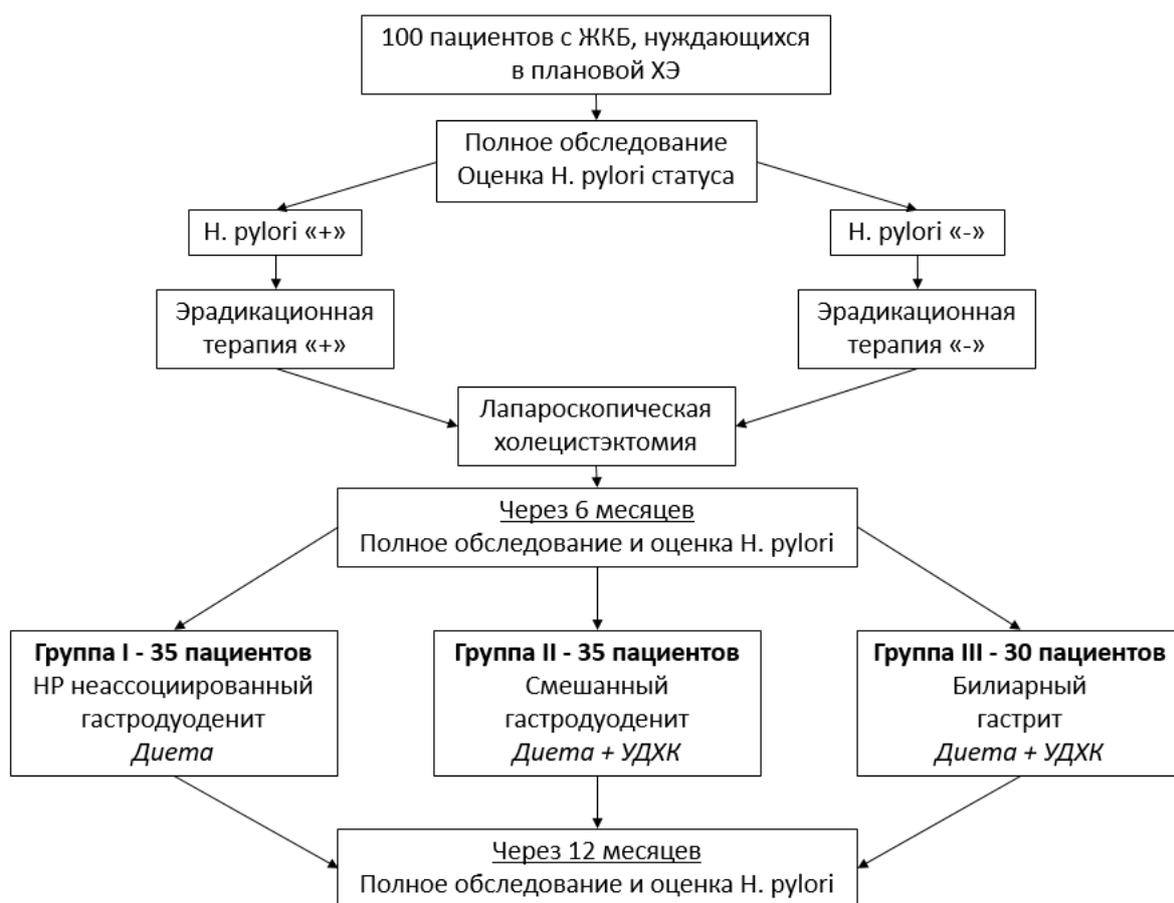


Рисунок 2 – Распределение пациентов по группам в проспективном исследовании

## 2.3. Методы исследования

### 2.3.1. Клинические методы исследования

Клиническое обследование пациентов включало выяснение жалоб, сбор анамнеза заболевания и жизни, анкетирование при помощи специально разработанного оригинального опросника, который позволяет детализировать факторы риска, пищевые предпочтения, особенности образа жизни, наследственную отягощенность, а также характер течения и выраженности ЖКБ. Тип стула определялся пациентом по Бристольской шкале (рисунок 3). Физикальное обследование пациентов помимо традиционного объективного осмотра по органам и системам включало выполнение антропометрии, измерение окружности живота. Антропометрия включала определение роста и массы тела с использованием: весов электронных медицинских ВЭМ-150-«Масса-К» и ростомера медицинского РМ-1-«Диакос».

	Тип 1 Отдельные твердые комки, как орехи
	Тип 2 В форме колбаски, комковатый
	Тип 3 В форме колбаски, с ребристой поверхностью
	Тип 4 В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий
	Тип 5 Мягкие маленькие шарики с ровными краями
	Тип 6 Рыхлые частицы с неровными краями, кашцеобразный стул
	Тип 7 Водянистый, без твердых частиц

Рисунок 3 – Бристольская шкала формы кала

### 2.3.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования

Лабораторное исследование было выполнено в клинко-диагностической лаборатории СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы

Елизаветы» на приборе «Спектрум» («Abbot», США) и аппарате «Technicon» по стандартным методикам.

Лабораторное исследование включало определение следующих показателей:

- клинического анализа крови;
- биохимического анализа крови: АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, амилазы, глюкозы;
- липидограммы: общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, коэффициента атерогенности.

Оценка показателей биохимического анализа крови и липидограммы проводилась путем сравнения с референсными значениями лаборатории (таблица 1).

Таблица 1 – Референсные значения биохимических показателей крови и липидограммы

Показатель	Референсные значения
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	8.0-31.0
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	4.0-31.0
Общий билирубин, мкмоль/л	3.00-20.00
Прямой билирубин, мкмоль/л	0.80-5.10
Гамма-глутамилтранспептидаза, Ед/л	3.00-32.00
Щелочная фосфатаза, Ед/л	35-104
Амилаза, Ед/л	20-100
Глюкоза, ммоль/л	4.00-6.10
Общий холестерин, ммоль/л	3.60-5.20
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	<4.00
Триглицериды, ммоль/л	0.45-1.71
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	0.10- 1.00
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1.17-1.55
Коэффициент атерогенности	0.00-3.50

Оценка показателей липидограммы осуществлялась путем сравнения с референсными значениями, представленными в таблице 2.

Таблица 2 – Нормативные показатели копрограммы человека

Показатель	Величина показателя, баллы
Мышечные волокна:	
Неизмененные	0,5
Измененные	1,0
растительная клетчатка:	
Неперевариваемая	2,0
Перевариваемая	2,0
Крахмал:	
Внеклеточный	0
Внутриклеточный	0
Жир:	
Нейтральный жир	0
Кристаллы жирных кислот	0
Мыла	1,0
Йодофильная флора	0

Для выполнения УЗИ ОБП пациентам использовался аппарат General Electric Logic S7. При его выполнении проводилась оценка формы, размеров, структуры гепатопанкреатобилиарной системы.

Для выполнения ФГДС пациентам использовался аппарат Pentax EG -2990К. Исследование позволило детально визуализировать изменения СО желудка (наличие атрофических изменений – бледность СО, сглаженность складок, просвечивание сосудов и кишечной метаплазии), обнаружить воспалительную (гиперемия, отечность, эрозии, язвенные дефекты, кровоизлияния) и опухолевую патологию, провести биопсию пораженной ткани и оценить динамику лечения (рисунок 4, 5, 6).

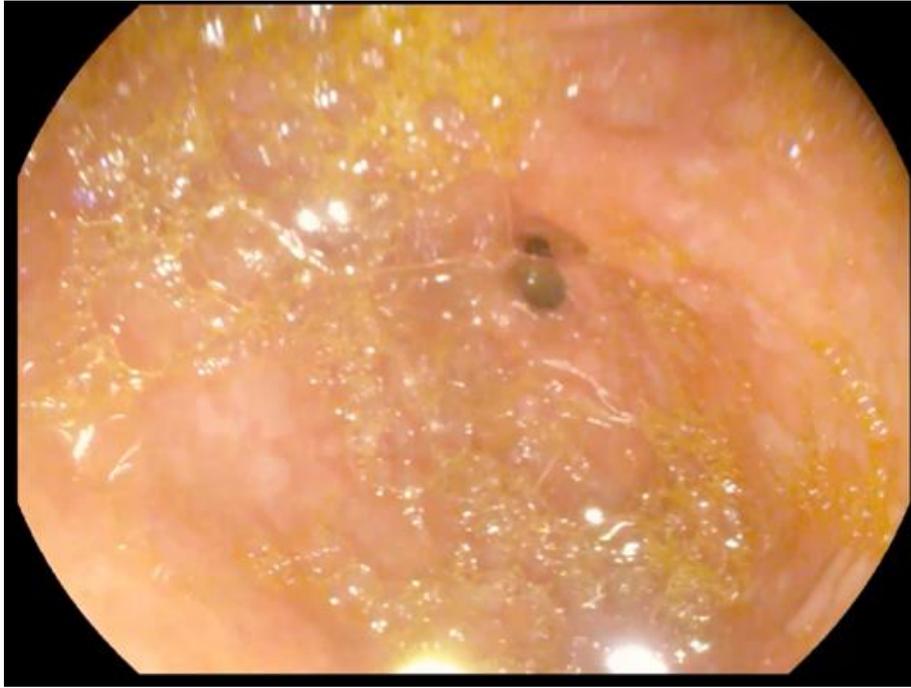


Рисунок 4 - Желчь и кишечная метаплазия (стрелочка) в антральном отделе желудка

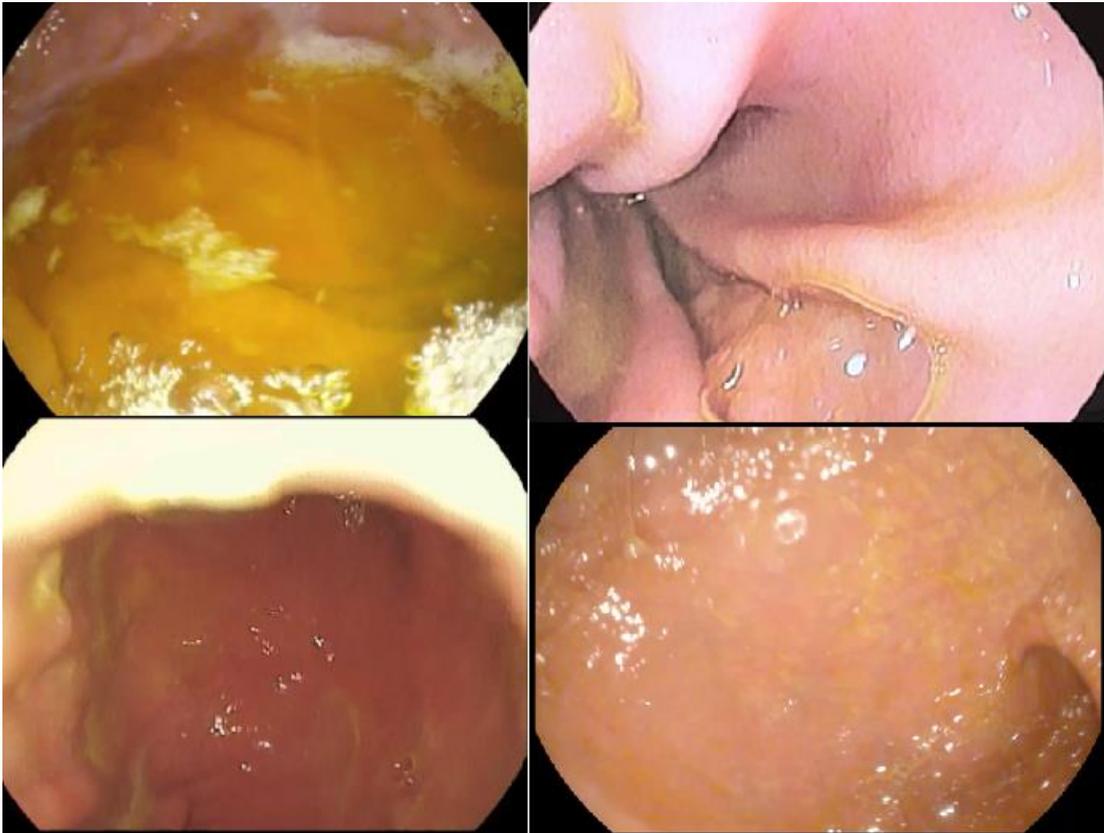


Рисунок 5 - «Желчное озеро» и островки желчи в просвете желудка



Рисунок 6 – Атрофия в антральном отделе желудка

Для выполнения рН-импедансометрии желудка использовался аппарат импедансоацидомонитор «Гастроскан-ИАМ». Данный метод позволял оценить изменение рН-желудка в зависимости от заброса дуоденального содержимого в желудок. Измерение проводилось с помощью катетера диаметром около 2 мм, который вводился интраназально и автономного регистрирующего блока. Установка катетера проводилась утром натощак, при необходимости под местной анестезией. Во время суточной рН-импедансометрии пациенту рекомендовано соблюдать обычный образ жизни, включая питание, вести дневник, в котором указывалось время приема пищи, возникающие симптомы и периоды пребывания в горизонтальном положении вне зависимости от режима сна. Спустя 24 часа производилось извлечение катетера и перенос информации в базу данных для дальнейшего анализа.

### **2.3.3. Исследование биопсийного материала слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки**

При проведении ФГДС проводился забор биопсийного материала из 4 зон (1-кардиальный отдел; 2 - дно желудка; 3 - пилорический отдел; 4 - двенадцатиперстная кишка).

Биоптаты СО желудка и двенадцатиперстной кишки после забора материала фиксировались в 10%-ном растворе забуференного формалина в течение 24 часов. Далее осуществлялась фиксация ткани, обработка и заливка в парафин для изготовления срезов толщиной 5 мкм, которые монтировались на специальные высокоадгезивные стекла и высушивались в течение 18 часов, при температуре 37 °С [24]. После этого срезы окрашивались гематоксилином и эозином, альциановым синим, ШИК-реакцией, по Ван-Гизону и Романовскому - Гимзе. Анализ гистологических препаратов осуществляли с помощью микроскопа. Для определения *H. pylori* и тучных клеток использовали окраску по Романовскому – Гимза, которая выявляла кокко-бацилярную форму в виде немногочисленных колоний и слегка извитых палочек синего цвета, находящихся в просвете желез желудка и двенадцатиперстной кишки (рисунок 7, 8).

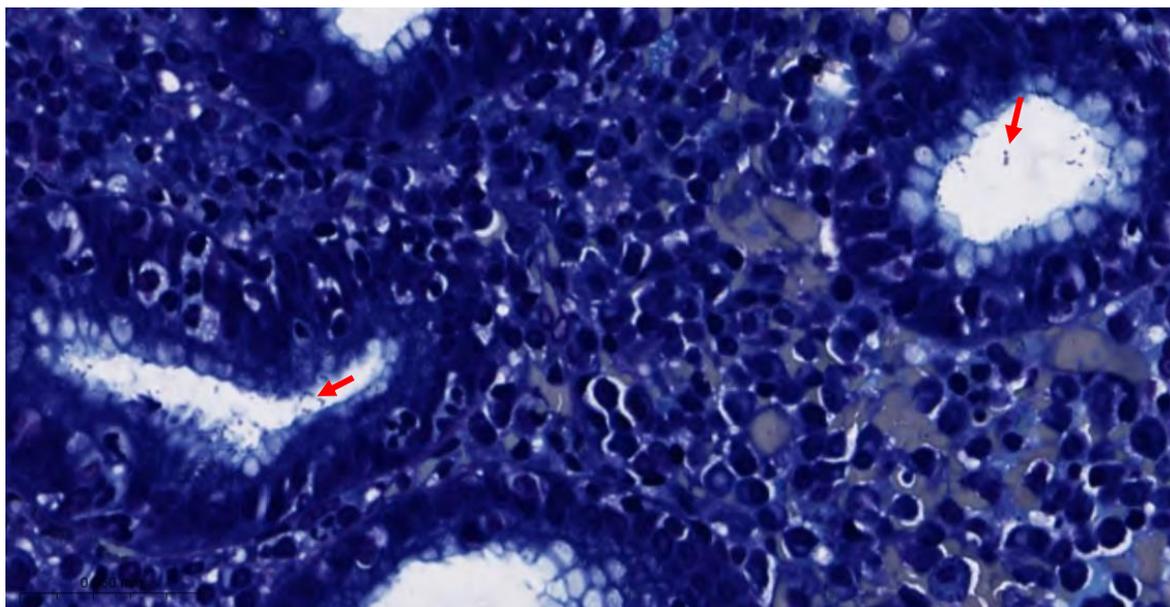


Рисунок 7 – Окраска по Романовскому-Гимзе 23.9х, кокковые и бациллярные формы *H. pylori* в пилорическом отделе желудка (++) (стрелочка)

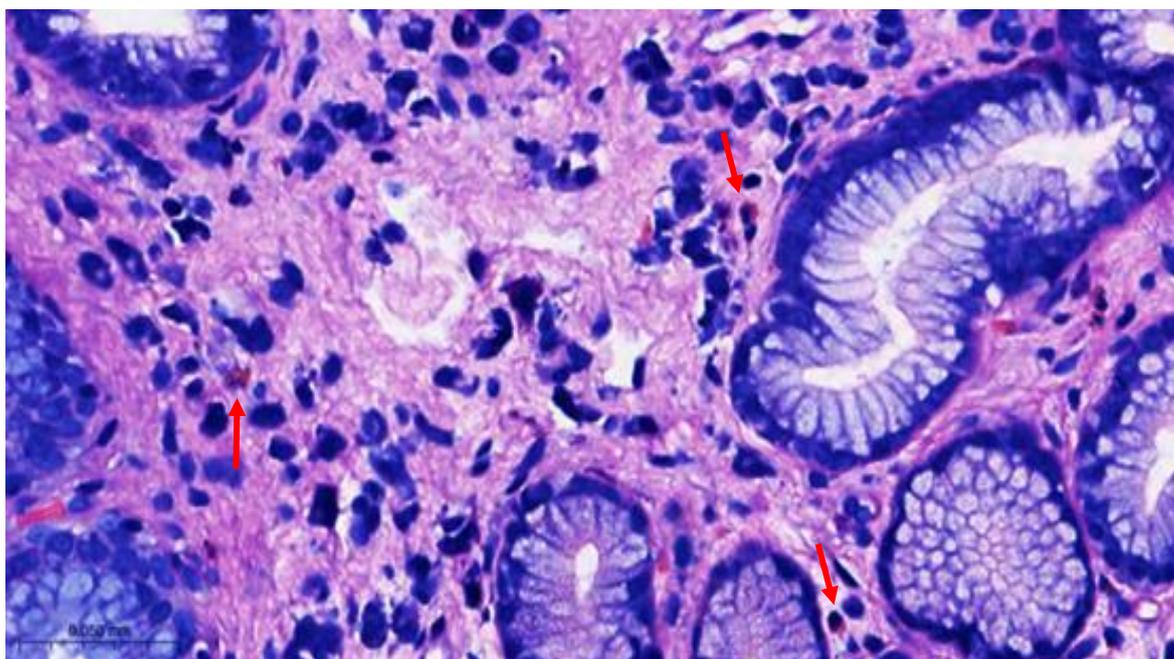


Рисунок 8 – Окраска по Романовскому-Гимзе 52.0х, Хронический слабоактивный *H. pylori* ассоциированный гастрит (+++) с выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией с примесью тучных клеток и их дегрануляцией (стрелочка)

Для определения фиброза соединительной ткани использовали окраску по Ван-Гизону, которая выявляла наличие коллагеновых волокон ярко-красного цвета (рисунок 9).

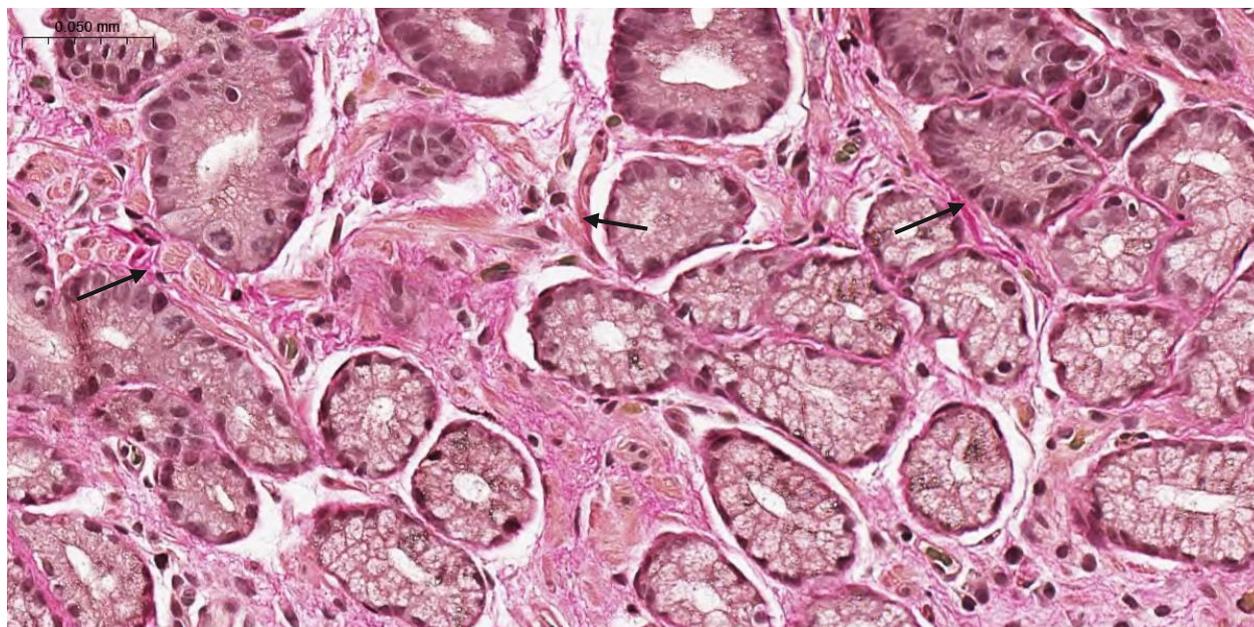


Рисунок 9 – Окраска по Ван-Гизону 40.0х, Хронический слабоактивный *H. pylori* ассоциированный гастрит (++) с выраженным фиброзом в собственной пластинке (стрелочка)

Для выявления отека собственной пластинки и кишечной метаплазии использовали окраску альциановый синий, которая выявляла окрашивание кислых мукополисахаридов бирюзово-голубого цвета (рисунок 10).

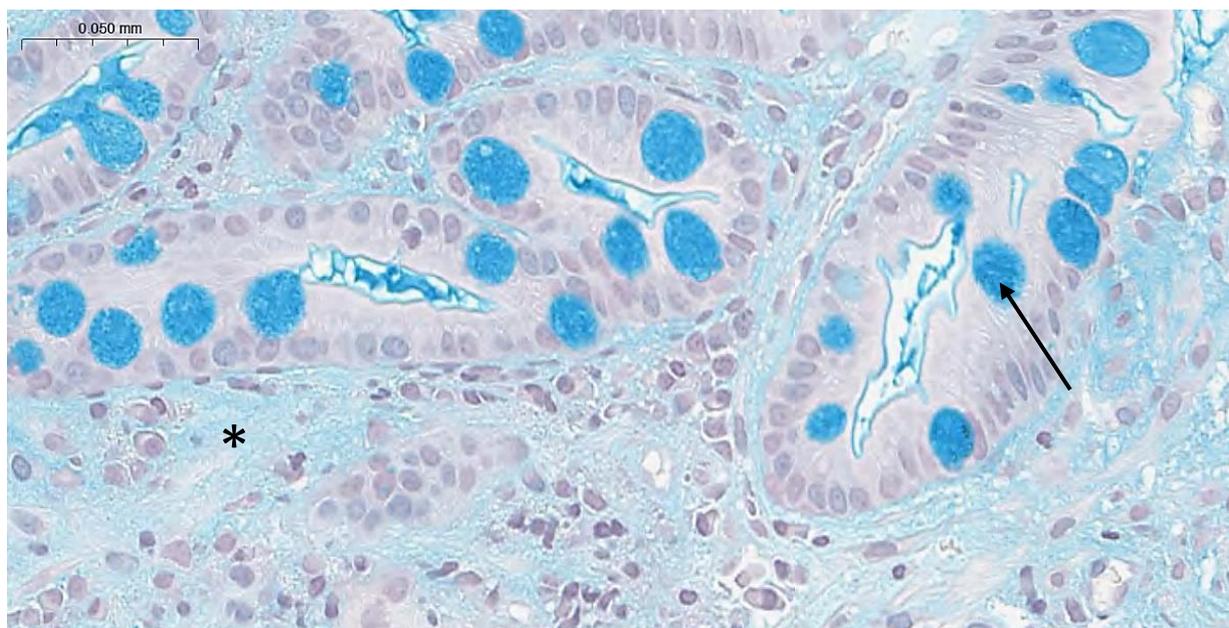


Рисунок 10 – Окраска альциановый синий 55.0х, Хронический слабоактивный *H. pylori* ассоциированный гастрит антрального отдела с участками неполной толстокишечной метаплазией (стрелочка) и выраженным отеком собственной пластинки (звездочка)

Для выявления клеток и не клеточных структур использовали окраску гематоксилином и эозином, которая выявляла окрашивание ядер сине-фиолетового цвета и цитоплазмы желтовато-розоватого цвета. (рисунок 11).

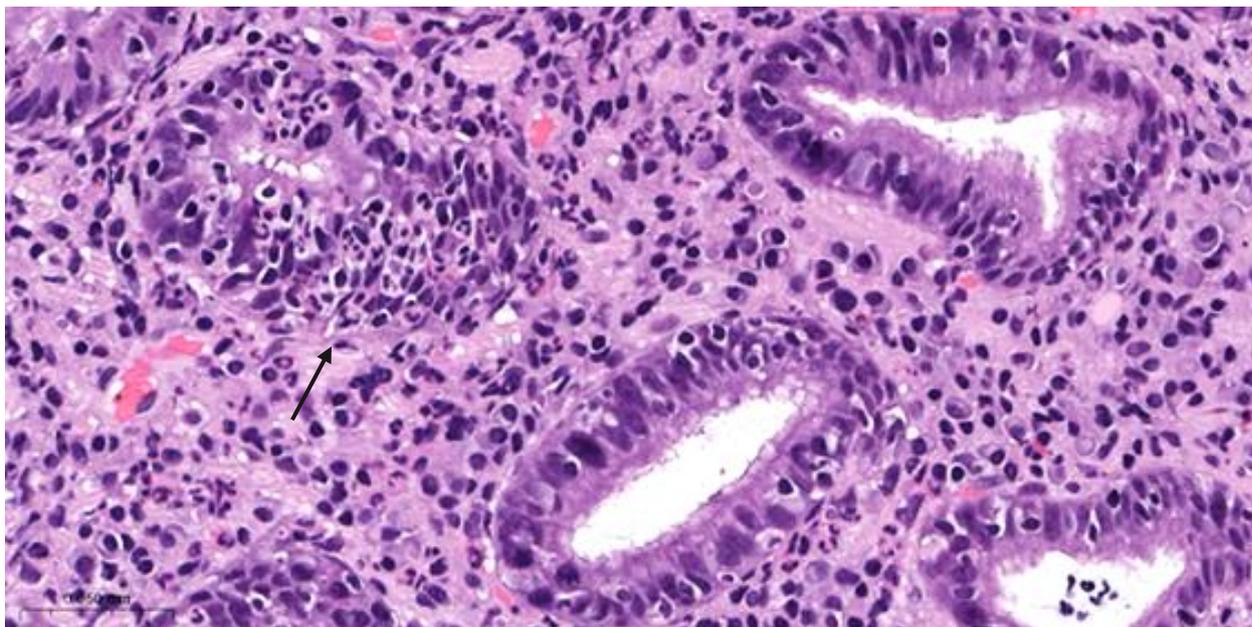


Рисунок 11 - Окраска гематоксилином и эозином 58.2х, хронический слабоактивный *H. pylori* ассоциированный гастрит (+++) с выраженной лимфо-плазмоцитарной и макрофагальной инфильтрацией, проникающая в эпителиальные структуры на всем протяжении желез, включая покровный эпителий с деструкцией эпителиоцитов (стрелочка)

#### 2.3.4. Расчетные индексы

В дополнении к морфологическому исследованию использовались расчетные индексы. Первый - «индекс билиарного рефлюкса» (BRI - «bile reflux index»), второй - оценка рефлюкс-гастрита (RGS - «reflux gastritis score») [9].

«Индекс билиарного рефлюкса» (BRI - «bile reflux index») основан на гистологических параметрах биоптатов антрального отдела желудка, включающие отек в собственной пластинке СО желудка (E), кишечную метаплазию (IM), хроническое воспаление СО (CL) и колонизацию *H. pylori* в желудке (HP). Для оценки морфологических параметров использовался полуколичественный метод, где 0 – отсутствие параметра, 1 – легкая, 2 – умеренная и 3 – выраженная степень [8, 9]. Формула определения индекса билиарного рефлюкса:

$$BRI=(7*E) +( 3*IM)+(4*CL)-(6*HP).$$

Согласно G. Sobala и коллегам, BRI выше 14 указывает на ДГР (определяемый как уровень желчных кислот  $> 1$  ммоль/л) с 70% чувствительностью и 85% специфичностью [9, 45].

Оценка рефлюкс - гастрита (RGS - «reflux gastritis score») также основана на гистологической характеристике, включающая такие параметры как фовеолярная гиперплазия (FH), вазодилатация и застойные явления сосудов собственной пластинки (VC), отек в собственной пластинке (Oed), недостаток активных воспалительных клеток (AI) и хронических воспалительных клеток (CI) [9].

Формула оценки рефлюкс-гастрита:

$$(FH+VC+Oed) - (AI+CI) + 6.$$

Каждому из следующих гистологических признаков в соответствии с его тяжестью присваивались баллы от 1 (нормальная или отсутствие изменений) до 3 (тяжелая). Клетки активного и хронического воспаления оценивались отдельно и получали баллы, отражающие их недостаточность, то есть 0 баллов - выраженное увеличение, 1 – умеренное количество, 2- низкое количество, 3 - отсутствие или нормальное количество клеток. Таким образом, максимальное количество баллов – 15. Сумма баллов  $> 10$  указывает на наличие химического гастрита [9].

### **2.3.5. Исследование биоптатов желудка на уреазную активность с помощью быстрого уреазного теста**

Для выявления *H. pylori* инфекции в биопсийном материале СО желудка использовали Геликобактер тест производства ООО «Инновационный Исследовательский институт» [24]. Геликобактер тест предназначен для быстрого определения наличия уреазолитических ферментов. Тест представляет собой индикаторный диск, фиксированный на подложке.

Материалом для исследования служат биоптаты из тела и антрального отдела желудка. Для оценки уреазной активности, биоптат, полученный в ходе проведения ФГДС, помещали на предметное стекло с чувствительным диском, содержащим мочевины. Экспозиция перед оценкой результата составляла 3 минуты. В течение

данного времени регистрировали изменение цвета – появление синего пятна на желтом фоне (рисунок 12). Тест являлся положительным, если пятно было окрашено в синий цвет, и отрицательным, если пятно было желтого цвета. Чем выраженнее уреазная активность *H. pylori*, тем быстрее изменялся цвет. Уровень инфицированности *H. pylori* расценивался высоким («+++»), если время появления синего пятна заняло меньше 1 минуты, если меньше 3 минут, то оценивался как умеренный уровень инфицированности (НР «+») [24].



Рисунок 12 – Уровень инфицированности *H. pylori* в теле желудка – отрицательный; Уровень инфицированности *H. pylori* в антральном отделе желудка – умеренный (НР «+»)

### 2.3.6. Определение антигена *Helicobacter pylori* в кале иммунохроматографическим методом

Для выявления антигена *H. pylori* в кале использовали тест иммунохроматографический для выявления *H. pylori* в кале производства ООО «РЭД». Данный метод включал в себя иммунохроматографические тест-полоски, флаконы с крышкой – капельницей и стержнем для забора образца кала с буферным раствором. Анализируемый образец жидкого биологического материала

абсорбировался поглощаемым участком тест-полоски. При наличии в образце кала клеток *H. pylori* они вступали в реакцию с нанесенными на стартовую зону специфическими моноклональными антителами против *H. pylori*. Если на тест-полоске отображались две параллельные окрашенные линии (красная аналитическая, обозначенная буквой Т, и зеленая контрольная, обозначенная буквой С), то это указывало на положительный результат анализа. Если появлялась одна зеленая контрольная линия (С), то полученный результат свидетельствовал об отрицательном анализе.

### **2.3.7. Иммуногистохимическое исследование биоптатов желудка и двенадцатиперстной кишки**

Образцы тканей, фиксированные в 10%-ном растворе забуференного формалина и залитые в парафин, использовались для иммуногистохимического анализа. Из репрезентативных парафиновых блоков получали срезы СО желудка и двенадцатиперстной кишки толщиной 4 мкм и проводили иммуногистохимическое исследование с применением поликлональных антител Ki67 (Diagnostic Bio Systems, USA), моноклональных антител CDX-2 (клон EP25; Diagnostic Bio Systems, USA), моноклональных антител VEGF (клон VG1; Diagnostic Bio Systems, USA), моноклональных антител CD-34 (клон QBEnd/10; Diagnostic Bio Systems, USA) и моноклональных антител мыши к Fas/CD95 [5, 8]. Для иммуногистохимических реакций проводили отрицательный контроль с нанесением на срезы вместо первичных антител их разбавителя. Анализ гистологических препаратов осуществляли с помощью микроскопа [5].

Маркер апоптоза Fas/CD95 (кластер дифференцировки 95) оценивали иммуногистохимическим методом с использованием антител против Fas/CD95. Белок CD95 считали положительным, если окрашивались ядро и/или цитоплазма и/или клеточная мембрана. Экспрессия маркера оценивалась количественным методом, которая при окрашивании <40% определялась как низкая. При окрашивании на 40-60% - умеренная, >60% - высокая (рисунок 13).

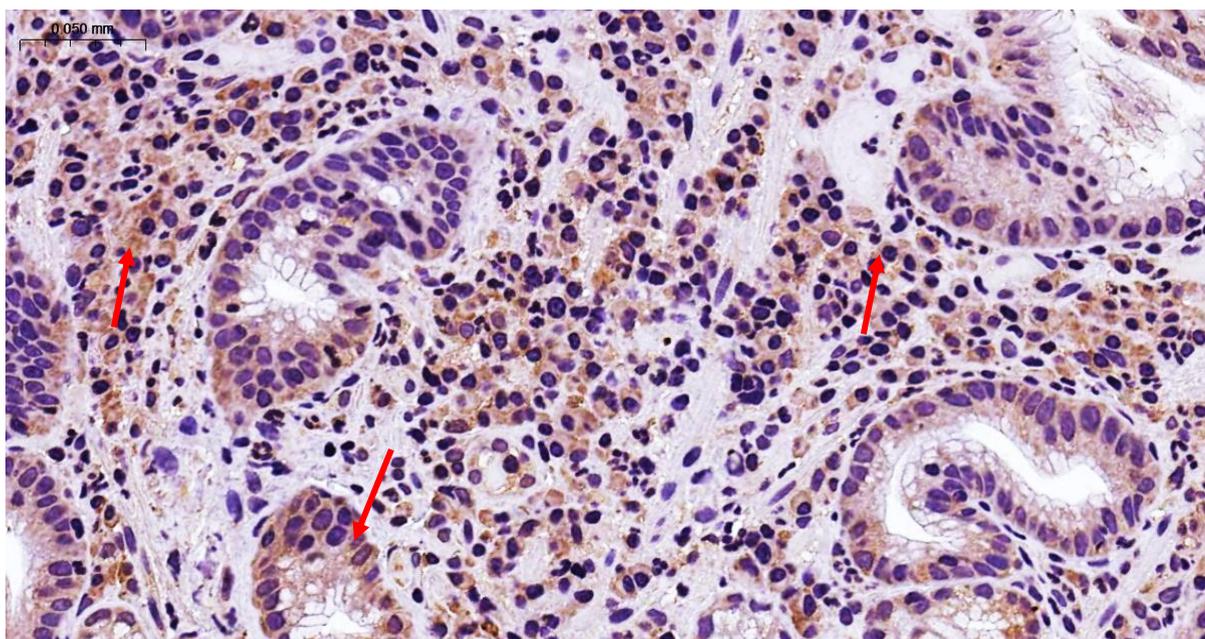


Рисунок 13 - Умеренная экспрессия маркера CD95 в воспалительном инфильтрате и в железах СО антрального отдела желудка (стрелочка), ИГХ  $\times 40,0$

Для оценки кишечной пролиферации Ki67 (ядерный антиген, маркер клеточной пролиферации) использовалось только отчетливое ядерное окрашивание клеток. Экспрессия маркера Ki67 оценивалась количественным методом, которое определялось как нулевой (отсутствие иммуноокрашивания), низкий (10% или менее иммунопозитивных клеток) или высокий ( $>10\%$  иммунореактивных клеток) соответственно (рисунок 14).

