

ГАЛИЕВ ШАМИЛЬ ЗУЛЬФАРОВИЧ

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ЖЕЛУДКА**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Амиров Наиль Багаувич**

Официальные оппоненты:

Самсонов Алексей Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии.

Ефремова Людмила Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы

Защита состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.190.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова д. 49 и на сайте организации www.kazangmu.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

С.А. Лапшина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Рефлюкс-гастрит рассматривается как заболевание, связанное с забросом содержимого двенадцатиперстной кишки (ДПК) в желудок, что оказывает повреждающее действие вследствие постоянной травматизации слизистой оболочки желудка (СОЖ) компонентами рефлюксата. Согласно сиднейской системе классификации гастритов, принятой в 1990 г. на мировом конгрессе гастроэнтерологов в Сиднее и модифицированной в 1994 г. на конгрессе в Хьюстоне, рефлюкс-гастрит является химическим или реактивным гастритом. В проекте новой классификации, предложенной Киотским консенсусом, рефлюкс-гастрит отнесен к отдельной форме гастритов, вызванных особыми причинами (Sugano et al. 2015). А в проекте Международной классификации болезней 11 пересмотра, опубликованном ВОЗ 18 июня 2018 года, рефлюкс-гастрит выделен в отдельную нозологическую единицу, наряду с другими видами гастритов, в том числе, с гастритом, вызванным *H. pylori* (ICD-11 MMS 2018). Таким образом, актуальность исследования рефлюкс-гастрита как отдельной нозологической единицы, которая обладает своим отличным патогенезом и клиническими особенностями, не вызывает сомнения.

Гастрит оперированного желудка является доказанным предраковым заболеванием, при котором главным фактором, ответственным за развитие рака оперированного желудка, считается дуоденогастральный рефлюкс (ДГР), способствующий развитию интестинальной метаплазии, дисплазии и аденомы СОЖ (Păduraru et al. 2016, Ohira et al. 2016).

В более ранних исследованиях, посвященных повреждающему действию ДГР на СОЖ, было высказано предположение о том, что в ответ на повторяющееся воздействие желчных кислот (ЖК) на СОЖ возникают компенсаторные и регенеративные реакции, результатом которых является развитие атрофии и кишечной метаплазии (КМ) в СОЖ приводящие к гипо- и анацидному состоянию (Sobala et al. 1993, Sipponen et al. 1996). Однако, в последние годы появились новые данные о влиянии ДГР на развитие язвенной

болезни, которая своим патогенезом связана с повышенной желудочной кислотностью. Так, по данным когортного исследования, включившего 6834 пациента после холецистэктомии с периодом наблюдения 1, 3 и 5 лет, относительный риск развития пептической язвы составил 2.34, 1.84 и 1.56 соответственно (Tsai et al. 2016).

До настоящего времени актуальным является вопрос о взаимодействии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и ДГР. Хорошо известно, что ЖК обладают анти-*H. pylori* эффектом (Thao et al. 2008). Однако во многих клинических исследованиях было найдено, что ДГР и *H. pylori* либо являются независимыми факторами воспаления СОЖ, либо усиливают повреждающее действие друг друга на СОЖ (Li et al. 2008).

Таким образом, по большинству патогенетических и морфологических характеристик рефлюкс-гастрита не существует единого мнения. В настоящее время хорошо известно, что нарушения клеточного обновления, такие как КМ и атрофия слизистой оболочки, создают предпосылки для дисплазии эпителия – практически облигатного предракового состояния СОЖ. В ретроспективном когортном исследовании, включившем 357 пациентов, было выявлено, что распространенность рака желудка была достоверно выше среди пациентов с высокой концентрацией ЖК, однако механизм канцерогенеза ЖК до настоящего времени остается неясным (Tatsugami et al. 2012). Тот факт, что ДГР приводит к предраковым изменениям СОЖ, повышает актуальность изучения патогенетических механизмов развития рефлюкс-гастрита для его профилактики и лечения.

Цель исследования:

Изучить влияние желчных кислот на клинические особенности и морфологические изменения в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите, в том числе в сочетании с *H. pylori*.

Задачи:

1. Исследовать характер взаимосвязей между концентрацией внутрижелудочных желчных кислот, уровнем кислотности (рН) желудочного содержимого, а также характером сократительной функции желчного пузыря.
2. Оценить морфологические изменения в слизистой оболочке желудка на уровне тела и антрального отдела при рефлюкс-гастрите.
3. Определить характер морфологических изменений в СОЖ при сочетании дуоденогастрального рефлюкса и инфекции *H. pylori*.
4. Изучить особенности кишечной метаплазии при рефлюкс-гастрите.
5. Выявить характер влияния рефлюкс-гастрита на количественные показатели гастринпродуцирующих клеток (G-клеток) СОЖ.

