

Миронова Екатерина Дмитриевна

**Оптимизация и прогнозирование эффективности медикаментозной
литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью,
основанные на клинико-инструментальных, лабораторных
и иммуноморфологических данных**

14.01.28 – Гастроэнтерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Осадчук Михаил Алексеевич

Официальные оппоненты:

Успенский Юрий Павлович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана, заведующий кафедрой

Кашкина Елена Игоревна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, кафедра госпитальной терапии, профессор кафедры

Ведущая организация: Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «21» июня 2021 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 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 ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1, и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) представляет собой одну из наиболее важных медико-социальных проблем современного общества. Холелитиаз сопровождается снижением качества жизни пациентов, развитием различных осложнений и увеличивающейся частотой хирургических вмешательств, что приводит к значительной финансовой нагрузке на мировую систему здравоохранения. В связи с этим возникает необходимость изучения новых этиопатогенетических и прогностических факторов, которые дадут возможность уменьшить частоту развития ЖКБ и/или прогнозировать эффективность медикаментозного литолиза. Полученные данные позволят дополнить этиопатогенетические механизмы возникновения конкрементов в желчном пузыре, включая доклиническую стадию, и предотвратить не только прогрессирование заболевания, но и развитие различных осложнений, включая панкреатит, холецистит, присоединение вторичных инфекций и онкологических заболеваний органов пищеварительной системы.

В последнее десятилетие все больше накапливается данных о новых механизмах этиопатогенеза ЖКБ. Так, многочисленные исследования свидетельствуют о том, что гиперхолестеринемия (ГХ) и изменение продукции печеночного холестерина являются важными факторами формирования желчных конкрементов. Ранее проведенные исследования продемонстрировали влияние метаболических нарушений на развитие ЖКБ и ее дальнейшее прогрессирование. Также, была подтверждена ассоциация между инфицированием *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и ЖКБ в анамнезе. При этом всё больше данных свидетельствуют о значимой роли холестерина на различных этапах развития бактериальной инфекции. С другой стороны, на камнеобразование влияет снижение моторно-эвакуаторной функции кишечника и желчного пузыря, которые могут быть связаны с уменьшением продукции мотилина.

На современном этапе развития клинической медицины актуальной проблемой является разработка новых эффективных методов лечения ЖКБ, которые могли бы воздействовать на определенные этиопатогенетические факторы. Одним из наиболее перспективных методов, который требует детального анализа, является использование комбинации урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и статинов у пациентов с ЖКБ с ГХ и наличием инфекции *H. pylori*.

Степень разработанности темы

Тема гепатобилиарных заболеваний является одной из важнейших в гастроэнтерологии. Достаточно большая часть научных исследований, отражающих данную проблему, посвящена изучению факторов риска развития ЖКБ и разработке современных методов лечения. Также недостаточно изучено влияние эндокринных клеток в слизистой оболочке желудка, продуцирующих мотилин (М-клеток), на формирование желчных конкрементов и эффективность литолиза. Настоящее исследование посвящено сравнительной оценке эффективности литолитической комбинированной терапии УДХК с розувастатином у пациентов с ЖКБ и ГХ и монотерапии УДХК у лиц ЖКБ с наличием ГХ и без нее. Произведен анализ результатов антихеликобактерной терапии 1-й линии у лиц с ЖКБ, получающих различную комбинацию компонентов литолитической терапии. В работе была изучена роль эндокринных клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка, секретирующих мотилин, на камнеобразование и эффективность литолитической терапии. Особый интерес для современной гастроэнтерологии представляет разработка методов прогнозирования эффективности литолитической терапии у пациентов с ЖКБ и ГХ, которые были предложены в данной работе.

Цель исследования

Оптимизация и прогнозирование эффективности медикаментозной литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью на основе клинико-инструментальных, лабораторных и иммуноморфологических данных.

Задачи исследования

1. Дополнить основные клинические, лабораторные и иммуноморфологические особенности желчнокаменной болезни у лиц с гиперхолестеринемией и без нее.
2. Определить роль эндокринных клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка, секретирующих мотилин, в возникновении и течении желчнокаменной болезни.
3. Оценить результаты лекарственной литотрипсии у пациентов с желчнокаменной болезнью с гиперхолестеринемией при применении урсодезоксихолевой кислоты в комбинации с розувастатином и ее влияние на эффективность эрадикационной терапии первой линии при наличии инфекции *H. pylori*.