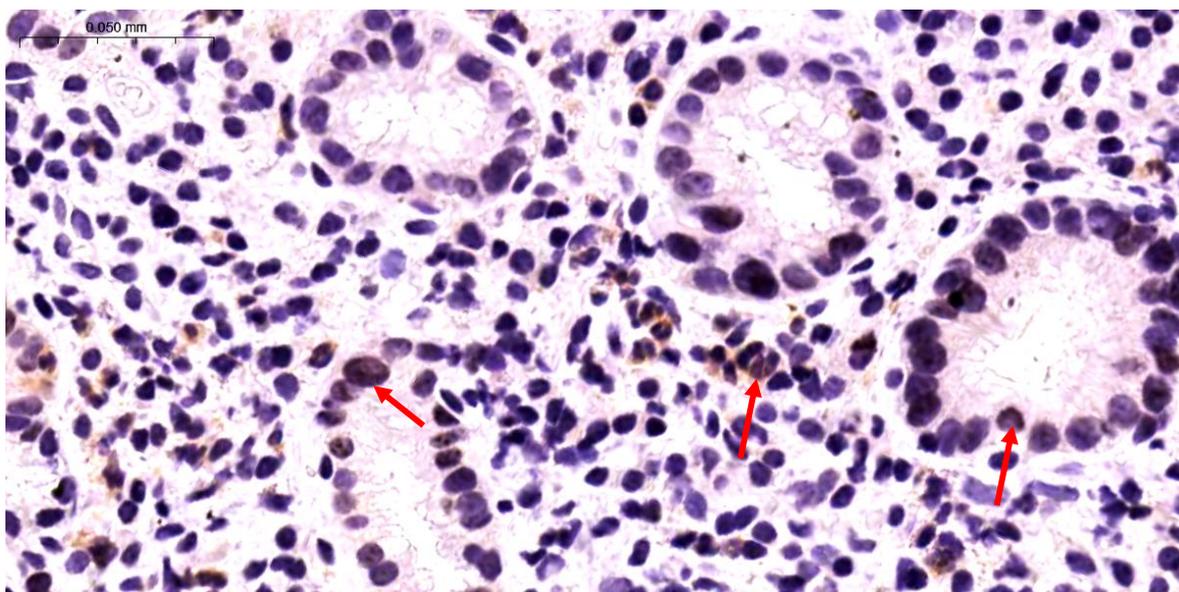


Рисунок 14 – Низкая экспрессия маркера Ki67 в железах и клетках воспалительного инфильтрата СО антрального отдела желудка (стрелочка), ИГХ \*40,0

Иммуногистохимическое исследование CDX2 (каудально-связанный гомеобоксный транскрипционный фактор) считалось положительным при ядерном окрашивании в СО желудка. Для оценки транскрипционного фактора CDX2 использовался количественный метод основанный на процентном отношении, где 0 – отсутствие иммуноокрашивания, <25% положительных клеток – низкое, 26-49% - умеренное и > 50% интенсивное окрашивание (рисунок 15).

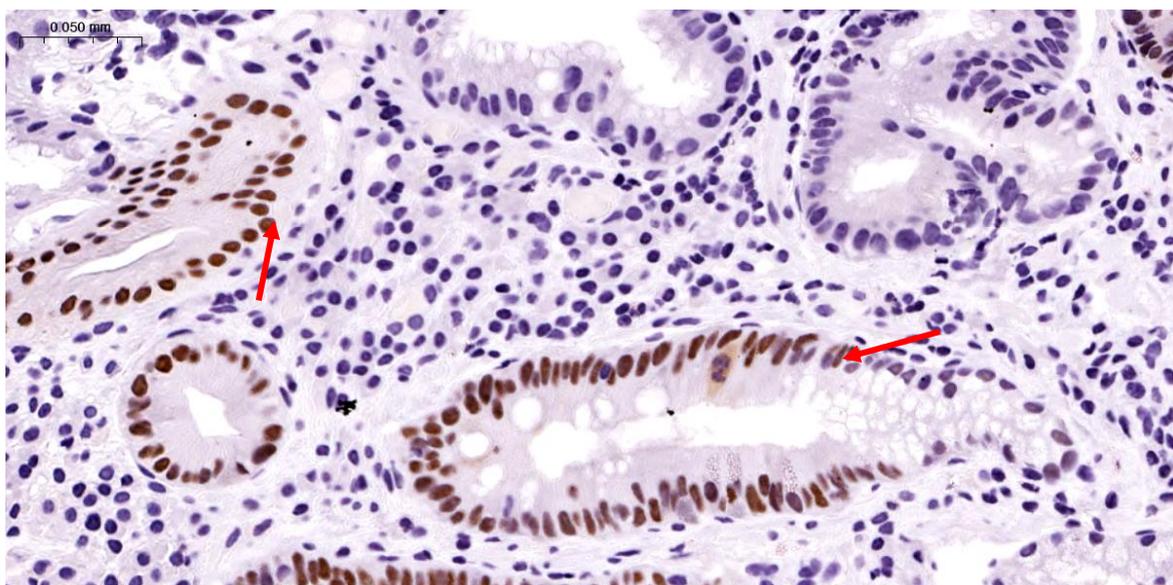


Рисунок 15 - Умеренная экспрессия маркера CDX2 в железах СО антрального отдела желудка (стрелочка), ИГХ  $\times 40,0$

Экспрессия эндотелиальных маркеров CD34 (кластер дифференцировки 34) и VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) оценивалась полуколичественным методом, основанным на процентном соотношении сосудов, где 1 – это активность от 0 до 33% сосудов, 2 – от 34 до 66% и 3 – более 66 % (рисунок 16).

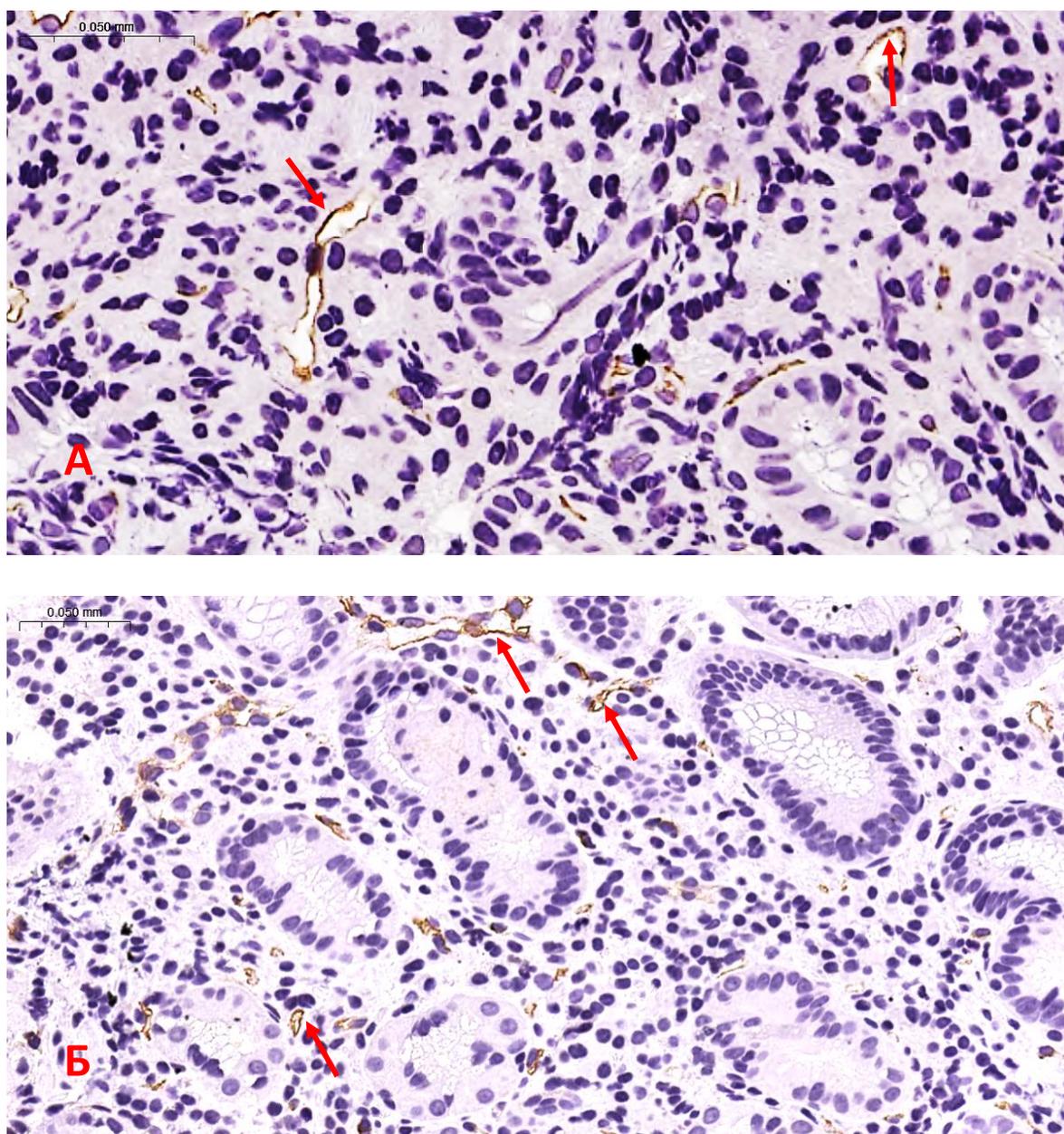


Рисунок 16 - Умеренная (34 до 66%) экспрессия маркеров CD34 (А) и VEGF (Б) в эндотелии кардиального и антрального отделов желудка (стрелочка), ИГХ  $\times 40,0$

Иммуногистохимическое исследование считалось положительным на *H. pylori*, если в образцах тканей обнаруживали точечные или спиральные формы в виде коричневого окрашивания, расположенные на поверхности эпителия, внутри слизистого слоя и крипт. Экспрессия *H. pylori* оценивалась полуколичественным методом, где 1 – от 0-33%, 2 – от 34 до 66% и 3 – более 66 % (рисунок 17).

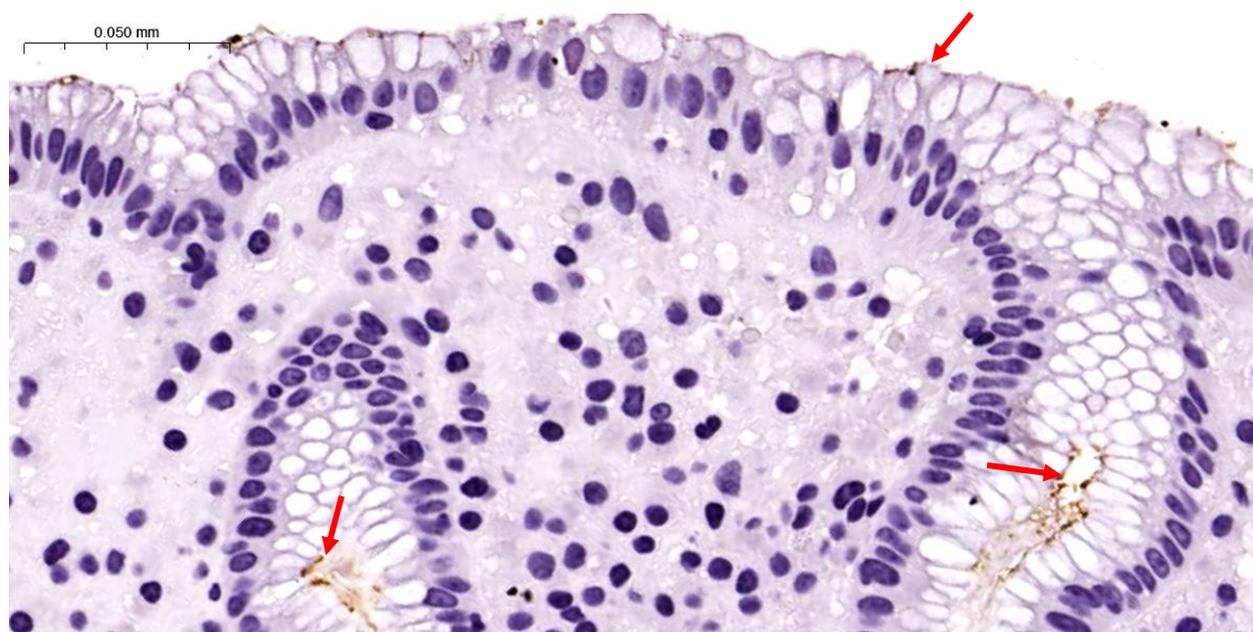


Рисунок 17 – Умеренная экспрессия (от 34 до 66%) *H. pylori* (стрелочка) в железах антрального отдела желудка (стрелочка), ИГХ ×40,0

### 2.3.8. Методы оценки психологического статуса и качества жизни

Психологическое обследование пациентов оценивалось с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Тревожно – депрессивные расстройства вычислялись по сумме 7 вопросов для каждой подшкалы (тревоги и депрессии). Максимальный балл по каждому вопросу составлял 3 балла [4]. По результатам подсчета 0 - 7 баллов расценивались нормой (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8-10 баллов соответствовали субклинической тревоге и/или депрессии, 11 баллов и выше – клинически выраженной тревоге и/или депрессии [4].

Качество жизни нами оценивалось с помощью специализированного опросника для оценки гастроэнтерологических жалоб Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) и опросника The Short Form (36) Health Survey (SF-36). Опросник GSRS включал в себя 15 пунктов, которые оценивались по семибальной системе [22]. Чем выше балл, тем выраженнее клинические симптомы. Полученные результаты позволяли определить наличие таких синдромов, как абдоминальная

боль, рефлюкс-синдром, диарейный синдром, диспепсический синдром, синдром запоров [22].

Опросник SF-36 состоял из 36 пунктов, которые включали 8 шкал: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья; жизнеспособность; социальное функционирование; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; психологическое здоровье [15]. Все шкалы опросника объединялись в два суммарных измерения: 1) Физический компонент здоровья (Physical Health - PH), который включал в себя физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья [15]. 2) Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH), который включал в себя жизнеспособность; социальное функционирование; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; психологическое здоровье [15]. Каждая шкала оценивалась от 0 до 100 баллов. Чем выше сумма баллов, тем выше уровень качества жизни [15].

#### **2.4. Методы статистической обработки данных**

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 [17].

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Описание статистических данных в сформированных группах

#### 3.1.1. Характеристика пациентов и анамнестические данные

В соответствии с критериями включения и исключения было включено 100 пациентов с показаниями к лапароскопической ХЭ по поводу ЖКБ. Средний возраст пациентов составил  $48 \pm 10,67$  года, 64 (64%) женщин и 36 (36%) мужчин. С целью анализа полученных данных нами были изучены 2 группы. Сформированные группы были однородны по возрасту (таблица 3). Распределение по гендерному составу статистически значимо не различалось ( $p = 0,066$ ) (таблица 4). Однако в обеих группах преобладал женский пол, являющийся общепринятым фактором риска ЖКБ. Соотношение женского пола к мужскому в группе «НР неассоциированный гастродуоденит» составило 1:0,67, а в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» - 1,32:1.

Таблица 3 – Возраст пациентов в исследуемых группах

	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	Me (Q1;Q3)		
Возраст, лет	51(42;59)	47(41;55)	0,258

Таблица 4 – Гендерный состав групп

Пол	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	N (%)		
Женский	21 (63,2%)	37 (56,9%)	0,066
Мужской	14 (36,8%)	28 (43,1%)	

Анамнестические данные оценивались у всех пациентов (таблица 5 и 6). Обращает на себя внимание некоторые взаимосвязи, которые характерны для ЖКБ, а именно возраст на момент установления диагноза, генетическая предрасположенность (отягощенный наследственный анамнез по ЖКБ и ИМТ, включая родителей). Статистических значимых различий в группах обнаружено не было. Тем не менее, одним из предрасполагающих факторов риска развития ЖКБ является гиподинамия, превышающая в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» ( $p = 0,019$ ). Взаимосвязь гиподинамии и одновременного сочетания ДГР и инфекции *H. pylori* не установлена, однако оптимальная двигательная активность ассоциирована со снижением риска предраковых изменений в СО и рака желудка по данным зарубежных исследований.

Не было обнаружено различий в семейном положении, уровне образования, трудовой деятельности, употреблении алкоголя и курения, регулярности приема пищи.

Следует отметить, что группы различались по нарушению аппетита и кратности приемов пищи в день ( $p = 0,004$  и  $p = 0,033$  соответственно). В группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» чаще отмечено снижение аппетита и редкие приемы пищи, что вероятно связано с выраженностью и частотой болевого абдоминального и диспепсического синдромов.

Таблица 5 – Анамнестические данные пациентов (качественные признаки)

Признак	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	N (%)		
Семейное положение			0,410
Женат/замужем	23 (65,7%)	39 (60,09)	
Свободен	6 (17,1%)	6 (13,8%)	
В разводе	4 (11,4)	8 (12,3)	
Вдова/вдовец	2 (5,7%)	9 (13,8%)	

Продолжение Таблицы 5

Образование			
Незаконченное	1 (2,9%)	0(0%)	
Среднее	4 (11,4%)	10 (15,4%)	0,582
Средне-специальное	17 (48,6%)	26 (40,0%)	
Высшее	13 (37,1%)	29 (44,6%)	
Не работает в настоящее время	9 (25,7%)	22 (33,8%)	0,404
Трудовая деятельность			
Физический характер	21 (60,0%)	32 (49,2%)	0,306
Умственный характер	14 (40,0%)	33 (50,8%)	
Употребление алкоголя	14 (40,0%)	31 (47,7%)	0,463
Курение в настоящее время	6 (17,1%)	10 (15,4%)	0,820
Курение в прошлом	18 (51,4%)	30 (46,2%)	0,616
Физическая активность			
Низкая	8 (22,9%)	29 (44,6%)	*0,019
Средняя	19 (54,3%)	29 (44,6%)	
Высокая	8 (22,9%)	7 (10,8%)	
ЖКБ у родителей	23 (65,7%)	30 (46,2%)	0,063
Избыточная масса у родителей	19 (54,3%)	38 (58,5%)	0,689
Аппетит до ХЭ			
Снижен	4 (11,4%)	24 (36,9)	**0.004
Сохранен	30 (85,7%)	41 (63,1%)	
Повышен	1 (2,9%)		
Регулярный прием пищи	17 (48,6%)	32 (49,2%)	0,950

Продолжение Таблицы 5

Основной прием пищи			
Завтрак	4 (11,4%)	14 (21,5%)	0,947
Обед	17 (48,6%)	20 (30,8%)	
Ужин	14 (40,0%)	31 (47,7%)	
Примечание: * – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости ** – $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне			

Таблица 6 – Анамнестические данные пациентов (количественные признаки)

Признак	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	Me (Q1;Q3)		
Число приемом пищи в день, раз	3 (3;4)	3 (2;4)	*0,033
Стаж курения, лет	10 (0;25)	4 (0;13,5)	0,057
Возраст на момент постановки диагноза	45(36;56)	45 (36;54,5)	0,974
Длительность избыточной массы тела, лет	10 (5;15)	7 (1,5;15)	0,176
Примечание: * – $p < 0,05$ – различие статистически значимо			

### 3.1.2. Особенности клинической картины заболевания и данные объективного обследования

В нашем исследовании у всех пациентов присутствовали симптомы различной степени выраженности. По полученным данным в таблице 7 мы можем отметить, что пациентов преимущественно беспокоили частые и одиночные приступы. Основным и выраженным клиническим проявлением являлась боль в

животе. Детализируя болевой абдоминальный синдром, следует отметить, что полученные результаты статистически значимо различались в группах ( $p = 0,035$ ). Преимущественная локализация боли для группы «НР неассоциированный гастродуоденит» располагалась в правом подреберье (51,1%) и эпигастральной области (28,6%). Для групп «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» - эпигастральная область (47,7%) и правое подреберье (41,5%), что соответствует клиническим критериям билиарной боли у пациентов с ЖКБ. В обеих группах отмечалась опоясывающая боль, что вероятно указывает на вовлечение в патологический процесс панкреатического протока; значительно реже - боль в околопупочной области, у 1 пациента – в левом подреберье. У большей части пациентов болевой синдром ассоциирован с погрешностью в питании, что является общеизвестным предиктором развития желчной колики. Эквивалентами болей являлись тошнота, рвота и отрыжка (статистически значимых различий обнаружено не было). Данные жалобы чаще встречались в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит». Также пациентами сообщалось о наличии отрыжки горечью (34,3% и 20,0% соответственно), что является частым симптомом, сопровождающим патологию билиарной системы. Горечь во рту встречалась в 37,1% и 43,1% случаев. В обеих группах 3 (8,6%) и 8 (12,3%) пациентов отметили повышение температуры тела, что указывает на острый процесс и развитие осложнений ЖКБ.

Нами была проанализирована регулярность и частота дефекации (таблица 8). Число актов дефекации в неделю в группах «НР неассоциированный гастродуоденит» и «Смешанный гастродуоденит», «Билиарный гастрит» составило 7 (5;7) и 7 (6;7,5) соответственно ( $p = 0,261$ ), в день - 1 (1;1) и 1 (1;2) соответственно,  $p = 0,065$ . Колебания стула среди всех пациентов отмечено у 6 (17,1%) и 17 (26,2%) пациентов соответственно ( $p = 0,310$ ). Указание на кашицеобразный стул выявлено у 16 (45,7%) и 16 (24,6%) обследуемых ( $p = 0,032$ ), а эпизоды жидкого блестящего стула – у 2 (5,7%) и 11 (16,9%) соответственно ( $p = 0,114$ ). В целом у пациентов в обеих группах отмечался регулярный стул, тип 3-4 по Бристольской шкале (31,4% и 22,9%); 35,4% и 23,1% соответственно). Изменение консистенции и частоты

стула связано с наличием клинических проявлений ЖКБ, а также сопутствующей диспепсией.

Таблица 7 – Клинические симптомы у пациентов перед оперативным вмешательством (качественные признаки)

Симптом	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	N (%)		
Боль	35 (100%)	65 (100%)	1,0
Приступы			
Одиночный	9 (25,7%)	23 (35,4%)	1,0
Частые	18 (51,4%)	20 (30,8%)	
Очень частые	4 (11,4%)	13 (20,0%)	
Редкие	4 (11,4%)	9 (13,8%)	
Локализация			
околопупочная	3 (8,6%)	2 (3,1%)	*0,035
область			
правое	20 (51,1%)	27 (41,5%)	
подреберье			
левое подреберье	0 (0%)	1 (1,5%)	
эпигастральная	10 (28,6%)	31 (47,7%)	
область			
опоясывающая	2 (5,7%)	4 (6,2%)	
Связь болей с			
погрешностями в			0,241
диете	20 (57,1%)	34 (52,3%)	
Тяжесть в			
животе	7 (20,0%)	14 (40,0%)	0,082
Чувство			
переполнения	3 (8,6%)	8 (22,9%)	0,101
Тошнота	17 (48,6%)	37 (56,9%)	0,426
Рвота	16 (45,7%)	37 (56,9%)	0,287
Неукротимая			
рвота	3 (8,6%)	4 (6,2%)	0,653

Продолжение Таблицы 7

Рвота: Рвота пищей Рвота желчью И пищей, и желчью	11 (31,4%) 1 (2,9%) 4 (11,4%)	16 (24,6%) 3 (4,6%) 18 (27,7%)	0,110
Изжога	13 (37,1%)	23 (35,4%)	*0,032
Отрыжка Нет воздухом кислым горечью	14 (40,0%) 8 (22,9%) 1 (2,9%) 12 (34,3%)	25 (38,5%) 15 (23,1%) 12 (18,5%) 13 (20,0%)	0,730
Горечь во рту	13 (37,1%)	28 (43,1%)	0,567
Повышение температуры тела	3 (8,6%)	8 (12,3%)	0,571
Типы стула по БШ 1 2 3 4 5 6 7	4 (11,4%) 3 (8,6%) 11 (31,4%) 8 (22,9%) 6 (17,1%) 3 (8,6%) 0 (0%)	3 (4,6%) 11 (16,9%) 23 (35,4) 15 (23,1%) 8 (12,3%) 4 (1,5%) 1 (1,5%)	0,696
Колебание стула	6 (17,1%)	17 (26,2%)	0,310
Кашицеобразный стул	16 (45,7%)	16 (24,6%)	*0,032
Жидкий блестящий стул	2 (5,7%)	11 (16,9%)	0,114
Интенсивности болей в животе, 0-5 баллов Незначительная Легкая Умеренная Сильная Очень сильная	7 (20,0%) 5 (14,3%) 12 (34,3%) 8 (22,9%) 3 (8,6%)	14 (21,5%) 16 (24,6%) 19 (29,2%) 8 (12,3%) 8 (12,3%)	0,446

Продолжение Таблицы 7

Интенсивность изжоги, 0-5 баллов			
Незначительная	2 (5,7%)	4 (6,2%)	0,244
Легкая	5 (14,3%)	6 (9,2%)	
Умеренная	4 (11,4%)	12 (18,5%)	
Сильная	2 (5,7%)	5 (7,7%)	
Очень сильная	1 (2,9%)	5 (7,7%)	
Интенсивность горечи во рту, 0-5 баллов			
Незначительная	4 (11,4%)	5 (7,7%)	0,518
Легкая	4 (11,4%)	5 (7,7%)	
Умеренная	2 (5,7%)	13 (20,0%)	
Сильная	3 (8,6%)	3 (4,6%)	
Очень сильная	0 (0%)	1 (1,5%)	
Выраженность метеоризма, 0-5 баллов			
Незначительная	2 (5,7%)	11 (16,9%)	0,404
Легкая	7 (20,0%)	9 (13,8%)	
Умеренная	4 (11,4%)	17 (26,2%)	
Сильная	5 (14,3%)	4 (6,2%)	
Очень сильная	5 (14,3%)	3 (4,6%)	
Примечание: * – $p < 0,05$ – различие статистически значимо			

Таблица 8 – Клинические симптомы у пациентов перед оперативным вмешательством (количественные признаки)

Частота	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	Me (Q1;Q3)		
Количество актов дефекации в неделю	7 (5;7)	7 (6;7,5)	0,261
Количество актов дефекации в день	1 (1;1)	1 (1;2)	0,065

Из приведенных объективных данных в таблице 9 видно, что статистически значимых различий в группах обнаружено не было. Распределение пациентов по типам индекса массы тела представлено на рисунке 18, различия оказались статистически незначимыми ( $p = 0,748$ ). Медианные значения окружности живота, а также уровни артериального давления в группах не различались. Болезненность при глубокой пальпации живота в правом подреберье определялась в группах «НР неассоциированный гастродуоденит» и «Смешанный гастродуоденит», «Билиарный гастрит» у 20 (57,1%) и 43 (66,2%) больных соответственно ( $p=0,376$ ). Положительные пузырьные симптомы у пациентов не определялись ( $p=0,297$ ). Болезненность в проекции поджелудочной железы наблюдалась у 4 пациентов, положительных перитонеальных симптомов выявлено не было.

Таблица 9 – Предоперационные объективные данные в группах

Признак	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	Me (Q1;Q3)		
Масса тела, кг	80 (65;95)	77 (65,5; 88)	0,198
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29 (23;31)	27 (24; 32,15)	0,899
Окружность живота, см	93 (80;102)	91 (79,5;99,5)	0,583
Систолическое АД, мм рт. ст.	135 (120; 140)	130 (120; 135)	0,275
Диастолическое АД, мм рт. ст.	84 (80; 85)	80 (80;85)	0,318

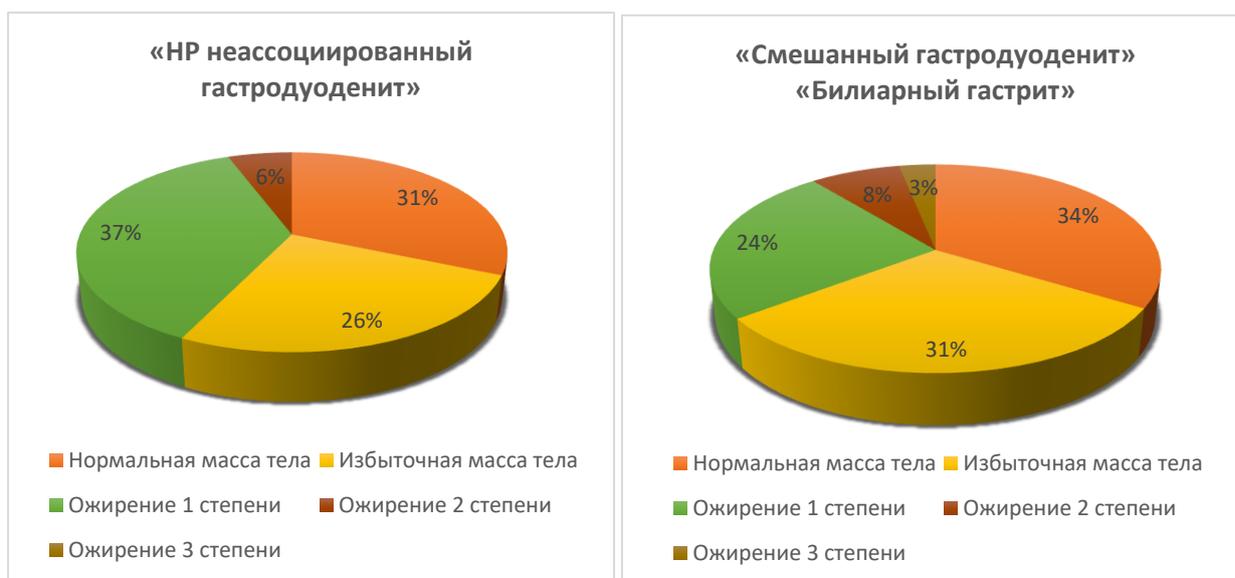


Рисунок 18 – Распределение пациентов в группах по типу индекса массы тела перед холецистэктомией

### 3.1.3. Психологический статус и качество жизни больных перед плановой лапароскопической холецистэктомией

При анализе психологического статуса у пациентов перед оперативным вмешательством по шкале HADS нами было получено, что средний уровень тревоги у обследованных пациентов в группе «НР неассоциированный гастродуоденит» составил 5 (3;8) баллов, а по шкале депрессии - 2 (2;7) балла, в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» средний уровень тревоги и депрессии составил 5 (3;8) и 4 (1,5;5) баллов (таблица 10). В общей когорте пациентов без разделения на группы зарегистрировано 14 случаев выявления признаков субклинической и 12 – клинически выраженной тревоги, 8 случаев выявления признаков субклинической и 5 – клинически выраженной депрессии.

Необходимо отметить, что субклиническая и выраженная тревога, депрессия у пациентов в обеих группах снижала качество жизни и вероятно обусловлена клиническими проявлениями не только ЖКБ, но и функциональными заболеваниями, у которых имеет место нарушение взаимодействия по оси

«кишечник - головной мозг», необходимостью госпитализации и возможными последствиями, что в итоге приводит к страху и повышению уровней тревожности и депрессии.

Таблица 10 – Предоперационные уровни тревоги и депрессии в исследуемых группах по шкале HADS

Показатель	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	Me (Q1;Q3)		
Тревога, балл	5 (3;8)	5 (3;8)	0,749
Депрессия, балл	2 (2;7)	4 (1,5;5)	0,896

Оценка качества жизни у обследованных пациентов по шкалам GSRS выявило наиболее высокие значения по шкале, оценивающая диспепсический синдром, что является очевидным в клинической картине ЖКБ (таблица 11, рисунок 19). Статистически значимые различия были обнаружены 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.

Таблица 11 – Предоперационные показатели оценки гастроэнтерологических жалоб по шкалам GSRS в группах обследованных

Шкала	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	

Продолжение Таблицы 11

	Me (Q1;Q3)		
Абдоминальная боль, балл	7 (6;8)	6 (4;8,5)	0,168
Рефлюкс-синдром, балл	3 (3;7)	4 (3;6)	0,801
Диарейный синдром, балл	4 (3;8)	4 (3;6,5)	0,836
Диспепсический синдром, балл	8 (6;11)	11 (7;13)	*0,012
Синдром запора, балл	4 (3;7)	5 (4;10)	0,056

Примечание: \* –  $p < 0,01$  – различие статистически значимо

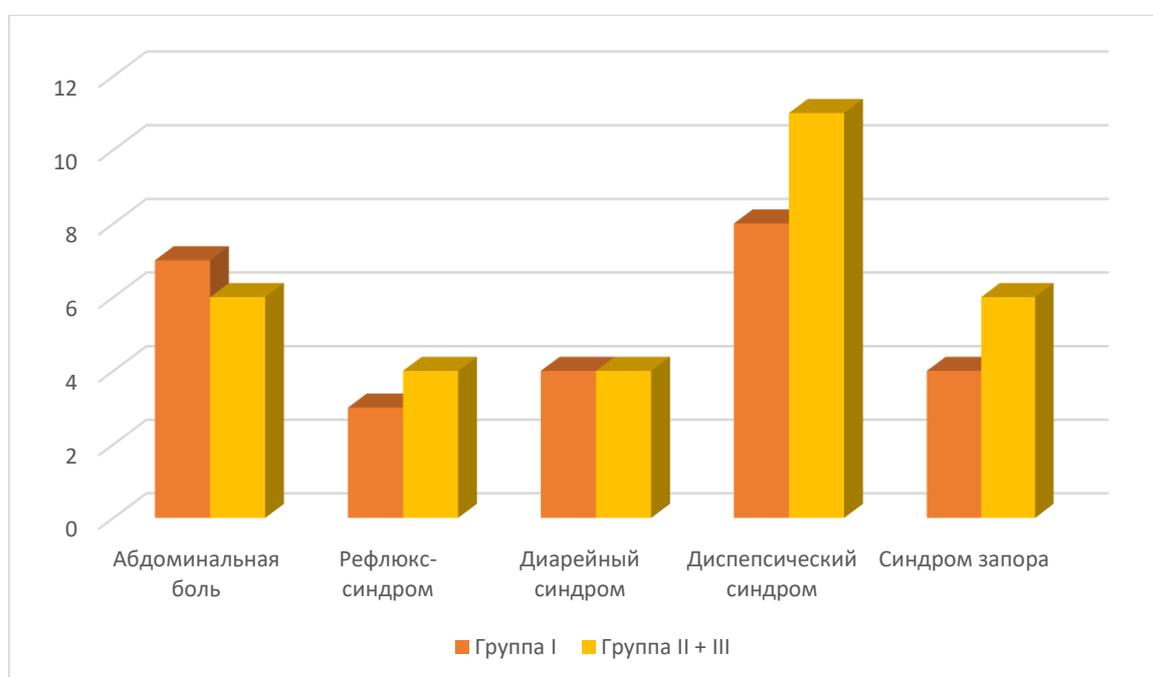


Рисунок 19 - Показатели оценки гастроэнтерологических жалоб по шкалам GSRS в группах до холецистэктомии

Показатели качества жизни, оцененные до оперативного лечения по опроснику SF-36 и по физическому функционированию, и по психологическому здоровью были снижены в обеих группах без статистически значимой разницы (таблица 12). Данные результаты объясняются наличием клинических проявлений основного заболевания, а именно ограничение физической активности с целью

уменьшения развития болевых приступов, а наличие диспепсического синдрома потенциально влияет на пищевые привычки пациентов, тем самым приводит к неудовлетворенности общего состояния и качества жизни.

Таблица 12 – Предоперационные показатели качества жизни в группах исследования по опроснику SF-36

Показатель	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	Me (Q1;Q3)		
Физическое функционирование (PF), балл	70 (50;80)	60 (45;79)	0,253
Психологическое здоровье (MH), балл	60 (48;68)	55 (47,5;64,5)	0,445

### 3.1.4. Лабораторные и инструментальные данные обследования пациентов до холецистэктомии

По полученным данным у пациентов до ХЭ показатели клинического и биохимического анализов крови клинически значимых отклонений от референсных значений не имели (таблицы 13 и 14). При анализе лабораторных исследований нами были получены вполне ожидаемые результаты, так как оперативное лечение проводилось в плановом порядке, в отсутствии обострения и тяжелой соматической патологии.

Таблица 13 – Предоперационные показатели клинического анализа крови в группах обследования

Показатель	Группа	Уровень р
------------	--------	--------------

Продолжение Таблицы 13

	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	Me (Q1;Q3)		
Гемоглобин, г/л	143 (134;152)	1339 (131; 147)	0,180
Эритроциты,10 <sup>12</sup> /л	4,82 (4,6;5,07)	4,72 (4,47; 4,95)	0,090
Лейкоциты,10 <sup>9</sup> /л	6,1 (5,3;7,2)	6,1 (5,3; 7,35)	0,957
Тромбоциты,10 <sup>9</sup> /л	288 (237;309)	261 (224;305)	0,141
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	11 (6;19)	12 (7;19)	0,570

Таблица 14 – Предоперационные показатели биохимического анализа крови в группах обследования

Показатель	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	Me (Q1;Q3)		
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	25 (21;32)	22 (22;29,5)	0,055
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	25 (19;33)	21 (14,5;32,5)	0,255
Общий билирубин, мкмоль/л	12 (10;15)	10 (8;14)	0,099
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,6 (1,2; 3,4)	2,7 (1,8; 3,35)	0,628
Гаммаглутамилтрансфераза, Ед/л	34 (24;50)	30 (23;31)	0,053
Щелочная фосфатаза, Ед/л	70 (55;80)	73 (58;82,5)	0,506
Амилаза, Ед/л	49 (40;66)	54 (40; 65)	0,553
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (4,2;6,1)	5,2 (4,4;6,1)	0,108

Показатели липидограммы в исследуемых группах статистически значимых различий не имели (таблица 15). Однако можно заметить повышение уровня общего холестерина и индекса атерогенности в обеих группах, но без

статистической значимости. Данные результаты являются ожидаемыми, так как основная когорта пациентов имеет ИМТ и ожирение, а сочетание с нарушением липидного спектра вносят вклад в развитие ЖКБ.

Таблица 15 – Показатели липидограммы в исследуемых группах перед холецистэктомией

Показатель	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	Me (Q1;Q3)		
Общий холестерин, ммоль/л	5,75 (5,04;6,47)	6,0 (5,1; 6,9)	0,459
Триглицериды, ммоль/л	1,38 (0,97; 1,93)	1,39 (1,09;2,05)	0,817
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,62 (3,06;4,40)	3,98 (3,27;4,79)	0,252
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	0,63 (0,44; 0,89)	0,64 (0,5; 0,95)	0,837
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,3 (1,11; 1,48)	1,39 (1,09; 1,65)	0,331
Коэффициент атерогенности	3,37 (2,9; 4,41)	3,68 (3,09; 4,61)	0,588

Показатели копрограммы в обеих группах не различались (таблица 16). Воспалительных изменений, паразитарной инфекции не наблюдалось. Статистически значимые отклонения были нами получены в отношении перевариваемой растительной клетчатки и жирных кислот ( $p = 0,021$  и  $p = 0,022$  соответственно), что носит неспецифический характер и свидетельствует о

возможном изменении микробиоты и нарушении моторно -эвакуаторной функции пищеварительного тракта, которые имеют место у пациентов с ЖКБ.