Научная новизна

1. В проведенной работе впервые были исследованы количественные показатели гастринпродуцирующих клеток в СОЖ при рефлюкс-гастрите, было показано, что их гиперплазия имеет связь с повышением кислотности желудочного содержимого при ДГР.
2. Впервые были изучены с использованием методов гистохимии и иммуногистохимии морфологические признаки влияния ДГР на СОЖ, как изолированно, так и совместно с *H. pylori*, проведен сравнительный анализ данных показателей у пациентов с рефлюкс-гастритом.
3. В работе было впервые показано, что ДГР является самостоятельным фактором канцерогенеза в СОЖ независимо от наличия или отсутствия *H. pylori*.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основании полученных результатов показана практическая значимость биохимического анализа желудочного содержимого при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Определение концентрации ЖК в желудочном содержимом является патогенетически обоснованным, так как ЖК обладают основным повреждающим действием на СОЖ при рефлюкс-гастрите.

Получены данные о том, что гастрит, вызванный сочетанием ДГР и *H. pylori* является более тяжелым по характеру течения по сравнению с гастритом, вызванным каждым из этих факторов в отдельности. Такие результаты позволяют сделать вывод о необходимости выделения пациентов со смешанным гастритом в отдельную группу для лечения и наблюдения.

Представленные данные об особенностях клинического течения рефлюкс-гастрита, определяют направление для выработки оптимальных алгоритмов диагностики и лечения, по которым нет консенсуса на сегодняшний день.

Положения, выносимые на защиту:

1. Дуоденогастральный рефлюкс способствует развитию рефлюкс-гастрита с повышенной кислотностью.
2. Дуоденогастральный рефлюкс и *H. pylori* обладают синергизмом в повреждающем действии на СОЖ.
3. Рефлюкс-гастрит сопровождается гиперплазией гастринпродуцирующих клеток, что имеет значение как для увеличения кислотопродукции, так и для канцерогенеза.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность полученных результатов диссертационной работы обусловлена обследованием достаточного количества пациентов с ДГР: в работе обследовано 95 пациентов, из них 66 было с ДГР и рефлюкс-гастритом, а 29 с гастритами другой этиологии; обеспечением однородности изучаемой группы за счет использования разработанных критериев включения; а также применением объективных методов обследования, в том числе биохимический анализ желудочного сока, морфология биоптатов с применением гистохимии и иммуногистохимии. В работе использованы современные методы статистической обработки результатов с использованием пакета профессиональных программ статистического анализа. Выводы основаны на проверяемых данных; проведено

сопоставление авторских результатов и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

18-м Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2016» (Санкт-Петербург, 2016); 42-й Научная сессия ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику» (Москва, 2016); VIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2016); XI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2016); IX Российской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2017); IV Съезде терапевтов ПФО (Нижний Новгород, 2017); 19-м Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2017» (Санкт-Петербург, 2017); X Юбилейной Российской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2018); Всероссийском конгрессе «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2018); 30-м европейском конгрессе патологов «European Congress of Pathology» (Bilbao, Spain, 2018).

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практическую работу гастроэнтерологического отделения ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани, а также терапевтического отделения ОАО «Городская клиническая больница №12» г. Казани, в учебный процесс кафедры общей врачебной практики ФПК и ППС ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Личное участие автора

Выбор методов исследования, набор клинических наблюдений и обработка результатов выполнены непосредственно диссертантом. При участии самого

автора поставлена цель, определены задачи, разработан дизайн, подобраны методы исследования, проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Обследование пациентов с использованием инструментальных методов, таких как УЗИ, эзофагогастродуоденоскопия, биохимическое определение концентрации ЖК произведено непосредственно диссертантом. Автор самостоятельно провел анализ, статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов. Выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту сформулированы лично автором.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы. Список литературы включает 203 источника, из них 58 отечественных и 145 иностранных публикаций. Текст диссертации иллюстрирован 18 таблицами и 15 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Работа выполнена на базе ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани и ОАО «Городская клиническая больница №12» г. Казани. Обследованы пациенты отделений гастроэнтерологии и терапии. Всего обследовано 115 пациентов, из них 95 пациентов гастроэнтерологического и терапевтического отделений. Группа контроля составила 20 пациентов без жалоб гастроэнтерологического профиля и без выявленного гастрита при ЭГДС и морфологическим методом. Пациенты в группу контроля набирались из стационарных больных, которым была показана ЭГДС в связи с заболеваниями, не связанными с ЖКТ, такими как анемия, случаи онкологических заболеваний в анамнезе и др.

Критерии включения пациентов в основную группу исследования:

- возраст от 18 до 80 лет;
- отсутствие в анамнезе операций на желудочно-кишечном тракте и органах гепатобилиарной зоны;

Критерии исключения:

- прием нестероидных противовоспалительных, гормональных и цитостатических препаратов в течение последних 6 месяцев;
- прием антибактериальных, антисекреторных препаратов в течение последнего месяца;
- подозрение на наличие хирургической патологии;
- если во время проведения ЭГДС выявлялся ДГР, данный пациент исключался из исследования, так как присутствие ЖК в желудочном содержимом было вызвано самим исследованием, а не особенностями работы ЖКТ пациента.