4. Определить основные факторы, влияющие на результаты литолитической терапии у пациентов с желчнокаменной болезнью и гиперхолестеринемией при применении урсодезоксихолевой кислоты.

5. Разработать математическую модель прогнозирования эффективности литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью.

Научная новизна

Впервые дана оценка роли эндокринных клеток антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, в возникновении и течении желчнокаменной болезни у лиц без гиперхолестеринемии и при ее наличии, а также их роль в прогнозировании исходов литолитической терапии.

Определена эффективность проведения литолитической терапии при использовании комбинации урсодезоксихолевой кислоты с розувастатином у больных с желчнокаменной болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией и при наличии инфекции *H. pylori*.

Разработана математическая модель прогнозирования результатов консервативной литолитической терапии урсодезоксихолевой кислотой у пациентов с желчнокаменной болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данные, полученные в результате исследования, могут быть использованы для разработки рекомендаций по первичной профилактике желчнокаменной болезни.

Определена роль эндокринных клеток антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, в прогнозировании возникновения желчнокаменной болезни, а также в оценке эффективности последующей литолитической терапии.

Доказана эффективность комбинации урсодезоксихолевой кислоты и розувастатина у пациентов с желчнокаменной болезнью и гиперхолестеринемией в качестве литолитической терапии и ее способность повышать качество эрадикации при наличии *H. pylori*.

Разработанная математическая модель, основанная на современных методах статистического анализа, дает возможность с точностью до 95,2% прогнозировать эффективность консервативной литолитической терапии у пациентов с конкрементами желчного пузыря менее 10 мм в диаметре и гиперхолестеринемией при использовании урсодезоксихолевой кислоты.

Методология и методы исследования

Исследование было выполнено на кафедре поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). На исследование получено разрешение Локального этического комитета (Выписка из протокола № 34-20 от 09.12.2020). Основным методологическим направлением данной научной работы является системный подход в связи с многоаспектностью изучаемых задач. Диссертационное исследование было выполнено в два этапа. На первом этапе испытуемые всех групп были обследованы по единому плану, который позволил изучить клинико-anamnestические, инструментальные, лабораторные и иммуноморфологические особенности заболевания. На втором этапе пациентам с ЖКБ была предложена та или иная схема литолитической терапии. На конечном этапе был проведен статистический анализ, позволяющий на основе установленных закономерностей сформулировать выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. На развитие конкрементов в желчном пузыре, наряду с профессиональной деятельностью, низкой физической активностью и нерациональным питанием, метаболическим синдромом и его компонентами, влияет уменьшение числа эндокринных клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка, секретирующих мотилин.

2. У больных с желчнокаменной болезнью и гиперхолестеринемией использование комбинации препаратов урсодезоксихолевой кислоты и розувастатина повышает эффективность литолитической терапии на 30% по сравнению с монотерапией урсодезоксихолевой кислотой. Включение в терапию первой линии розувастатина повышает эффективность эрадикационной терапии.

3. У пациентов с желчнокаменной болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией на эффективность литолитической терапии при использовании урсодезоксихолевой кислоты влияют концентрация общего холестерина, количество М-клеток в слизистой оболочке желудка, продуцирующих мотилин, индекс массы тела и количество компонентов метаболического синдрома. Разработанная математическая модель, дает возможность с точностью до 95,2% прогнозировать терапевтический эффект литолитической терапии у данной группы больных.

Внедрение результатов исследования в практику

Методы и результаты исследования внедрены в лечебный процесс клинко-диагностического отделения Университетской клинической больницы № 4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет) и терапевтических отделений ГБУЗ Диагностического центра № 5 Департамента здравоохранения города Москвы. Отдельные фрагменты работы используются в учебном процессе кафедры поликлинической терапии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет).

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад автора состоит в сборе и обработке материала, получении исходных данных, разработке алгоритма проведения исследования, выполнении статистических расчетов. Автор непосредственно участвовал на всех этапах исследования: от постановки задач до обсуждения результатов.