Таблица 16 – Предоперационные показатели копрограммы в группах обследования

Показатель	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	Me (Q1;Q3)		
мышечные волокна:			
с исчерченностью	0 (0;0)	0 (0;0)	0,728
без исчерченности	1 (0;1)	0 (0;1)	0,088
растительная клетчатка:			
Перевариваемая	0 (0;0)	0 (0;0)	0,685
Неперевариваемая	1 (0;2)	1 (0;1)	*0,021
крахмал:			
Внутриклеточный	0 (0;0)	0 (0;0)	0,110
Внеклеточный	0 (0;1)	0 (0;0)	0,456
Нейтральный жир	0 (0;0)	0 (0;0)	0,297
Жирные кислоты	0 (0;0)	0 (0;0)	*0,022
Мыла	0 (0;0)	0 (0;0)	0,136
Йодофильная флора	0 (0;0)	0 (0;0)	0,468
Дрожжи	0 (0;0)	0 (0;0)	0,053
Примечание: * – $p < 0,05$ – различие статистически значимо			

При выполнении УЗИ ОБП в обеих группах статистически значимых различий выявлено не было (таблица 17). У всех пациентов были обнаружены конкременты желчного пузыря. Расширение общего желчного протока было зарегистрировано у 2 (5,7%) пациентов в группе «НР неассоциированный гастродуоденит». Утолщение стенки желчного пузыря наблюдалось у 17 (48,6%) и 29 (44,6%) пациентов, увеличение желчного пузыря – у 1 (2,9%) и 2 (3,1%), а сморщенный желчный пузырь по 1 пациенту в обеих группах. Данные изменения

обусловлены отеком и воспалительной инфильтрацией органа. У части пациентов встречалась гепатомегалия (45,7% и 47,7% соответственно,  $p = 0,851$ ). Признаки стеатоза печени выявлены у 23 (65,7%) и 48 (73,8%) пациентов ( $p = 0,395$ ), липоматоза поджелудочной железы – у 25 (71,4%) и 45 (69,2%) пациентов соответственно ( $p = 0,820$ ), что вероятно повышает риск формирования метаболического синдрома и развития сердечно - сосудистых осложнений. Данных за увеличение, отек, кисты, кальцинаты поджелудочной железы и расширение панкреатического протока у 100 пациентов не получено, признаков портальной гипертензии не выявлено.

Таблица 17 – Данные предоперационного ультразвукового исследования органов брюшной полости в группах исследования

Признак	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	N(%)		
Гепатомегалия	16 (45,7%)	31 (47,7%)	0,851
Неоднородность структуры печени	31 (88,6%)	55 (84,6%)	0,588
Стеатоз печени	23 (65,7%)	48 (73,8%)	0,395
Расширение холедоха	2 (5,7%)	0 (0%)	0,053
Увеличенный желчный пузырь	1 (2,9%)	2 (3,1%)	0,951
Сморщенный желчный пузырь	1 (2,9%)	1 (1,5%)	0,655
Утолщение стенки желчного пузыря	17 (48,6%)	29 (44,6%)	0,706
Билиарный сладж	9 (25,7%)	20 (30,8%)	0,597
Неоднородность структуры поджелудочной железы	29 (82,9%)	45 (69,2%)	0,140

## Продолжение Таблицы 17

Липоматоз/ стеатоз поджелудочной железы	25 (71,4%)	45 (69,2%)	0,820
Повышение эхогенности поджелудочной железы	10 (28,6%)	19 (29,2%)	0,945
Неровность контуров поджелудочной железы	1 (2,9%)	1 (1,5%)	0,655

При анализе данных рН - импедансометрии желудка все исследуемые показатели в обеих группах статистически значимых различий не имели (таблица 18). Отмечено, что у обследованных в группах «Смешанный гастроуденит» и «Билиарный гастрит» средняя кислотность в теле желудка была незначительно выше, чем у пациентов в группе «НР неассоциированный гастроуденит». Данные изменения вероятно связаны с влиянием Н. рѳоги на моторную функцию желудка. Однако литературные данные противоречивы. Продолжительность ДГР составила 20 (15;30) % и 25 (15;32,5) % соответственно ( $p = 0,562$ ). Число ДГР длительностью более 5 минут - 12 (9;18) и 14 (11;17), число ДГР достигающих тела желудка у обследованных составило 7 (4; 11) и 8 (6;11) в группах. Наличие желчи в просвете желудка является физиологическим процессом, который наблюдается в течении суток, преимущественно в ночное время, а также после приема пищи, поэтому полученные нами значения являются ожидаемыми.

Таблица 18 – Данные предоперационной рН - импедансометрии желудка в группах исследования

Признак	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастроуденит» N=35	«Смешанный гастроуденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	

Продолжение Таблицы 18

	Me (Q1;Q3)		
Средняя кислотность в теле желудка, ед. pH	2,4 (1,7;3,2)	2,8 (2,05;3,4)	0,060
Продолжительность ДГР, %	20 (15;30)	25 (15;32,5)	0,562
Число ДГР длительностью более 5 минут вне зависимости от приема пищи	12 (9;18)	14 (11;17)	0,169
Число ДГР достигающих тела желудка	7 (4;11)	8 (6;11)	0,397

При проведении ФГДС в исследуемых группах у 12 (34,3%) и 32 (49,2%) пациентов соответственно ( $p = 0,153$ ) обнаружена желчь в желудке, которая не является следствием патологии верхнего отдела пищеварительной системы, а представляет собой нормальное явление при проведении эндоскопии, не вызывающее клинических симптомов. Наличие ДГР было обнаружено у 11 (31,4%) человек в группе «НР неассоциированный гастродуоденит» и 32 (49,2%) обследованных в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» ( $p=0,088$ ). У большинства пациентов наблюдались субъективные изменения гастродуоденальной зоны. Наличие гиперемии и отечности СО желудка и двенадцатиперстной кишки не выявило статистически значимых различий в исследуемых группах. В то же время в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» наблюдалась большая частота атрофии и кишечной метаплазии – (49,2% и 20,0% соответственно  $p= 0,002$  и  $p=0,005$ ) по сравнению с обследованными пациентами первой группы. Следует отметить, что подобные изменения связаны с перенесенной и текущей инфекцией *H. pylori* и наличием воспаления. Результаты ФГДС представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Данные предоперационной фиброгастроуденоскопии в группах исследования

Признак	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастроуденит» N=35	«Смешанный гастроуденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	N (%)		
Пищевод изменен	0 (0%)	3 (4,6%)	0,199
ГПОД	8 (22,9%)	12 (18,5%)	0,602
Содержимое желудка: слизь	24 (68,6%)	39 (60,0%)	0,399
Содержимое желудка: желчь	12 (34,3%)	32 (49,2%)	0,153
Гиперемия слизистой оболочки желудка	15 (42,9%)	32 (49,2%)	0,544
Отечность слизистой оболочки желудка	19 (54,3%)	36 (55,4%)	0,917
Атрофия слизистой оболочки желудка	6 (17,1%)	32 (49,2%)	*0,002
Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка	0 (0%)	13 (20,0%)	*0,005
Двенадцатиперстная кишка изменена	12 (34,3%)	29 (44,6%)	0,319
Гиперемия и отечность двенадцатиперстной кишки	5 (14,3%)	14 (21,5%)	0,380
Деформация луковицы двенадцатиперстной кишки	7 (20,0%)	23 (35,4%)	0,111
Дуоденогастральный рефлюкс	11 (31,4%)	32 (49,2%)	0,088
Примечание: * – $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне			

### 3.1.5. Данные морфологического и иммуногистохимического исследований пациентов

Морфологическое исследование выполнялось у всех пациентов (таблица 20). Наиболее выраженные изменения наблюдались в теле и антральном отделе желудка. В СО кардиального отдела хроническое активное воспаление, отек собственной пластинки, фовеолярная гиперплазия и изменение микрососудистого русла выявлено в незначительной степени в обеих группах без статистической значимости. Метапластической атрофии в кардиальном отделе и двенадцатиперстной кишке обнаружено не было. В биоптатах СО тела желудка выявлены признаки активного воспаления: незначительная степень представлена у 23 (65,7%) пациентов в группе «НР неассоциированный гастродуоденит»; умеренная степень – 12 (34,3%) и 57 (87,7%) пациентов; выраженная степень – 8 (12,3%) пациентов в группе «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» ( $p = 0,009$ ). Также были отмечены значимые различия в микрососудистом русле ( $p = 0,049$ ), где преимущественно преобладала незначительная степень нарушения сосудов (42,9% и 66,2% соответственно), а в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» отмечены выраженные микроциркуляторные нарушения у 2 (4,6%) пациентов. Атрофия, полная и неполная кишечная метаплазия в большей степени отмечена в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит», но без статистической достоверной разницы. При микроскопическом исследовании *H. pylori* инфекции отмечена статистически достоверные отличия в исследуемых группах, что является ожидаемым, так как при распределении пациентов по группам статус инфицирования бактерией являлся обязательным ( $p = 0,028$ ). По данным гистологического исследования в антральном отделе желудка выявлена статистически значимая разница в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» в отношении нарушения микрососудистого русла ( $p = 0,012$ ), обсемененности *H. pylori*, а также в выраженности неполной кишечной метаплазии, что является наиболее неблагоприятным фактором в развитии рака желудка ( $p =$

0,025). Остальные морфологические характеристики такие, как активность хронического воспаления, отек собственной пластинки и фовеолярная гиперплазия встречались в обеих группах с одинаковой частотой. Подобные изменения в теле и антральном отделе желудка связаны, безусловно, с наличием текущей инфекции *H. pylori*, которая приводит к эндотелиальным нарушениям, в дальнейшем к повреждению СО, развитию активного, хронического воспаления и возникновению атрофии.

Таблица 20 – Данные предоперационного морфологического исследования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в группах исследования (качественные признаки)

Признак	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	N (%)		
<b>Кардиальный отдел</b>			
Активность воспаления			0,884
Незначительное	30 (85,7%)	55 (84,6%)	
Умеренное	5 (14,3%)	10 (15,4%)	
Выраженное			
Хроническое воспаление			0,225
Незначительное	28 (80,0%)	45 (69,2%)	
Умеренное	7 (20,0%)	18 (27,7%)	
Выраженное		2 (3,1%)	
Отек собственной пластинки			0,097
Незначительный	24 (68,6%)	54 (83,1%)	
Умеренный	11 (31,4%)	11 (16,9%)	
Выраженный			
Фовеолярная гиперплазия			0,769
Незначительная	26 (74,3%)	50 (76,9%)	
Умеренная	9 (25,7%)	15 (23,1%)	
Выраженная			

Продолжение Таблицы 20

Вазодилатация			
Незначительное			0,172
Умеренное	27 (77,1%)	57 (87,7%)	
Выраженное	8 (22,9%)	8 (12,3%)	
<i>Helicobacter pylori</i>			
Незначительное	28 (80%)	54 (83,1%)	0,717
Умеренное	6 (17,1%)	9 (13,8%)	
Выраженное	1 (2,9%)	2 (3,1%)	
	Тело желудка		
Активность воспаления			
Незначительное	23 (65,7%)		***0,009
Умеренное	12 (34,3%)	57 (87,7%)	
Выраженное		8 (12,3%)	
Хроническое воспаление			
Незначительное	19 (54,3%)	37 (56,9%)	0,596
Умеренное	13 (37,1%)	27 (41,5%)	
Выраженное	3 (8,6%)	1 (1,5%)	
Отек собственной пластинки			
Незначительный	28 (80,0%)	52 (80,0%)	1,0
Умеренный	7 (20,0%)	13 (20,0%)	
Выраженный			
Фовеолярная гиперплазия			
Незначительная	25 (71,4%)	45 (69,2%)	0,820
Умеренная	10 (28,6%)	20 (30,8%)	
Выраженная			
Вазодилатация			
Незначительное	15 (42,9%)	43 (66,2%)	*0,049
Умеренное	20 (57,1%)	19 (29,2%)	
Выраженное		3 (4,6%)	
Атрофия слизистой оболочки			
Незначительная	24 (68,6%)	35 (53,8%)	0,072
Умеренная	11 (31,4%)	21 (32,3%)	
Выраженная		9 (13,8%)	

Продолжение Таблицы 20

Полная кишечная метаплазия			
Незначительная	34 (97,1%)	59 (90,8%)	0,236
Умеренная	1 (2,9%)	6 (9,2%)	
Выраженная			
Неполная кишечная метаплазия			
Нет	32 (91,4%)	50 (76,9%)	0,073
Незначительная	3 (8,6%)	15 (23,1%)	
Умеренная			
Выраженная			
<i>Helicobacter pylori</i>			
Нет	11 (31,4%)	16 (24,6%)	*0,028
Незначительное	21 (60,0%)	27 (41,5%)	
Умеренное	3 (8,6%)	22 (33,8%)	
Выраженное	1 (2,9%)		
Антральный отдел			
Активность воспаления			
Незначительное	18 (51,4%)	32 (49,2%)	0,728
Умеренное	15 (42,9%)	27 (41,5%)	
Выраженное	2 (5,7%)	6 (9,2%)	
Хроническое воспаление			
Незначительное	11 (31,4%)	23 (35,4%)	0,821
Умеренное	24 (68,6%)	36 (55,4%)	
Выраженное		6 (9,2%)	
Отек собственной пластинки			
Незначительный	25 (71,4%)	51 (78,5%)	0,435
Умеренный	10 (28,6%)	14 (21,5%)	
Выраженный			
Фовеолярная гиперплазия			
Незначительная	27 (77,1%)	56 (86,2%)	0,255
Умеренная	8 (22,9%)	9 (13,8%)	
Выраженная			
Вазодилатация			
Незначительное	25 (71,4%)	59 (90,8%)	**0,012
Умеренное	10 (28,6%)	6 (9,2%)	
Выраженное			

Продолжение Таблицы 20

Атрофия слизистой оболочки			
Нет	14 (40,0%)	25 (38,5%)	0,291
Незначительная	16 (45,7%)	20 (30,8%)	
Умеренная	5 (14,3%)	16 (24,6%)	
Выраженная		4 (6,2%)	
Полная кишечная метаплазия			0,532
Нет	29 (82,9%)	57 (87,7%)	
Незначительная	6 (17,1%)	7 (10,8%)	
Умеренная		1 (1,5)	
Выраженная			
Неполная кишечная метаплазия			*0,025
Нет	14 (40,0%)	42 (64,6%)	
Незначительная	16 (45,7%)	17 (26,2%)	
Умеренная	5 (14,3%)	6 (9,2%)	
Выраженная			
<i>Helicobacter pylori</i>			*** p<0,001
Нет	12 (34,3%)	9 (13,8%)	
Незначительное	14 (40,0%)	11 (16,9%)	
Умеренное	9 (25,7%)	34 (52,3%)	
Выраженное		11 (16,9%)	
Двенадцатиперстная кишка			
Активность воспаления			0,255
Незначительное	29 (82,9%)	47 (72,3%)	
Умеренное	5 (14,3%)	16 (24,6%)	
Выраженное	1 (2,9%)	2 (3,1%)	
Хроническое воспаление			0,328
Незначительное	22 (62,9%)	36 (55,4%)	
Умеренное	13 (37,1%)	24 (36,9%)	
Выраженное		5 (7,7%)	
Отек собственной пластинки			0,190
Незначительный	22 (62,9%)	49 (75,4%)	
Умеренный	13 (37,1%)	16 (24,6%)	
Выраженный			

Продолжение Таблицы 20

Вазодилатация			
Незначительное	25 (71,4%)	55 (84,6%)	0,146
Умеренное	9 (25,7%)	7 (10,8%)	
Выраженное	1 (2,9%)	3 (4,6%)	
Атрофия слизистой оболочки			0,083
Незначительная	3 (8,6%)	2 (3,1%)	
Умеренная	3 (8,6%)	2 (3,1%)	
Выраженная			
<i>Helicobacter pylori</i>			0,217
Незначительное	15 (42,9%)	35 (53,8%)	
Умеренное	1 (2,9%)	2 (3,1%)	
Выраженное		1 (1,5%)	
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 анализе результатов иммуногистохимической оценки *H. pylori* выявлены статистически значимые отличия в теле, антральном отделе желудка и двенадцатиперстной кишке ( $p = 0,007$ ;  $p = 0,001$ ;  $p = 0,045$  соответственно). В группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» обсемененность *H. pylori* достигала 66% по сравнению с группой «НР не ассоциированный гастродуоденит», где выраженность инфицирования не превышала 33%.

В результате анализа нами не было выявлено значимых отличий в экспрессии эндотелиальных маркеров (CD34, VEGF) в микрососудистом русле желудка и двенадцатиперстной кишки.

При анализе результатов иммуногистохимической оценки белка CDX2 в исследуемых образцах антрального отдела не выявлена статистически значимая разница ( $p = 0,058$ ): отмечалась более выраженная экспрессия в железах желудка в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит». Полученные результаты свидетельствуют о наличии и выраженности как метапластической, так и неметапластической атрофии, а поскольку в данной группе у части пациентов определялась инфекция *H. pylori*, то полученные данные являлись закономерными. В теле, кардиальном отделе желудка и двенадцатиперстной кишке выраженных

изменений в обследуемых группах обнаружено не было ( $p > 0,005$ ). Результаты предоперационного иммуногистохимического исследования СО желудка и двенадцатиперстной кишки в группах исследования (качественные признаки) представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Данные предоперационного иммуногистохимического исследования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в группах исследования (качественные признаки)

Маркер	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	N (%)		
Кардиальный отдел			
Helicobacter pylori 1(0-33%) 2 (34 - 66%) 3(> 66 %)	35 (100%)	62 (95,4%) 3 (4,6%)	0,199
CD34, % 1 (0-33%) 2 (34 – 66) 3 (> 66 %)	24 (68,6%) 11 (31,4%)	42 (64,6%) 23 (35,4%)	0,692
CDX2 0 (отсутствие иммуноокрашивания) <25% (низкая), 26-49% (умеренная) > 50% (высокая)	33 (94,3%) 2 (5,7%)	63 (96,9%) 2 (3,1%)	0,523
VEGF, % 1 (0-33%) 2 (34 – 66) 3 (> 66 %)	30 (85,7%) 5 (14,3%)	52 (80,0%) 13 (20,0%)	0,480
Тело желудка			
Helicobacter pylori 1(0-33%) 2 (34 - 66%) 3(> 66 %)	35 (100%)	53 (81,5%) 12 (18,5%)	**0,007

Продолжение Таблицы 21

CD34, % 1 (0-33%) 2 (34 – 66) 3 (> 66 %)	24 (68,6%) 10 (28,6%) 1 (2,9%)	46 (70,8%) 17 (26,2%) 2 (3,1%)	0,832
CDX2 0 (отсутствие иммуноокрашивания) <25% (низкая), 26-49% (умеренная) > 50% (высокая)	16 (45,7%) 15 (42,9%) 4 (11,4%)	29 (44,6%) 31 (47,7%) 5 (7,7%)	0,923
VEGF, % 1 (0-33%) 2 (34 – 66) 3 (> 66 %)	28 (80,0%) 7 (20,0%)	55 (84,6%) 9 (13,8%) 1 (1,5%)	0,587
Антральный отдел			
Helicobacter pylori 1(0-33%) 2 (34 - 66%) 3(> 66 %)	35 (100%)	47 (72,3%) 16 (24,6%) 2 (3,1%)	***0,001
CD34, % 1 (0-33%) 2 (34 – 66) 3 (> 66 %)	20 (57,1%) 15 (42,9%)	39 (60,0%) 22 (33,8%) 4 (6,2%)	0,983
CDX2 0 (отсутствие иммуноокрашивания) <25% (низкая), 26-49% (умеренная) > 50% (высокая)	29 (82,9%) 5 (14,3%) 1 (2,9%)	42 (64,6%) 19 (29,2%) 4 (6,2%)	0,058
VEGF, % 1 (0-33%) 2 (34 – 66) 3 (> 66 %)	28 (80,0%) 7 (20,0%)	55 (84,7%) 9 (13,8%) 1 (1,5%)	0,282
Двенадцатиперстная кишка			
Helicobacter pylori 1(0-33%) 2 (34 - 66%) 3(> 66 %)	35 (100%)	58 (89,2%) 7 (10,8%)	*0,045
CD34, % 1 (0-33%) 2 (34 – 66) 3 (> 66 %)	26 (74,3%) 9 (25,7%)	39 (60,0%) 24 (36,9%) 2 (3,1%)	0,136

Продолжение Таблицы 21

VEGF, %			
1 (0-33%)	27 (77,1%)	44 (67,7%)	0,323
2 (34 – 66)	8 (22,9%)	21 (32,3%)	
3 (> 66 %)			
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			

Показатели экспрессии CD95 в воспалительном инфильтрате и железах оказались статистически достоверно выше в теле и антральном отделе желудка ( $p = 0,039$ ;  $p = 0,018$ ). В группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» - 30 (25;40) и 30 (25;40), в группе «НР не ассоциированный гастродуоденит» - 25 (20;30) и 20 (20;30). Экспрессия антигена CD95 является прогностически благоприятным признаком, характеризующим регенеративную способность СО желудка в ответ на повреждение, однако также является предиктором развития атипичных клеток. Учитывая полученные нами выше результаты именно данные отделы являлись наиболее вовлеченными в патологический процесс желудка. Статистически значимых различий между группами в кардиальном отделе желудка и двенадцатиперстной кишке получено не было. Также нашим коллективом не было получено определенных изменений в экспрессии маркера Ki67 в обследуемых группах.

Полученные результаты расчетных индексов в исследуемых группах до ХЭ в значительной степени были ниже пороговых значений и статистически значимо не отличались между собой, что указывает на отсутствие желчного рефлюкса и билиарного гастрита. Однако надо отметить, что, оценивая BRI, в группе «НР неассоциированный гастродуоденит» отмечались значения выше 14 у 9 пациентов, а в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» - у 15. Полученные результаты приведены в таблице 22.

Таблица 22 – Данные предоперационного иммуногистохимического исследования и расчетных индексов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в группах исследования (количественные признаки)

Маркер/ Индекс	Группа		Уровень р
	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;	
	Me (Q1;Q3)		
	Кардиальный отдел		
CD95, %	20 (10;20)	20 (15;25)	0,339
Ki67, %	0 (0;5)	5 (0;5)	0,086
	Тело желудка		
CD95, %	25 (20;30)	30 (25;40)	*0,039
Ki67, %	5 (0;5)	5 (5;5)	0,062
	Антральный отдел		
CD95, %	20 (20;30)	30 (25;40)	**0,018
Ki67, %	5 (0;10)	5 (5;10)	0,258
Индекс билиарного рефлюкса (BRI)	9 (6;15)	8 (3;15,5)	0,198
Оценка рефлюкс- гастрита (RGS)	7 (5;7)	6 (5;7)	0,522
	Двенадцатиперстная кишка		
CD95, %	20 (10;30)	25 (20;25)	0,293
Ki67, %	5 (0;10)	5 (0;5)	0,458
Примечание: * – $p < 0,05$ – различие статистически значимо ** – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости			

### 3.1.6. Описание статистических данных в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит»

При сравнении двух групп: «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» не было выявлено различий по возрасту ( $p = 0,921$ ). Для первой группы средний возраст составил - 47 (37;57), для второй - 48 (41;53,25). Соотношение женского пола к мужскому в группах составило 1:0,4 и 1:1,5 соответственно ( $p = 0,055$ ) (таблица 23).

Таблица 23 – Гендерный состав групп

Пол	Группа		Уровень p
	«Смешанный гастродуоденит» N=35	«Билиарный гастрит» N=30;	
	Me (Q1;Q3)		
Женский	25 (71,4%)	18 (60,0%)	0,055
Мужской	10 (28,6%)	12 (40,0%)	

Анализируя анамнестические данные в обследуемых группах нами выявлены следующие особенности, представленные в таблице 24 и 25. Между группами обнаружены статистически значимые отклонения в семейном положении ( $p = 0,008$ ). В первой группе большая часть обследуемых были женаты/ замужем - 27 (77,1%) пациентов, во второй – 12 (40,0%) пациентов. Не работало в настоящее время 7 (20,0%) и 15 (50,0%) пациентов соответственно ( $p = 0,011$ ). Были обнаружены статистически достоверные различия показателей физической активности и режима питания между двумя группами. Для группы «Смешанный гастродуоденит» по сравнению со второй группой, где преобладали пациенты с низкой физической активностью (60,0%), преимущественно превалировала средняя физическая активность – 18 (51,4%) пациентов, у 11 (31,4%) обследуемых - низкая, у 6 (17,1%) - высокая физическая активность ( $p = 0,012$ ). Регулярный прием пищи в большей степени был характерен для группы «Билиарный гастрит» и наблюдался у 19 (63,3%) больных в отличие от группы «Смешанный гастродуоденит» – 13 (37,1) пациентов  $p = 0,037$ . Кроме того, наименьший стаж курения преобладал в группе «Билиарный гастрит» - 0 (0;8,25) в сравнении со второй группой - 10 (0;16)  $p = 0,009$ ). Данные изменения объясняются тем, что одними из основных предикторов развития ожирения и ИМТ являются нарушение режима питания и гиподинамия, что представляется характерным для нашей когорты пациентов и создает предпосылки нарушения моторики гастродуоденальной зоны и развития ДГР, эрозивно-язвенных повреждений СО желудка, а также предрасполагает к прогрессированию рака желудка.

Таблица 24 – Анамнестические данные пациентов (качественные признаки)

Признак	Группа		Уровень р
	«Смешанный гастродуоденит» N=35	«Билиарный гастрит» N=30;	
	N (%)		
Семейное положение			
Женат/замужем	27 (77,1%)	12 (40,0%)	***0,008
Свободен		9 (30,0%)	
В разводе	6 (17,1)	2 (6,7)	
Вдова/вдовец	2 (5,7%)	7 (23,3%)	
Не работает в настоящее время	7 (20,0%)	15 (50,0%)	**0,011
Физическая активность			
Низкая	11 (31,4%)	18 (60,0%)	**0,012
Средняя	18 (51,4%)	11 (36,7%)	
Высокая	6 (17,1%)	1 (3,3%)	
Регулярный прием пищи	13 (37,1%)	19 (63,3%)	*0,037
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			

Таблица 25 – Анамнестические данные пациентов (количественные признаки)

Признак	Группа		Уровень р
	«Смешанный гастродуоденит» N=35	«Билиарный гастрит» N=30;	
	Me (Q1;Q3)		
Стаж курения, лет	10 (0;16)	0 (0;8,25)	*0,009
Примечание: * – $p < 0,01$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне			

В исследуемых группах не было выявлено статистически значимых отличий болевого абдоминального и диспепсического синдромов. Однако выявлены отчетливые изменения формы и консистенции стула ( $p = 0,024$ ), а также выраженности метеоризма в исследуемых группах. В группе «Смешанный гастродуоденит» отмечалась преимущественно незначительная (10 (28,6%) человек) и умеренная (11 (31,4%) человек) степень метеоризма, тогда как в группе

«Билиарный гастрит» большая часть пациентов не испытывала повышенное газообразование ( $p = 0,041$ ).

Объективные данные не имели достоверной разницы в обеих группах. Статистически значимых различий по результатам лабораторного, инструментального исследований, психологического статуса и качества жизни не было выявлено среди исследуемых групп. При анализе морфологического исследования выявлена выраженная активность воспаления в кардиальном отделе и теле желудка в группе «Смешанный гастродуоденит». Разница показателей в кардиальном отделе в группе «Смешанный гастродуоденит» составила незначительную степень у 26 (74,3%) и умеренную степень выраженности у 9 (25,7%) пациентов, группе «Билиарный гастрит» - незначительную степень у 29 (96,7%) и умеренную степень у 1 (3,3) пациента. Разница показателей в теле желудка в группе «Смешанный гастродуоденит» составила незначительную степень у 28 (80,0%) и умеренную степень выраженности у 7 (20,0%) пациентов, группе «Билиарный гастрит» - незначительную степень у 25 (83,3%) и умеренную степень у 1 (3,3) пациента. Полученные результаты оказались статистически значимыми ( $p = 0,013$  и  $p = 0,043$  соответственно). Остальные параметры не отличались в исследуемых группах. Кроме того, по результатам иммуногистохимического исследования и расчетных индексов нашим коллективом не было получено достоверной разницы между маркерами в обеих группах. Полученные изменения, а именно активность воспаления связаны с влиянием *H. pylori* на СО желудка.

### **3.2. Интерпретация данных, полученных в ходе проспективного наблюдения**

Всем пациентам в обеих группах была выполнена четырехпортовая лапароскопическая ХЭ. Следует отметить, что осложнений, связанных с оперативным вмешательством и анестезиологическим сопровождением, в обеих группах не наблюдалось, длительность госпитализации составляла в среднем до 5 суток. В рамках проспективного наблюдения согласно дизайну исследования,

повторный прием и обследование проводились через 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства.

### **3.2.1. Динамика клинических данных обследованных после холецистэктомии**

Поскольку выполнение лапароскопической ХЭ проводилось общей когорте пациентов то, отмечалась положительная динамика в виде снижения частоты и интенсивности жалоб, улучшение общего самочувствия во всех группах. Однако замечены стойкие различия в обследуемых группах, поэтому ниже представлены отличительные признаки для трёх групп.

### **3.2.2. Динамика клинических данных в группе «*Helicobacter pylori* неассоциированный гастродуоденит» через 6 месяцев после холецистэктомии**

При сравнении группы I через 6 месяцев после ХЭ были обнаружены явные различия в клинической картине. Общее число жалоб на болевой абдоминальный синдром уменьшился с 100,0% до 17,1 % ( $p < 0,0001$ ). У 6 (17,1%) пациентов боль локализовалась в правом подреберье у 3 (8,6%) и эпигастральной области у 3 (8,6%) ( $p < 0,0001$ ), интенсивность составляла 1 и 2 балла у 4 (11,4%) и 2 (5,7%) пациентов ( $p < 0,0001$ ). Связь болевого синдрома с погрешностями в диете оказалась статистически значимой и снизилась с 57,1% до 5,7% ( $p < 0,0001$ ). Также выявлено уменьшение диспепсических проявлений. Тяжесть в животе и тошнота сохранялись у 1 (2,9%) пациента ( $p = 0,034$  и  $p < 0,0001$  соответственно). Отсутствовали жалобы на рвоту и горечь во рту ( $p < 0,0001$ ). Количество отрыжки значительно снизилось: у 2 (5,7%) пациентов отмечалась отрыжка воздухом, у 4 (11,4%) – кислым ( $p = 0,001$ ). Интенсивность изжоги и метеоризма снизилась и составляла 1 и 2 баллов (11,4% и 11,4%); (17,1% и 8,6%). Статистически значимые изменения наблюдались в отношении консистенции стула: у 1 пациента сохранялся кашицеобразный стул ( $p < 0,0001$ ). Необходимо отметить, что присутствие боли в

животе и сохранение диспепсии у части пациентов связаны с наличием функциональной патологии пищеварительной системы до ХЭ, а также последствием проведенной ХЭ и развитием функциональных билиарных расстройств, таких как билиарная боль, функциональное расстройство желчного пузыря, сфинктера Одди по билиарному типу и по панкреатическому типу. Данные о распространенности и выраженности симптомов до и после ХЭ приведены на рисунке 20.

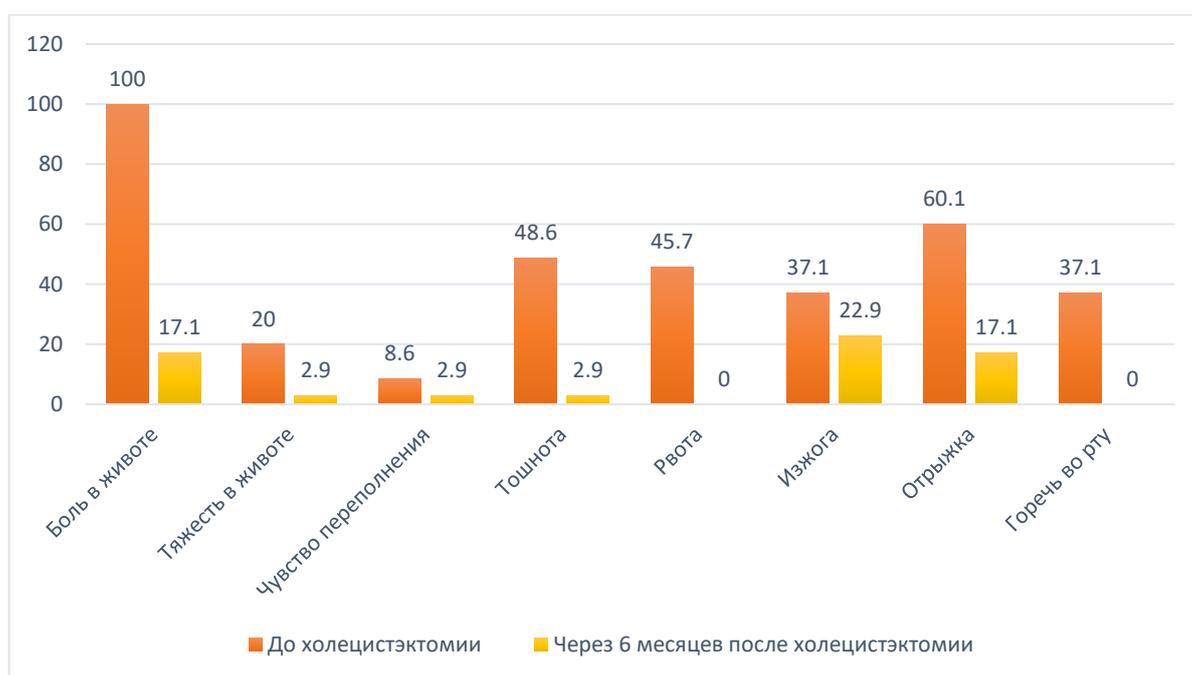


Рисунок 20 - Распространенность и выраженность симптомов до и после холецистэктомии

### 3.2.2.1. Психологический статус и качество жизни больных в группе «*Helicobacter pylori* неассоциированный гастродуоденит» через 6 месяцев после холецистэктомии

Результаты психологического статуса в группе «НР неассоциированный гастродуоденит» статистически значимо не отличались. Показатели групп по госпитальной шкале HADS при поступлении и через 6 месяцев после ХЭ оказались

сопоставимы: по уровню тревоги 5 (3;8) и 5 (3;7) баллов соответственно ( $p = 0,953$ ); по уровню депрессии - 2 (2;7) и 2 (2;7) баллов соответственно ( $p = 0,180$ ).

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 ( $p = 0,005$ ), свидетельствующие об улучшении качества жизни больных. Остальные шкалы через 6 месяцев после ХЭ остались без статистических изменений (рисунок 21).

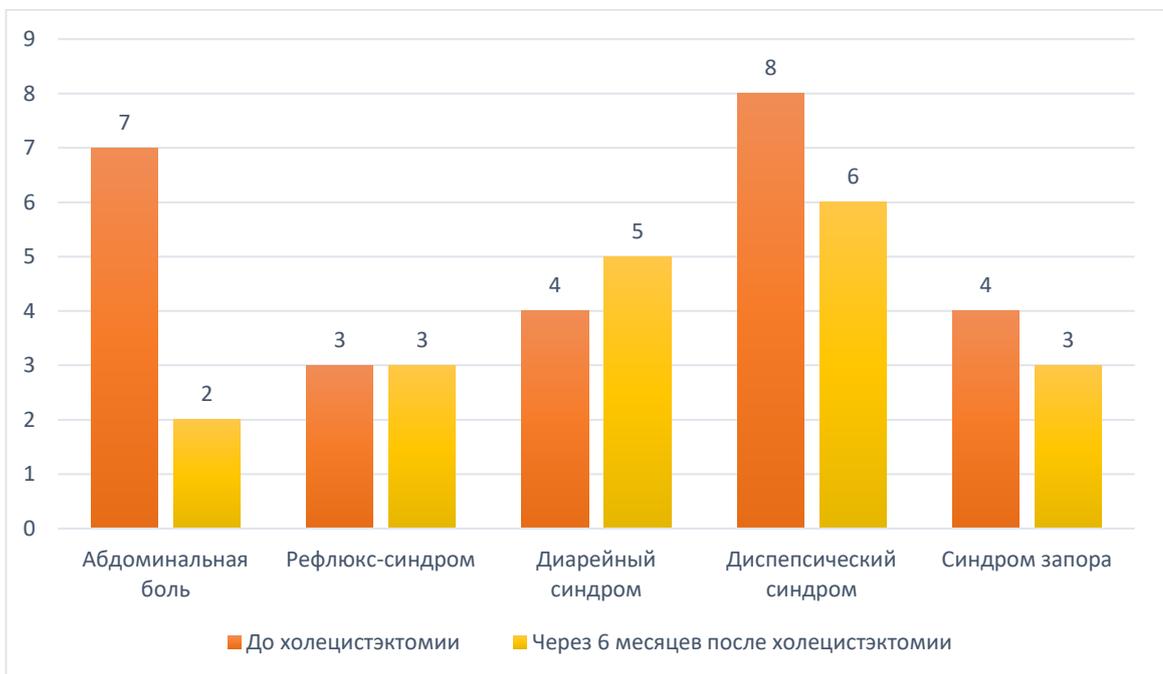


Рисунок 21 - Показатели оценки гастроэнтерологических жалоб по шкалам GSRS в группе I до и через 6 месяцев после холецистэктомии

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 ( $p = 0,001$ ). Очевидно, оперативное лечение способствовало устранению ограничений для выполнения физических нагрузок, которые до операции могли провоцировать болевой синдром. Показатели качества жизни до и после оперативного лечения представлены на рисунке 22.