Исследуемые группы были обозначены следующим образом:

1. Пациенты с рефлюкс-гастритом – группа I,

- пациенты с рефлюкс-гастритом без *H. pylori* – группа I А,
- пациенты с рефлюкс-гастритом в сочетании с *H. pylori* – группа I Б.

2. Пациенты с гастритом без выявленного ДГР – группа II,

- пациенты без выявленного ДГР, с *H. pylori*-отрицательным статусом, то есть гастритом, вызванным другими причинами – группа II А,
- пациенты без выявленного ДГР, с *H. pylori*-положительным статусом – группа II Б.

Средний возраст обследованных пациентов составил $53,34 \pm 17,87$ лет, количество обследованных мужчин составило 37 (32%), женщин 78 (68%). Возрастные и гендерные показатели не имели значимых отличий между группами пациентов и группой контроля.

Схема проведенных исследований представлена на рисунке 1.

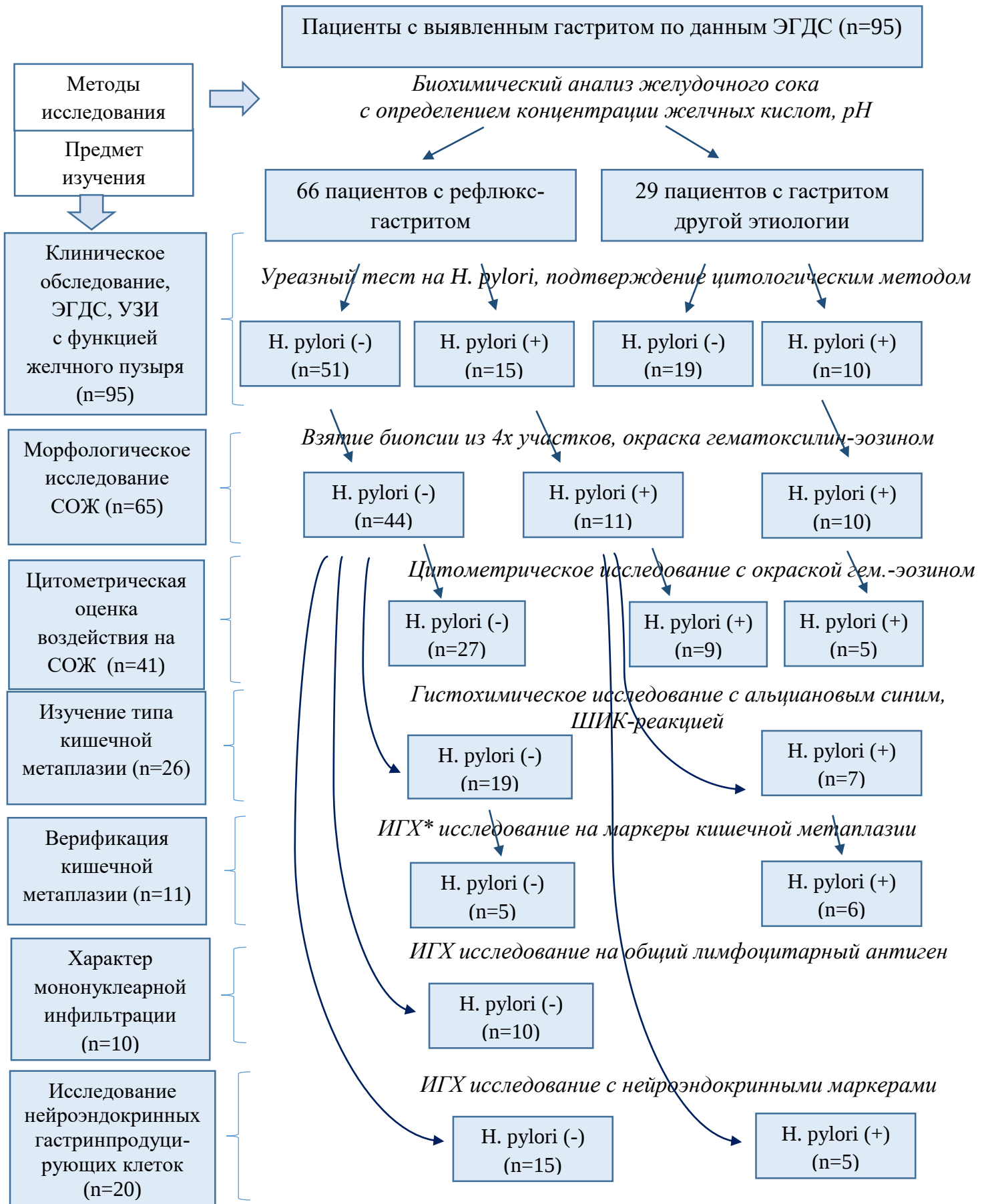


Рисунок 1 - Схема исследования

Всем больным проведена эзофагогастродуоденоскопия на аппарате Olympus GIF Q-40. Наличие или отсутствие ДГР определялось по окрашиванию «озерца» с желудочным секретом в желтый цвет, гиперемии и отечности СОЖ.