Апробация диссертационного материала

Работа апробирована на совместном заседании кафедр: поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

- 1) I Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», I Всероссийская конференция молодых терапевтов (г. Москва, 2017 год);
- 2) XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (г. Москва, 2017 год);
- 3) IV Всероссийская с международным участием студенческая научно-образовательная конференция «Актуальные вопросы студенческой медицинской науки и образования» (г. Рязань, 2018 год);
- 4) XXIV Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя (г. Москва, 2018 год);

5) Конкурс молодых терапевтов на VI Съезде терапевтов Южного федерального округа (г. Ростов-на-Дону, 2019 год);

6) Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2020 год);

7) XXVI Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя (г. Москва, 2020 год).

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 14 работ, в том числе 7 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (из них 3 статьи, индексируемые в Scopus, и 1 – в Web of Science), 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конгрессов и конференций.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, трех глав собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 149 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 22 таблицами и 11 рисунками. Список литературы содержит 396 источников, из них 37 отечественных и 359 иностранных авторов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации и результаты исследования соответствуют паспорту научной специальности 14.01.28 – гастроэнтерология (п. 7, п. 12).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Всего в исследование было включено 122 пациента от 40 до 65 лет. У 82 из них была диагностирована ГХ. Больные были рандомизированы на 3 группы: в 1-ю группу вошли 42 пациента с ЖКБ и ГХ, принимающие УДХК в дозе 15 мг на 1 кг веса в сутки; 2-ю группу составили 40 пациентов с ЖКБ и ГХ, получавшие УДХК в дозе 15 мг на 1 кг веса в комбинации с розувастатином 20 мг в сутки; в 3-ю группу было включено 40 человек с ЖКБ без ГХ, которым проводилась терапия УДХК из расчета 15 мг на 1 кг веса.

Длительность литолитической терапии составила 12 месяцев. Группа сравнения представлена 30 практически здоровыми добровольцами. Все группы обследованных были сопоставимы по полу и возрасту.

Критерии включения: больные от 40 до 65 лет с диаметром конкрементов в желчном пузыре до 10 мм; все сопутствующие заболевания находились в фазе ремиссии или стойкой компенсации; при обзорной рентгенографии органов брюшной полости конкременты в желчном пузыре не давали тень; при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости желчный пузырь полностью сохранял свою функцию, был заполнен камнями не более чем на треть; общий желчный проток был свободен от камней.

Критерии неключения: острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей, отключенный желчный пузырь, карцинома желчного пузыря, камни диаметром более 10 мм, ВИЧ инфекция, наличие гепатита В и С, туберкулез, неалкогольная жировая болезнь печени, протекающая без стеатогепатита и цирроза печени, тяжелые нарушения функций печени и почек, семейная ГХ, беременность и иные сопутствующие острые и хронические заболевания в фазе обострения, онкологические заболевания.

Все пациенты с ГХ были консультированы врачом-кардиологом для определения целесообразности назначения розувастатина.

В работе учитывались анамнестические данные: основные жалобы, приверженность к употреблению спиртных напитков, курение, констатация нерационального питания (избыточное потребление пищи, жиров, углеводов, потребление поваренной соли более 5 граммов в сутки (досаливание приготовленной пищи, частое включение в рацион соленостей, консервов, колбасных изделий), недостаточное потребление фруктов и овощей (менее 400 граммов или менее 4–6 порций в сутки)), выявление низкой физической активности (ходьба в умеренном или быстром темпе менее 30 минут в день), тип профессиональной деятельности (умственный или физический), семейное положение.

Изучались характер и выраженность основных клинических проявлений ЖКБ: диспепсические расстройства и провоцирующие факторы. Всем пациентам проводился общеклинический осмотр, измерение роста, веса, расчет индекса массы тела (ИМТ) (по формуле: масса (кг) / рост² (метр)), измерение объема талии (ОТ). Верификация метаболического синдрома (МС) осуществлялась на основании критериев IIS (2009 г.).

Все испытуемые прошли комплексное лабораторное обследование: общий анализ крови и мочи. На стадии отбора респондентов, в плазме крови были определены уровни С-реактивного белка, щелочной фосфатазы, общего билирубина, глюкозы, а также наличие HBV, HCV. До лечения, спустя 6 и 12 месяцев терапии определяли: холестерин липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеиды высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), аспарагиновую трансминазу (АСАТ), аланиновую трансминазу (АЛАТ) и креатинфосфокиназу (КФК). Во 2-й группе через 2 недели после начала терапии проводился контроль АЛАТ, АСАТ и КФК сыворотки крови. Содержание общего холестерина (ОХ) определяли экспресс-анализатором «Easy Touch» ежемесячно.

