

На правах рукописи



Кизимова Ольга Александровна

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

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Фоминых Юлия Александровна

Официальные оппоненты:

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

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

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

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

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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

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

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

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

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

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

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

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

Степень разработанности темы исследования

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

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

Цель и задачи исследования

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

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

Научная новизна

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

Методология и методы исследования

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

Дизайн исследования состоит из проспективного исследования.

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

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

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

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

- Пациенты с отрицательным статусом *H. pylori*

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

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

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

Обследование пациентов включало следующие методы:

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

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

Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistics 23.0. Для порядковых и номинальных данных рассчитывались абсолютное значение и относительную частоту (в процентах). При сравнении групп по качественным признакам использовали критерий χ^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 (ρ), 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 χ^2 Пирсона.

Личный вклад автора

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30.

Гастроэнтерология и диетология, а именно:

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

п.11 - Заболевания печени и билиарной системы.

Степень достоверности и апробация результатов

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

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

Публикации по теме диссертации

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

Структура и объем диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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



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



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

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



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

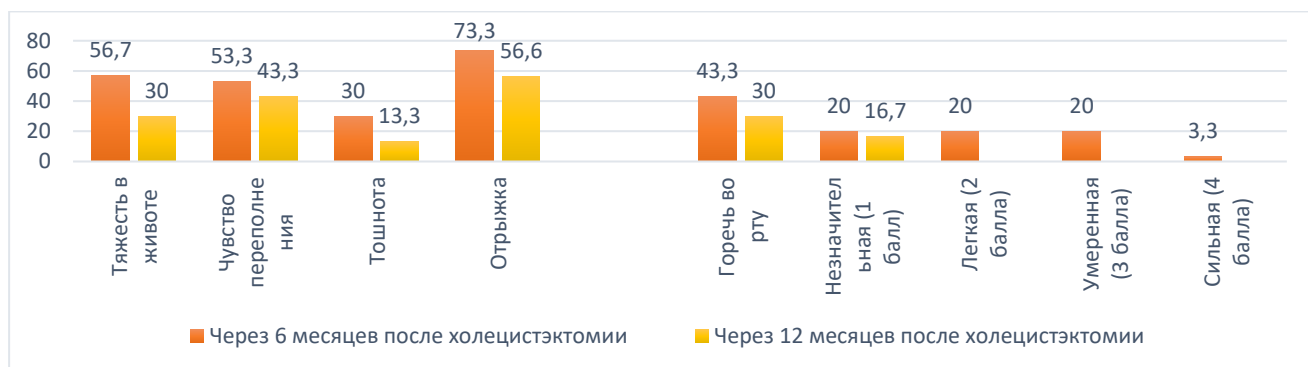


Рисунок 5 –Динамика диспепсического синдрома в группе «Билиарный гастрит» через 12месяцев после холецистэктомии



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

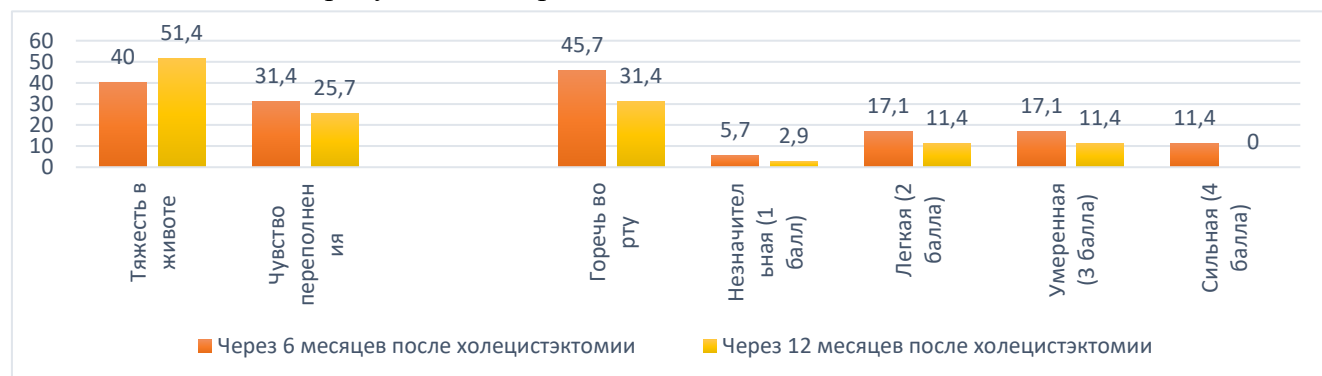


Рисунок 7 –Динамика диспепсического синдрома в группе «Смешанный гастродуоденит» через 12 месяцев после холецистэктомии