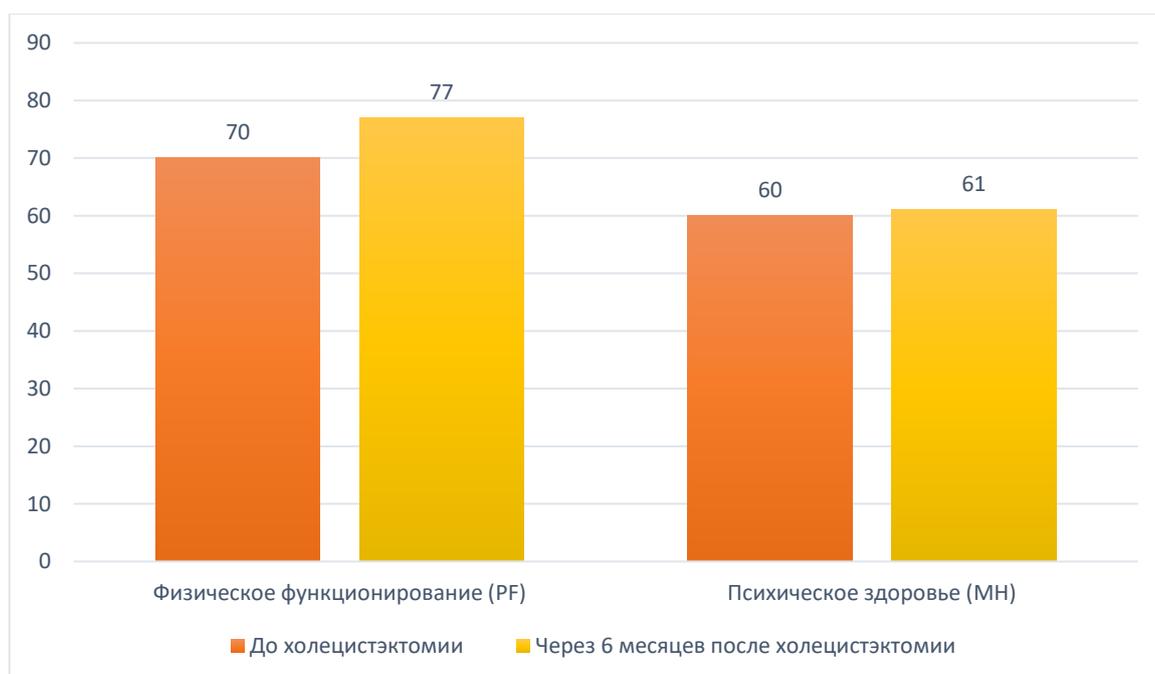


Рисунок 22 - Показатели качества жизни по опроснику SF-36 в группе I до и через 6 месяцев после холецистэктомии

### 3.2.2.2. Оценка динамики лабораторных и инструментальных данных в группе «*Helicobacter pylori* неассоциированный гастродуоденит» через 6 месяцев после холецистэктомии

По данным лабораторного обследования в биохимическом анализе крови, липидограмме и копрограмме статистически значимых отклонений в динамике не было выявлено. В клиническом анализе крови в группе I после ХЭ отмечалось снижение показателей СОЭ – с 11 (6;19) до 7 (6;11) мм/ч ( $p = 0,001$ ) из-за устранения приступа билиарной боли и воспалительного компонента.

Анализируя УЗИ ОБП у пациентов группы, I основная часть параметров не отличалась от показателей до ХЭ. У всех пациентов было зарегистрировано расширение общего желчного протока ( $p < 0,0001$ ), что является допустимым и обусловлено исчезновением резервуарной функции желчного пузыря. У 19 (29,2%) больных обнаружено повышение эхогенности поджелудочной железы ( $p = 0,001$ ), указывающее на избыточное отложение жира, что служит фактором развития метаболического синдрома и риска сердечно-сосудистых осложнений. Однако в

настоящее время данный параметр не является специфичным и его недостаточно для установления диагноза.

При проведении ФГДС в группе I через 6 месяцев после ХЭ у 7 (20,0%) пациентов обнаружены признаки воспаления пищевода ( $p = 0,001$ ). Полученный результат объясняется наличием сопутствующей ГЭРБ. Кроме того, отмечена тенденция к увеличению желчи в просвете желудка с 12 (34,3%) до 17 (48,6%) человек ( $p = 0,025$ ). Следует отметить, что появление желчи в желудке возможно в течении суток, после приема пищи и проведения ФГДС. Поэтому в данном случае обнаруженный эндоскопический признак не является патологией, а служит нормальным физиологическим явлением.

Полученные результаты рН-импедансометрии желудка подтвердили вероятное нарушение моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки после выполнения ХЭ (таблица 26). Нами было зарегистрировано незначительное увеличение средней кислотности в теле желудка с 2,4 (1,7;3,2) до 2,9 (2,1;3,3) ед. рН ( $p = 0,003$ ), продолжительности ДГР с 20 (15;30) до 20 (15;35) % ( $p = 0,017$ ). Тем не менее обнаружена тенденция к уменьшению длительности ДГР более 5 минут в независимости от приема пищи с 12 (9;18) до 9 (6;13) минут ( $p = 0,001$ ). Согласно данному исследованию мы получили признаки гипоацидности тела желудка. Однако на основании результатов исключительно рН - импедансометрии не следует полагать снижение кислотообразующей и нарушение моторно-эвакуаторной функций желудка.

Таблица 26 – Данные рН- импедансометрии желудка в группе I до и через 6 месяцев после холецистэктомии

Показатель	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35		Уровень р
	До ХЭ	Через 6 месяцев после ХЭ	
	Me (Q1;Q3)		
Средняя кислотность в теле желудка, ед. рН	2,4 (1,7;3,2)	2,9 (2,1;3,3)	**0,003

Продолжение Таблицы 26

Продолжительность ДГР, %	20 (15;30)	20 (15;35)	*0,017
Число ДГР длительностью более 5 минут вне зависимости от приема пищи	12 (9;18)	9 (6;13)	**0,001
Число ДГР достигающих тела желудка	7 (4;11)	7 (5;9)	0,107
Примечание: * – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости ** – $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне			

### **3.2.2.3. Данные морфологического и иммуногистохимического исследований в группе «Helicobacter pylori неассоциированный гастродуоденит» через 6 месяцев после холецистэктомии**

Анализируя гистологическое и иммуногистохимическое исследования в группе I через 6 месяцев после ХЭ нашим коллективом не было обнаружено статистически значимых отклонений.

### **3.2.3. Сравнение клинических данных в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» через 6 месяцев после холецистэктомии**

В группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» через 6 месяцев после ХЭ статистической разницы в болевом абдоминальном и диспепсическом синдромах не было выявлено ( $p > 0,05$ ). При этом боль в животе присутствовала у 9 и 7 пациентов соответственно ( $p = 0,826$ ). Локализация боли совпадала с группой «НР неассоциированный гастродуоденит», болезненность в эпигастрии отмечалась у 6 (17,1%) и 5 (16,7%) пациентов, в правом подреберье – у 3 (8,6%) и 2 (6,7%) пациентов соответственно ( $p = 0,847$ ). Боли, связанные с

погрешностью в питании, возникали у 5 (14,3%) и 5 (16,7%) обследуемых ( $p = 0,322$ ). Интенсивность боли несколько выше в группе «Смешанный гастродуоденит», где у 5 (14,3%) пациентов симптом оценивался в 3 балла (умеренная боль) и у 3 (8,6%) в 4 балла (сильная боль), тогда как в группе «Билиарный гастрит» 2 балла отмечалось у 5 (16,7%) пациентов и 3 балла у 2 (6,7%) пациентов ( $p = 0,547$ ). Симптомы диспепсии, а именно тяжесть в животе и чувство переполнения статистически значимо не отличались в обеих группах ( $p = 0,183$  и  $p = 0,076$  соответственно), однако чаще встречались в группе «Смешанный гастродуоденит», а в группе «Билиарный гастрит» частым симптомом являлась изжога ( $p = 0,902$ ). При проведении анализа отрыжки было отмечено, что в группе «Смешанный гастродуоденит» у 11 (31,4%) обследуемых преобладала отрыжка воздухом, в группе «Билиарный гастрит» - отрыжка горечью у 12 (40,0%) пациентов ( $p = 0,398$ ). Параметры консистенции и частоты стула в обследуемых группах достоверно не отличались. Сравнение данных о распространенности и выраженности клинических симптомов во всех группах через 6 месяцев после ХЭ приведены на рисунке 23, 24 и 25.

В итоге в клинической картине через 6 месяцев после ХЭ у пациентов в группе «Смешанный гастродуоденит» преимущественно беспокоил болевой абдоминальный синдром, а в группе «Билиарный гастрит» - диспепсический синдром. Полученные нами результаты совпадают с результатами зарубежных и отечественных исследований.

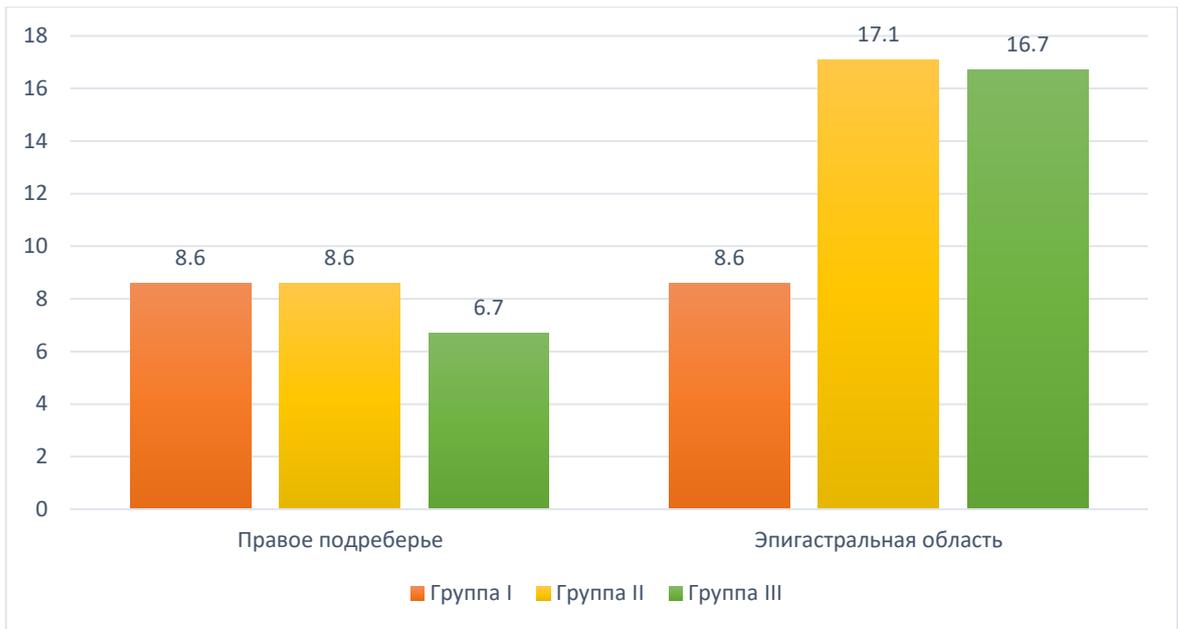


Рисунок 23 - Сравнение распространенности болевого абдоминального синдрома во всех группах через 6 месяцев после холецистэктомии

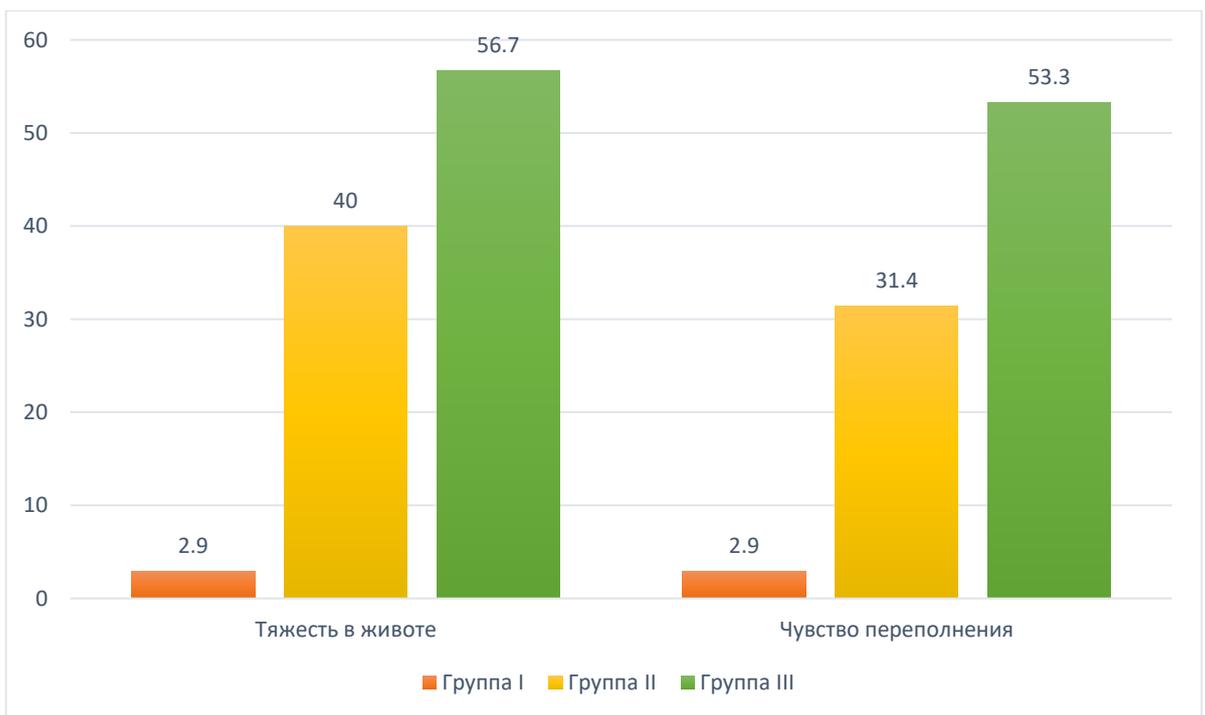


Рисунок 24 - Сравнение распространенности диспепсического синдрома во всех группах через 6 месяцев после холецистэктомии

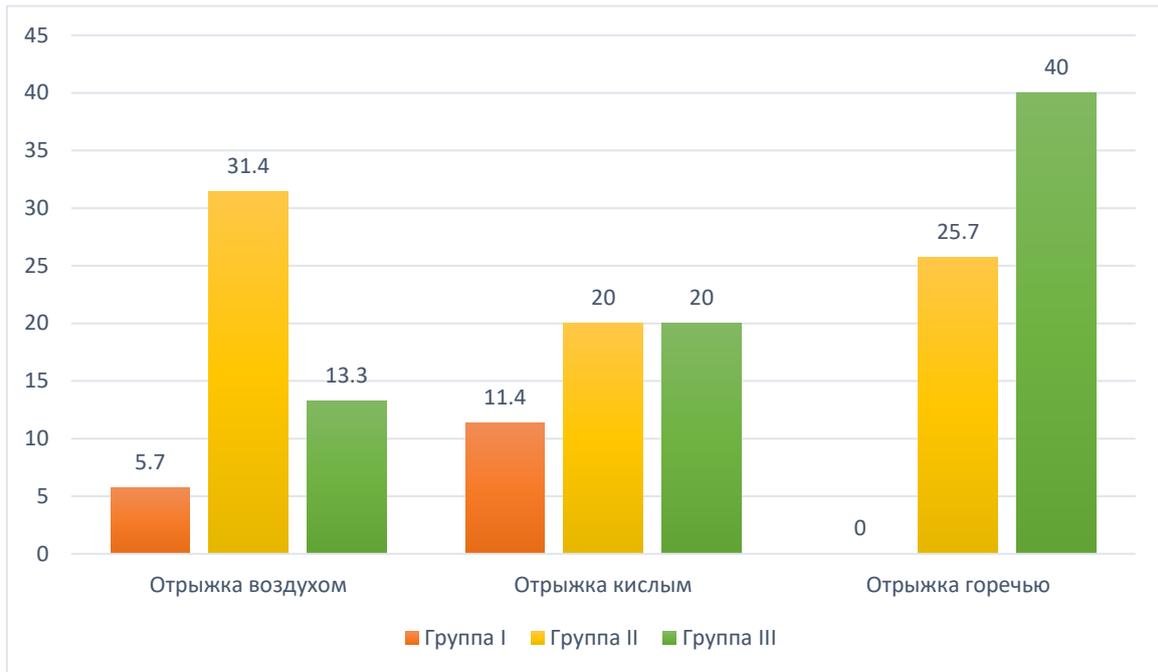


Рисунок 25 - Сравнение распространенности отрыжки во всех группах через 6 месяцев после холецистэктомии

### 3.2.3.1. Сравнение психологического статуса и качества жизни больных в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» через 6 месяцев после холецистэктомии

По результатам психологического статуса и качества жизни, полученные данных в обеих группах, были сопоставимы.

### 3.2.3.2. Сравнение лабораторных и инструментальных данных в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» через 6 месяцев после холецистэктомии

Полученные результаты в клиническом анализе крови, липидограмме и копрограмме статистически значимо не отличались. Уровень глюкозы в группе II составлял 5,04 (4,03;5,79) ммоль/л, в группе III - 5,06 (5,41;6,95) (p = 0,001).

Не было обнаружено достоверных отклонений по результатам УЗИ ОБП, рН - импедансометрии желудка и ФГДС. В группе «Смешанный гастродуоденит»

преобладало число пациентов с гиперемией, атрофией и кишечной метаплазией СО желудка - 26 (74,3%), 20 (57,1%) и 10 (28,6%) пациентов соответственно, напротив, в группе «Билиарный гастрит» - 16 (53,3%), 12 (40,0%) и 5 (16,7%) пациентов ( $p = 0,081$ ;  $p = 0,171$ ;  $p = 0,260$  соответственно). Желчь в просвете желудка наблюдалась у всех пациентов в группах, наличие ДГР встречалось у 23 (65,7%) пациентов в группе II, в группе III – 13 (43,3%) обследуемых.

В группе с сочетанным воздействием *H. pylori* и патологического ДГР чаще регистрировались эндоскопические субъективные признаки воспаления желудка, поскольку *H. pylori* является главным фактором, провоцирующим эрозивно-язвенное повреждение СО желудка.

### **3.2.3.3. Сравнение данных морфологического и иммуногистохимического исследований в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» через 6 месяцев после холецистэктомии**

При проведении гистологического исследования в обеих группах было отмечено отсутствие статистически значимых различий в большинстве параметров. Ввиду того, что группы формировались по инфицированности *H. pylori*, то полученные достоверные различия в теле ( $p = 0,005$ ) и антральном отделе ( $p < 0,0001$ ) желудка являются закономерными. Кроме того, в группе «Смешанный гастродуоденит» преобладала активность воспаления СО тела желудка. Незначительная степень регистрировалась - у 24 (68,6%) пациентов, умеренная степень - у 11 (31,4%) пациентов в группе II и 28 (93,3%) и 2 (6,7%) обследуемых – в группе III ( $p = 0,014$ ). Статистически значимо отличались показатели при анализе хронического воспаления в антральном отделе желудка ( $p = 0,015$ ). В группе «Смешанный гастродуоденит» преобладала преимущественно умеренная степень воспаления (18 (51,4%) пациентов), в то время как в группе «Билиарный гастрит» - незначительная степень (18 (60,0%) пациентов). У 5 (14,3%) пациентов в группе II отмечена выраженная степень хронического воспаления, которая представлена

скоплением лимфоцитов, макрофагов и плазмоцитов. При гистологическом исследовании в группе III отчетливо определяется предрасположенность в фовеолярной гиперплазии покровно-язочного эпителия, однако достоверной разницы обнаружено не было ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты объясняются особенностью обсеменения *H. pylori* в просвете желудка. Как известно, *H. pylori* преимущественно поражает пилорический отдел и основным морфологическим признаком является хроническое воспаление с лимфоцитарной клеточной инфильтрацией, активность в теле желудка вероятно связано с острым воспалением.

Иммуногистохимическое исследование не выявило статистически значимых различий между группами сравнения (таблица 27). Не было обнаружено различий в экспрессии маркеров эндотелиальных клеток (CD34, VEGF) в обеих группах. Однако в группе III замечена более высокая активность маркеров (CD34, VEGF) в эндотелии кардиального отдела, в группе II - в эндотелии тела желудка. В антральном отделе маркеры микрососудистого русла примерно не отличались друг от друга. Экспрессия CDX2 в клетках желез желудка превышала в группе с положительным *H. pylori* статусом. Данные о выраженности иммуногистохимических маркеров приведены в таблице 30.

В исследуемых группах через 6 месяцев были получены статистически значимые отклонения в расчетном индексе «Индекс билиарного рефлюкса», где  $p = 0,022$ . Значения более 14 преимущественно были получены в группе III. При оценке рефлюкс-гастрита пороговое значение  $> 10$  встречалось, также в группе с отрицательным *H. pylori* статусом ( $p = 0,061$ ).

Таблица 27 – Данные выраженности маркеров CDX2, CD34, VEGF в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» через 6 месяцев после холецистэктомии

Маркер	Через 6 месяцев после холецистэктомии		Уровень p
	Группа		
	«Смешанный гастродуоденит» N=35	«Билиарный гастрит» N=30;	

Продолжение Таблицы 27

	N (%)		
	Кардиальный отдел		
CD34, %			
1 (0-33%)	21 (60,0%)	12 (40,0%)	0,121
2 (34 – 66)	11 (31,4%)	14 (46,7%)	
3 (> 66 %)	3 (8,6%)	4 (13,3%)	
CDX2			
0 (отсутствие иммуноокрашивания)	34 (97,1%)	30 (100,0%)	0,335
<25% (низкая),	1 (2,9%)		
26-49% (умеренная) > 50% (высокая)			
VEGF, %			
1 (0-33%)	29 (82,9%)	23 (76,7%)	0,055
2 (34 – 66)	6 (17,1%)	7 (23,3%)	
3 (> 66 %)			
	Тело желудка		
CD34, %			
1 (0-33%)	19 (54,3%)	17 (56,7%)	0,812
2 (34 – 66)	13 (37,1%)	11 (36,7%)	
3 (> 66 %)	3 (8,6%)	2 (6,7%)	
CDX2			
0 (отсутствие иммуноокрашивания)	16 (45,7%)	13 (43,3%)	0,778
<25% (низкая),	13 (37,1%)	15 (50,0%)	
26-49% (умеренная) > 50% (высокая)	6 (17,1%)	2 (6,7%)	
VEGF, %			
1 (0-33%)	18 (51,4%)	16 (53,3%)	0,757
2 (34 – 66)	13 (37,1%)	12 (40,0%)	
3 (> 66 %)	4 (11,4%)	2 (6,7%)	
	Антральный отдел		
CD34, %			
1 (0-33%)	12 (34,3%)	9 (30,0%)	0,231
2 (34 – 66)	20 (57,1%)	13 (43,3%)	
3 (> 66 %)	3 (8,6%)	8 (26,7%)	
CDX2			
0 (отсутствие иммуноокрашивания)	18 (51,4%)	14 (46,7%)	0,846
<25% (низкая),	9 (25,7%)	13 (43,3%)	
26-49% (умеренная) > 50% (высокая)	8 (22,9%)	3 (10,0%)	

Продолжение Таблицы 27

VEGF, %			
1 (0-33%)	14 (40,0%)	7 (23,3%)	0,137
2 (34 – 66)	16 (45,7%)	16 (53,3%)	
3 (> 66 %)	5 (14,3%)	7 (23,3%)	
Двенадцатиперстная кишка			
CD34, %			
1 (0-33%)	21 (60,0%)	19 (63,3%)	0,870
2 (34 – 66)	14 (40,0%)	10 (33,3%)	
3 (> 66 %)		1 (3,3%)	
VEGF, %			
1 (0-33%)	20 (57,1%)	21 (70,0%)	0,283
2 (34 – 66)	13 (37,1%)	8 (26,7%)	
3 (> 66 %)	2 (5,7%)	1 (3,3%)	

### **3.2.4. Динамика клинических данных в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии**

Клиническая картина в исследуемых группах через 6 месяцев после ХЭ сопровождалась выраженными изменениями (рисунок 26). Из клинических симптомов имела место боль у 16 (24,6%) из 65 пациентов ( $p < 0,0001$ ). Боль локализовалась в правом подреберье у 5 (7,7%) из 27 (42,5%) и в эпигастральной области у 11 (16,9%) из 31 (47,7%) пациента ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 27). Взаимосвязь с погрешностями в питании возникала у 10 (15,4%) из 34 (52,3%) обследуемых ( $p < 0,0001$ ). Очевидно снизилась интенсивность болевого синдрома ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 28). Статистически значимые различия наблюдались в таких симптомах, как тяжесть в животе и чувство переполнения, которые отмечались у 31 (47,7%) из 14 (40,0%) и у 27 (41,5%) из 38 (58,5%) обследуемых ( $p = 0,034$  и  $p = 0,020$ ) (рисунок 29). Отличий в отношении изжоги через 6 месяцев зафиксировано не было – 20 (30,8%) из 23 (35,4%) пациентов при  $p = 0,132$ , тем не менее интенсивность уменьшилась ( $p = 0,008$ ). Зарегистрировано увеличение частоты отрыжки после проведения ХЭ ( $p = 0,019$ ), а именно возросла отрыжка горечью с 13 (20,0%) до 21

(32,3%) пациента (рисунок 30). Через 6 месяцев обследуемые чаще предъявляли жалобы на кашицеобразный стул ( $p = 0,014$ ).

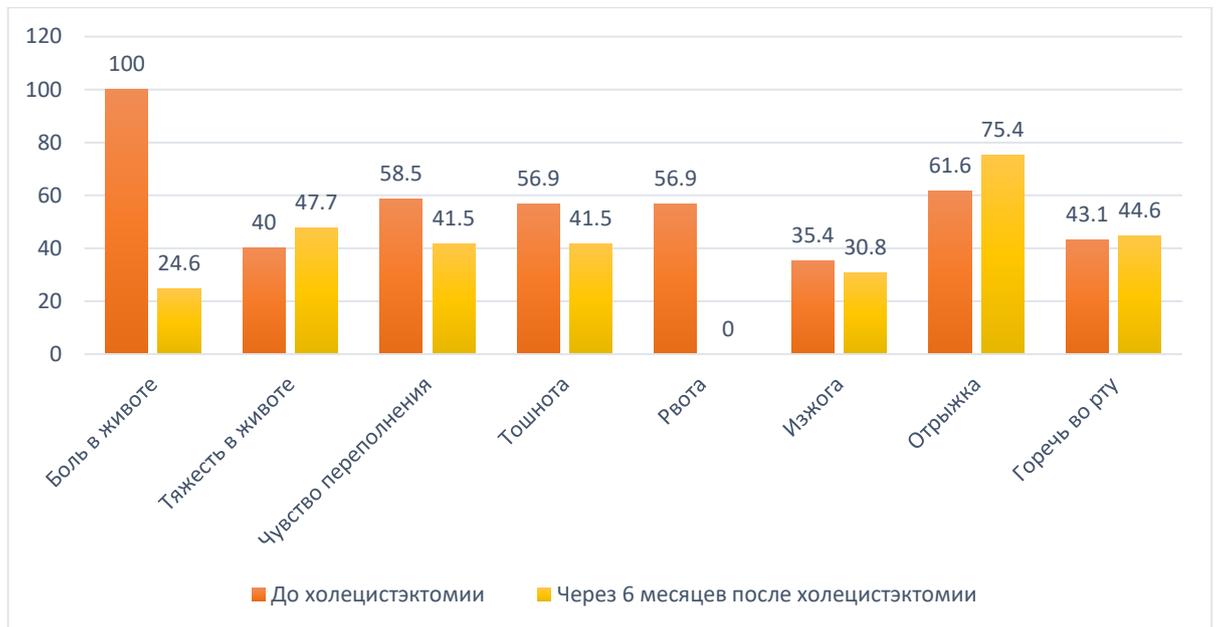


Рисунок 26 - Распространенность и выраженность симптомов в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии

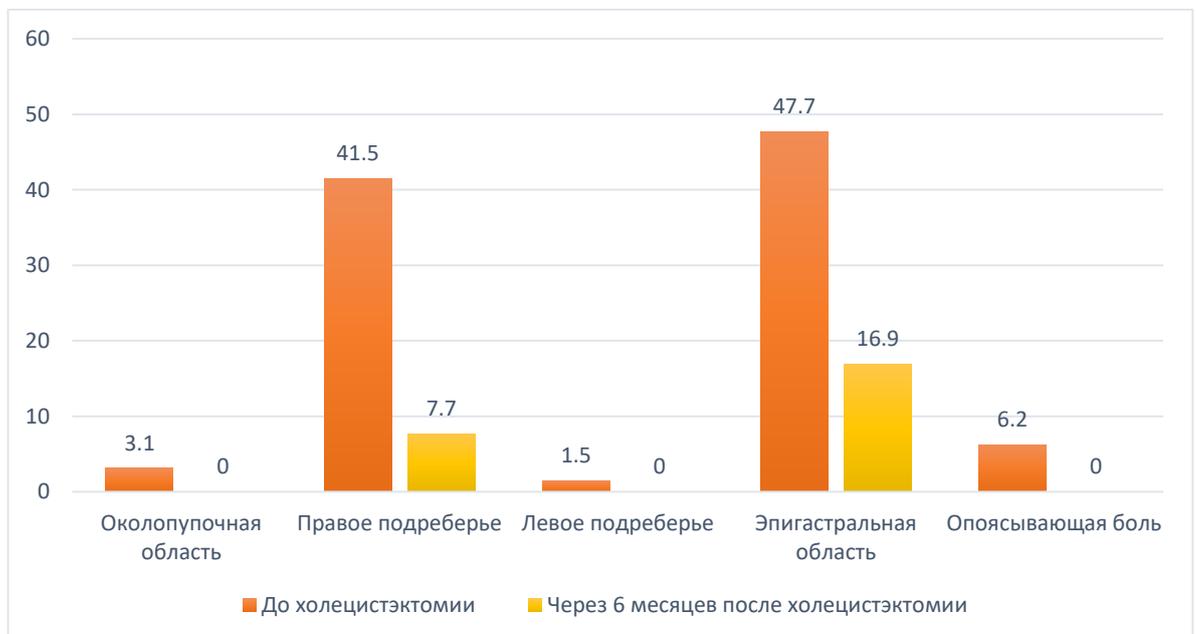


Рисунок 27 – Локализация болевого синдрома в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии

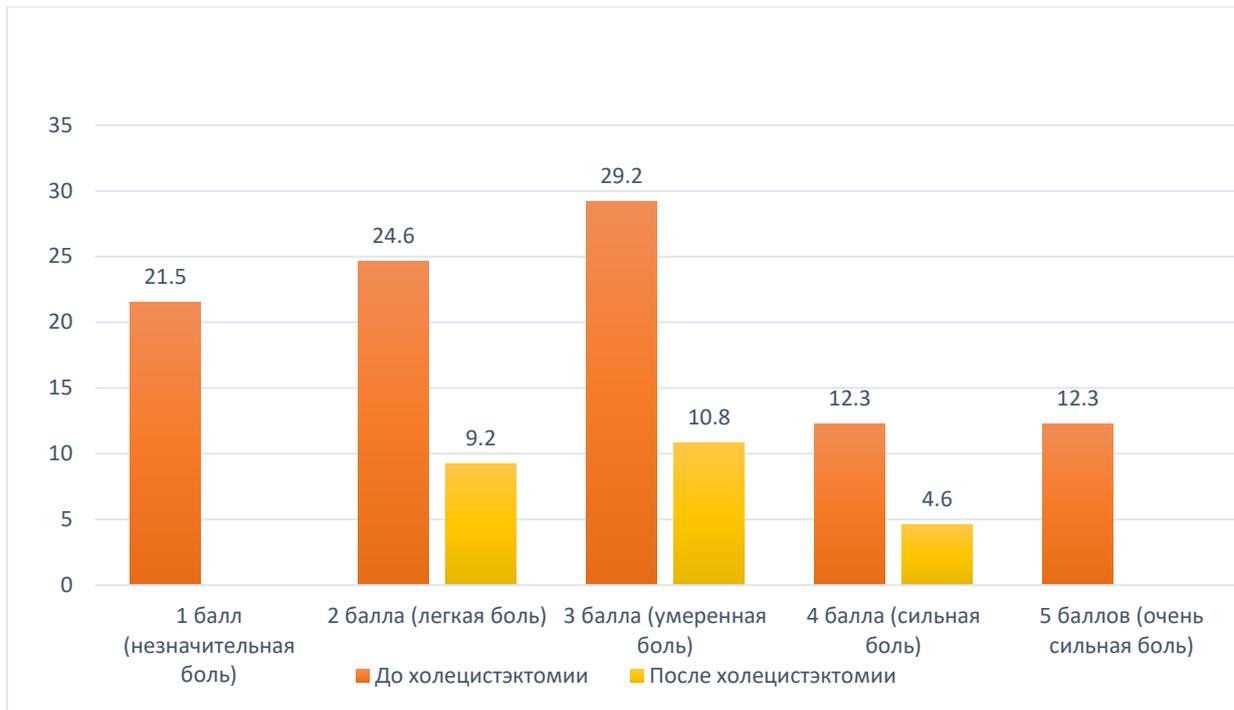


Рисунок 28 - Интенсивность болевого абдоминального синдрома в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии

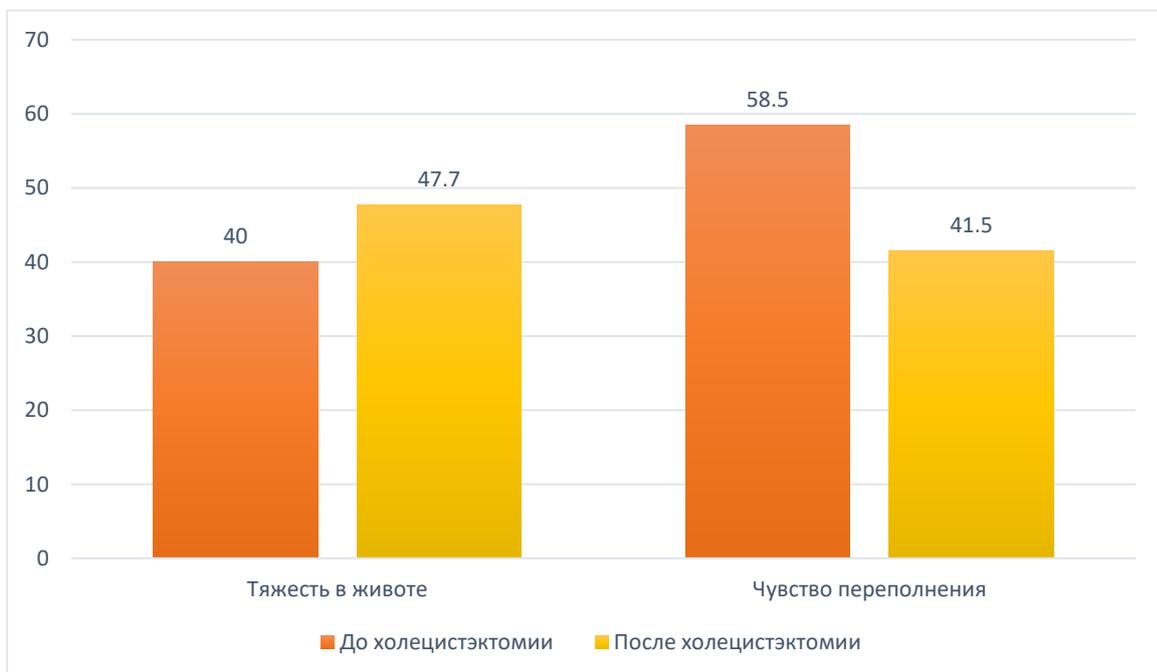


Рисунок 29 – Распространенность диспепсических проявлений в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии

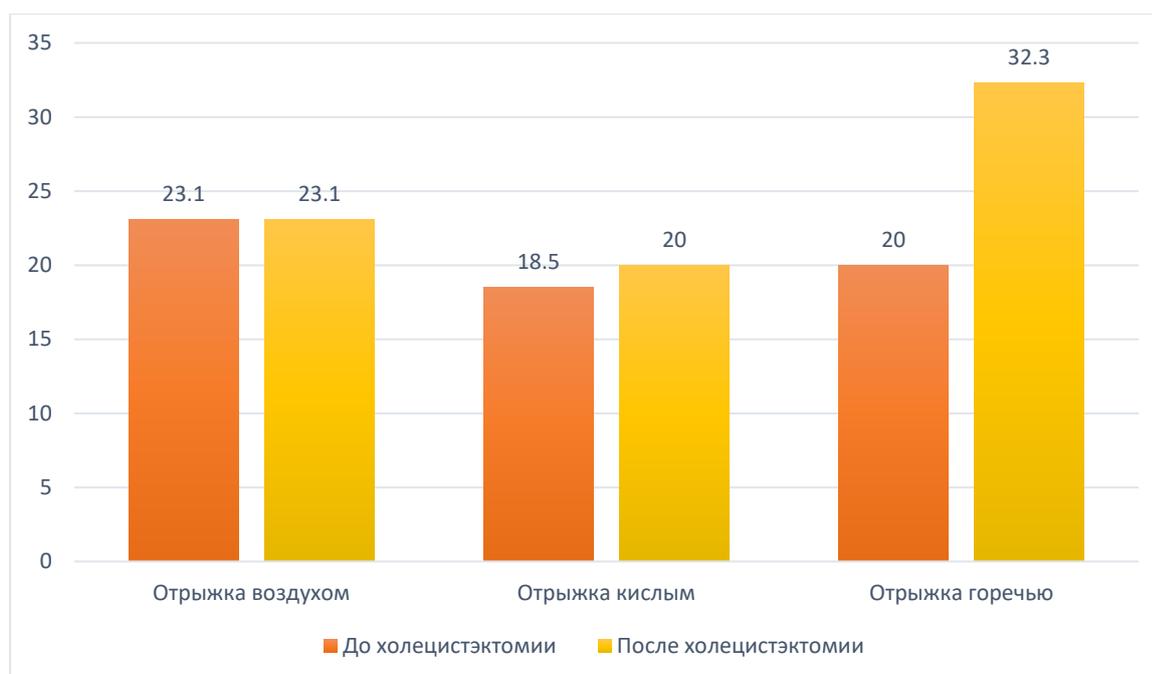


Рисунок 30 – Распространенность отрыжки в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии

### 3.2.4.1. Психологический статус и качество жизни больных в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии

По результатам психологического статуса в группах II и III уровень тревоги составил 5 (3;8) баллов и не отличался от значения до ХЭ ( $p = 0,197$ ), уровень депрессии составил 4 (2;5) балла по сравнению с результатом до ХЭ - 4 (1,5;5)  $p = 0,068$ .