Для оценки степени дуоденогастрального рефлюкса производилась аспирация желудочного содержимого, в котором определялась концентрация ЖК по методу В.П. Мирошниченко и соавт. (1984). Этот метод основан на способности свободных ЖК – холевой, хенодезоксихолевой, дезоксихолевой – реагировать с 0,1% раствором хлорного железа. В ходе реакции эти ЖК образуют продукты с максимальным поглощением спектра при длине волны 380-390 нм. Также определялся уровень кислотности (рН) желудочного сока с помощью индикаторов.

У всех больных проводилось УЗИ органов гепатобилиарной зоны на аппарате GE Vivid 5 с оценкой сократительной функции желчного пузыря методом динамической ультрасонографии с желчегонным раствором сорбита из расчета 20 грамм на 100 мл питьевой воды.

80 пациентам (включая группу контроля) проведена биопсия СОЖ из 4 мест для морфологической оценки воспалительных и других изменений. Забор биоптатов проводился в соответствии с европейскими рекомендациями «Ведение предраковых состояний и повреждений в желудке (MAPS)», 2012, разработанных многопрофильной группой экспертов. Биоптаты брались из тела и антрального отдела желудка с большой и малой кривизны – 4 фрагмента. Кроме того, фрагменты брались из эндоскопически измененной СОЖ (Dinis-Ribeiro et al. 2012). Полученные биоптаты окрашивались гематоксилином и эозином для определения морфологических изменений. Для выявления *H. pylori* проводилась окраска по Giemsa. Оценку морфологических изменений осуществляли полуколичественным методом по визуально-аналоговой шкале, предложенной Dixon M.F. et al. (1996). СОЖ исследовалась по следующим параметрам: фовеолярная гиперплазия, инфильтрация клетками острого и хронического воспаления, отек собственной пластинки слизистой оболочки и степень

вазодилатации, наряду с этим исследовалась степень glandулярной атрофии и КМ.

Для верификации КМ и определения вида клеток воспаления в СОЖ применялись методы гистохимии и иммуногистохимии. В 25 случаях проводили исследование нейроэндокринных клеток антрума и тела желудка с помощью антител к хромогранину (DAK-A3, mouse), синаптофизину (SP11, rabbit) и гастрину (polyclonal, rabbit). Проводили подсчет процента G-клеток по отношению к общему числу клеток в железах СОЖ, в ручном режиме с помощью программы ImageJ (инструмента Multi-Point).

Статистическая обработка. Статистическая обработка и анализ полученных данных проводился при помощи прикладных программ IBM SPSS версия 23 (Чикаго, Иллинойс, США). Для проверки нормальности распределения количественных признаков использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Пороговое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05, то есть нулевую гипотезу об отсутствии существенного различия между группами сравнения отвергали на уровне значимости 0,05. В качестве описательных статистик для количественных переменных, имеющих нормальное распределение, использовались среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ) в формате $M \pm \sigma$. Для выявления связей между различными показателями использовался корреляционный анализ по Пирсону (с вычислением коэффициента корреляции r и оценкой его значимости p).

Для оценки статистической значимости различий морфологических признаков между группами по частоте изучаемого признака использовался точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов с рефлюкс-гастритом

По данным диагнозов пациентов было получено, что в группе I с большей частотой по сравнению с группой II встречались пациенты с сахарным диабетом и язвенной болезнью луковицы ДПК без значимой разницы между группами.

Диспепсический синдром и синдром эпигастральной боли в обеих группах были в большей степени обусловлены симптомами сопутствующих заболеваний, а не хроническим гастритом. Среди эндоскопических заключений у пациентов группы I с большей частотой можно было встретить неэрозивную гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, эрозии СОЖ, поражения ДПК в виде гиперемии и отежности слизистой ДПК и язвенные поражения луковицы ДПК также без значимой разницы с пациентами группы II. Сократительная функция желчного пузыря не различалась у пациентов групп I, II и пациентов контрольной группы (таблица 1).

Таблица 1 - Показатели коэффициента опорожнения желчного пузыря в различных группах

Группа	Коэффициент опорожнения желчного пузыря в %	р
Группа I (n=66)	41,3±25,07	>0,05
Группа II (n=29)	44,76±19,99	
Контрольная группа (n=20)	49,38±13,14	

Для определения взаимоотношения между желудочной кислотностью и степенью ДГР были проанализированы показатели pH и концентрация ЖК в желудочном содержимом у пациентов с H. pylori-отрицательным статусом, полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Показатели концентрации ЖК и pH желудочного содержимого у пациентов групп I A и II A

Показатель:	Концентрация желчных кислот (ммоль/л)	Кислотность (показатель pH)
Группа I A (n=51)	1,14±0,54*,**	3,47±2,37*,**
Группа II A (n=19)	0,41±0,23	5,77±2,95
Группа контроля (n=20)	0,35±0,51	5,73±1,91