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Продолжение Таблицы 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

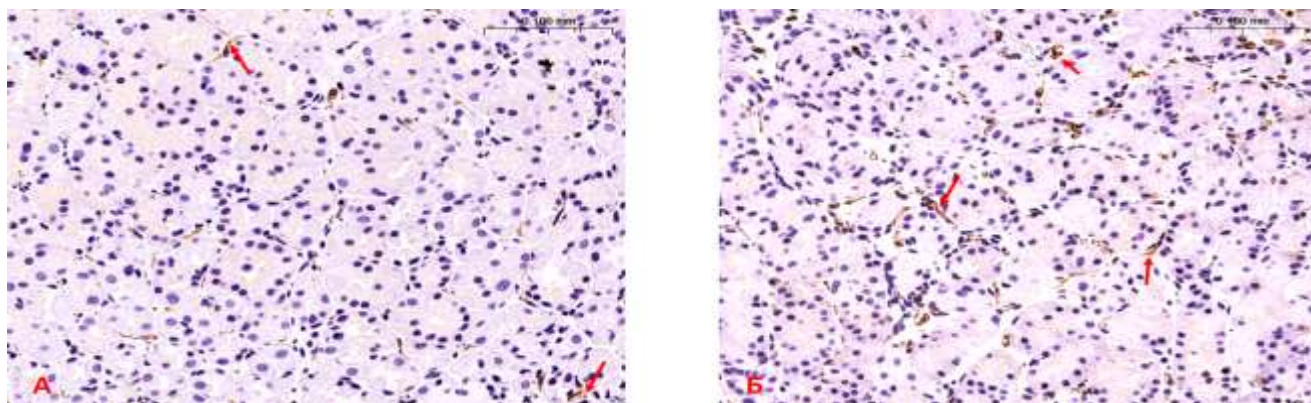


Рисунок 8 – Положительная экспрессия CD34 в эндотелии тела желудка (стрелочка) у пациента со смешанным гастродуоденитом до (А) и через 6 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ $\times 23,6$

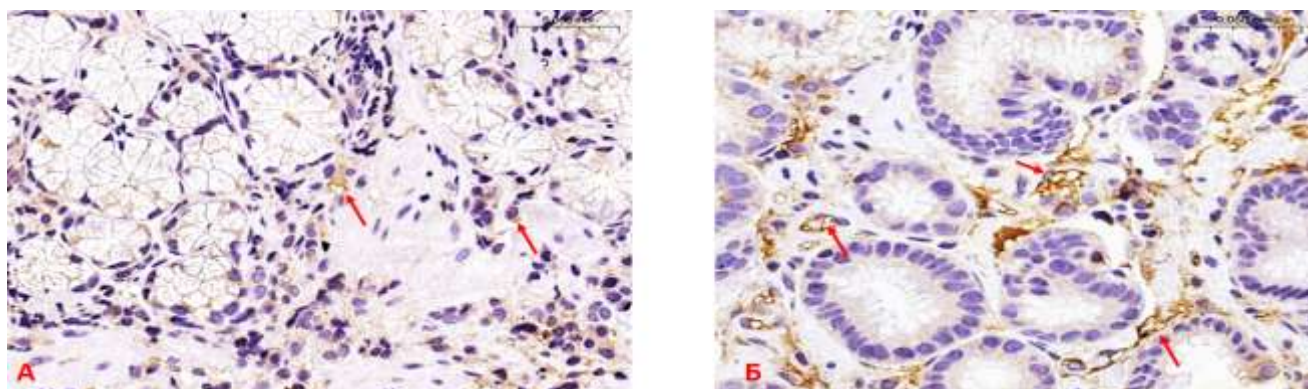


Рисунок 9 – Положительная экспрессия VEGF в эндотелии кардиального отдела желудка (стрелочка) у пациента с билиарным гастритом до (А) и через 6 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ $\times 40,0$