Показатели шкал опросника GSRS до и после ХЭ с учетом исследуемых групп значительно отличались в отношении абдоминальной боли и синдрома диспепсии. В ходе исследования получены следующие результаты: выраженность болевого абдоминального синдрома снизилась с 6 (4;8,5) до 3 (2;3) баллов ( $p < 0,0001$ ), отмечалась тенденция к снижению диспепсического синдрома – с 11 (7;13) до 8 (6;10) баллов ( $p < 0,0001$ ). По шкалам рефлюкс-синдром и диарейный синдром результаты не отличались ( $p = 0,224$ ;  $p = 0,195$ ). Тогда как по шкале,

оценивающий синдром запора, отмечалась тенденция к улучшению симптомов после ХЭ, однако различий между группами исследования не было ( $p=0,052$ ). Повышение качества жизни объясняется эффективностью купирования клинической картины ЖКБ и сопутствующих проявлений патологии верхнего отдела живота. Показатели оценки гастроэнтерологических жалоб по шкалам GSRS представлены в таблице 28 и на рисунке 31.

Таблица 28 – Показатели оценки гастроэнтерологических жалоб по шкалам GSRS в группе обследованных через 6 месяцев после холецистэктомии

Симптом	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;		Уровень p
	До ХЭ	Через 6 месяцев после ХЭ	
	Me (Q1;Q3)		
Абдоминальная боль, балл	6 (4;8,5)	3 (2;3)	* $p<0,001$
Рефлюкс- синдром, балл	4 (3;6)	4 (3;5,5)	0,224
Диарейный синдром, балл	4 (3;6,5)	4 (3;6)	0,195
Диспепсический синдром, балл	11 (7;13)	8 (6;10)	* $p<0,001$
Синдром запора, балл	6 (4;10)	6 (5;7)	0,052
Примечание: * – $p<0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне			



Рисунок 31 - Показатели оценки гастроэнтерологических жалоб по шкалам GSRS в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии

Состояние психологического здоровья по опроснику SF - 36 было значительно выше в группах через 6 месяцев после ХЭ ( $p = 0,012$  и  $p = 0,044$  соответственно). Купирование болевого абдоминального синдрома в процессе лечения оказало существенное влияние на улучшение показателей качества жизни. Показатели качества жизни до и после оперативного лечения представлены на рисунке 32.

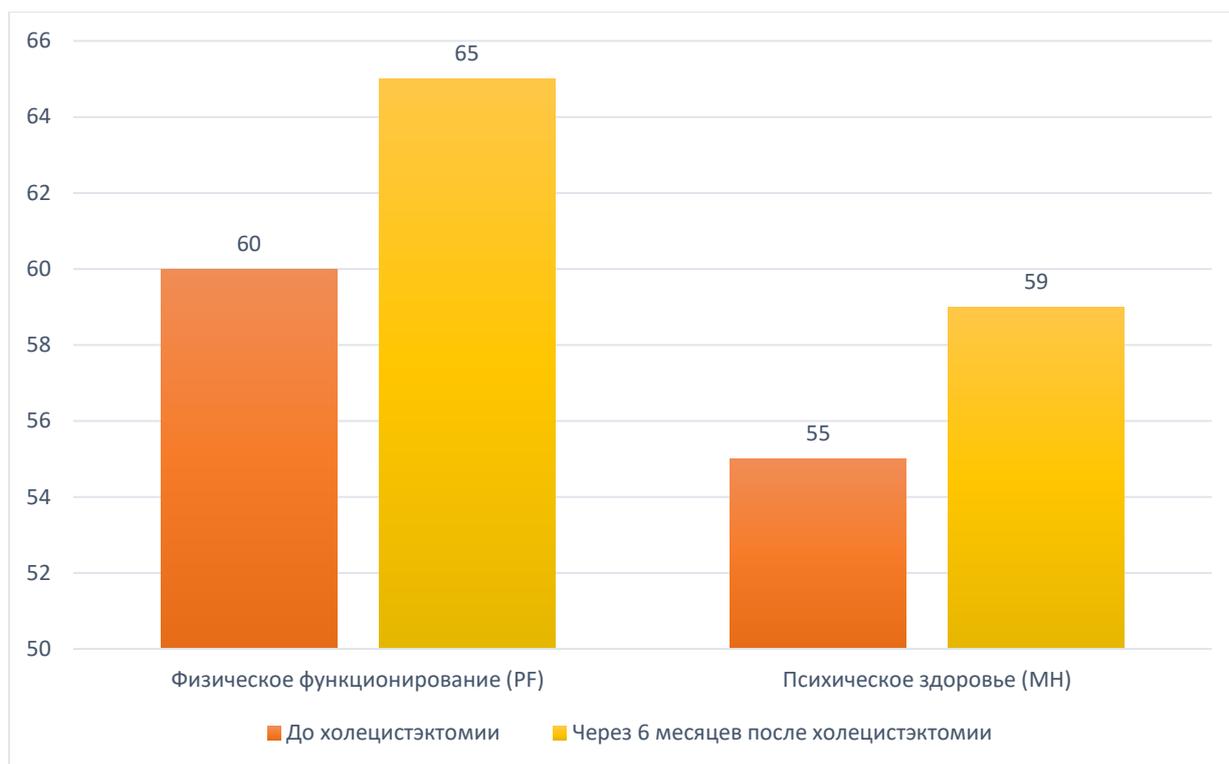


Рисунок 32 - Показатели качества жизни по опроснику SF-36 в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии

### 3.2.4.2. Оценка динамики лабораторных и инструментальных данных в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии

Через 6 месяцев в группе II и III, как и в группе I достоверно снизился показатель СОЭ с 12 (7;19) до 9 (6;14) мм/ч ( $p < 0,0001$ ), остальные параметры статистически значимо не отличались. Нормализация СОЭ является очевидным, поскольку отражает воспалительную реакцию, а с выполнением плановой ХЭ данный процесс купируется. Результаты биохимического исследования, липидограммы и копрограммы в исследуемых группах оказались сопоставимы.

Анализируя полученные результаты УЗИ ОБП через 6 месяцев у всех пациентов отмечено расширение диаметра холедоха. Обнаружено незначительное снижение числа пациентов с неоднородной структурой печени с 55 (84,6%) до 51 (78,5%) пациентов ( $p = 0,046$ ) и повышение эхогенности поджелудочной железы с

19 (29,2%) до 29 (44,6%) пациентов ( $p = 0,002$ ). Полученные результаты клинического значения в практической деятельности не имеют.

При сравнительном анализе результатов pH - импедансометрии желудка через 6 месяцев после ХЭ выявлены следующие особенности. Средняя кислотность в теле желудка составила 6,9 (6,1; 7,8) ед. pH по сравнению с показателями до ХЭ - 2,8 (2,05;3,4) ед. pH ( $p < 0,0001$ ). Продолжительность ДГР увеличилась с 25 (15;32,5) до 35 (25;45,5) % ( $p < 0,0001$ ). Число ДГР длительностью более 5 минут, не связанных с приемом пищи, имело тенденцию к увеличению – с 14 (11;17) до 15 (13;17)  $p = 0,041$ . Данные pH - импедансометрии желудка в группах II, III до и через 6 месяцев после ХЭ представлены в таблице 29. Подобные изменения отвечают за понижение кислотности pH тела желудка и развитие субанацидного и анацидного состояния, в связи с длительной и частой экспозицией дуоденального содержимого в желудке. Полученные результаты подтверждают мнение зарубежных и отечественных сообществ о том, что оперативные вмешательства на билиарной системе приводят к моторной и эвакуаторной дисфункции гастродуоденальной зоны.

Таблица 29 – Данные pH - 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 р
	До ХЭ	Через 6 месяцев после ХЭ	
	Me (Q1;Q3)		
Средняя кислотность в теле желудка, ед. pH	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

## Продолжение Таблицы 29

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			

Анализируя полученные данные ФГДС в исследуемых группах, установлено, что наихудшие показатели через 6 месяцев после ХЭ были отмечены по состоянию СО желудка. Более высокие показатели зарегистрированы в отношении изменения пищевода (11 (16,9%) из 65 пациентов,  $p = 0,005$ ). Также установлено увеличение числа пациентов с гиперемией (с 32 (49,2%) до 42 (64,6%) пациентов,  $p = 0,002$ ) и отечностью (с 36 (55,4%) до 45 (69,2%) пациентов,  $p = 0,013$ ) СО желудка. В просвете желудка у всех обследуемых отмечалась желчь в разной степени выраженности ( $p < 0,0001$ ), слизь – у 51 (78,5%) пациента,  $p = 0,001$ . Двенадцатиперстная кишка по-прежнему оставалась без значимых изменений, однако получено увеличение числа пациентов с гиперемией и отечностью СО у 23 (35,4%) больных  $p = 0,003$ . Данные ФГДС в группах II, III до и через 6 месяцев после ХЭ приведены в таблице 30. Увеличение числа пациентов с эндоскопическими признаками патологии пищевода вероятно связано с сопутствующей ГЭРБ и возможным влиянием ДГР на пищевод. Ухудшение эндоскопических признаков в обеих группах после ХЭ является обоснованным благодаря воздействию Н. pylori и дуоденального содержимого.

Таблица 30 – Данные фиброгастродуоденоскопии в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии

Признак	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;		Уровень р
	До ХЭ	Через 6 месяцев после ХЭ	
	N (%)		
Пищевод изменен	3 (4,6%)	11 (16,9%)	**0,005

## Продолжение Таблицы 30

Содержимое желудка: слизь	39 (60,0%)	51 (78,5%)	**0,001
Содержимое желудка: желчь	32 (49,2%)	65 (100,0%)	**p<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			

### 3.2.4.3. Данные морфологического и иммуногистохимического исследований в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после холецистэктомии

При сравнительном анализе морфологического исследования в группах II и III через 6 месяцев после ХЭ выявлены следующие изменения (таблица 31).

В кардиальном отделе желудка возросло число пациентов с умеренной активностью воспаления (с 15,4% до 24,6% p = 0,014) и отеком СО (16,9% до 24,6% p = 0,025). Остальные показатели существенно не изменились (p >0,05). Данные патоморфологические особенности могут свидетельствовать о воздействии *H. pylori* и развитии активного воспаления. Отек собственной пластинки кардиального отдела желудка является важным гистологическим показателем не только инфекции *H. pylori*, но и гастрита вследствие ДГР, что подтверждается данными зарубежной литературы.

В теле и антральном отделе желудка отмечена статистически значимая отрицательная динамика через 6 месяцев после ХЭ, в виде нарастания воспаления и метапластической атрофии (p = 0,009). В теле желудка: умеренная активность воспаления выявлена у 13 (20,0%) пациентов (p = 0,025); умеренная степень отека

собственной пластинки и фовеолярной гиперплазии обнаружена у 28 (43,1%) и 32 (49,2%) пациентов соответственно и выраженная степень у (5 (7,7%) и 4 (6,2%) пациентов соответственно) ( $p < 0,0001$ ); отмечено увеличение выраженности атрофии и неполной кишечной метаплазии ( $p = 0,008$  и  $p = 0,014$  соответственно). Установлено, что изменение сосудов микроциркуляторного русла носит более выраженный характер через 6 месяцев после ХЭ. Умеренная степень вазодилатации отмечена у 20 (30,8%) пациентов, выраженная степень – у 6 (9,2%) пациентов, ( $p = 0,038$ ).

В антральном отделе наблюдалось снижение активности воспаления ( $p = 0,032$ ) СО. В обеих группах установлена статистически значимая тенденция к вазодилатации и атрофии СО с повышением их выраженности ( $p < 0,01$ ). Отек собственной пластинки и фовеолярная гиперплазия, также сопровождались более выраженными изменениями ( $p < 0,01$ ). Анализируя результаты показателей в двенадцатиперстной кишке не было получено статистической разницы через 6 месяцев после ХЭ. Показатели обсемененности *H. pylori* достоверно отличались во всех отделах желудка и двенадцатиперстной кишки. Полученные результаты гистопатологического исследования тела и антрального отдела желудка свидетельствуют о *H. pylori* ассоциированном и химическом гастрите. Сочетание данных факторов вероятно приводит к прогрессированию тяжести гастрита и увеличению предраковых состояний.

Таблица 31 – Данные морфологического исследования слизистой оболочки желудка в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» через 6 месяцев после ХЭ (качественные признаки)

Признак	«Смешанный гастродуоденит» N=35; «Билиарный гастрит» N=30;		Уровень р
	До ХЭ	Через 6 месяцев после холецистэктомии	
	Me (Q1;Q3)		

Продолжение Таблицы 31

	Кардиальный отдел		
Активность воспаления			
Незначительное	55 (84,6%)	49 (75,4%)	**0,014
Умеренное	10 (15,4)	16 (24,6)	
Выраженное			
Отек собственной пластинки			
Незначительный	54 (83,1%)	49 (75,4%)	*0,025
Умеренный	11 (16,9%)	16 (24,6%)	
Выраженный			
	Тело желудка		
Активность воспаления			
Незначительное	57 (87,7%)	52 (87,7%)	*0,025
Умеренное	8 (12,3%)	13 (20,0%)	
Выраженное			
Отек собственной пластинки			
Незначительный	52 (80,0%)	32 (49,2%)	***<0,001
Умеренный	13 (20,0%)	28 (43,1%)	
Выраженный		5 (7,7%)	
Фовеолярная гиперплазия			
Незначительная	45 (69,2%)	29 (44,6%)	***<0,001
Умеренная	20 (30,8%)	32 (49,2%)	
Выраженная		4 (6,2%)	
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%)	

Продолжение Таблицы 31

Неполная кишечная метаплазия			
Незначительная	50 (76,9%)	46 (70,8%)	**0,014
Умеренная	15 (23,1%)	17 (26,2%)	
Выраженная		2 (3,1%)	
<i>Helicobacter pylori</i>			
Незначительное	16 (24,6%)	30 (46,2%)	***<0,001
Умеренное	27 (41,5%)	7 (10,8%)	
Выраженное	22 (33,8%)	2 (3,1%)	
Антральный отдел			
Активность воспаления			
Незначительное	32 (49,2%)	38 (58,5%)	*0,032
Умеренное	27 (41,5%)	26 (40,0%)	
Выраженное	6 (9,2%)	1 (1,5%)	
Отек собственной пластинки			
Незначительный	51 (78,5%)	34 (52,3%)	***<0,001
Умеренный	14 (21,5%)	31 (47,7%)	
Выраженный			
Фовеолярная гиперплазия			
Незначительная	56 (86,2%)	44 (67,7%)	***0,001
Умеренная	9 (13,8%)	18 (27,7%)	
Выраженная		3 (4,6%)	
Вазодилатация			
Незначительное	9 (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%)	
<i>Helicobacter pylori</i>			
Незначительное	11 (16,9%)	29 (44,6%)	***<0,001
Умеренное	34 (52,3%)	18 (27,7%)	
Выраженное	11 (16,9%)	5 (7,7%)	
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			

У пациентов в обеих группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» до и через 6 месяцев после ХЭ наблюдалось более выраженное увеличение экспрессии маркеров апоптоза, клеточной пролиферации и сосудистых факторов. Отмечалось повышение экспрессии маркера CD95 в клетках тела, кардиального и антрального отделов желудка ( $p < 0,01$ ). Выявлена повышенная экспрессия маркера пролиферативной активности Ki67, полученного из биоптатов тела и антрального отдела желудка ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,023$  соответственно). В железах антральной области желудка при анализе маркера кишечной пролиферации CDX2 обнаружено статистически достоверное увеличение экспрессии ( $p = 0,014$ ). При оценке распределения в зависимости от иммуноокрашивания отмечалось увеличение числа пациентов с низкой степенью (<25%) с 20 (30,8%) до 22 (33,8%) пациентов, с умеренной степенью (26-49%) с 6 (9,2%) до 11 (16,9%) пациентов (рисунок 33).

Мы наблюдали положительную экспрессию эндотелиальных маркеров CD34 и VEGF, полученных при оценке микрососудистого русла в биоптатах желудка, до и после ХЭ. Основная локализация изменений сосудистых факторов была представлена 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 (рисунок 34, 35).

Наличие у обследуемых текущего гастрита, ассоциированного с *H. pylori* и ДГР, приводит к продукции ряда иммуногистохимических маркеров в СО желудка, отвечающих не только за прогрессирование воспаления, но и обладающих протективным эффектом. После перенесенной ХЭ наблюдалась повышенная экспрессия CD95 ядерного и цитоплазматического окрашивания в теле, кардиальном и антральном отделе желудка, которая вероятно указывает на активацию Т-клеточного апоптоза с последующей трансформацией в метаплазию. За развитие кишечной метаплазии (полной и неполной) отвечает маркер CDX2, экспрессия которой была достоверно повышена в железах антрального отдела желудка. Изменение эндотелиальных маркеров объясняется формированием новой

капиллярной сети для роста и развития неопластических процессов и опухоли при наличии активного и хронического воспаления. Подводя итог, мы получили положительную экспрессию иммуногистохимических маркеров, отвечающих за развитие неоплазии, через 6 месяцев после ХЭ у пациентов со смешанным гастродуоденитом.

В исследуемых группах показатели расчетных индексов (индекс билиарного рефлюкса и оценка билиарного - гастрита) через 6 месяцев после ХЭ имели статистически значимые различия ( $p = 0,001$  и  $p < 0,0001$  соответственно). Увеличение значений BRI отмечалось с 8 (3;13,5) до 12 (7,5;16), для RGS с 6 (5;7) до 8 (7;10). При этом в группах II и III число пациентов с индексом билиарного рефлюкса  $>14$  возросло с 16 до 30 и с 4 до 24 при оценке рефлюкс-гастрита. Таким образом у пациентов через 6 месяцев показатели данных расчетных индексов были достоверно выше, что указывает на тяжелые последствия патологического дуоденального содержимого на СО антрального отдела желудка.

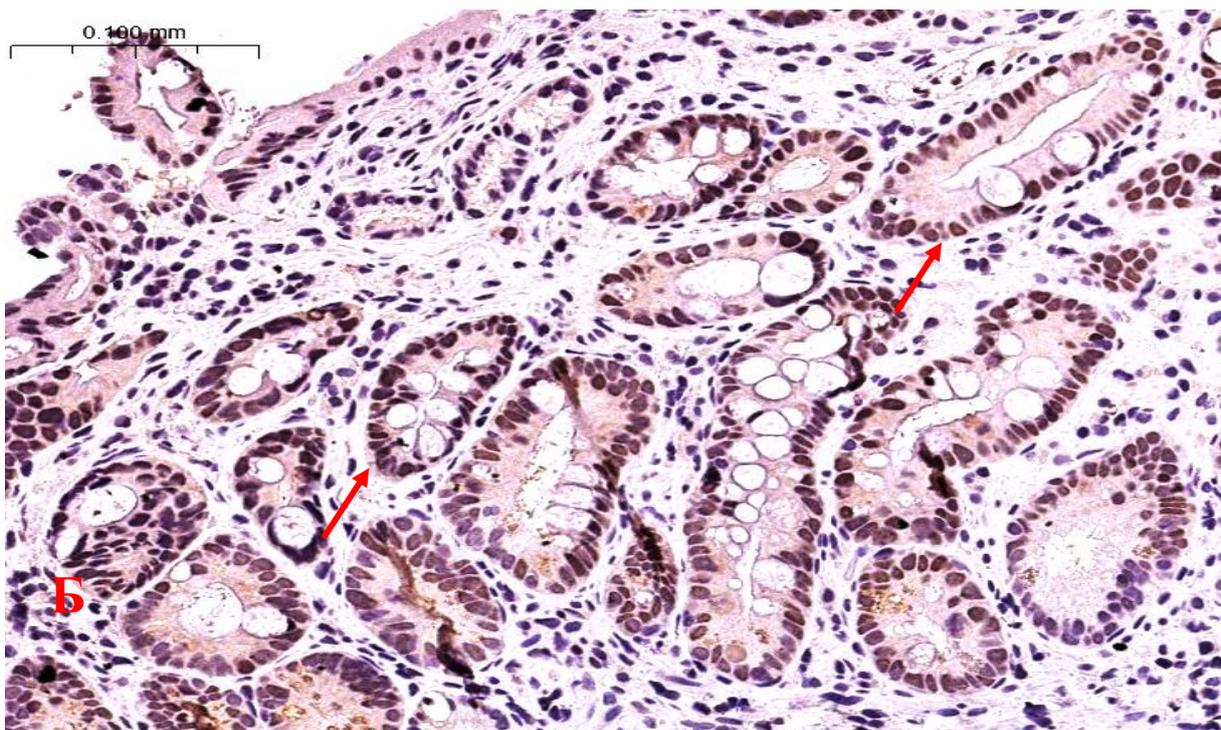
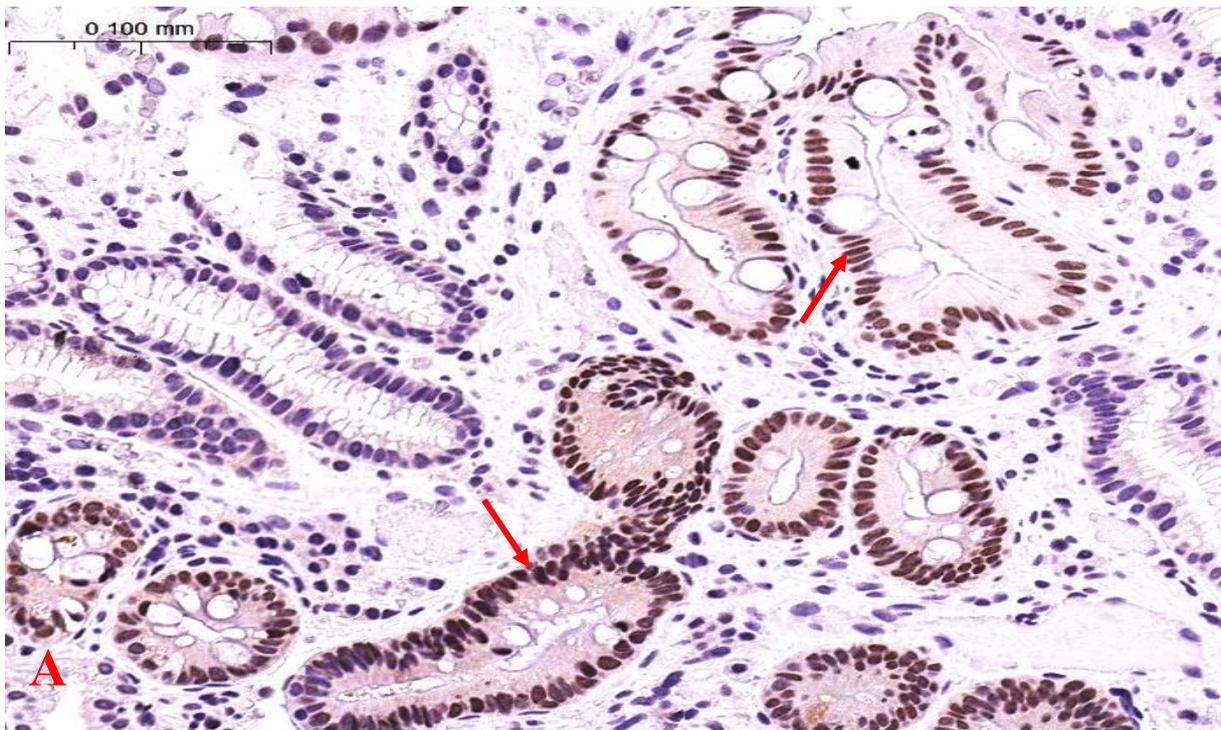


Рисунок 33 – Положительная экспрессия CDX2 в железах антрального отдела желудка (стрелочка) у пациента со смешанным гастродуоденитом до (А) и через 6 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ  $\times 23,8$

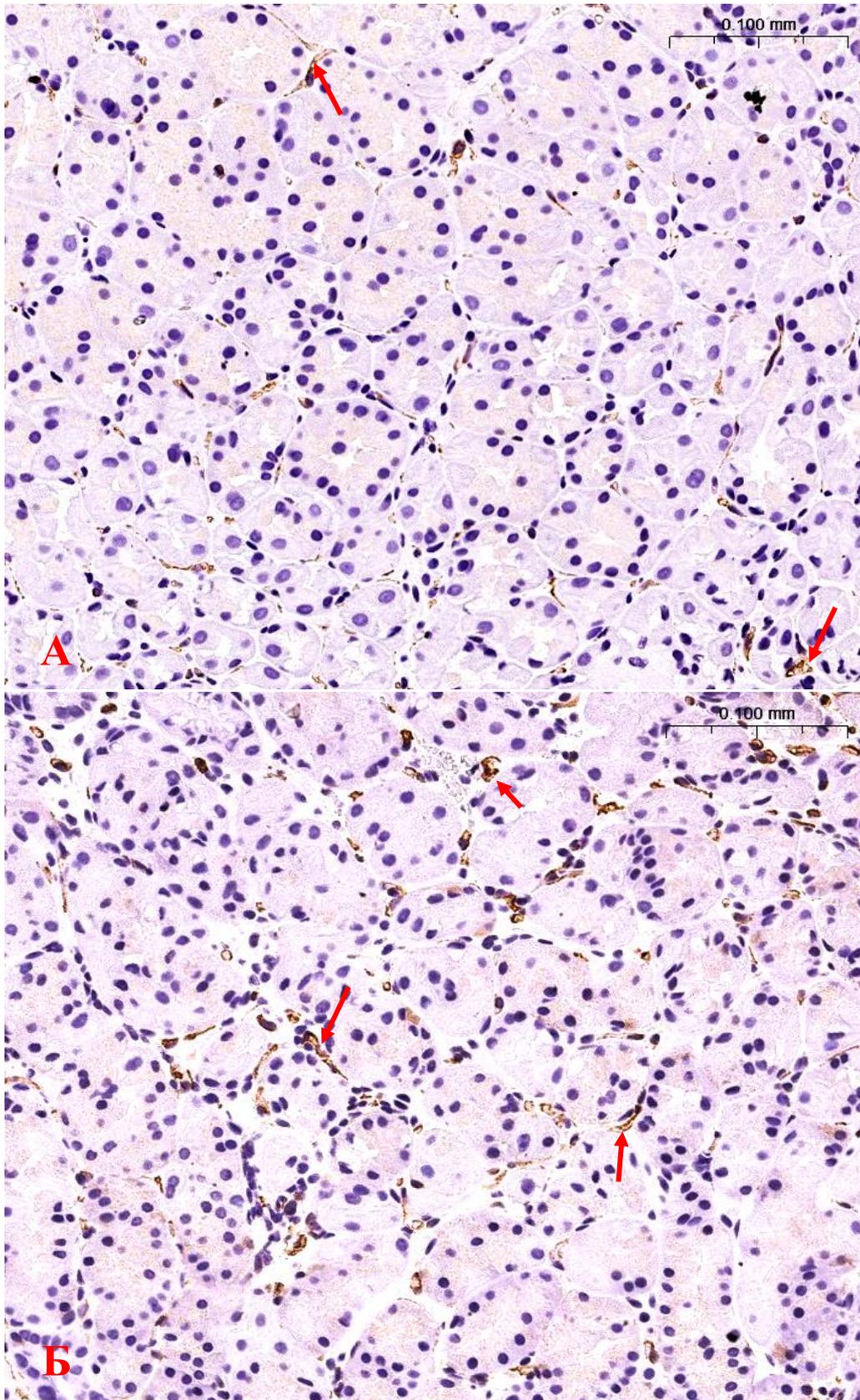


Рисунок 34 - Положительная экспрессия CD34 в эндотелии тела желудка (стрелочка) у пациента со смешанным гастродуоденитом до (А) и через 6 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ  $\times 23,6$

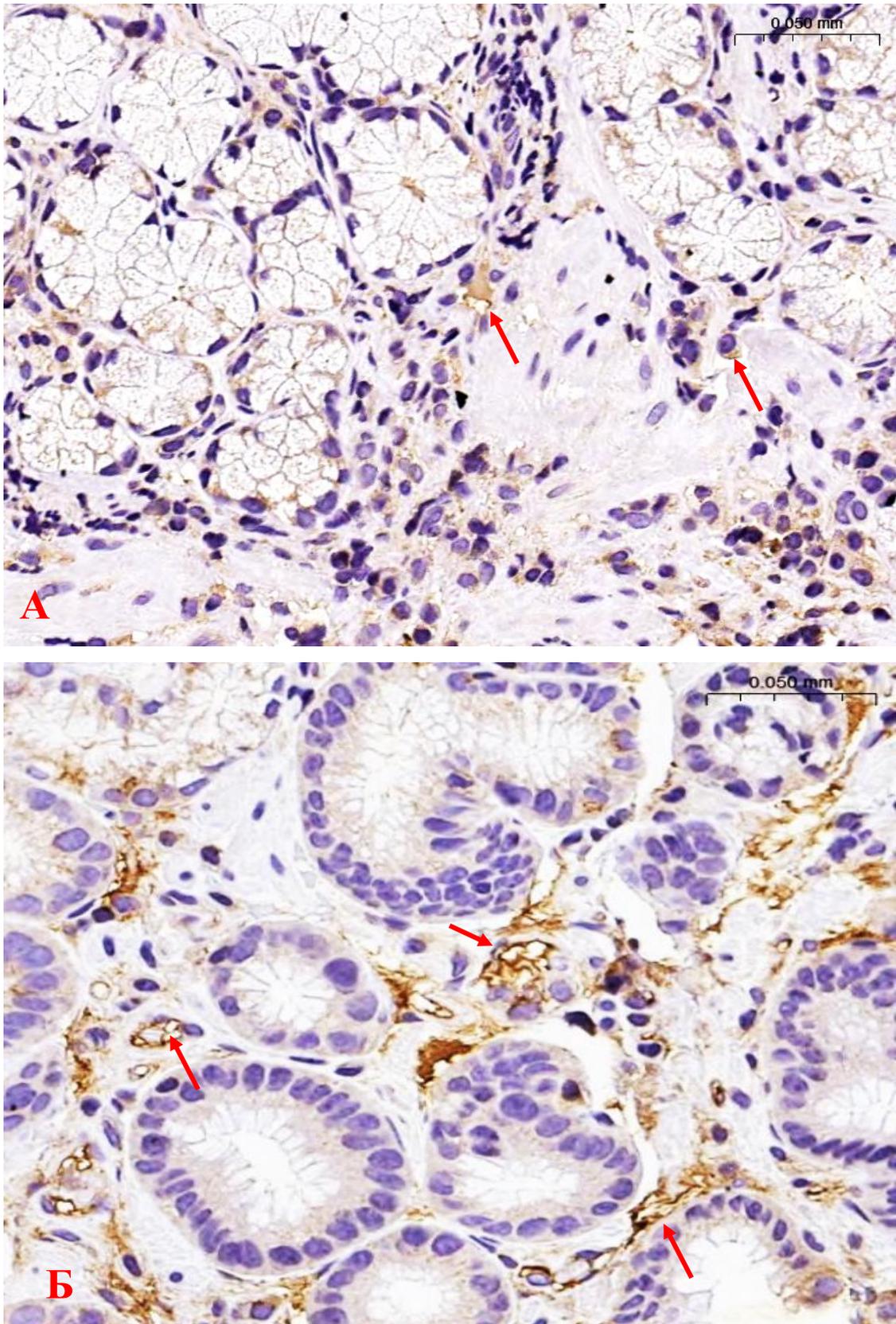


Рисунок 35 - Положительная экспрессия VEGF в эндотелии кардиального отдела желудка (стрелочка) у пациента с билиарным гастритом до (А) и через 6 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ  $\times 40,0$

### **3.3. Интерпретация данных, полученных через 12 месяцев после холецистэктомии**

Через 6 месяцев после выполнения лапароскопической ХЭ каждой группе были даны рекомендации по соблюдению средиземноморской диеты. Пациентам II и III групп был назначен препарат УДХК в суточной дозе 10мг/кг, курсом на 3 месяца. Ниже представлены отличительные признаки для каждой группы.

#### **3.3.1. Динамика клинических данных в группе «*Helicobacter pylori* неассоциированный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии**

У пациентов в группе «НР неассоциированный гастродуоденит» через 12 месяцев после ХЭ не было выявлено статистически значимых различий в клинической картине. Однако возросло число пациентов с болевым абдоминальным синдромом с 6 (17,1%) до 9 (25,7%) пациентов  $p = 0,083$ . По-прежнему основными локализациями оставались эпигастральная область и правое подреберье ( $p = 0,102$ ). Количество пациентов, у которых боль возникала после приема пищи возросло на 8,6% - с 2 (5,7%) до 5 (14,3%) обследуемых  $p = 0,129$ . Тяжесть в животе и чувство переполнения беспокоили 3 (8,6%) пациентов ( $p = 0,157$ ). Также отмечено незначительное увеличение жалоб на кашицеобразный стул ( $p = 0,180$ ).

Сохранение симптомов или их возникновение после ХЭ является поводом для обследования пациентов и выявления функциональной или органической патологии. Так как все пациенты проходили запланированное лабораторно-инструментальное исследование тяжелая органическая патология была исключена. Наличие болевого абдоминального и диспепсического синдромов указывает на присутствие функциональной патологии ЖКТ, включая билиарную систему и гастродуоденальную область в рамках ПХЭС.

### 3.3.1.1. Психологический статус и качество жизни больных в группе «*Helicobacter pylori* неассоциированный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии

Через 12 месяцев отмечена статистически значимая разница при анализе психологического статуса (таблица 33). Средние значения уровней тревоги составили 4 (3; 6)  $p = 0,043$ , депрессии - 3 (2;5) баллов  $p = 0,048$ . Следует отметить, что сократилось число пациентов с выраженной субклинической тревогой с 6 до 3 баллов. Субклинической депрессии не наблюдалось. Клинически выраженная тревога по-прежнему сохранялась у 2 пациентов, в то время как депрессия отмечалась у 1 пациента из 3 (таблица 32). Снижение тревожно-депрессивных расстройств возможно связано с проведённым лечением по поводу ЖКБ и, как следствие, улучшением физического состояния и психологического компонента качества жизни у больных. При анализе динамики качества жизни по шкалам GSRS и SF-36 не обнаружено достоверной разницы через 6 и 12 месяцев после ХЭ.

Таблица 32 - Уровни тревоги и депрессии в исследуемых в группе «НР неассоциированный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии

Признак	«НР неассоциированный гастродуоденит» N=35;		Уровень p
	Через 6 месяцев после ХЭ	Через 12 месяцев после ХЭ	
	Me (Q1;Q3)		
Тревога, балл	5 (3;7)	4 (3; 6)	*0,043
Депрессия, балл	2 (2;7)	3 (2;5)	*0,048
Примечание: * – $p < 0,05$ – различие статистически значимо			

### **3.3.1.2. Оценка динамики лабораторных и инструментальных данных в группе «*Helicobacter pylori* неассоциированный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии**

Анализируя полученные данные в группе I, по данным клинического и биохимического анализов крови, липидограммы и копрограммы не было получено достоверной разницы через 6 и 12 месяцев после ХЭ.

По результатам УЗИ ОБП, ФГДС, рН - импедансометрии желудка через 6 и 12 месяцев после ХЭ показатели, также статистически не отличались.

Отсутствие изменений по данным лабораторно-инструментальных методов исследований ожидаемо, поскольку тяжелой соматической патологии пациенты не имели, а наличие функциональных расстройств не сопровождается изменениями при обследовании.

### **3.3.1.3. Данные морфологического и иммуногистохимического исследований в группе «*Helicobacter pylori* неассоциированный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии**

При повторном проведении морфологического исследования не зарегистрировано статистически значимых отклонений. Наибольшее воспаление отмечалось в антральном отделе желудка, за счет наличия активного и хронического воспаления в СО от незначительной до выраженной степени. В остальных отделах желудка степень воспаления оставалась незначительной.

Показатели иммуногистохимических маркеров через 12 месяцев были сопоставимы. Повышение маркеров клеточной пролиферации и апоптоза не отмечалось.

Таким образом, в группе «НР неассоциированный гастродуоденит» отрицательной динамики при изучении СО желудка и двенадцатиперстной кишки не наблюдалось.