* статистически значимая разница с группой контроля, $p < 0,05$

** статистически значимая разница с группой II $p < 0,05$

У пациентов I А группы как концентрация ЖК, так и уровень кислотности оказались достоверно выше показателей пациентов группы II А и группы контроля. При анализе взаимосвязи между pH и концентрацией ЖК была выявлена отрицательная корреляция между уровнем pH и концентрацией ЖК. Выявленный показатель означает при более «кислом» желудочном содержимом возрастает концентрация внутрижелудочных ЖК ($r=-0,363$; $p=0,027$). Данный факт означает, что ДГР не только не ощелачивает содержимое желудка, но приводит к значимому повышению уровня кислотности.

Показатели уровня кислотности желудочного сока и концентрации ЖК у пациентов с ДГР в зависимости от наличия или отсутствия *H. pylori*

Для определения взаимоотношения между желудочной кислотностью и степенью ДГР, были проанализированы показатели pH и концентрация ЖК в группах I А и I Б.

В полученных данных не было выявлено достоверной разницы и уровню концентрации ЖК и pH в желудочном содержимом между группами I А и I Б, при значимой разнице показателей обеих групп с группой контроля (таблица 3).

Таблица 3 - Показатели кислотности желудочного содержимого у обследованных пациентов

Показатель	Концентрация желчных кислот (ммоль/л)	Кислотность (показатель pH)
Группа I А (n=51)	1,14±0,54*	3,47±2,37*
Группа I Б (n=15)	0,87±0,28*	3,25±2,60*
Группа контроля n=20	0,35±0,51	5,73±1,91

* статистически значимая разница с группой контроля, $p < 0,05$

Морфологические изменения СОЖ, вызванные ДГР

Морфологические изменения были проанализированы у 55 пациентов группы I: 44 пациентов из группы I А и 11 пациентов группы I Б. Значимые

отличия были выявлены по уровню мононуклеарной инфильтрации как в антральном отделе, так и теле желудка у пациентов группы I А. При этом отек и атрофия СОЖ были выше у пациентов этой группы на уровне антрального отдела, в то время как степень фовеолярной гиперплазии и КМ были выше у пациентов на уровне тела и не отличались на уровне антрального отдела желудка. Полученные данные по морфологическим изменениям в СОЖ у пациентов группы I А представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Полуколичественная оценка морфологических изменений СОЖ у пациентов группы I А по сравнению с группой контроля

	Антральный отдел		Тело	
	Группа I А	Контроль	Группа I А	Контроль
Фовеолярная гиперплазия	p=0,341		p=0,018*	
0	62,5 (25/40)	26,7 (4/15)	32,4 (12/37)	46,7 (7/15)
+	27,5 (11/40)	73,3 (11/15)	27 (10/37)	53,3 (8/15)
++	7,5 (3/40)	0 (0/15)	35,1 (13/37)	0 (0/15)
+++	2,5 (1/40)	0 (0/15)	5,5 (2/37)	0 (0/15)
Гландулярная атрофия	p=0,02*		p=0,784	
0	46,2 (18/39)	86,7 (13/15)	78,9 (30/38)	86,7 (13/15)
+	33,3 (13/39)	13,3 (2/15)	10,6 (4/38)	13,3 (2/15)
++	20,5 (8/39)	0 (0/15)	2,6 (1/38)	0 (0/15)
+++	0 (0/39)	0 (0/15)	7,9 (3/38)	0 (0/15)
Отек слизистой оболочки	p=0,022*		p=0,350	
0	7 (3/43)	20 (3/15)	2,3 (1/43)	13,3 (2/15)
+	60,5 (26/43)	80 (12/15)	81,4 (35/43)	73,4 (11/15)
++	30,2 (13/43)	0 (0/15)	11,6 (5/43)	13,3 (2/15)
+++	2,3 (1/43)	0 (0/15)	4,7 (2/43)	0 (0/15)
Вазодилатация/гиперемия	p=0,430		p=0,767	
0	18,6 (8/43)	20 (3/15)	16,4 (7/42)	6,7 (1/15)
+	53,5 (23/43)	73,3 (11/15)	59,9 (25/42)	73,3 (11/15)
++	25,6 (11/43)	6,7 (1/15)	21,4 (9/42)	20 (3/15)
+++	2,3 (1/43)	0 (0/15)	2,4 (1/42)	0 (0/15)
Мононуклеарная инфильтрация	p=0,001*		p=0,002*	
0	2,3 (1/43)	6,7 (1/15)	2,3 (1/43)	0 (0/15)
+	34,9 (15/43)	86,6 (13/15)	39,5 (17/43)	93,3 (14/15)
++	46,5 (20/43)	6,7 (1/15)	48,8 (21/43)	6,7 (1/15)
+++	16,3 (7/43)	0 (0/15)	9,3 (4/43)	0 (0/15)