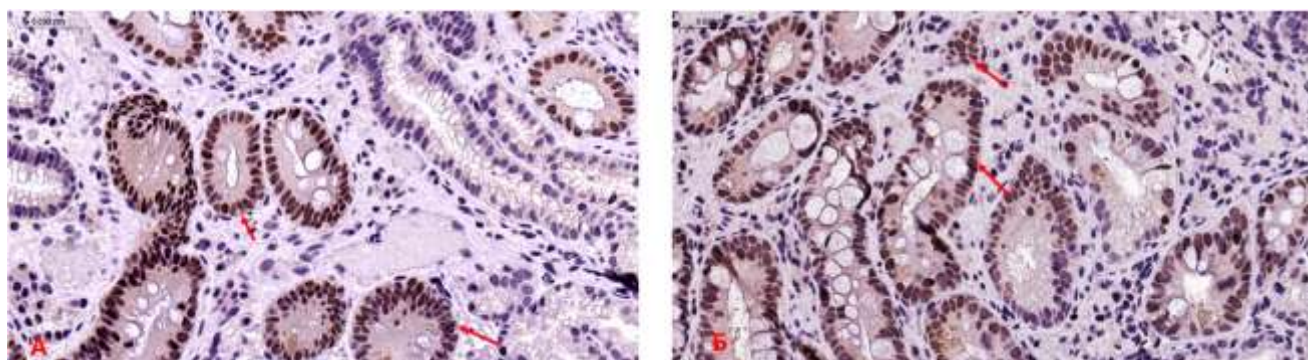


Рисунок 10 – Положительная экспрессия CDX2 в железах антрального отдела желудка (стрелочка) у пациента со смешанным гастродуоденитом до (А) и через 6 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ $\times 23,8$

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

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

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

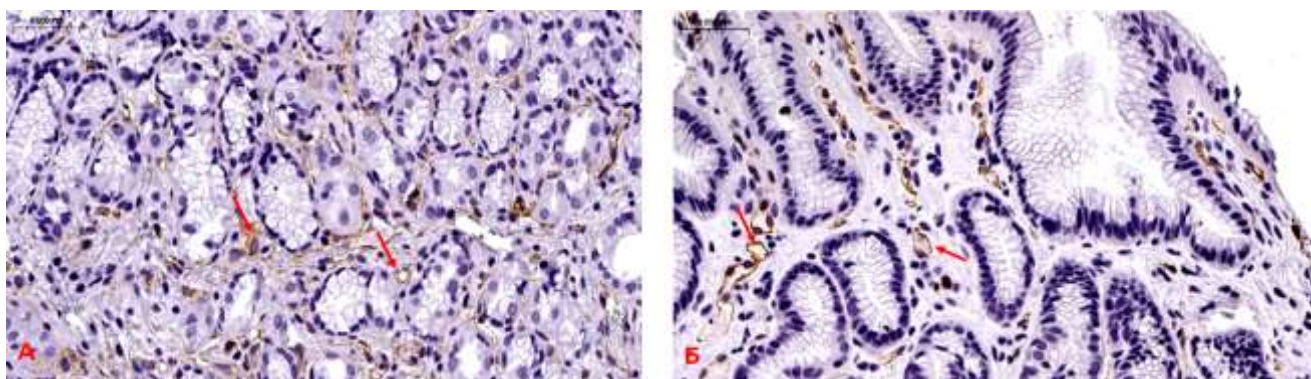


Рисунок 11 – Выраженная экспрессии CD34 в эндотелии антрального отдела желудка (стрелочка) у пациента со смешанным гастродуоденитом через 6 (А) и 12 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ $\times 40,0$