### 3.3.2. Динамика клинических данных в группе «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии

В процессе комплексного лечения (рекомендации по питанию и приема препарата УДХК) отмечено статистически значимое увеличение болевого абдоминального синдрома с 9 (25,7%) до 13 (37,1%)  $p = 0,046$  пациентов. Боль локализовалась также в эпигастральной области и правом подреберье ( $p = 0,157$ ), интенсивность болевого синдрома была снижена ( $p = 0,008$ ). Динамика болевого абдоминального синдрома и интенсивности в группе «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после ХЭ представлена на рисунке 36.

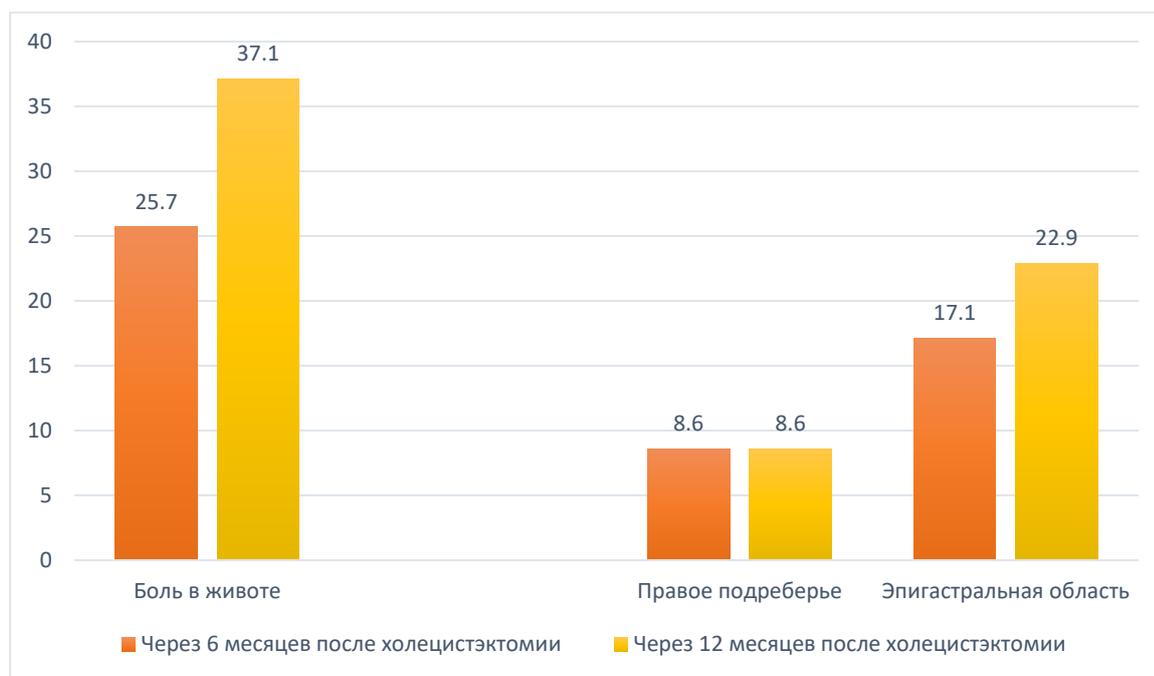


Рисунок 36 –Динамика болевого абдоминального синдрома в группе «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии

В процессе лечения происходили изменения в отношении диспепсических проявлений, а именно уменьшение частоты и интенсивности горечи во рту ( $p = 0,025$  и  $p = 0,015$ ) и увеличение жалоб на тяжесть в животе ( $p = 0,046$ ). Статистической разницы в отношении чувства переполнения зарегистрировано не было ( $p = 0,157$ ). Тяжесть в животе отмечалась у 18 (51,4%) обследованных по

сравнению с 14 (40,0%), чувство переполнения – у 9 (25,7%) по сравнению с 11 (31,4%). Динамика диспепсического синдрома в группе «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после ХЭ представлена на рисунке 37.

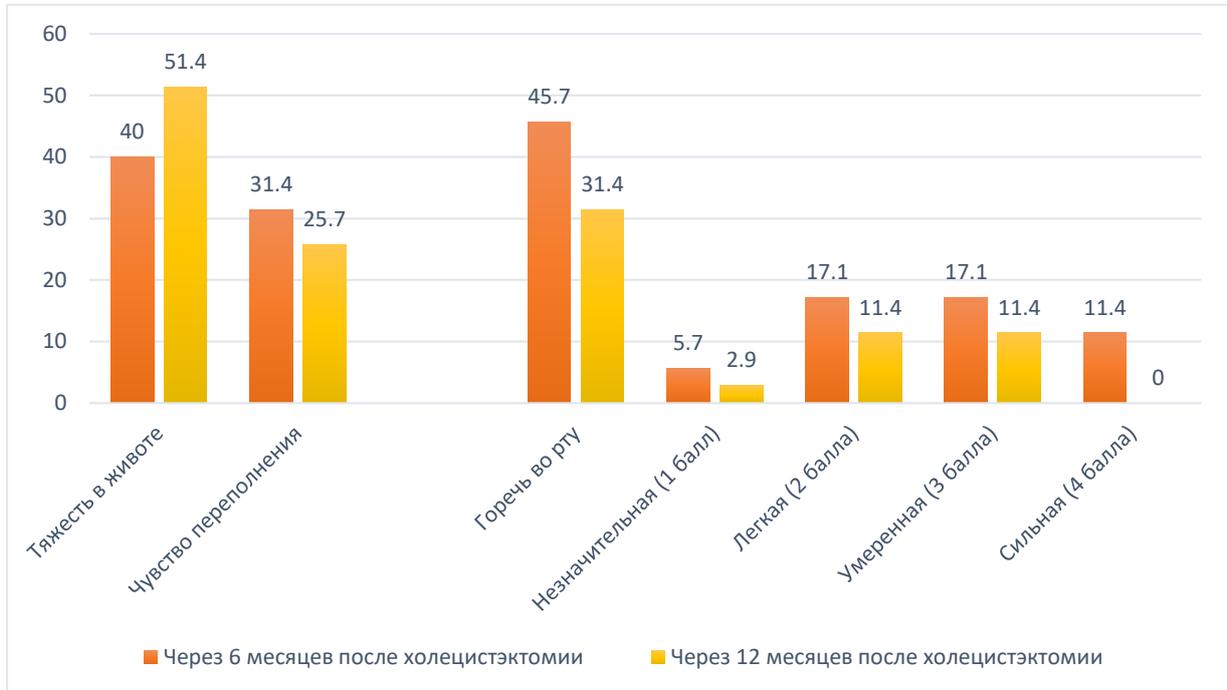


Рисунок 37 – Динамика диспепсического синдрома в группе «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии

### 3.3.2.1. Психологический статус и качество жизни больных в группе «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии

При оценке качества жизни по шкалам GSRS через 12 месяцев в группе пациентов, принимавших курс УДХК, 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.

Через 12 месяцев показатели госпитальной шкалы тревоги и депрессии, SF-36 значимо не отличались от показателей на визите 6 месяцев.

### 3.3.2.2. Оценка динамики лабораторных и инструментальных данных в группе «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии

Данные клинического и биохимического анализов крови, липидограммы и копрограммы не отличались от показателей на визите 6 месяцев после ХЭ ( $p > 0,05$ ).

Результаты УЗИ ОБП, ФГДС и pH - импедансометрии желудка через 6 и 12 месяцев после ХЭ оказались без статистических различий. Необходимо отметить, что по результатам ФГДС у 15 (42,9%) пациентов в просвете желудка отмечалась желчь ( $p = 0,083$ ). Гиперемия и отечность СО встречалась у 18 (51,4%) и 20 (57,1%) обследуемых ( $p = 0,257$ ;  $p = 0,366$ ). У 18 (51,4%) сохранялись признаки атрофии и у 9 (25,7%) – кишечной метаплазии ( $p = 0,527$ ;  $p = 0,317$ ). Признаки ДГР выявлялись у 20 (57,1%) пациентов ( $p = 0,083$ ).

Развитие неспецифических эндоскопических проявлений таких как гиперемия и отечность СО, атрофия и кишечная метаплазия могут быть связаны с повреждением эндотелия сосудов в связи с длительно текущей инфекцией *H. pylori*, а также с присутствием желчи в просвете желудка и наличием активного ДГР.

Результаты pH - импедансометрии желудка не показали достоверных различий после курсового лечения ( $p > 0,05$ ). Средняя кислотность в теле желудка составляла 6,7 (5,8;7,5) ед. pH ( $p = 0,256$ ), продолжительность ДГР 40 (28;45) % ( $p = 0,121$ ), а число ДГР более 5 минут вне зависимости от приема пищи составило 16 (13;20) ( $p = 0,113$ ).

Группа «Смешанный гастродуоденит» характеризовалась наиболее высокими показателями в отношении продолжительности ДГР и числа ДГР более 5 минут, неассоциированных с приемом пищи. Вероятно, нарушение моторной функции гастродуоденальной области после перенесенной ХЭ снижает эвакуаторную функцию желудка, предрасполагая к развитию ДГР, а наличие *H. pylori* потенцирует действие дуоденального содержимого на СО желудка.

### **3.3.2.3. Данные морфологического и иммуногистохимического исследований в группе «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии**

Результаты, полученные с помощью гистологического исследования, не показали регрессию воспалительных изменений в СО желудка и двенадцатиперстной кишке после курсового лечения (рекомендации по питанию и прием УДХК) через 12 месяцев после ХЭ, а, напротив, выявили прогрессирование атрофии в желудке.

Наиболее выраженные изменения представлены в антральном отделе, где обращает на себя внимание статистически значимое увеличение атрофии преимущественно незначительной степени ( $p = 0,035$ ), прогрессирование отека собственной пластинки и фовеолярной гиперплазии ( $p = 0,046$  и  $p = 0,038$  соответственно). Статистически достоверное увеличение расстройств микрососудистого русла получено как в теле, так и в антральном отделе желудка ( $p = 0,038$  и  $p = 0,034$  соответственно). Также в биоптатах зарегистрировано сохранение хронического лимфоцитарного воспаления умеренной степени ( $p = 0,705$ ) и активности воспалительного процесса в кардиальном, теле и антральном отделе желудка: незначительная степень была у 57,1%, 62,9% и 65,7% соответственно; в 42,9 %, 31,4% и 34,3% отмечалась умеренная степень; выраженная степень регистрировалась у 2 (5,7%) пациентов в теле желудка ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии структурных изменений СО, которые по всей видимости ассоциированы с наличием инфекции *H. pylori*.

В группе II при изучении экспрессии биомаркеров ангиогенеза были выявлены статистически выраженные различия преимущественно 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. При этом статистически значимые отличия уровней маркеров CD34 и VEGF в кардиальном

отделе ( $p = 0,317$  и  $p = 0,317$  соответственно) у пациентов со смешанным гастродуоденитом отсутствовали (рисунок 38 и 39).

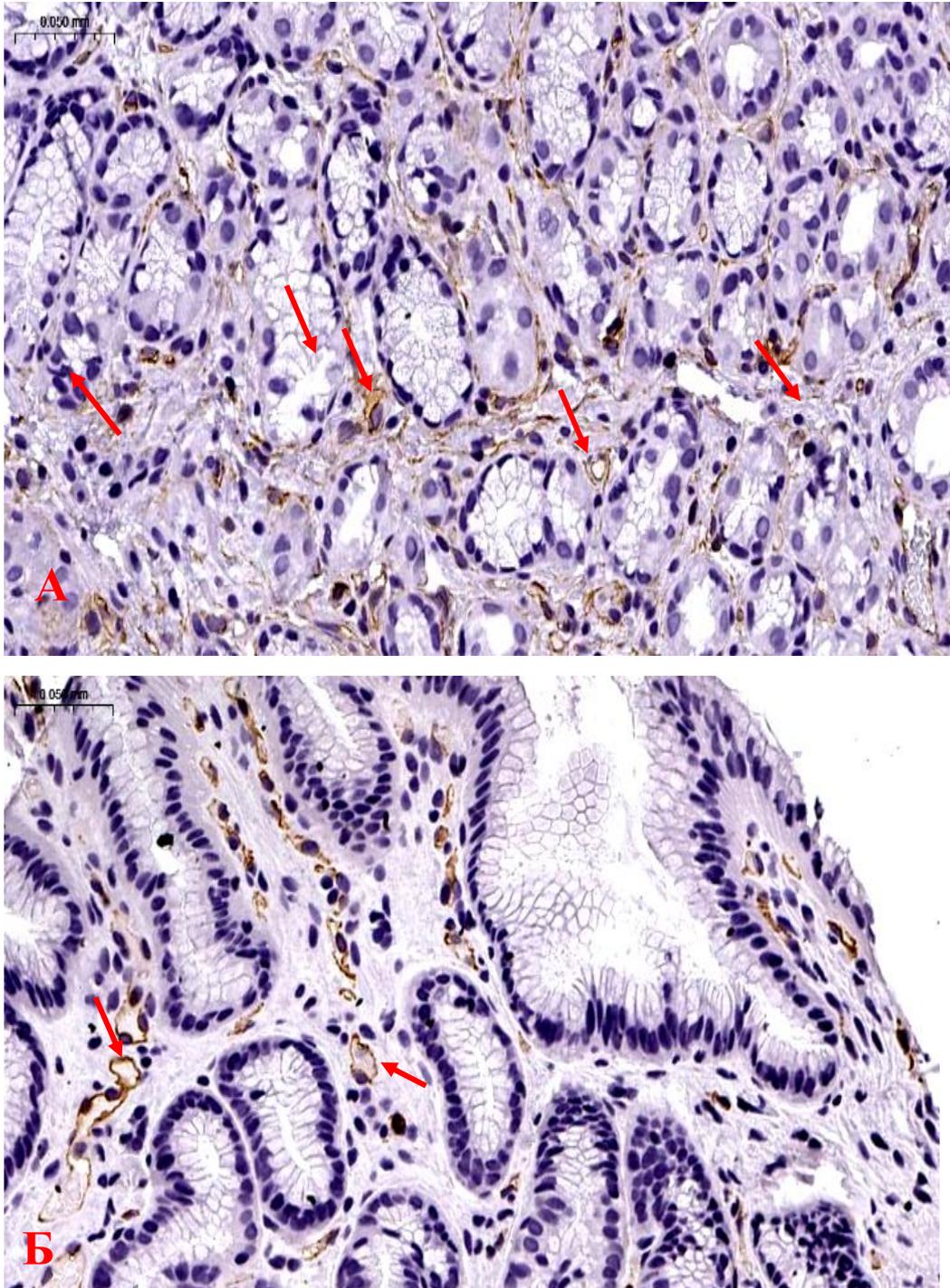


Рисунок 38 - Выраженная экспрессии CD34 в эндотелии антрального отдела желудка (стрелочка) у пациента со смешанным гастродуоденитом через 6 (А) и 12 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ  $\times 40,0$

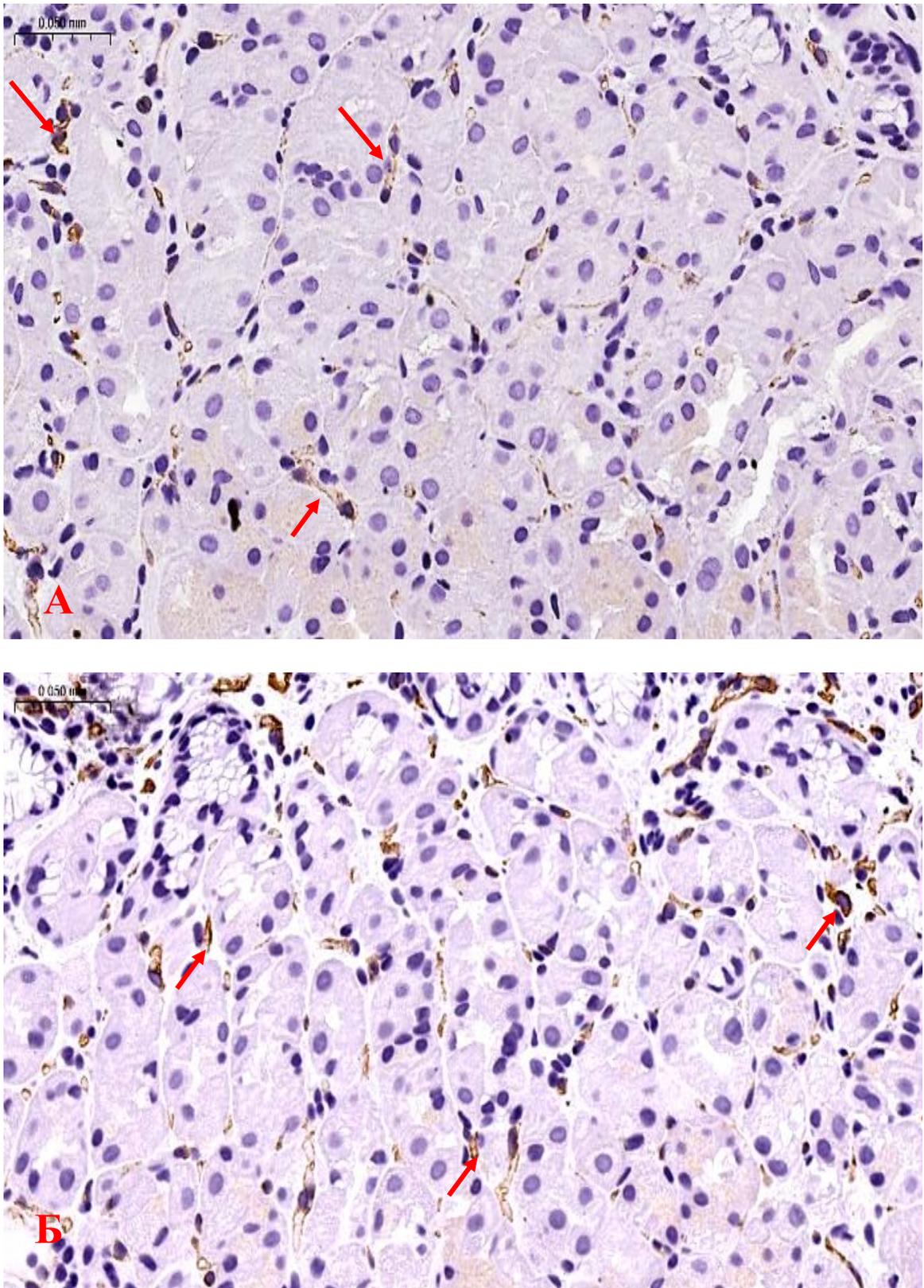


Рисунок 39 - Выраженная экспрессии VEGF в эндотелии тела желудка (стрелочка) у пациента со смешанным гастродуоденитом через 6 (А) и 12 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ \*40,0

Изменения, также были отмечены в экспрессии транскрипционного фактора CDX2, отвечающего за кишечную пролиферацию и апоптоз клеток. Было получено выраженное увеличение экспрессии маркера CDX2 в антральном отделе желудка ( $p = 0,033$ ), в отличие от кардиального отдела и тела желудка, где полученные значения не являются статистически значимыми ( $p = 0,317$  и  $p = 0,739$ ) (рисунок 40).

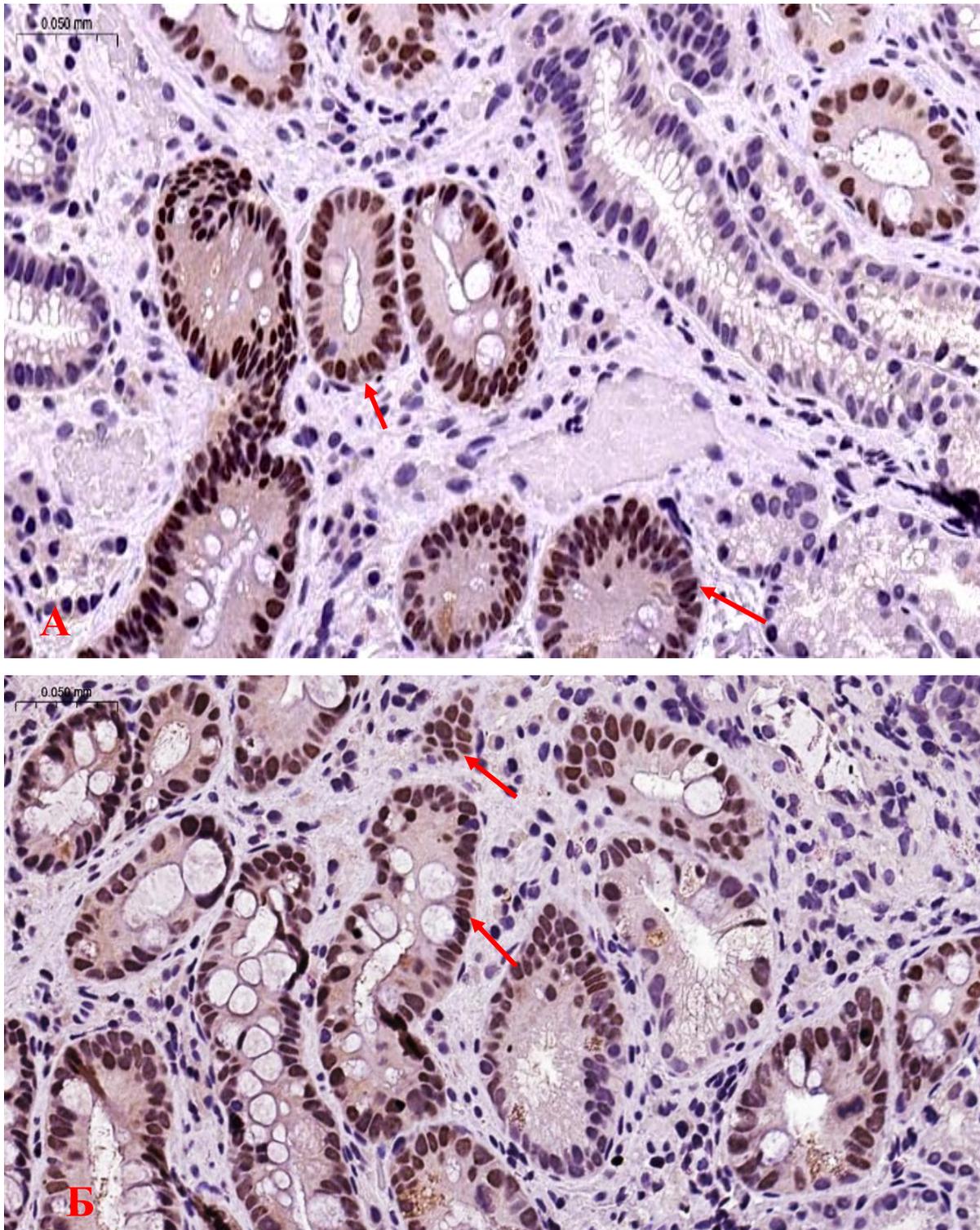


Рисунок 40 - Выраженная экспрессии CDX2 в железах антрального отдела желудка (стрелочка) у пациента со смешанным гастродуоденитом через 6 (А) и 12 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ  $\times 40,0$

Экспрессия маркера кишечной пролиферации Ki67 была статистически значима выше в антральном отделе ( $p = 0,042$ ), чем в теле ( $p = 0,322$ ) и кардиальном

отделе ( $p = 0,244$ ) желудка, что указывает на высокую пролиферативную активность в ответ на воспаление. Также в антральном отделе желудка была получена положительная корреляция экспрессии маркера апоптоза - CD95, однако значения являлись статистически незначимыми ( $p = 0,075$ ). Значимых различий в уровне экспрессии CD95 в теле и кардиальном отделе желудка выявлено не было ( $p = 0,291$ ;  $p = 0,280$ ). Данные результаты иммуногистохимического исследования (количественные признаки) представлены в таблице 33.

Данные изменения можно объяснить прогрессированием инфекции *H. pylori* и ДГР, приводящие к увеличению процессов апоптоза и пролиферации с развитием кишечной метаплазии. Увеличение маркеров ангиогенеза в сочетании с сохраняющимся хроническим воспалением свидетельствует о нарастании васкуляризации и усугублении кишечной пролиферации.

Таблица 33 - Результаты иммуногистохимического исследования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в группе «Смешанный гастродуоденит» через 6 и 12 месяцев после холецистэктомии (количественные признаки)

Признак	«Смешанный гастродуоденит» N=35		Уровень р
	Через 6 месяцев после ХЭ	Через 12 месяцев после ХЭ	
	Me (Q1;Q3)		
	Кардиальный отдел		
CD95, %	25 (20;35)	25 (15;30)	0,280
Ki67, %	5 (0;10)	5 (0;5)	0,705
	Тело желудка		
CD95, %	40 (30;50)	35 (30;45)	0,291
Ki67, %	5 (5;10)	5 (0;10)	0,322
	Антральный отдел		
CD95, %	35 (25;45)	35 (25;45)	0,075
Ki67, %	10 (5;10)	5 (5;15)	*0,042
	Двенадцатиперстная кишка		
CD95, %	25 (20;30)	20 (15;25)	0,608
Ki67, %	5 (0;5)	2,5 (0;5)	0,273

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – различие статистически значимо

### 3.3.3. Динамика клинических данных в группе «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии

В процессе комплексного лечения (рекомендации по питанию и приема препарата УДХК) отмечено статистически значимое снижение болевого абдоминального синдрома с уменьшением числа пациентов с 7 (23,3%) до 3 (10,0%)  $p = 0,046$ . Боль локализовалась, также в эпигастральной области и правом подреберье ( $p = 0,194$ ), интенсивность болевого синдрома была снижена ( $p = 0,008$ ). Динамика болевого абдоминального синдрома в группе «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии представлена на рисунке 41.



Рисунок 41 –Динамика болевого абдоминального синдрома в группе «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии

В процессе лечения отмечено уменьшение желудочной диспепсии, в виде уменьшения тяжести в животе с 17 (56,7%) до 9 (30,0%) и тошноты с 9 (30,0%) до 4 (13,3%) пациентов ( $p = 0,005$  и  $p = 0,025$  соответственно). Существенно реже предъявляли пациенты жалобы на отрыжку и горечь во рту ( $p = 0,007$  и  $p = 0,046$  соответственно), интенсивность которой была снижена ( $p = 0,007$ ). Чувство

переполнения в животе оставалось основным клиническим проявлением, которое не изменилось на фоне лекарственной терапии ( $p = 0,083$ ). Динамика диспепсического синдрома в группе «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии представлена на рисунке 42.

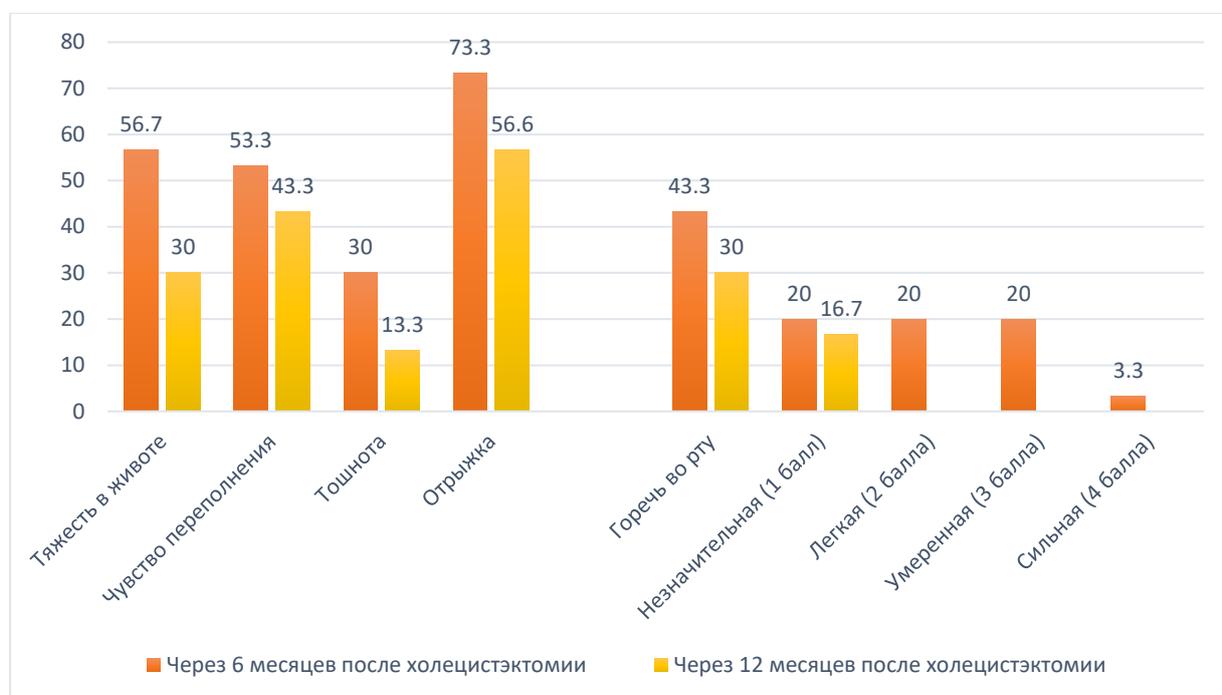


Рисунок 42 –Динамика диспепсического синдрома в группе «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии

Опорожнение кишечника не изменилось. Однако отмечено статистически значимое снижение метеоризма ( $p = 0,008$ ). Жалоб на колебания стула не зарегистрировано, но отмечалась тенденция увеличения кашицеобразной консистенции, которая выросла с 53,3% до 73,3% ( $p=0,058$ ).

Таким образом, после лечения в группе III отмечено снижение клинических проявлений в особенности боли в животе. Изменение консистенции стула возможно связано с действием лекарственного препарата, который опосредованно ускоряет моторику ЖКТ и снижает интенсивность метеоризма.

### **3.3.3.1. Психологический статус и качество жизни больных в группе «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии**

Показатели госпитальной шкалы тревоги и депрессии, SF-36 в группе «Билиарный гастрит» не различались через 6 и 12 месяцев после ХЭ. При оценке качества жизни по шкалам GSRS после курсового лечения выраженность гастроэнтерологических жалоб статистически значимо уменьшилась по шкалам, отражающим синдромы боли ( $p = 0,038$ ) и диспепсии ( $p = 0,005$ ).

Очевидно, курсовое лечение УДХК способствовало устранению болевого синдрома и снижению диспепсических проявлений, что привело к улучшению качества жизни.

### **3.3.3.2. Оценка динамики лабораторных и инструментальных данных в группе «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии**

У пациентов в группе «Билиарный гастрит» после завершения курса лекарственной терапии и рекомендациями по питанию не отмечено статистической разницы по данным лабораторного исследования через 6 и 12 месяцев после ХЭ.

Данные УЗИ ОБП оказались сопоставимы с предыдущим визитом.

По данным ФГДС, также не замечено статистически достоверных отличий. При выполнении исследования отмечались субъективные признаки воспалительного процесса СО желудка и двенадцатиперстной кишки. Мутная желчь в просвете желудка отмечалась у 27 (90,0%) пациентов ( $p = 0,083$ ). Гиперемия и отек СО встречались у 13 (43,3%) и 18 (60,0%) пациентов  $p = 0,083$  и  $p = 0,157$  соответственно. Необходимо отметить, что данные признаки встречались несколько чаще у пациентов в группе II. ДГР встречался в 53,3% по сравнению с 43,3% ( $p = 0,366$ ). Развитие атрофии и кишечной метаплазии не наблюдалось. Показатели ФГДС в группах через 12 месяцев после оперативного вмешательства представлены на рисунке 43.

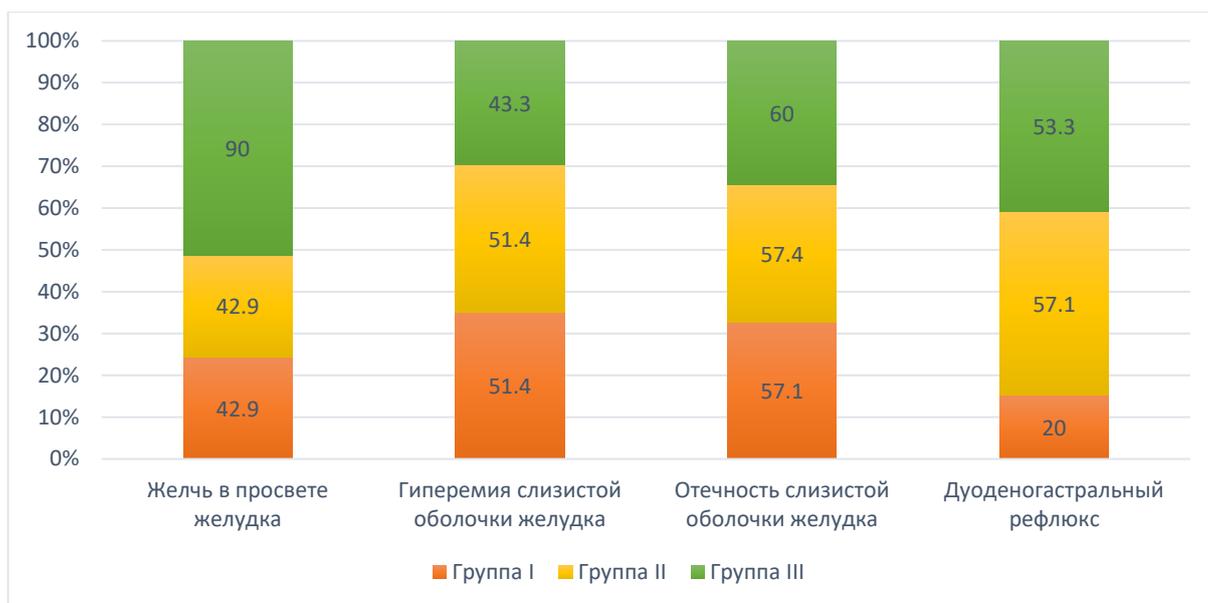


Рисунок 43 – Показатели ФГДС в группах через 12 месяцев после оперативного вмешательства

Анализируя полученные результаты рН - импедансометрии желудка на визите 12 месяцев после курсового лечения, мы не получили статистически достоверной разницы ( $p > 0,05$ ). Средняя кислотность в теле желудка составляла 6,85 (6,1;8,3) ед. рН ( $p = 0,255$ ), продолжительность ДГР 35 (25;45) % ( $p = 0,136$ ), а число ДГР более 5 минут вне зависимости от приема пищи составило 14,5 (13;16) ( $p = 0,246$ ).

### 3.3.3.3. Данные морфологического и иммуногистохимического исследований в группе «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии

В процессе лечения отмечено отсутствие изменений по данным морфологического обследования. Активность, степень хронического воспалительного процесса оставались без изменений. Отмечалась тенденция к вазодилатации микрососудистого русла в кардиальном отделе ( $p = 0,083$ ), в меньшей степени в теле и антральном отделе желудка ( $p = 102$ ;  $p = 317$  соответственно). Отчетливо выявлялось уменьшение выраженности отека собственной пластинки в теле желудка ( $p = 0,034$ ) и в антральном отделе ( $p = 0,014$ ).

Резюмируя следует сказать то, что после лечения отмечалось незначительное улучшение гистологической картины СО желудка за счет снижения отека собственной пластинки, являющийся одним из важных морфологических показателей химической гастропатии.

В группе III 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 (рисунок 44 и 45).