УЗИ органов брюшной полости проводилось на начальном этапе и затем каждые 3 месяца до года. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) выполнялась перед началом терапии с последующей прицельной биопсией слизистой оболочки желудка (СОЖ) из антрального отдела желудка. Верификация *H. pylori* базировалась на данных гистиобактериоскопии с помощью изучения мазков отпечатков со слизистой оболочки антрального отдела желудка, окрашенных по Романовскому – Гимзе. Гистиобактериоскопию дополняли полимеразной цепной реакцией (ПЦР) из биоптатов антрального отдела желудка. Для индикации *H. pylori* использовали ПЦР-тест-системы «АмплиСенс – *Helicobacter pylori*-520» (ЦНИИЭ МЗ РФ, Москва). При выявлении *H. pylori* применялась трехкомпонентная схема эрадикационной терапии: рабепразол 40 мг 2 раза в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность эрадикационной терапии составила 14 дней. Для оценки результатов эрадикации *H. pylori* все больные обследованы повторно через 4 недели после проведения эрадикационной терапии при помощи исследования кала на наличие антигена к *H. pylori*, при помощи тест-полосок «РЭД *Helicobacter pylori*» (Россия).

Для иммуногистохимического исследования материал гистологического исследования забирали прицельно при ЭГДС из слизистой оболочки из антрального отдела желудка. Парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma). Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышинных антител к мотилину (1 : 100, Novocastra). В качестве вторых антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышиные иммуноглобулины. Визуализацию окрасок

проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-kit) с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все реагенты от Novocastra). Иммуногистохимический анализ осуществлялся с помощью микроскопа Nikon Eclipse 400 (увеличение $\times 320$: объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$, фильтр $\times 0,8$). Изображения регистрировались цифровой цветной видеокамерой (Nikon), вмонтированной в тубус микроскопа. Число клеток подсчитывалось в 5 полях зрения при указанном увеличении, и цифровые данные пересчитывались на 1 мм^2 с помощью пакета прикладных морфометрических программ Videotest.

Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 23, StstSoft Statistica 10 и табличного редактора Excel 7.0 for Windows. Количественные показатели объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет: средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (σ), 95%-х доверительных интервалов (ДИ). В случае подтвержденного нормального распределения совокупностей использовались методы параметрического анализа (t-критерий Стьюдента для связанных (парных) и несвязанных выборок, однофакторный дисперсионный анализ и дисперсионный анализ для повторных измерений). В случаях, когда распределение хотя бы одной из совокупностей не являлось нормальным, применялись методы непараметрического анализа: критерий Краскела – Уолиса, U-критерий Манна – Уитни, критерии Фридмана и Уилкоксона для связанных выборок. Данные, представленные в номинальной шкале, сравнивались при помощи таблиц сопряженности с вычислением критерия χ^2 Пирсона. В случае если в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера P .

При помощи пошагового дискриминантного анализа были отобраны наиболее информативные признаки, разделяющие пациентов на подгруппы: 1 – достигнут полный литолиз конкрементов; 2 – отмечается уменьшение диаметра конкрементов (независимо от степени выраженности); 3 – отсутствие литолитического эффекта. После были вычислены коэффициенты классифицирующей функции, которые представлялись в виде уравнений (1).

$$f = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n, \quad (1)$$

где a_0 – константа;

a_1, \dots, a_n – классифицирующие коэффициенты;

x_1, \dots, x_n – независимые переменные (значения факторных признаков).

При этом объект относится к подгруппе с наибольшим значением f . Для оценки полученной прогностической модели, основанной на дискриминантной функции, использовалась матрица классификации.

Результаты собственных исследований

Клинические и лабораторные особенности течения заболевания

Группы были однородны по половому составу и возрасту ($p > 0,05$). При сравнении групп с больными с ЖКБ и группой здоровых установлено статистически значимое различие по типу профессиональной деятельности. В группе здоровых физическим трудом занималось 33,3% испытуемых, в первой группе – 4,7%, во второй – 7,5% и в третьей – 10% ($p < 0,05$). При сопоставлении распространенности нерационального питания и низкой физической активности между группами с больными с ЖКБ и группой здоровых были установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Анализ клинических проявлений позволил прийти к заключению, что имеющаяся симптоматика, в основном, представлена проявлениями диспепсии и рядом жалоб, относящихся к сопутствующей патологии.