Продолжение таблицы 4

	Антральный отдел		Тело	
	Группа I А	Контроль	Группа I А	Контроль
Инфильтрация ПМЯ-лейкоцитами	p=0,127		p=0,924	
0	9,3 (4/43)	26,7 (4/15)	9,3 (4/43)	13,3 (2/15)
+	65,1 (28/43)	66,6 (10/15)	69,8 (30/43)	73,4 (11/15)
++	25,6 (11/43)	6,7 (1/15)	18,6 (8/43)	13,3 (2/15)
+++	0 (0/43)	0 (0/15)	2,3 (1/43)	0 (0/15)
Кишечная метаплазия	p=0,255		p=0,022*	
0	79,1 (34/43)	100 (15/15)	60,5 (26/43)	100 (15/15)
+	11,6 (5/43)	0 (0/15)	20,9 (9/43)	0 (0/15)
++	9,3 (4/43)	0 (0/15)	16,3 (7/12)	0 (0/15)
+++	0 (0/43)	0 (0/15)	2,3 (1/43)	0 (0/15)

* p<0,05

Морфологические изменения СОЖ, вызванные ДГР и *H. pylori*

Нами были проанализированы морфологические показатели СОЖ у пациентов группы I Б. У пациентов группы I Б воспалительные изменения в СОЖ были более выражены, по сравнению с пациентами группы I А. Так, на уровне антрального отдела желудка значимо отличались инфильтрация клетками острого и хронического воспаления и КМ. Морфологические признаки на уровне тела желудка у больных группы I Б существенно не отличались от таковых у группы I А. Таким образом, присутствие *H. pylori* при ДГР усиливает степень морфологических изменений СОЖ, которые более выражены на уровне антрального отдела желудка. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Полуколичественная оценка морфологических изменений СОЖ у пациентов группы I Б по сравнению с группой I А

	Анtrum		Тело	
	Группа I А	Группа I Б	Группа I А	Группа I Б
Фовеолярная гиперплазия	p=0,482		p=0,821	
0	20 (8/40)	9,1 (1/11)	32,4 (12/37)	44,4 (4/9)
+	27,5 (11/40)	36,4 (4/11)	27 (10/37)	33,3 (3/9)
++	37,5 (15/40)	54,5 (6/11)	35,1 (13/37)	22,2 (2/9)
+++	15 (6/40)	0 (0/11)	5,5 (2/37)	0 (0/9)

Продолжение таблицы 5

	Антрум		Тело	
	Группа I А	Группа I Б	Группа I А	Группа I Б
Гландулярная атрофия	p=0,829		p=0,694	
0	46,2 (18/39)	36,4 (4/11)	78,9 (30/38)	77,8 (7/9)
+	33,3 (13/39)	36,4 (4/11)	10,6 (4/38)	22,2 (2/9)
++	20,5 (8/39)	27,3 (3/11)	2,6 (1/38)	0 (0/9)
+++	0 (0/39)	0 (0/11)	7,9 (3/38)	0 (0/9)
Отек слизистой оболочки	p=0,105		p=0,246	
0	7 (3/43)	0 (0/11)	2,3 (1/43)	0 (0/9)
+	60,5 (26/43)	72,7 (8/11)	81,4 (35/43)	55,6 (5/9)
++	30,2 (13/43)	9,1 (1/11)	11,6 (5/43)	33,3 (3/9)
+++	2,3 (1/43)	18,2 (2/11)	4,7 (2/43)	11,1 (1/9)
Вазодилатация/гиперемия	p=0,201		p=0,162	
0	18,6 (8/43)	0 (0/11)	16,4 (7/42)	0 (0/9)
+	53,5 (23/43)	45,5 (5/11)	59,9 (25/42)	44,4 (4/9)
++	25,6 (11/43)	45,5 (5/11)	21,4 (9/42)	44,4 (4/9)
+++	2,3 (1/43)	9,0 (1/11)	2,4 (1/42)	11,2 (1/9)
Мононуклеарная инфильтрация	p=0,036*		p=0,794	
0	2,3 (1/43)	0 (0/11)	2,3 (1/43)	0 (0/9)
+	34,9 (15/43)	0 (0/11)	39,5 (17/43)	55,6 (5/9)
++	46,5 (20/43)	90,9 (10/11)	48,8 (21/43)	44,4 (4/9)
+++	16,3 (7/43)	9,1 (1/11)	9,3 (4/43)	0 (0/9)
Инфильтрация ПМЯ-лейкоцитами	p=0,046*		p=0,195	
0	9,3 (4/43)	0 (0/11)	9,3 (4/43)	0 (0/9)
+	65,1 (28/43)	36,4 (4/11)	69,8 (30/43)	88,8 (8/9)
++	25,6 (11/43)	54,5 (6/11)	18,6 (8/43)	0 (0/9)
+++	0 (0/43)	9,1 (1/11)	2,3 (1/43)	11,2 (1/9)
Кишечная метаплазия	p=0,012*		p=0,396	
0	79,1 (34/43)	45,5 (5/11)	60,5 (26/43)	55,6 (5/9)
+	11,6 (5/43)	54,5 (6/11)	20,9 (9/43)	44,4 (4/9)
++	9,3 (4/43)	0 (0/11)	16,3 (7/12)	0 (0/9)
+++	0 (0/43)	0 (0/11)	2,3 (1/43)	0 (0/9)