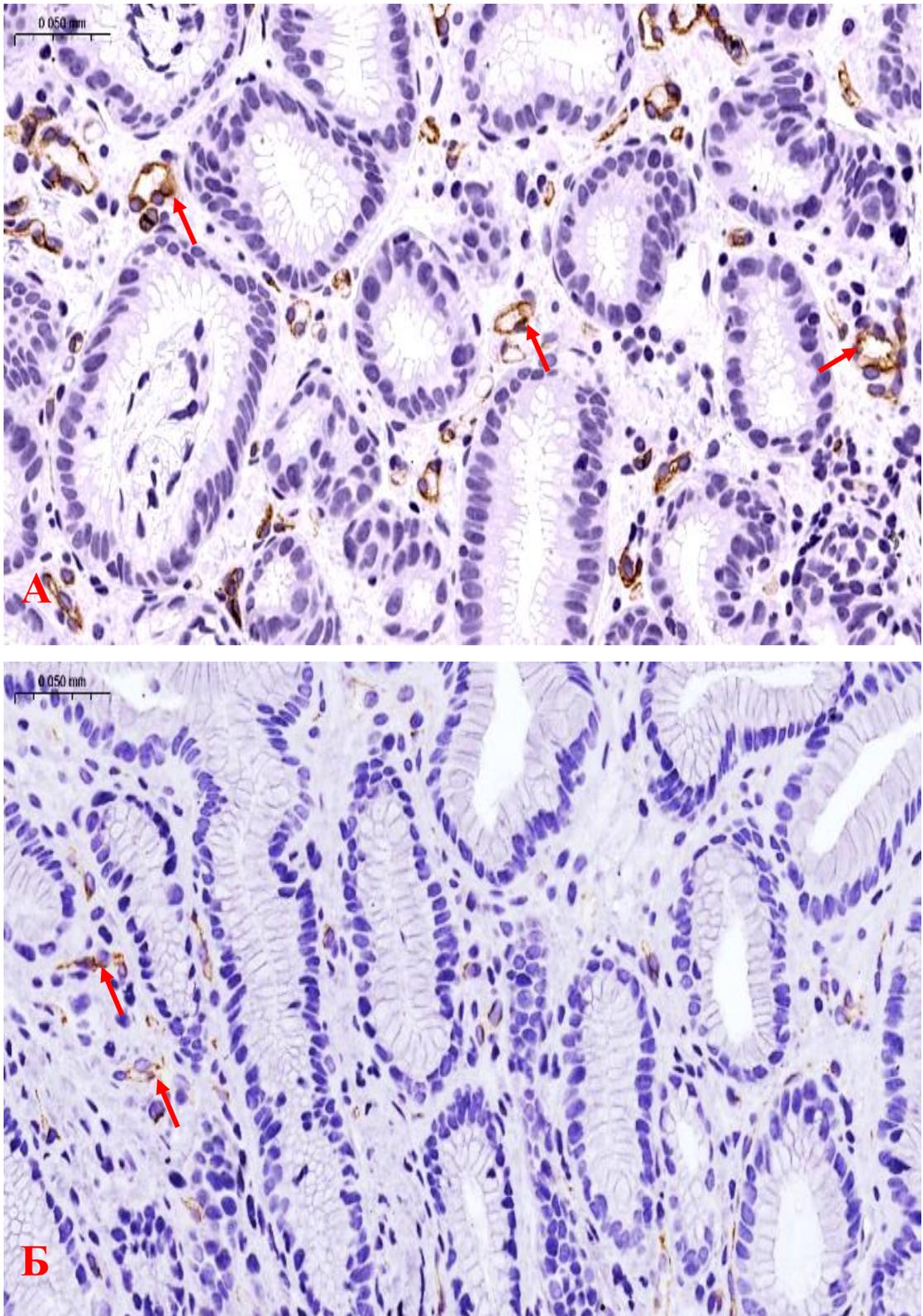


Рисунок 44 - Положительная экспрессия CD34 в эндотелии антрального отдела желудка (стрелочка) у пациента с билиарным гастритом через 6 (А) и 12 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ \*40,0

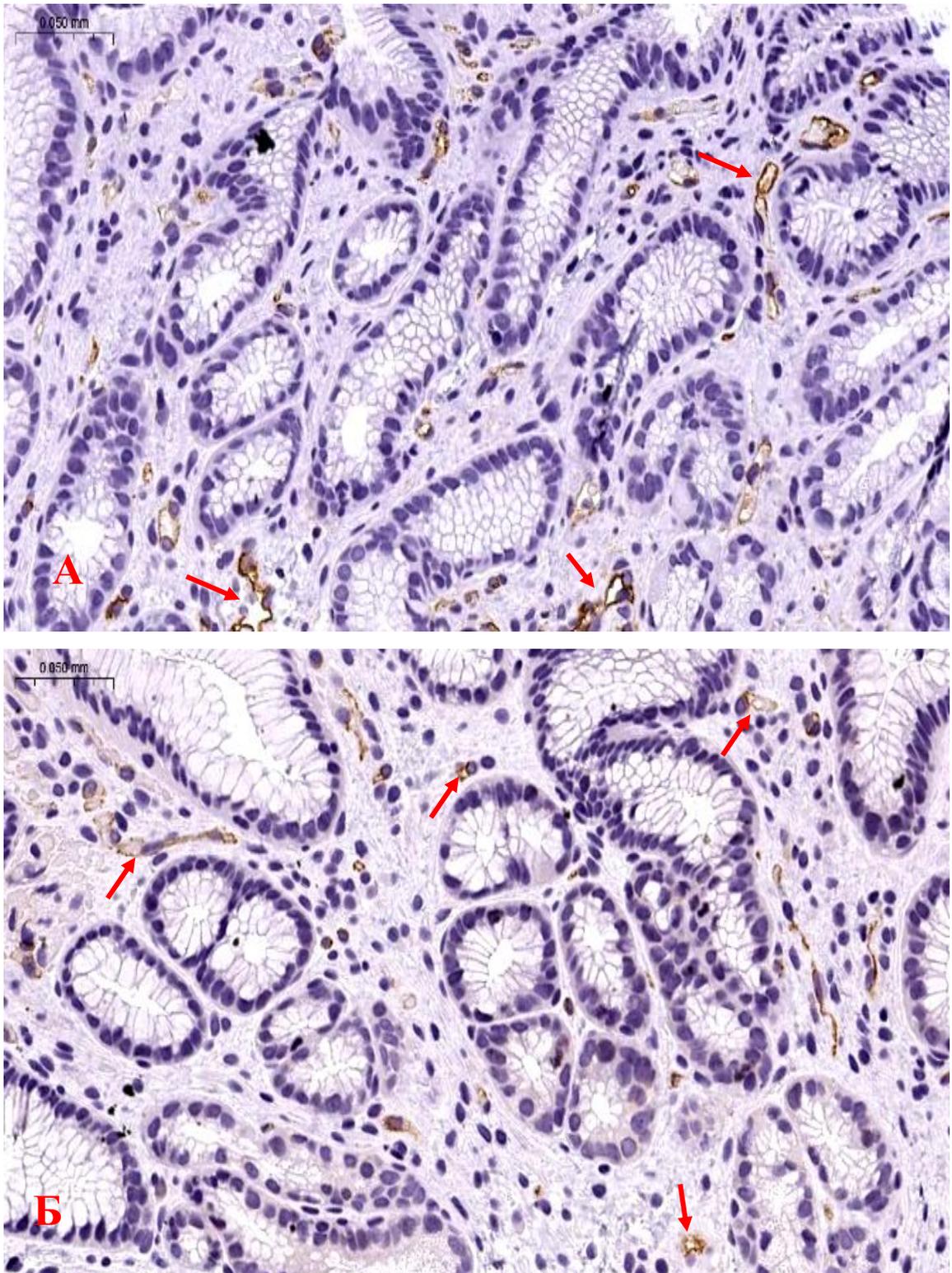


Рисунок 45 - Положительная экспрессия VEGF в эндотелии кардиального отдела желудка (стрелочка) у пациента с билиарным гастритом через 6 (А) и 12 месяцев (Б) после холецистэктомии, 40,0х

Выявлено уменьшение экспрессии маркера Ki67 в клетках кардиального и антрального отделов желудка ( $p = 0,034$  и  $p = 0,046$  соответственно). В свою очередь маркер апоптоза CD95 увеличился в % отношении в кардиальном и антральном отделах желудка ( $p = 0,040$  и  $p = 0,023$  соответственно). Результаты иммуногистохимического исследования представлены в таблице 34 (количественные признаки)

Таблица 34 - Результаты иммуногистохимического исследования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в группе «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии (количественные признаки)

Маркер	«Билиарный гастрит» N=30;		Уровень p
	Через 6 месяцев после ХЭ	Через 12 месяцев после ХЭ	
	Me (Q1;Q3)		
Кардиальный отдел			
CD95, %	25 (15;30)	25 (15;31,25)	*0,040
Ki67, %	5 (0;5)	2,5 (0;5)	*0,034
Тело желудка			
CD95, %	35 (30;45)	35 (30;45)	0,803
Ki67, %	5 (0;10)	5 (0;10)	0,776
Антральный отдел			
CD95, %	35 (25;45)	35 (25;45)	*0,023
Ki67, %	5 (5;15)	5 (0;15)	*0,046
Двенадцатиперстная кишка			
CD95, %	20 (15;25)	20 (15;25)	0,746
Ki67, %	2,5 (0;5)	2,5 (0;5)	0,461
Примечание: * – $p < 0,05$ – различие статистически значимо			

Экспрессия транскрипционного фактора CDX2 не изменилась в теле ( $p = 0,102$ ), кардиальном отделе ( $p = 0,157$ ) желудка. Однако нами было отмечено повышение индекса пролиферации в антральном отделе ( $p = 0,059$ ), но статистически значимых различий обнаружено не было.

В процессе курсового лечения на визите 12 месяцев по данным иммуногистохимического исследования отмечено увеличение эндотелиальных маркеров и маркера апоптоза, свидетельствующие о наличии воспалительного процесса за счет влияния дуоденального содержимого на СО желудка. Однако не

отмечалось увеличение экспрессии маркеров пролиферации (Ki67 и CDX2). Таким образом, данные изменения в условиях отсутствия отрицательной динамики патоморфологической картины вероятно служат протективным действием в отношении прогрессирования тяжести гастрита и предраковых изменений СО желудка.

### 3.4. Многомерный статистический анализ полученных данных

#### 3.4.1. Анализ корреляционных связей между выделенными целевыми переменными и исследуемыми показателями

В ходе проведенного корреляционного анализа изучены связи между патоморфологическими и иммуногистохимическими показателями СО желудка через 6 месяцев после ХЭ и после курсового лечения через 12 месяцев после ХЭ.

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 отличии от группы с отрицательным *H. pylori* статусом (таблица 35).

Таблица 35 – 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		$\rho = 0,395$ ** $p = 0,019$	

## Продолжение Таблицы 35

Вазодилатация			P = 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 CD34 и CDX2,  $\rho = 0,404$  ( $p = 0,047$ ). Кроме того, положительная связь наблюдалась между обсемененностью *H. pylori* и полной кишечной метаплазией. Обратная связь выявлена между активностью воспаления и CDX2,  $\rho = -0,338$  ( $p = 0,047$ ). А в группе пациентов «Билиарный гастрит» не было выявлено корреляционных связей между данными показателями ( $p > 0,05$ ) (таблица 36).

Таблица 36 – Корреляционные связи между морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками в антральном отделе желудка через 6 месяцев после ХЭ в группе «Смешанный гастроуденит», N=35

	Фовеолярная гиперплазия	Полная кишечная метаплазия	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			
<i>H. pylori</i>		$\rho = 0,360$ *p = 0,034		
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 гастроуденит» в теле желудка установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем хронического воспаления и атрофией,  $\rho = 0,394$  ( $p = 0,019$ ); атрофией и CDX2,  $\rho = 0,336$  ( $p = 0,049$ ); эндотелиальным маркером CD34 и CDX2,

$\rho = 0,451$  ( $p = 0,007$ ). В то время как, в группе III аналогичных результатов обнаружено не было (таблица 37).

Таблица 37 – 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. В группе «Билиарный гастрит» корреляций не обнаружено (таблица 38).

Таблица 38 – 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		$\rho = 0,424$ ** $p = 0,011$		$\rho = 0,361$ * $p = 0,033$

## Продолжение Таблицы 38

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 уровнем хронического воспаления, вазодилатации и эндотелиальных маркеров, преимущественно CD34 с маркером кишечной пролиферации (CDX2). Эта связь имела статистически среднюю степень достоверности.

Таким образом, полученные нами данные еще раз подтверждают, что в группе II существует причинно-следственная связь между сочетанным повреждением СО желудка патологическим ДГР, *H. pylori* и развитием метапластической атрофии.

#### 3.4.2. Анализ отношения рисков неблагоприятных последствия слизистой оболочки желудка после холецистэктомии

В рамках когортного исследования было рассчитано отношение рисков повышения CDX2 в антральном отделе желудка в группах II и III, а также для группы «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после ХЭ. Данные расчета приведены в таблице 39 и 40. Оказалось, что через 12 месяцев риск экспрессии CDX2 в антральном отделе желудка при сочетанном воздействии *H. pylori* и ДГР повышается в 0,6 раз, (95% ДИ 0,37; 1,038).

Таблица 39 – Данные расчета отношения рисков повышения CDX2 в антральном отделе желудка в группах «Смешанный гастродуоденит» и «Билиарный гастрит» через 12 месяцев после холецистэктомии

	Повышение CDX2 Да	Повышение CDX2 Нет	RR (95% ДИ)	Уровень p
--	-------------------------	--------------------------	-------------	--------------

## Продолжение Таблицы 39

До холецистэктомии	26 (40,0%)	39 (60,0%)	0,7 (0,478; 0,982)	*0,01
Через 12 месяцев после холецистэктомии	38 (58,4%)	27 (41,6%)		
Примечание: * – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости				

Таблица 40 – Данные расчета отношения рисков повышения CDX2 в антральном отделе желудка в группах «Смешанный гастродуоденит» до и через 12 месяцев после холецистэктомии

	Повышение CDX2 Да	Повышение CDX2 Нет	RR (95% ДИ)	Уровень p
До холецистэктомии	12 (34,2%)	23 (65,7%)	0,6 (0,37; 1,038)	*0,03
Через 12 месяцев после холецистэктомии	20 (57,1%)	15 (42,9%)		
Примечание: * – $p < 0,05$ – различие статистически значимо				

Таким образом, в ходе многомерного статистического анализа мы получили  $RR < 1$ , что указывает на низкую вероятность события вероятнее всего из-за небольшой выборки пациентов.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

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 РГА и Европейской ассоциацией по изучению печени [12, 23].

Основная часть пациентов имела ИМТ и ожирение. Группы различались по объему физической нагрузки и пищевому поведению. В группах II и III, в сравнении с группой I, чаще встречались снижение аппетита, низкая и средняя интенсивность физической активности. Это можно объяснить особенностями клинической картины, а также влиянием *H. pylori* на гуморальную функцию желудка с изменением концентрации грелина и нарушением регуляции не только аппетита, но и веса. Как известно, нарушение пищевого поведения и ожирение более распространены в группах с высоким социальным статусом [72]. В нашем исследовании большая часть пациентов имела среднее-специальное и высшее образование. Надо отметить что, сравнивая группы II и III между собой длительный стаж курения и нерегулярный прием пищи (62,1%) наблюдался у лиц с *H. pylori* положительным статусом. Что касается курения и алкоголя, то различий между тремя группами выявлено не было.

В клинической картине до ХЭ 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 группе II и III имели высокую частоту изжоги, несколько выше интенсивность боли и встречаемость таких симптомов, как тяжесть в животе, чувство переполнения, тошнота, рвота, отрыжка и горечь во рту. Выраженность диспепсии вероятно связана с персистирующей инфекцией *H. pylori*, которая является одной из ведущих причин развития функциональной диспепсии.

Во всех группах отмечались особенности клинической картины через 6 месяцев после ХЭ. В группе I распространенность и выраженность клинических симптомов существенно снизилась после оперативного вмешательства. Жалобы на боль, тяжесть, изжогу и отрыжку, которые беспокоили незначительное количество пациентов, носили либо эпизодический характер, либо являлись следствием перенесенной ХЭ и развитием ПХЭС. В группах II и III по-прежнему беспокоил болевой и диспепсический синдромы. Необходимо отметить, что группа с положительным *H. pylori* статусом несколько чаще предъявляла жалобы на боль в животе, а в группе пациентов с билиарным гастритом – на диспепсию. Через 12 месяцев после ХЭ и после курсового лечения отмечена положительная динамика как в отношении болевого синдрома, так и явлений диспепсии у пациентов в группе III. Напротив, в группе II выявлено увеличение частоты болевого абдоминального синдрома и проявлений диспепсии в виде тяжести в животе.

Выполнение ХЭ устраняет симптомы пациентов, а именно уменьшает частоту и выраженность болей в животе, на что указывают полученные результаты пациентов I группы. Однако в нашем исследовании большая часть больных продолжала испытывать симптомы со стороны верхнего отдела ЖКТ, которые связаны с текущей инфекцией *H. pylori* и развитием билиарного гастрита вследствие патологического заброса дуоденального содержимого. Наконец прием препаратов УДХК в группе III привел к нивелированию клинических проявлений в отличие от пациентов группы II. Таким образом, полученные данные клинической картины при сочетанном воздействии инфекции *H. pylori* и патологического ДГР имели высокую интенсивность жалоб у пациентов. Анализ зарубежной литературы, также подчеркивает выраженность клинических проявлений при наличии функциональной патологии у пациентов с билиарным гастритом [9, 49, 177], однако связь с *H. pylori* не была изучена.

По результатам ФГДС желчь в просвете желудка наблюдалась у всех пациентов на трех визитах, что является закономерным и согласуется с данными зарубежной и отечественной литературы [9, 10, 102]. Частота обнаружения мутной желчи в просвете желудка была увеличена через 6 месяцев после удаления

желчного пузыря, что, во-первых, является нормальным явлением при проведении эндоскопического исследования, а, во-вторых, указывает на изменение моторной и гуморальной функций гастродуоденальной области после ХЭ. Выраженность гиперемии, отечности, атрофии и кишечной метаплазии чаще определялась в группах II и III, что является закономерным. Через 12 месяцев в группе III основным эндоскопическим признаком являлось скопление желчи в просвете желудка, в то время как ДГР чаще наблюдался в группе II. К возможным патогенетическим механизмам развития ДГР у пациентов с положительным статусом *H. pylori* относят изменения моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки.

Полученные данные рН-импедансометрии желудка выполненные после ХЭ в группах II и III свидетельствуют о тенденции развития субанацидного и анацидного состояний в связи с длительной и частой экспозицией дуоденального содержимого в желудке. Через 12 месяцев и после лечения именно в группе II сохраняются несколько завышенные показатели, но без статистически значимых различий, отражающие число и продолжительность ДГР в просвете желудка, по сравнению с группой III. Очевидно, изменение двигательной активности желудка и двенадцатиперстной кишки связано с наличием инфекции *H. pylori*.

Полученные морфологические данные СО желудка у пациентов с патологическим ДГР в зависимости от статуса *H. pylori* полностью совпадают с опубликованными ранее работами зарубежных и отечественных авторов [41, 95]. Через 6 месяцев после ХЭ группы II и III различались особенностями структурных изменений и интенсивностью воспалительной клеточной инфильтрации в СО желудка. У пациентов с положительным *H. pylori* статусом чаще преобладало хроническое воспаление выраженной степени в антральном отделе и умеренная степень активности воспалительного процесса в теле желудка. При этом в группе с отрицательным статусом *H. pylori* и наличием патологического ДГР отмечались фовеолярная гиперплазия и воспаление в СО незначительной степени выраженности. В целом через 6 месяцев после ХЭ в группах II и III наиболее выраженные изменения выявлены в теле и антральном отделе желудка,

характеризующиеся повышением атрофии и расстройством кровообращения в виде полнокровия сосудов. В группе II через 12 месяцев после ХЭ и лечения отмечалось прогрессирование воспалительного процесса в СО желудка в виде увеличения отека собственной пластинки, фовеолярной гиперплазии, вазодилатации и атрофии в антральной области желудка. У пациентов с билиарным гастритом получено уменьшение выраженности отека собственной пластинки как в теле, так и в антральном отделе желудка. Таким образом, хронический гастродуоденит у пациентов с сочетанным воздействием патологического ДГР и инфекции *H. pylori* характеризуется более выраженными изменениями соединительнотканых структур в виде увеличения отека собственной пластинки и фовеолярной гиперплазии покровно-язочного эпителия со значительным прогрессированием атрофии и последующим формированием дисплазии и аденокарциномы желудка.

Предполагаемой причиной экспрессии маркеров апоптоза и кишечной пролиферации (CD95, Ki67, CDX2) является наличие хронического воспаления, развитие и прогрессирование предраковых изменений (атрофия и кишечная метаплазия) [67, 70, 107]. Механизмами повышения экспрессии эндотелиальных маркеров (CD34, VEGF) отмечаются не только восстановление кровообращения и стимуляция регенерации тканей, но и прогрессирование язвенных повреждений СО и рака желудка [80, 114, 145].

Анализируя иммуногистохимическое исследование через 6 месяцев после ХЭ в группах II и III зарегистрирована положительная экспрессия эндотелиальных маркеров микрососудистого русла (CD34, VEGF), маркеров апоптоза (CD95) и пролиферативной активности (Ki67) в эпителиоцитах тела и антрального отдела желудка в сочетании с увеличением маркера кишечной пролиферации (CDX2) в железах антрального отдела. Полученные результаты свидетельствуют о развитии метапластической атрофии в СО и предшествуют формированию дисплазии и рака желудка. Через 12 месяцев после ХЭ и проведенного лечения препаратами УДХК были получены структурные изменения микроциркуляторного русла во II и в III группах, которые свидетельствуют как о физиологических, так и о патологических

процессах в СО желудка. У пациентов с билиарным гастритом была получена положительная экспрессия маркеров CD34, VEGF и CD95 в эндотелиальных клетках и воспалительном инфильтрате, указывающая вероятно на репаративные процессы в СО желудка. У пациентов со смешанным гастродуоденитом отмечена выраженная положительная экспрессия биомаркеров CD34 и VEGF в эндотелии сосудов в сочетании с увеличением CDX2, CD95 и Ki67 в клеточном инфильтрате и железах антрального отдела. Подобные изменения свидетельствуют о прогрессировании воспалительного процесса, выраженном неоангиогенезе в СО и могут являться прогностически неблагоприятными факторами развития рака желудка. Выявленная прямая корреляция между маркерами CD34 и CDX2 в антральном отделе через 6 месяцев и в теле желудка через 12 месяцев после ХЭ еще раз подчеркивает взаимосвязь между активной сосудистой васкуляризацией и кишечной метаплазией в СО желудка и сопряжена с явлениями трансформации по пути метапластической атрофии и предраковых процессов.

Подводя итог, можно предположить, что активация маркеров апоптоза, кишечной пролиферации и ангиогенеза в сочетании с хроническим воспалением СО желудка приводит к увеличению плотности сосудов и создает предпосылки для развития неопластических процессов и, возможно, с последующей трансформацией в рак желудка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЖКБ представляет собой серьезную проблему здравоохранения в развитых странах. Развитие клинических проявлений связано с атаками билиарной боли, что зачастую требует госпитализации и проведения экстренной ХЭ. Тем не менее сохранение симптомов после удаления желчного пузыря свидетельствует о нераспознанном функциональном заболевании или о развитии осложнений в рамках ПХЭС. Среди выделяемых функциональных заболеваний верхнего отдела пищеварительной системы наиболее распространенным является функциональная диспепсия [13]. Одним из основных пусковых факторов развития данной патологии служит инфекция *H. pylori*, которая при длительной персистенции в СО приводит к развитию предраковых изменений и ЗНО желудка. Некардиальный рак желудка занимает ведущее место среди других локализаций опухолей пищеварительной системы. Помимо *H. pylori* существенную роль в канцерогенезе желудка играют желчные кислоты. Анализ современной литературы показал, что полученные данные в отношении исхода сочетанного воздействия *H. pylori* и ДГР на СО желудка были противоречивы. Выполнение ХЭ предрасполагает к появлению патологического ДГР и развитию билиарного гастрита, а сопутствующая инфекция *H. pylori* осложняет течение. В нашем исследовании пациенты с сочетанным воздействием имели более стойкий болевой абдоминальный и диспепсический синдромы, которые сохранились после выполнения ХЭ и лечения. Эндоскопическое исследование выявило ряд признаков, отражающих воспаление СО желудка. Морфологическое исследование отражало соединительнотканые и сосудистые изменения в СО с прогрессированием неопластических процессов (атрофия) в желудке. Решающее значение определило иммуногистохимическое исследование, в котором была выявлена положительная экспрессия маркеров эндотелия и кишечной пролиферации в теле и антральном отделе желудка. А также положительная корреляция между биомаркерами CD34 и CDX2 с формированием причинно-следственной связи между пациентами с сочетанным воздействием *H.*

pylori и дуоденального содержимого и повышением предраковых изменений в условиях хронического воспаления в СО желудка.

Работа формировалась в соответствии с реализацией указа президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», который направлен на снижение смертности от ЗНО, раннюю детекцию, профилактику и терапию [21]. Резюмируя выше изложенное, можно сделать вывод о том, что 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) ( $p = 0,410$ ;  $p = 0,014$ ), неполной кишечной метаплазией и эндотелиальным маркером (CD34) ( $p = 0,410$ ;  $p = 0,019$ ) 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 ( $p = 0,404$ ;  $p = 0,016$ ) 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

Билиарный гастрит является актуальной проблемой в гастроэнтерологической практике врача. Однако существует множество нерешенных вопросов, касающихся терминологии, механизмов патогенеза, методов диагностики и лечения.

В основе глобальной проблемы лежат молекулярные механизмы, инициирующие развитие атрофии и кишечной метаплазии, но их роль не до конца изучена. Именно желчные кислоты приводят к повреждению слизисто-бикарбонатного барьера и межклеточных контактов слизистой оболочки, повышают pH-желудка и потенцирует действие  $H. pylori$ , соляной кислоты и других компонентов дуоденального содержимого (ферменты поджелудочной железы и секрет тонкой кишки).

Кроме того, существуют различные методы исследования гастрита вследствие дуоденогастрального рефлюкса. Тем не менее, уже на этапе дифференциального диагноза возникают трудности по причине отсутствия широкого внедрения методов диагностики в клиническую деятельность врача.

Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований с целью определения диагностических маркеров билиарного гастрита. Понимание путей формирования предраковых изменений, опосредованных длительной и частой экспозицией желчных кислот на слизистую оболочку желудка, сможет обеспечить новые терапевтические возможности.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- ВОЗ - всемирная организация здравоохранения
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ДГР – дуоденогастральный рефлюкс
- ЖКБ – желчнокаменная болезнь
- ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
- ЗНО - злокачественные новообразования
- ИМТ - избыточная масса тела
- ИПП – ингибиторы протонной помпы
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
- МКБ – международная классификация болезней
- мРНК – малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты
- НПВП- нестероидные противовоспалительные препараты
- ПХЭС – постхолецистэктомический синдром
- РГА - Российская гастроэнтерологическая ассоциация
- РФ - Российская Федерация
- СИБР – синдром избыточного бактериального роста
- СО – слизистая оболочка
- УДХК – урсодезоксихолевая кислота
- УЗИ ОБП– ультразвуковое исследование органов брюшной полости
- ФГДС - фиброгастродуоденоскопии
- ХЭ – холецистэктомии
- CD34 – кластер дифференцировки 34
- CD95 – кластер дифференцировки 95
- CDX2 - каудально-связанный гомеобоксный транскрипционный фактор 2
- FXR - фарнезоидный X-рецептор
- GSRs – шкала оценки желудочно-кишечных симптомов

*H. pylori* - хеликобактер пилори

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии

HLA – главный комплекс гистосовместимости

HNF4 $\alpha$  - ядерный фактор гепатоцитов-4 альфа

ICAM-1 - молекула межклеточной адгезии 1-го типа

Ki67 – ядерный антиген, маркер клеточной пролиферации

MH – психическое здоровье

MUC2 – белок муцина 2

PF – физическое функционирование

PPAR $\alpha$  – пероксисомный пролифераторактивируемый рецептор альфа

PXR – рецептор прегнана X

RR – отношение рисков

SF-36 – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента

TGF- $\alpha$  - трансформирующий фактор роста- $\alpha$

TGR5 - рецептор 5, связанного с G-белком

VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

pH – водородный показатель

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Андреев, Д.Н. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии / Д.Н. Андреев, И.В. Маев // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. - №12. – С. 97-104. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200455
2. 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.
3. Билиарный рефлюкс и особенности его патогенеза и лечения при хроническом панкреатите / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, А. В. Юрьева // Вестник панкреатического клуба. – 2021. – Т. 51. - №2. – С. 67–75. DOI 10.33149/vkr.2021.02.07.
4. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции / М. А. Морозова, С. С. Потанин, А. Г. Бениашвили [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 7-14. – DOI 10.17116/profmed2023260417.
5. 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. – DOI 10.56871/UTJ.2024.62.25.016.
6. Волков, В. С. Дуоденогастральный рефлюкс и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — расставим точки над «і» / В. С. Волков, И. Ю. Колесникова // Верхневолжский медицинский журнал. – 2010. – Т. 8. - № 1. – С. 26—29.
7. Всемирная организация здравоохранения: офиц. сайт. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (дата обращения 17.03.2024).

8. Галиев, Ш.З. Клинико - диагностические особенности дуоденогастрального рефлюкса и его влияние на морфологические изменения слизистой оболочки желудка: специальность 14.01.04 «Внутренние болезни»: Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Галиев Шамиль Зульфарович; ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. - Казань, 2019, - 123 с.
9. Дуоденогастральный рефлюкс и желчнокаменная болезнь: патогенетические и клиничко-морфологические взаимосвязи / Р. А. Насыров, Ю. А. Фоминых, О. А. Кизимова [и др.] // University therapeutic journal. 2023. – Т.5. – №1. – С. 36-52. doi: 10.56871/UTJ.2023.51.60.002
10. Дуоденогастральный рефлюкс и патология желудка у пожилых / С. В. Михайлусов, Б.Я. Барт, С. В. Силуянов [и др.]. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – Т. 12. – С. 54-59.
11. 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.
12. Клинические рекомендации EASL по профилактике, диагностике и лечению желчнокаменной болезни / F. Lammert (Chairman), M. Acalovschi, G. Ercolani, K. J. van Erpecum, [и др.] // Journal of Hepatology. – 2016. - Т. – 65. С. - 146–181.
13. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Helicobacter pylori* у взрослых / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Т. Л. Лапина, [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2028. – Т. 28. - №1.- С. 55–77. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
14. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. А. Шептулин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии,

колопроктологии. – 2017. – Т. 27. - №1.- С. 50–61. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61

15. Мардиян, М. А. Оценка качества жизни детей школьного возраста при ЛОР-патологии с помощью SF-36 международного опросника / М. А. Мардиян, С. А. Мкртчян, А. С. Чопикян, Р. А. Дунамалян // Лучшая научная статья 2016: сборник статей победителей IV международного научно-практического конкурса. – Пенза: «Наука и Просвещение», 2016. – С. 370-374.

16. Мечетина, Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке после холецистэктомии: специальность 14.01.28 «Гастроэнтерология»: Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мечетина Татьяна Анатольевна; ЦНИИ гастроэнтерологии Департамента Здравоохранения г. Москвы. – Москва, 2011. – 134 с.

17. Наджафова, К. Н. Липидный статус и метаболизм желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию: специальность 3.1.30 «Гастроэнтерология и диетология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Наджафова Кямаля Низамитдиновна. – Санкт-Петербург, 2023. – 152 с.

18. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер // Пер. с англ; Под ред. Е. А. Коган, Р. А. Серова, Е. А. Дубовой, К. А. Павлова. – Москва: Логосфера, 2016. – Т. 2. – С. 882. – ISBN 978-5-98657-053-2. – Текст: непосредственный.

19. Особенности поражения пищевода при постхолецистэктомическом синдроме / Ю. А. Фоминых, А. А. Гнутов, Р. А. Насыров [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 2(198). – С. 121-130. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130.

20. 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.

21. Президент России: офиц. сайт. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на

период до 2024 года». –URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027> (дата обращения 19.01.2023).

22. Применение специфического опросника GSRS для дифференциальной диагностики заболеваний органов пищеварения / Д. Д. Казарин, А. Е. Шкляев, П. С. Болкисева, Е. В. Петрова // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 163-180. – DOI 10.12731/2658-6649-2022-14-1-163-180.

23. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению жёлчнокаменной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Е.К. Баранская, А.В. Охлобыстин, [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2016. – Т. 3. - С. 64-80.

24. Сидоркин, А.И. Клинико-морфологические сопоставления при атрофическом гастрите у детей и взрослых: специальность 14.03.02. «Патологическая анатомия»; 14.01.28 «Гастроэнтерология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сидоркин Александр Олегович; ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». - Санкт-петербург, 2011. – 145 с.

25. Хронический гастрит / Л. И. Аруин, П. Я. Григорьев, В. А. Исаков, Э. П. Яковенко; Амстердам: 1993. - 362 с. – Текст: непосредственный.

26. Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов: Об утверждении Региональной программы Санкт-Петербурга "Борьба с онкологическими заболеваниями" на 2019-2024 годы Распоряжение Правительства Санкт-Петербурга от 28.06.2019 N21-рп.: офиц. сайт. - <https://docs.cntd.ru/document/560524459> (дата обращения 11.03.2024).

27. Н. рyлогi-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации) / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Т. Л. Лапина, Ю. А. Кучерявый, [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2024. – Т. 34. - №3. – С. 7–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23>

28. A study of diagnosis of primary biliary reflux gastritis / J.K. Lin, P.J. Hu, C.J. Li, Z.R. Zeng, [et al.] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2003. – Vol. 42. – № 2. – P. 81-3.
29. Abnormal plasma gut hormones in pathologic duodenogastric reflux and their response to surgery / P. Wilson, N.T. Welch, R.A. Hinder, M. Anselmino, [et al.] // *American Journal of Surgery*. – 1993. – Vol. 165 – № 1. – P. 169-176; discussion 176-177. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80422-2.
30. Agin, M. The Effect of Primary Duodenogastric Bile Reflux on the Presence and Density of *Helicobacter pylori* and on Gastritis in Childhood / M. Agin, Y. Kayar // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol. 55. – № 12. – P. 775. doi: 10.3390/medicina55120775.
31. Alkaline Reflux Gastritis / W.R. Burden, R.P. Hodges, M. Hsu, J.P. O’Leary, [et al.] // *Surgical Clinics of North America*. – 1991. – Vol. 71, № 1. – P. 33-44. doi: 10.1016/s0039-6109(16)45331-4.
32. Altered antroduodenal motility after cholecystectomy / G. Perdakis, P. Wilson, R. Hinder, E. Redmond, [et al.] // *American Journal of Surgery*. – 1994. – Vol. 168 – № 6. – P. 609-14. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80131-x.
33. An ANMS-NASPGHAN consensus document on esophageal and antroduodenal manometry in children / R. Rosen, J.M. Garza, N. Tipnis, S. Nurko, [et al.] // *Neurogastroenterology & Motility*. – 2018. – Vol. 30 – № 3. – P. 10.1111/nmo.13239. doi: 10.1111/nmo.13239.
34. Analysis of the optical properties of bile / F. Baldini, P. Bechi, F. Cianchi, A. Falai, [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. – 2000. – Vol. 5, № 3. – P. 321-329. doi: 10.1117/1.430003.
35. Ari, A. Relationship between *Helicobacter pylori*-positivity in the gallbladder and stomach and effect on gallbladder pathologies / A. Ari, C. Tatar, E. Yarikkaya // *Journal of International Medical Research*. – 2019. – Vol. 47. – № 10. – P. 4904-4910. doi: 10.1177/0300060519847345.
36. Assessment of duodenogastric reflux by combined continuous intragastric pH and bilirubin monitoring / F. Dai, J. Gong, R. Zhang, J.Y. Luo, [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 8. – № 2. – P. 382-384. doi: 10.3748/wjg.v8.i2.382.

37. Association of endothelial dysfunction and cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori* in patients with cardiac syndrome X / Y. Rasmi, H. Rouhrazi, E. Khayati-Shal, A. Shirpoor, [et al.] // *Biomedical Journal*. – 2016. – Vol. 39 – № 5. – P. 339-345. doi: 10.1016/j.bj.2016.01.010.
38. Autoimmune atrophic gastritis–pathogenesis, pathology and management / W.L. Neumann, E. Coss, M. Rugge, R.M. Genta, [et al.] // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2013. – Vol. 10 – № 9. – P. 529-41. doi: 10.1038/nrgastro.
39. Autoimmune gastritis: Pathologist’s viewpoint / I. Coati, M. Fassan, F. Farinati, D.Y. Graham, [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21. – № 42. – P. 12179-12189. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.12179.
40. Azer, S.A. Gastritis / S. A. Azer, A. O. Awosika, H. Akhondi // 2024 Jun 22. In: *StatPearls [Internet]*. - 2024.
41. Beaumont, W. Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion / W. Beaumont, W. Osler // *Facsimile of the Original Ed.* – 1833. – 1929.
42. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis / M. Tatsugami, M. Ito, S. Tanaka, M. Yoshihara, [et al.] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2012. – Vol. 21 – № 11. – P. 2101-2107. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0730.
43. Bile acids promote gastric intestinal metaplasia by upregulating CDX2 and MUC2 expression via the FXR/NF- $\kappa$ B signalling pathway / J.H. Yu, J.B. Zheng, J. Qi, K. Yang, [et al.] // *International Journal of Oncology*. – 2019. – Vol. 54 – № 3. – P. 879-892. doi: 10.3892/ijo.2019.4692.
44. Bile reflux alters the profile of the gastric mucosa microbiota / G. Huang, S. Wang, J. Wang, L. Tian, [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 940687. doi: 10.3389/fcimb.2022.940687.
45. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa / G.M. Sobala, H.J. O’Connor, E.P. Dewar, R.F. King, [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 1993. – Vol. 46 – № 3. – P. 235-240. doi: 10.1136/jcp.46.3.235.
46. Bile reflux gastritis and Barrett’s oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? / M.F. Dixon, P.M. Neville, N.P. Mapstone, P.

- Moayyedi, [et al.] // *Gut*. – 2001. – Vol. 49. – № 3. – P. 359-363. doi: 10.1136/gut.49.3.359.
47. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia / M.F. Dixon, N.P. Mapstone, P.M. Neville, P. Moayyedi, [et al.] // *Gut*. – 2002. – Vol. 51. – № 3. – P. 351-355. doi: 10.1136/gut.51.3.351.
48. Bile Reflux Gastritis: Insights into Pathogenesis, Relevant Factors, Carcinomatous Risk, Diagnosis, and Management / X. Shi, Z. Chen, Y. Yang, S. Yan, [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2022. – P. 2642551. doi: 10.1155/2022/2642551.
49. Bile Reflux Gastropathy and Functional Dyspepsia / A. Lake, S.S.C. Rao, S. Larion, H. Spartz, [et al.] // *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. – 2021. – Vol. 27. – № 3. – P. 400-407. doi: 10.5056/jnm20102.
50. Bile reflux gastropathy: Prevalence and risk factors after therapeutic biliary interventions: A retrospective cohort study / A.A.A. Othman, A.A.Z. Dwedar, H.M. ElSadek, H.R. AbdElAziz, [et al.] // *Annals of Medicine and Surgery (London)*. – 2021. – Vol. 72. – P. 103168. doi: 10.1016/j.amsu.2021.103168.
51. Bile reflux index after therapeutic biliary procedures / S. Kuran, E. Parlak, G. Aydog, S. Kacar // *BioMed Central Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 8. – P. 4. doi: 10.1186/1471-230X-8-4.
52. Bile reflux is an independent risk factor for precancerous gastric lesions and gastric cancer: An observational cross-sectional study / L.Y. Zhang, J. Zhang, D. Li, Y. Liu, [et al.] // *Journal of Digestive Diseases*. – 2021. – Vol. 22 – № 5. – P. 282-290. doi: 10.1111/1751-2980.12986.
53. Bile salts differentially sensitize esophageal squamous cells to CD95 (Fas/Apo-1 receptor) mediated apoptosis / S. Naran, P. Abrams, P.Q. de Oliveira, S.J. Hughes, [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 2011. – Vol. 171 – № 2. – P. 504-9. doi: 10.1016/j.jss.2010.05.001.
54. Bramhall, S.R. Is there still a role for sucralfate in the treatment of gastritis? / S.R. Bramhall, M.M. Mourad // *World Journal of Meta-Analysis*. – 2020. – Vol. 8. – № 1. – P. 1-3. DOI: <https://dx.doi.org/10.13105/wjma.v8.i1.1>.