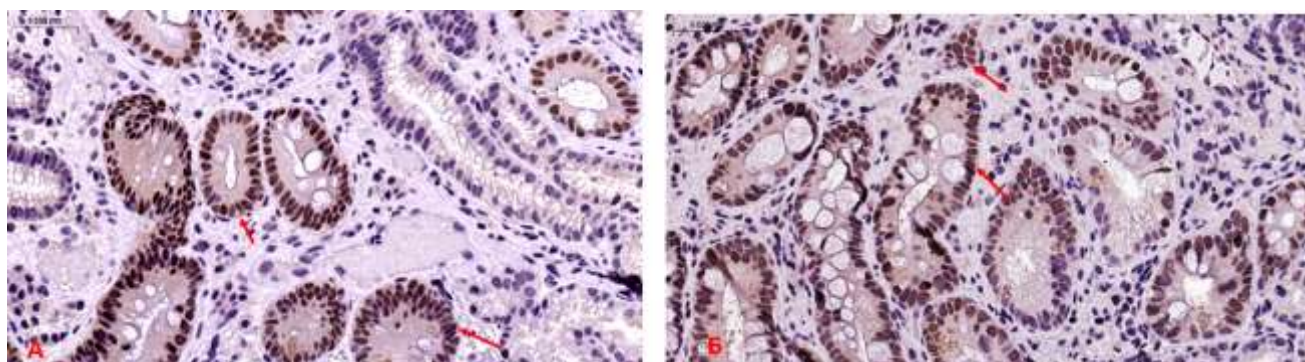


Рисунок 12 - Выраженная экспрессии CDX2 в железах антрального отдела желудка (стрелочка) у пациента со смешанным гастродуоденитом через 6 (А) и 12 месяцев (Б) после холецистэктомии, ИГХ $\times 40,0$

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

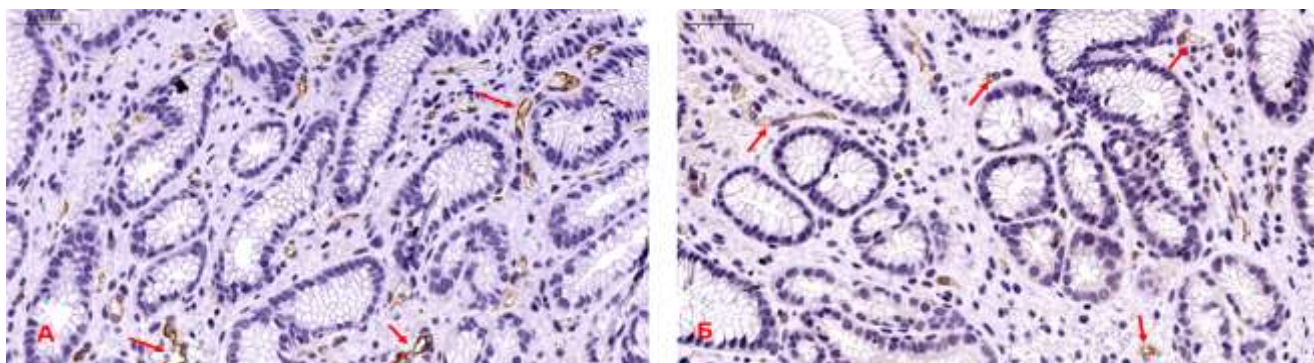


Рисунок 13 - Положительная экспрессия VEGF в эндотелии кардиального отдела желудка (стрелочка) у пациента с билиарным гастритом через 6 (а) и 12 месяцев (б) после холецистэктомии, 40.0х

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

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

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

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

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

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

Продолжение Таблицы 6

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДГР – дуоденогастральный рефлюкс

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЗНО - злокачественные новообразования

СО - слизистая оболочка

УЗИ ОБП – ультразвуковая диагностика органов брюшной полости

ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

CD34 – кластер дифференцировки 34

CD95 – кластер дифференцировки 95

CDX2 – каудально-связанный гомеобоксный транскрипционный фактор

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

H. pylori - Helicobacter pylori

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

Ki67 – ядерный антиген, маркер клеточной пролиферации

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

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

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