* p<0,05

Общее количество пациентов с КМ составило 26, из них 19 (44%) из группы I А и 7 (63%) человек из группы I Б. При исследовании биоптатов с КМ гистохимическим и иммуногистохимическим методами для выявления типа метаплазии во всех случаях была выявлена КМ «толстокишечного типа». В 2-х

случаях группы I А КМ имела распространенный характер, во всех остальных – КМ была очаговой.

Реакция клеток нейроэндокринной системы при рефлюкс-гастрите

У пациентов групп I А и I Б наблюдалась позитивная реакция нейроэндокринных клеток на хромогранин и гастрин преимущественно в антральном отделе СОЖ. При сравнительном исследовании биоптатов у пациентов различных групп процент G-клеток был статистически значимо выше у пациентов группы I А по сравнению с группой контроля. В то же время в группе I Б не было найдено значимого различия с группой контроля (таблица 6).

Таблица 6 - Процентное содержание G-клеток в СОЖ у пациентов различных групп

	Группа I А n=14	Группа I Б n=5	Группа контроля n=5
Процент G-клеток в эпителии пилорических желез	10,48±3,13%*	7,54±4,0%**	6,52±1,43%

* p=0,016, ** p=0,607

В нашей работе мы пришли к выводу, что обнаруженные факты повышения уровня кислотности при рефлюкс-гастрите связаны с гиперплазией G-клеток. Данный факт позволил опровергнуть выдвинутое на первом этапе работы предположение о том, что найденная взаимосвязь между уровнем ЖК и степенью «закисления» желудочного содержимого может быть объяснена как компенсаторная реакция, при которой ДГР способствует ощелачиванию желудочного содержимого.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ДГР уровень кислотности ($pH=3,47\pm2,37$) статистически значимо выше группы контроля ($pH=5,73\pm1,91$), концентрация ЖК коррелирует с увеличением кислотности желудочного содержимого ($r=-0,363$; $p=0,027$). Полученные данные свидетельствуют о том, что ДГР не способствует

ощелачиванию желудочного содержимого, а приводит к развитию гастрита с повышенной кислотностью.

2. Сократительная функция желчного пузыря у пациентов с рефлюкс-гастритом ($41,3 \pm 25,07$) не имеет значимых отличий от группы контроля ($49,38 \pm 13,14$) и от группы пациентов с гастритом вызванным другими причинами ($44,76 \pm 19,99$).

3. Морфологическими изменениями в СОЖ, характерными для рефлюкс-гастрита, являются мононуклеарная инфильтрация на уровне тела ($p=0,002$) и антрального ($p=0,001$) отдела, кишечная метаплазия ($p=0,022$) и фовеолярная гиперплазия ($p=0,018$) на уровне тела, атрофия ($p=0,02$) и отек СОЖ ($p=0,022$) на уровне антрального отдела желудка.

4. Присутствие *H. pylori* у пациентов с ДГР усиливает воспалительные изменения в виде инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами на уровне антрального отдела ($p=0,046$) и увеличивает распространение кишечной метаплазии на область тела ($p=0,002$) и антрального отдела ($p=0,012$) желудка. Повреждающий эффект *H. pylori* при ДГР подтверждается цитометрическими показателями в виде увеличения размеров клеток ($p=0,046$) и размеров ядер клеток желез СОЖ ($p=0,022$). Полученные данные свидетельствуют о синергическом повреждающем эффекте ДГР и *H. pylori* на СОЖ.

5. Все случаи кишечной метаплазии эпителия СОЖ у больных с ДГР были «толстокишечного» типа, как в группе с *H. pylori*, так и в группе без данной инфекции, что указывает на наличие предраковых изменений в СОЖ при рефлюкс-гастрите независимо от наличия или отсутствия *H. pylori*.

6. Воздействие ДГР на СОЖ вызывает статистически значимую ($p=0,016$) гиперплазию гастринпродуцирующих клеток антрального отдела СОЖ ($10,48 \pm 3,13\%$ от клеток желез) по сравнению с группой контроля ($6,52 \pm 1,43\%$ от клеток желез), что, сопровождается гиперпродукцией соляной кислоты.

Практические рекомендации

1. Для определения ДГР необходимо применение методик, которые основаны на измерении концентрации ЖК в желудочном содержимом.

Доступным способом оценки выраженности ДГР при заболеваниях гастроэнтерологического профиля является определение концентрации ЖК в желудочном содержимом по методу В.П. Мирошниченко и соавт. (1984).