55. Burkitt, M.D. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors / M.D. Burkitt, A. Varro, D.M. Pritchard // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15. – № 1. – P. 1-16. DOI: 10.3748/wjg.15.1.
56. CagA+Helicobacter pylori, Not CagA-Helicobacter pylori, Infection Impairs Endothelial Function Through Exosomes-Mediated ROS Formation / X. Xia, L. Zhang, H. Wu, F. Chen, [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 881372. doi: 10.3389/fcvm.2022.881372.
57. Cai, J. Clinical characteristics of bile reflux gastritis / J. Cai, B.Q. Jia // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 1989. – Vol. 28. – № 2. – P. 89-92, 126.
58. CD95 ligand (CD95L) immunohistochemistry: a critical study on 12 antibodies / J. Sträter, H. Walczak, C. Hasel, I. Melzner, [et al.] // *Cell Death and Differentiation*. – 2001. – Vol. 8 – № 3. – P. 273-278. doi: 10.1038/sj.cdd.4400813.
59. Cdx2 Expression and Intestinal Metaplasia Induced by H. pylori Infection of Gastric Cells Is Regulated by NOD1-Mediated Innate Immune Responses / N. Asano, A. Imatani, T. Watanabe, J. Fushiya, [et al.] // *Cancer Research*. – 2016. – Vol. 76, № 5. – P. 1135-1145. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2272.
60. CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer / Q. Liu, M. Teh, K. Ito, N. Shah, [et al.] // *Modern Pathology*. – 2007 Dec. – Vol. 20. – № 12. – P. 1286-97. doi: 10.1038/modpathol.3800968.
61. Characteristics of reflux gastritis / S. Niemelä, T. Karttunen, J. Heikkilä, J. Lehtola, [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 1987. – Vol. 22 – № 3. – P. 349-54. doi: 10.3109/00365528709078603.
62. Cheli, R. Definition of Gastritis / R. Cheli, A. Perasso, A. Giacosa // In: *Gastritis*. Springer, Berlin, Heidelberg. – 1987. – P. 1-11. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-71845-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-71845-8_1)
63. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa / E. Mercan, U. Duman, D. Tihan, E. Dilektasli, [et al.] // *SpringerPlus*. – 2016. – Vol. 5. – № 1. – P. 1970. doi: 10.1186/s40064-016-3641-z.

64. Cholescintigraphy in the diagnosis of duodenogastric reflux in children, preliminary report / M. Korzon, A. Szarszewski, B. Kamińska, P. Lass, [et al.] // *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku*. – 1995. – Vol. 40. – № 3. – P. 673-7.
65. Clinical value of endoscopy and histology in the diagnosis of duodenogastric reflux disease / H.J. Stein, T.C. Smyrk, T.R. DeMeester, J. Rouse, [et al.] // *Surgery*. – 1992. – Vol. 112 – № 4. – P. 796-803; discussion 803-804.
66. Correa, P. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification / P. Correa // *Am J Gastroenterol*. – 1988. – Vol. 83. – № 5. – P. 504-509.
67. Correction: CD95 maintains stem cell-like and non-classical EMT programs in primary human glioblastoma cells / M. Drachsler, S. Kleber, A. Mateos, K. Volk, [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2020. – Vol. 11. – № 7. – P. 558. doi: 10.1038/s41419-020-2698-3.
68. Detection of bile reflux: in vivo validation of the Bilitectfiberoptic system / M.W. Barrett, J.C. Myers, D.I. Watson, G.G. Jamieson, [et al.] // *Diseases of the Esophagus*. – 2000. – Vol. 13, № 1. – P. 44-50. doi: 10.1046/j.1442-2050.2000.00062.x.
69. Diagnosis of Gastritis – Review from Early Pathological Evaluation to Present Day Management / I. Laszlo, K. Cseko, J. Czimmer, [et al.] // *Current Topics in Gastritis* - 2012. doi: 10.5772/52884.
70. Diagnostic and Prognostic Roles of CDX2 Immunohistochemical Expression in Colorectal Cancers / H.B. Choi, J.S. Pyo, S. Son, K. Kim, [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2022. – Vol. 12. – № 3. – P. 757. doi: 10.3390/diagnostics12030757.
71. Differences in image-enhanced endoscopic findings between *Helicobacter pylori*-associated and autoimmune gastritis / M. Kato, N. Uedo, E. Toth, S. Shichijo, G. Wurm Johansson, [et al.] // *Endoscopy International Open*. – 2021. – Vol. 9. – № 1. – P. E22-E30. doi: 10.1055/a-1287-9767.
72. Differences in risk factors for binge eating by socioeconomic status in a community-based sample of adolescents: Findings from Project EAT / C. E. West, A. B. Goldschmidt, S. M. Mason, [et al.] // *International Journal of Eating Disorders*. – 2019. - Vol. 52– № 6. – P. 659-668. doi: 10.1002/eat.23079.

73. Duane, W.C. Intra-gastric duodenal lipids in the absence of a pyloric sphincter: quantitation, physical state, and injurious potential in the fasting and postprandial states / W.C. Duane, D.M. Wiegand, M.L. Gilberstadt // *Gastroenterology*. – 1980. – Vol. 78. – № 6. – P. 1480-1487.
74. Duodenogastric bile reflux and gastrointestinal motility in pathogenesis of functional dyspepsia. Role of cholecystectomy / F. Mearin, X. De Ribot, A. Balboa, M. Antolín, [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 1995. – Vol. 40. – № 8. – P. 1703-9. doi: 10.1007/BF02212691.
75. Duodenogastric reflux following cholecystectomy in the dog: role of antroduodenal motor function / K. Nogi, K. Haruma, H. Taniguchi, E. Yomota, [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2001. – Vol. 15 – № 8. – P. 1233-8. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01035.x.
76. Duodenogastric reflux of bile in health: the normal range. J.P. Byrne, R. Romagnoli, P. Bechi, S.E. Attwood, [et al.]. *Physiol Meas*. 1999;20(2):149-58. doi: 10.1088/0967-3334/20/2/304.
77. Effect of cholestyramine on the symptoms of reflux gastritis. A randomized, double blind, crossover study / H. Meshkinpour, J. Elashoff, H. Stewart 3rd, R.A. Sturdevant, [et al.] // *Gastroenterology*. – Vol. 73. – № 3. – P. 441-3..
78. Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastritis / S.L. Chen, J.Z. Mo, Z.J. Cao, X.Y. Chen, [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 11. – № 18. – P. 2834-2837. doi: 10.3748/wjg.v11.i18.2834.
79. Endoscopical and histological features in bile reflux gastritis / C.C. Vere, S. Cazacu, V. Comănescu, L. Mogoantă, [et al.] // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2005. – Vol. 46 – № 4. – P. 269-274.
80. Endothelial CD34 expression and regulation of immune cell response in-vitro / L. Arakelian, J. Lion, G. Churlaud, R. Bargui, [et al.] // *Scientific Reports* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 13512. doi: 10.1038/s41598-023-40622-7.
81. Esophageal ulceration triggers expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha and activates vascular endothelial growth factor gene: implications for angiogenesis and ulcer

- healing / D. Baatar, M.K. Jones, K. Tsugawa, R. Pai, [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 2002. – Vol. 161, № 4. – P. 1449-1457. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64420-3.
82. Expression and significance of Her2 and Ki-67 in gastric adenocarcinoma without distant metastasis: a cohort study / Z. Wei, L. Huang, X. Zhang, A. Xu, [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 20. – P. 343. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01484-9>.
83. Expression levels of vascular endothelial growth factors A and C in patients with peptic ulcers and gastric cancer / S. Taghizadeh, M. Sankian, A. Ajami, M. Tehrani, [et al.] // *Journal of Gastric Cancer*. – 2014. – Vol. 14 – № 3. – P. 196-203. doi: 10.5230/jgc.2014.14.3.196.
84. Expression of Adhesion Molecules in a Gastroduodenal Reflux Murine Model / A.K. Gergen, M.J. Jarrett, A. Li, L. Cheng, [et al.] // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 113. – № 3. – P. 926-933. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.03.036.
85. Fas expression is downregulated in gastric cancer / X. Wang, Z. Fu, Y. Chen, L. Liu, [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2017. – Vol. 15 – № 2. – P. 627-634. doi: 10.3892/mmr.2016.6037.
86. Fisher, R.S. Gastroduodenal motility disturbances in man / R.S. Fisher // *Scandinavian Journal of Gastroenterology Supplement*. – 1985. – Vol. 109. – P. 59-68. doi: 10.3109/00365528509103938
87. Flow mediated dilation and carotid intima media thickness in patients with chronic gastritis associated with helicobacter pylori infection / A. Judaki, S. Norozi, M.R.H. Ahmadi, S.M. Ghavam, [et al.] // *Arquivos de Gastroenterologia*. – 2017. – Vol. 54. – № 4. – P. 300-304. doi: 10.1590/S0004-2803.201700000-39.
88. Foveolar hyperplasia at the gastric cardia: prevalence and associations / M. Voutilainen, M. Juhola, M. Färkkilä, P. Sipponen, [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2002. – Vol. 55 – № 5. – P. 352-354. doi: 10.1136/jcp.55.5.352.
89. Gallstones, cholecystectomy, and risk of digestive system cancers / L. Nogueira, N.D. Freedman, E.A. Engels, J.L. Warren, [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2014. – Vol. 179 – № 6. – P. 731-9. doi: 10.1093/aje/kwt322.

90. Gastric bile monitoring: an in vivo and in vitro study of Bilitec reliability / L. Tibbling Grahn, L. Blackadder, T. Franzén, E. Kullman, [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 37 – № 11. – P. 1334-1337. doi: 10.1080/003655202761020632.
91. Gastric histology and fasting bile reflux after partial gastrectomy / P. Bechi, A. Amorosi, R. Mazzanti, P. Romagnoli, [et al.] // *Gastroenterology*. – 1987. – Vol. 93, № 2. – P. 335-343. doi: 10.1016/0016-5085(87)91024-9.
92. Gastro-oesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in *Helicobacter pylori* gastritis / D.K. Manifold, A. Anggiansah, I. Rowe, J.D. Sanderson, [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2001. – Vol. 13. – № 5. – P. 535-9. doi: 10.1097/00042737-200105000-00012.
93. Geetika, K.C. Mast cells in relation to *Helicobacter pylori* and chronic active gastritis / K.C. Geetika, Shiva Raj // *Journal of Pathology of Nepal*. – 2015. – Vol. 5. – P. 806-809
94. Gene regulation of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1): A molecule with multiple functions / M. Singh, M. Thakur, M. Mishra, M. Yadav, [et al.] // *Immunology Letters*. – 2021. – Vol. 240. – P. 123-136. doi: 10.1016/j.imlet.2021.10.007.
95. Genta, R.M. Differential diagnosis of reactive gastropathy / R.M. Genta // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – 2005. – Vol. 22. – № 4. – P. 273-83. doi: 10.1053/j.semmdp.2006.04.001.
96. Gómez Zuleta, M.A. Menetrier disease: Case report with video / M.A. Gómez Zuleta, O.F. Ruíz Morales, J. Riveros // *Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología*. – 2019. – Vol. 34. – № 2. – P. 190-193. doi: 10.22516/25007440.396
97. Gore, M. Menetrier Disease / M. Gore, K. Bansal, N. Jadhav // *StatPearls [Internet]*. – 2023.
98. Hafez, N.H. Expression of cyclooxygenase 2 and vascular endothelial growth factor in gastric carcinoma: Relationship with clinicopathological parameters / N.H. Hafez, N.S. Tahoun // *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. – 2016. – Vol. 28. – № 3. – P. 149-56. doi: 10.1016/j.jnci.2016.05.005.

99. *Helicobacter pylori* infection induces gastric precancerous lesions and persistent expression of Angpt2, Vegf-A and Tnf-A in a mouse model / W. Malespín-Bendaña, W. Alpízar-Alpízar, L. Figueroa-Protti, L. Reyes, [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1072802. doi: 10.3389/fonc.2023.1072802.
100. *Helicobacter pylori* may induce bile reflux: link between H pylori and bile induced injury to gastric epithelium / S.D. Ladas, J. Katsogridakis, H. Malamou, H. Giannopoulou, [et al.] // *Gut*. – 1996. – Vol. 38. – № 1. – P. 15-8. doi: 10.1136/gut.38.1.15.
101. *Helicobacter pylori*-induced IL-33 modulates mast cell responses, benefits bacterial growth, and contributes to gastritis / Y.P. Lv, Y.S. Teng, F.Y. Mao, L.S. Peng, [et al.] // *Cell Death and Disease*. – 2018. – Vol. 9. – № 5. – P. 457. doi: 10.1038/s41419-018-0493-1.
102. Histological features of the gastric mucosa in children with primary bile reflux gastritis / Y. Zhang, X. Yang, W. Gu, X. Shu, [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 10. – P. 27. doi: 10.1186/1477-7819-10-27.
103. Huh, W.J. Ménétrier's Disease: Its Mimickers and Pathogenesis / W.J. Huh, R.J. Coffey, M.K. Washington // *Journal of Pathology and Translational Medicine*. – 2016. – Vol. 50. – № 1. – P. 10-16. doi: 10.4132/jptm.2015.09.15
104. Hyperplastic foveolar gastropathies and hyperplastic foveolar gastritis / C.A. Rubio, A. Ost, Y. Kato, A. Yanagisawa, [et al.] // *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. – 1997. – Vol. 105 – № 10. – P. 784-92. doi: 10.1111/j.1699-0463.1997.tb05084.x.
105. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 02/2022): офиц. сайт. - URL:  
<https://icd.who.int/browse11/lm/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f356971565> (дата обращения: 21.10.2022).
106. Immunoexpression of CD95 in chronic gastritis and gastric mucosa-associated lymphomas / J. Vassallo, C.E. Godoy Jr, C.E. Godoy, C.A. Chagas, [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2004. – Vol. 37 – № 9. – P. 1397-1401. doi: 10.1590/s0100-879x2004000900015.

107. Immunohistochemical Evaluation of Ki-67 and Comparison with Clinicopathologic Factors in Breast Carcinomas / N.A. Aman, B. Doukoure, K.D. Koffi, [et al.] // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 73-79. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.1.73.
108. Immunohistochemical Expression of CDX2 as Early Biomarkers for Gastric Intestinal Metaplasia among Sudanese Patients with Chronic Gastritis / Z.A. Mohamed, I.B. Elemam, M.A. Elsheikh, T.A. Altaher, [et al.] // *SAR Journal of Pathology and Microbiology*. – 2023. – Vol. 4 – № 5. – P. 58-64. doi: 10.36346/sarjpm.2023.v04i05.001.
109. Increased Risk of Peptic Ulcers Following a Cholecystectomy for Gallstones / M.C. Tsai, C.C. Huang, L.T. Kao, H.C. Lin, [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 30702. doi: 10.1038/srep30702.
110. Influence of pancreatic and biliary reflux on the development of esophageal carcinoma / M. Pera, V.F. Trastek, H.A. Carpenter, P.L. Fernandez, [et al.] // *Annals of Thoracic Surgery*. – 1993. – Vol. 55 – № 6. – P. 1386-92. doi: 10.1016/0003-4975(93)91077-z.
111. Interdigestive motility pattern in subjects with duodenogastric bile reflux / P.A. Testoni, L. Fanti, S. Passaretti, E. Masci, [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 1987. – Vol. 22. – P. 757-762.
112. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor and ligand system in *Helicobacter pylori*-induced gastric epithelial apoptosis / J. Rudi, D. Kuck, S. Strand, A. von Herbay, [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1998. – Vol. 102 – № 8. – P. 1506-14. doi: 10.1172/JCI2808.
113. Is gastroesophageal reflux disease influenced by duodenogastric reflux / M.A. Mocanu, M. Diculescu, T. Nicolae, M. Dumitrescu, [et al.] // *Clinical Case Reports and Reviews*. – 2015. – Vol. 1. – № 9. – P. 208-210. doi: 10.15761/CCRR.1000169.
114. Jennings, R.N. Comparison of CD34, CD31, and factor VIII-related antigen immunohistochemical expression in feline vascular neoplasms and CD34 expression in feline nonvascular neoplasms / R.N. Jennings, M.A. Miller, J.A. Ramos-Vara, [et al.] // *Veterinary Pathology*. – 2012. – Vol. 49. – № 3. – P. 532-7. doi: 10.1177/0300985811429312.

115. Kalender, S. Effect of Ursodeoxycholic Acid on Alkaline Reflux Gastritis developing after Laparoscopic Cholecystectomy: [Union of Thrace Universities 2nd International Health Sciences Congress Histology and Embryology, Turkey, 15-17 November 2018] / S. Kalender, Y. Duran, U. Demir/ - congress proceedings (full text): электронный журнал. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/337111106\\_Effect\\_of\\_Ursodeoxycholic\\_Acid\\_on\\_Alkaline\\_Reflux\\_Gastritis\\_developing\\_after\\_Laparoscopic\\_Cholecystectomy](https://www.researchgate.net/publication/337111106_Effect_of_Ursodeoxycholic_Acid_on_Alkaline_Reflux_Gastritis_developing_after_Laparoscopic_Cholecystectomy). – Дата публикации: 01.11.2022.
116. Kawiorski, W. Współczesna diagnostyka refluksu dwunastniczo-żołądkowego i żółciowego zapalenia żołądka / W. Kawiorski, R.M. Herman, J. Legutko // Przegląd Lekarski. – 2001. – Vol. 58. – № 2. – P. 90-4.
117. Kayaçetin, S. What is gastritis? What is gastropathy? How is it classified? / S. Kayaçetin, S. Güreşçi // Turkish Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 25. – № 3. – P. 233-47. doi: 10.5152/tjg.2014.7906
118. Keane, F.B. Duodenogastric reflux in humans: its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic, and biliary secretion / F.B. Keane, E.P. Dimagno, J.R. Malagelada // Gastroenterology. – 1981. – Vol. 81. – № 4. – P. 726-31.
119. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review) / L.T. Li, G. Jiang, Q. Chen, J.N. Zheng, [et al.] // Molecular Medicine Reports. – 2015. – Vol. 11. – № 3. – P. 1566-72. doi: 10.3892/mmr.2014.2914.
120. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sugano, J. Tack, E.J. Kuipers, D.Y. Graham, [et al.] // Gut. – 2015. – Vol. 64 – № 9. – P. 1353-1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
121. Laparoscopic management of hypertrophic hypersecretory gastropathy with protein loss: a case report. J. Byun, S. Kwon, S.Y. Oh, K.G. Lee, [et al.]. Asian Journal of Endoscopic Surgery. 2014 Jan;7(1):48-51. doi: 10.1111/ases.12062.
122. Lawson, H.H. Effect of duodenal contents on the gastric mucosa under experimental conditions / H.H. Lawson // The Lancet. – 1964. – Vol. 1. – № 7331. – P. 469-72. doi: 10.1016/s0140-6736(64)90800-1.

123. Lisolectina e lecitina. Influencia na etiopatogenia das gastrites crônicas e agudas, relacionadas ao refluxo de bile e suco duodenal. Estudo experimental / D. Madureira Filho, F.J. Santos Maia, O.M. Vieira, G. Madureira, [et al.] // *Acta Gastroenterologica Latinoamericana*. – 1981. – Vol. 11. – № 4. – P. 511-20.
124. Ma, M. [Pathogenic effects of primary duodenogastric reflux on gastric mucosa of children] / M. Ma, J. Chen, Y.Y. Zhang, Z.Y. Li, M.Z. Jiang, J.D. Yu // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2008. – Vol. 46. – № 4. – P. 257-62.
125. Mackie, C.R. Milk 99Tcm-EHIDA test for enterogastric bile reflux / C.R. Mackie, M.L. Wisbey, A. Cuschieri // *British Journal of Surgery*. – 1982. – Vol. 69. – № 2. – P. 101-4. doi: 10.1002/bjs.1800690215.
126. McCabe, M.E. 4th. New Causes for the Old Problem of Bile Reflux Gastritis / M.E. McCabe 4th, C.K. Dilly // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 16. – № 9. – P. 1389-1392. doi: 10.1016/j.cgh.2018.02.034.
127. Mechanism of Bile Acid-Induced Programmed Cell Death and Drug Discovery against Cancer: A Review / J.Y. Jang, E. Im, Y.H. Choi, N.D. Kim, [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 13. – P. 7184. doi: 10.3390/ijms23137184.
128. Mechanisms underlying duodeno-gastric reflux in man / G.H. Koek, R. Vos, D. Sifrim, R. Cuomo, [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2005. – Vol. 17. – № 2. – P. 191-9. doi: 10.1111/j.1365-2982.2004.00633.x.
129. MicroRNA-92a-1-5p increases CDX2 by targeting FOXD1 in bile acids-induced gastric intestinal metaplasia / T. Li, H. Guo, H. Li, Y. Jiang, [et al.] // *Gut*. – 2019 Oct. – Vol. 68. – № 10. – P. 1751-1763. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315318.
130. Miwa, K. Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis / K. Miwa, T. Hattori, I. Miyazaki // *Cancer*. – 1995. – Vol. 75. – № 6 Suppl. – P. 1426-32. doi: 10.1002/1097-0142(19950315)75:6+<1426::aid-cncr2820751506>3.0.co;2-#.
131. Morgan, D. Gastric intestinal metaplasia. // UpToDate: науч. электр. б-ка: сайт. - URL: <https://pro.uptodatefree.ir/show/16636>. (дата обращения 15.06.2022).
132. Morpho-functional gastric pre-and post-operative changes in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for gallstone related disease / G. Aprea, A.

- Canfora, A. Ferronetti, A. Giugliano, [et al.] // *BMC Surgery* – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 5. doi: 10.1186/1471-2482-12-S1-S5.
133. Nel, W. Gastritis and gastropathy: More than meets the eye / W. Nel // *Continuing Medical Education*. – 2013. – Vol. 31. – № 2. – P. 37-40
134. Netzer, P. Helicobacter pylori and duodenogastric reflux / P. Netzer, W. Inauen // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2001. – Vol. 54. – № 4. – P. 545-6. doi: 10.1067/mge.2001.118391.
135. Nezam, S.K. Effect of ursodeoxycolic acid in treatment of bile gastritis / S.K. Nezam, A. Bakhshipour, M. Movahhedi // *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. – 2012. – Vol. 14. – № 6. – P. 9-11
136. Niemelä, S. Duodenogastric reflux in patients with upper abdominal complaints or gastric ulcer with particular reference to reflux-associated gastritis / S. Niemelä // *Scandinavian Journal of Gastroenterology Supplement*. – 1985. – Vol. 115. – P. 1-56.
137. Novel action of gastric proton pump inhibitor on suppression of Helicobacter pylori induced angiogenesis / M. Yeo, D.K. Kim, S.U. Han, J.E. Lee, [et al.] // *Gut*. – 2006. – Vol. 55 – № 1. – P. 26-33. doi: 10.1136/gut.2005.067454.
138. Novel approach to quantify duodenogastric reflux in healthy volunteers and in patients with type I gastric ulcer / S.A. Müller-Lissner, C.J. Fimmel, A. Sonnenberg, N. Will, [et al.] // *Gut*. – 1983. – Vol. 24 – № 6. – P. 510-8. doi: 10.1136/gut.24.6.510.
139. Novel Perspectives Regarding CD34 Immunoexpression Patterns in Gangliogliomas / A.C. Lisievici, R.E. Bohîlțea, C. Berceanu, M.G. Lisievici, [et al.] // *Current Health Sciences Journal*. – 2021. – Vol. 47. – № 4. – P. 523-528. doi: 10.12865/CHSJ.47.04.07.
140. Overview of bile acid signaling in the cardiovascular system / R. Zhang, W.Q. Ma, M.J. Fu, J. Li, [et al.] // *World Journal of Clinical Cases*. – 2021. – Vol. 9 – № 2. – P. 308-320. doi: 10.12998/wjcc.v9.i2.308.
141. Owen, D.A. The morphology of gastritis / D.A. Owen // *Yale Journal of Biology and Medicine*. – 1996. – Vol. 69. – № 1. – P. 51-60.
142. Patcharatrakul, T. Technique of functional and motility test: how to perform antroduodenal manometry / T. Patcharatrakul, S. Gonlachanvit // *Journal of*

- Neurogastroenterology and Motility. – 2013. – Vol. 19. – № 3. – P. 395-404. doi: 10.5056/jnm.2013.19.3.395.
143. Pathogenic effects of primary duodenogastric reflux on gastric mucosa of children / M. Ma, J. Chen, Y.Y. Zhang, Z.Y. Li, [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2008. – Vol. 46. – № 4. – P. 257-62.
144. Paulsen, M. Pro- and anti-apoptotic CD95 signaling in T cells / M. Paulsen, O. Janssen // *Cell Communication and Signaling*. – 2011. – Vol. 9. – P. 7. doi: 10.1186/1478-811X-9-7.
145. Plasma VEGF and Leptin Values in Patients With Gastric Intestinal Metaplasia and Metabolic Syndrome / G. Pappas-Gogos, K. Tepelenis, A. Goussia, C. Tellis, [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 905168. doi: 10.3389/fonc.2022.905168.
146. Positive Glucose Breath Tests in Patients with Hysterectomy, Gastrectomy, and Cholecystectomy / D.B. Kim, C.N. Paik, Y.J. Kim, J.M. Lee, [et al.] // *Gut and Liver*. – 2017. – Vol. 11. – № 2. – P. 237-242. doi:10.5009/gnl16132.
147. Post-cholecystectomy alkaline reactive gastritis: a randomized trial comparing sucralfate versus rabeprazole or no treatment / L. Santarelli, M. Gabrielli, M. Candelli, F. Cremonini, [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2003. – Vol. 15 – № 9. – P. 975-9. doi: 10.1097/00042737-200309000-00006.
148. Post-cholecystectomy syndrome: a retrospective study analysing the associated demographics, aetiology, and healthcare utilization / S. Saleem, S. Weissman, H. Gonzalez, P.G. Rojas, [et al.] // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. – 2021. – Vol. 6. – P. 58. doi: 10.21037/tgh.2019.11.08.
149. Predictive Value of CDX2 and SOX2 in Chronic Gastritis and Intestinal-type Gastric Cancer / N. Helal, Z. Omran, T. Aboushousha, M. Youssef, [et al.] // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2020. – Vol. 8. – № A. – P. 947-955.
150. Prevalence of pathological duodenogastric reflux and the relationship between duodenogastric and duodenogastrooesophageal reflux in chronic gastrooesophageal reflux disease / A. Brilliantino, L. Monaco, M. Schettino, F. Torelli, [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2008. – Vol. 20, № 12. – P. 1136-1143. doi: 10.1097/MEG.0b013e32830aba6d.

151. Primary duodenogastric reflux in children and adolescents / D. Hermans, E.M. Sokal, J.M. Collard, R. Romagnoli, [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2003. – Vol. 162. – № 9. – P. 598-602. doi: 10.1007/s00431-003-1259-y.
152. Prognostic impact of Ki-67 in patients with gastric cancer-the importance of depth of invasion and histologic differentiation / G.H. Ko, S.I. Go, W.S. Lee, J.H. Lee, [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017 – Vol. 96. – № 25. – P. e7181. doi: 10.1097/MD.00000000000007181.
153. Pusztaszeri, M.P. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues / M.P. Pusztaszeri, W. Seelentag, F.T. Bosman // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. – 2006. – Vol. 54. – № 4. – P. 385-95. doi: 10.1369/jhc.4A6514.2005.
154. Pyloric Incompetence Associated with Helicobacter pylori Infection and Correlated to the Severity of Atrophic Gastritis / T. Sakaguchi, T. Sugihara, K. Ohnita, D. Fukuda, [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2022. – Vol. 12 – № 3. – P. 572. doi: 10.3390/diagnostics12030572.
155. Qu, X. Bile reflux and bile acids in the progression of gastric intestinal metaplasia / X. Qu, Y. Shi // *Chinese Medical Journal (English)*. – 2022. – Vol. 135. – № 14. – P. 1664-1672. doi: 10.1097/CM9.0000000000002290.
156. Rabeprazole combined with hydrotalcite is effective for patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy / H. Chen, X. Li, Z. Ge, Y. Gao, [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 24. – № 3. – P. 197-201. doi: 10.1155/2010/846353.
157. Randomized controlled trial of cholestyramine and hydrotalcite to eliminate bile for capsule endoscopy / C. Hong-Bin, H. Yue, H. Chun, X. Shu-Ping, [et al.] // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22. – № 2. – P. 122-126. doi: 10.4103/1319-3767.167185.
158. Raufman, J.P. Activation of muscarinic receptor signaling by bile acids: physiological and medical implications / J.P. Raufman, K. Cheng, P. Zimniak // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2003. – Vol. 48. – № 8. – P. 1431-44. doi: 10.1023/a:1024733500950.

159. Reactive gastropathy is associated with inflammatory conditions throughout the gastrointestinal tract / I. Maguilnik, W.L. Neumann, A. Sonnenberg, R.M. Genta, [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2012. – Vol. 36. – № 8. – P. 736-43. doi: 10.1111/apt.12031.
160. Reflux gastritis in the intact stomach / G.M. Sobala, R.F.G. King, A.T.R. Axon, M.F. Dixon, [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 1990. – Vol. 43. – P. 303-306.
161. Reflux gastritis: distinct histopathological entity? / M.F. Dixon, H.J. O'Connor, A.T. Axon, R.F. King, [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 1986. – Vol. 39. – № 5. – P. 524-530. doi: 10.1136/jcp.39.5.524.
162. Ritchie, W.P. Alkaline reflux gastritis: a critical reappraisal / W.P. Ritchie // *Gut*. – 1984. – Vol. 25. – № 9. – P. 975-87. doi: 10.1136/gut.25.9.975.
163. Role of CD34 in inflammatory bowel disease / Z. Li, S. Dong, S. Huang, Y. Sun, [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1144980. doi: 10.3389/fphys.2023.1144980.
164. Role of pancreatic trypsin in chronic esophagitis induced by gastroduodenal refluxing rats / Y. Naito, K. Uchiyama, M. Kuroda, T. Takagi, [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 41 – № 3. – P. 198-208. doi: 10.1007/s00535-005-1742-5.
165. Roles and action mechanisms of bile acid-induced gastric intestinal metaplasia: a review / Q. He, L. Liu, J. Wei, J. Jiang, [et al.] // *Cell Death Discovery*. – 2022. – Vol. 8. – № 1. – P. 158. doi: 10.1038/s41420-022-00962-1.
166. Sardar, A.A. Immunohistochemical Expression of CDX2 in Gastric Carcinoma / A.A. Sardar, J.A. Jalal, K.S.H. Ameen // *Iranian Journal of Pathology*. – 2022. – Vol. 17. – № 2. – P. 143-149. doi: 10.30699/IJP.2022.530631.2648.
167. Siregar, G. Serum VEGF Levels in Helicobacter pylori Infection and Correlation with Helicobacter pylori cagA and vacA Genes / G. Siregar, D. Sari, T. Sungkar // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 5. – № 2. – P. 137-141. doi: 10.3889/oamjms.2017.031.
168. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Diagnosed by Glucose Hydrogen Breath Test in Post-cholecystectomy Patients / H.J. Sung, C.N. Paik, W.C. Chung, K.M. Lee, [et al.]

// Journal of Neurogastroenterology and Motility. – 2015. – Vol. 21 – № 4. – P. 545-551. doi: 10.5056/jnm15020.

169. SOX2 interferes with the function of CDX2 in bile acid-induced gastric intestinal metaplasia / T. Yuan, Z. Ni, C. Han, Y. Min, [et al.] // Cancer Cell International. – 2019. – Vol. 19. – P. 24. doi: 10.1186/s12935-019-0739-8.

170. Szarszewski, A. Duodenogastric reflux: clinical and therapeutic aspects / A. Szarszewski, M. Korzon, B. Kamińska, P. Lass // Archives of Disease in Childhood. – 1999. – Vol. 81. – № 1. – P. 16-20. doi: 10.1136/ad.81.1.16.

171. Szőke, A. Helicobacter pylori infection over bile reflux: No influence on the severity of endoscopic or premalignant gastric lesion development / A. Szőke, S. Mocan, A. Negovan // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2021. – Vol. 22. – № 1. – P. 766. doi: 10.3892/etm.2021.10198.

172. Tawfeeq, K.T. An Immuno-Histochemical Assessment of Ki67, P53 Over-Expression in Helicobacter Pylori Positive Gastritis / K.T. Tawfeeq, E.A. Hamdi, N.S. Al-azzo // Research Square. – 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-1070156/v1.

173. The characteristics of small intestinal bacterial overgrowth in patients with gallstone diseases / D.B. Kim, C.N. Paik, D.S. Song, Y.J. Kim, [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2018. – Vol. 33. – № 8. – P. 1477-1484. doi: 10.1111/jgh.14113.

174. The effect of laparoscopic cholecystectomy on the development of alkaline reflux gastritis and intestinal metaplasia / I. Atak, K. Ozdil, M. Yücel, M. Caliskan, [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2012. – Vol. 59, № 113. – P. 59-61. doi: 10.5754/hge11244.

175. The Expression and Prognostic Significance of VEGF and CXCR4 in Gastric Cancer: Correlation with Angiogenesis, Lymphangiogenesis and Progression / Ł. Kruszyna, D. Murawa, P.P. Jagodziński, G. Oszkinis, [et al.] // Current Issues in Molecular Biology. – 2022 – Vol. 44. – № 7. – P. 3075-3088. doi: 10.3390/cimb44070212.

176. The impact of alcohol consumption and cholecystectomy on small intestinal bacterial overgrowth / S.L. Gabbard, B.E. Lacy, G.M. Levine, M.D. Crowell, [et al.] //

Digestive Diseases and Sciences. – 2014. – Vol. 59. – № 3. – P. 638-644. doi: 10.1007/s10620-013-2960-y.

177. The Patogenesis and Diagnosis of Bile Reflux Gastropathy / R. Martamala, D. Djojoningrat, C. Manan, A.A. Rani, [et al.] // The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy. – 2001. – Vol. 2. – № 1. – P. 14-20.

178. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: A retrospective study / D. Li, J. Zhang, W.Z. Yao, D.L. Zhang, [et al.] // Journal of Digestive Diseases. – 2020. – Vol. 21. – № 4. – P. 222-229. doi: 10.1111/1751-2980.12858.

179. The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer / Y.C. Wu, C.F. Chiu, C.T. Hsueh, C.T. Hsueh, [et al.] // Cancer Cell International. – 2018. – Vol. 18. – P. 75. doi: 10.1186/s12935-018-0569-0.

180. The role of CD95 and CD95 ligand in cancer / M.E. Peter, A. Hadji, A.E. Murmann, S. Brockway, [et al.] // Cell Death and Differentiation. – 2015. – Vol. 22 – № 4. – P. 549-59. doi: 10.1038/cdd.2015.3.

181. Tumor expressed CD95 causes suppression of anti-tumor activity of NK cells in a model of triple negative breast cancer / S. Q. Abdul, J. P. Guégan, C. Ginestier, [et al.] // Biorxiv. – 2021. – P. 29. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.12.431011>

182. Ursodeoxycholic acid does not interfere with in vivo *Helicobacter pylori* colonization / J.G. Silva, J.M. Zeitune, A.M. Sipahi, K. Iryia, [et al.] // Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. – 2000. – Vol. 55 – № 6. – P. 201-206. doi: 10.1590/s0041-87812000000600002.

183. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis / A.B. Stefaniwsky, G.S. Tint, J. Speck, S. Shefer, [et al.] // Gastroenterology. – 1985. – Vol. 89 – № 5. – P. 1000-1004. doi: 10.1016/0016-5085(85)90200-8.

184. Using the Updated Sydney System to Score Duodenogastric Reflux Disease in Taiwan: The Clinical Value of Reflux Gastritis Score and Bile Reflux Index / C-k. Lin, H-W. Gao, S-C. Cherng, W-K. Chang, [et al.] // Journal of Medical Sciences. – 2009. – Vol. 29. – № 1. – P. 019-024. Available at: <http://jms.ndmctsgh.edu.tw/2901019.pdf>.

185. Vaezi, M.F. Validation studies of Bilitec 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system / M.F. Vaezi, R.G. Lacamera, J.E. Richter // *American Journal of Physiology*. – 1994. – Vol. 267. – № 6 Pt 1. – P. G1050-7. doi: 10.1152/ajpgi.1994.267.6.G1050.
186. Variability in the composition of physiologic duodenogastric reflux / K.H. Fuchs, J. Maroske, M. Fein, H. Tigges, [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 1999. – Vol. 3. – № 4. – P. 389-395; discussion 395-396. doi: 10.1016/s1091-255x(99)80055-9.
187. Wormsley, K.G. Aspects of duodeno-gastric reflux in man / K.G. Wormsley // *Gut*. – 1972. – Vol. 13. – № 4. – P. 243-50. doi: 10.1136/gut.13.4.243.
188. Zackria, R. Postcholecystectomy Syndrome / R. Zackria, R. A. Lopez // *StatPearls [Internet]*. – 2023.