2. Полученные нами данные о характере кислотности при рефлюкс-гастрите указывают на некорректность изучения дуоденогастрального рефлюкса с помощью одной лишь внутрижелудочной рН-метрии, при которой за ДГР принимается повышение уровня рН желудочного содержимого. Более точной для определения желчного рефлюкса является методика определения желчных кислот.

3. На основании данных о морфологических изменениях при рефлюкс-гастрите необходимо выделять пациентов со смешанным (вызванным ДГР и *H. pylori*) гастритом в отдельную группу для лечения и наблюдения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Данные о том, что рефлюкс-гастрит протекает как гастрит с повышенной кислотностью, ставят вопрос о роли ДГР в развитии язвенной болезни желудка и ДПК, в связи с этим требуется проведение проспективных исследований, касающихся изучения риска развития язвенной болезни у пациентов с хроническим рефлюкс-гастритом. Возобновление интереса к пониманию роли ЖК в патогенезе язвенной болезни свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения взаимодействия таких факторов патогенеза язвенной болезни, как кислотность, *H. pylori* и ЖК.

Воздействие ЖК на СОЖ определяется качественным составом желчи, поэтому представляет интерес изучение воздействия различных видов ЖК на воспалительные и другие морфологические изменения СОЖ.

Поскольку механизмы воздействия ЖК на эпителиальные клетки до настоящего времени не ясны, необходимо дальнейшее изучение клеточных, молекулярных и генетических «посредников», через которые происходят изменения, описанные в результатах диссертационной работы.

Список научных работ опубликованных по теме диссертации

1. **Галиев Ш.З. Дуоденогастральный рефлюкс как причина развития рефлюкс-гастрита / Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2015. - №8(2) - С. 50-61.**
2. Роль нарушений сократительной функции желчного пузыря в патогенезе дуоденогастрального рефлюкса при заболеваниях желчевыводящей системы / Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров, О.А. Баранова и др. // Здоровье человека в XXI веке. VIII-я Российская научно-практическая конференция с международным участием: Сборник научных статей. – Казань: Издательство «Бриг», 2016. – С. 394-398.
3. **Нарушения сократительной функции желчного пузыря как фактор развития рефлюкс-гастрита при заболеваниях желчевыводящей системы. / Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров, О.А. Баранова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - № 2 – С. 88.**
4. Галиев Ш.З. Роль нарушений моторной функции желчного пузыря и дуоденогастрального рефлюкса в характере течения ГЭРБ / Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров // XI Национальный конгресс терапевтов: сборник материалов. – Москва, 2016. – С. 193.
5. Галиев Ш.З. Патогенез и патоморфология первичного дуоденогастрального рефлюкса / Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров, О.А. Баранова // Здоровье человека в XXI веке. IX-я Российская научно-практическая конференция с международным участием: Сборник научных статей. – Казань: Издательство «Бриг», 2017. – С. 313-317.
6. Галиев Ш.З. Дуоденогастральный желчный рефлюкс имеет физиологический механизм и обладает противовоспалительным действием на слизистую оболочку желудка / Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров // IV Съезд терапевтов ПФО: сборник материалов. – Нижний Новгород, 2017. – С. 193.
7. Галиев Ш.З. Степень дуоденогастрального рефлюкса коррелирует с уровнем кислотности желудочного содержимого / Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга – 2017. – №1 – С. 72.
8. **Морфологические признаки рефлюкс-гастрита / Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров, О.А. Баранова // Казанский медицинский журнал. – 2017 - № 98(4) – С. 533-538.**
9. Можно ли рассматривать желчный рефлюкс в качестве второй по значимости причины рака желудка после *H. pylori*? / Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров, Т.Р. Ахметов // Здоровье человека в XXI веке. X-я Юбилейная Российская научно-практическая конференция с международным участием: Сборник научных статей. – Казань: Издательство «Бриг», 2018. – С. 481-486.

10. **Характер морфологических изменений слизистой оболочки желудка при дуоденогастральном рефлюксе: взаимосвязь с кислотностью и helicobacter pylori / Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров, Т.Р. Ахметов и др. // Уральский медицинский журнал. - 2018. - №02 (157). – С. 91-96.**

11. Желчный рефлюкс вызывает гиперплазию гастринпродуцирующих клеток желудка и повышение уровня желудочной кислотности / Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров, Т.Р. Ахметов, С.В. Петров // Всероссийский конгресс «Боткинские чтения». Сборник тезисов. – СПб., 2018.- С. 87-88.

12. **Role of the neuroendocrine system of the stomach in chronic reflux gastritis accompanied by Helicobacter pylori infection / S. Petrov, S. Galiev, T. Akhmetov, N.B. Amirov // Virchows Archiv. – 2018. – Vol. 473 (Suppl. 1). – P. S177.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДГР – дуоденогастральный рефлюкс

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖК – желчные кислоты

КМ – кишечная метаплазия

ПМЯ – полиморфноядерный

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

H. pylori – Helicobacter pylori

pH – десятичный логарифм концентрации водородных ионов