В Таблице 1 представлена распространенность МС и его компонентов среди обследованных пациентов. При сопоставлении полученных данных у пациентов первой и второй групп с пациентами третьей группы наблюдались статистически значимые различия по критериям ХС-ЛПВП < 1 ммоль/л (муж) и ХС-ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л (жен), ТГ $> 1,7$ ммоль/л и по наличию МС (наличие более 3 компонентов МС) ($p < 0,05$). В группе здоровых не было каких-либо метаболических нарушений и только у 3 испытуемых было зафиксирован ОТ > 94 см (муж), ОТ > 80 см (жен), что позволило отнести их к лицам с метаболически здоровым ожирением.

В исследовании был проведен сравнительный анализ антропометрических показателей испытуемых. Анализ данных показал, что группы были статистически различимы по показателям ИМТ и ОТ ($p < 0,05$).

Таблица 1 – Сравнение распространенности компонентов МС у пациентов с ЖКБ

Заболевание	Больные с ЖКБ						Группа здоровых (n = 30)	
	Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; n = 42)		Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + розувастатин; n = 40)		Третья группа (ЖКБ; УДХК; n = 40)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
ОТ > 94 см (муж), ОТ > 80 см (жен)	29	69*	29	72,5**	26	65***	3	10
Артериальное давление САД > 130 мм рт. ст. и ДАД > 85 мм рт. ст. ¹	29	69	29	72,5	25	62,5	–	–
ТГ > 1,7 ммоль/л ²	25	59,5^	24	60^^	8	20	–	–
ХС-ЛПВП < 1 ммоль/л (муж) и ХС-ЛПВП < 1,3 ммоль/л (жен) ²	14	33,3^	12	30^^	4	10	–	–
Глюкоза натощак > 5,6 ммоль/л ³	22	52,3	22	55	17	42,5	–	–
МС – наличие любых трех из вышеперечисленных компонентов	25	59,5^	23	57,5^^	13	32,5	–	–

Примечание. ¹ – или наличие ранее диагностированной АГ; ² – или специфическое лечение этой аномалии; ³ – или ранее диагностированный сахарный диабет (СД) 2-го типа; * – p < 0,05 между 1-й группой и группой здоровых; ** – p < 0,05 между 2-й группой и группой здоровых; *** – p < 0,05 между 3-й группой и группой здоровых; ^ – p < 0,05 между 1-й и 3-й группами; ^^ – p < 0,05 между 2-й и 3-й группами; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ТГ – триглицериды; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеиды высокой плотности; МС – метаболический синдром

Результаты инструментального обследования пациентов

В Таблице 2 представлена распространенность *H. pylori* в изучаемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между пациентами первой и второй групп и представителей группы здоровых (p < 0,05).

Таблица 2 – Частота встречаемости хеликобактерной инфекции у пациентов с ЖКБ с ГХ и без нее

	Больные с ЖКБ						Группа здоровых (n = 30)	
	Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; n = 42)		Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + розувастатин; n = 40)		Третья группа (ЖКБ; УДХК; n = 40)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Наличие <i>H. pylori</i>	28	66,6*	27	67,5**	23	57,5	13	43,3

Примечание. * – p < 0,05 между 1-й группой и группой здоровых; ** – p < 0,05 между 2-й группой и группой здоровых

Одним из изучаемых параметров, который может влиять на развитие ЖКБ, являлась количественная характеристика М-клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин (Таблица 3).

Таблица 3 – Число М-клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка у пациентов с ЖКБ и ГХ и без нее

	Больные с ЖКБ						Группа здоровых (n = 30)	
	Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; n = 42)		Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + розувастатин; n = 40)		Третья группа (ЖКБ; УДХК; n = 40)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
М-клетки СОЖ, на 1 мм ²	0,78±0,12*^	0,74–0,81	0,77±0,1**^^	0,73–0,8	0,84±0,1***	0,81–0,87	0,95±0,1	0,91–0,99
<i>Примечание.</i> * – p < 0,05 между 1-й группой и группой здоровых; ** – p < 0,05 между 2-й группой и группой здоровых; *** – p < 0,05 между 3-й группой и группой здоровых; ^ – p < 0,05 между 1-й и 3-й группами; ^^ – p < 0,05 между 2-й и 3-й группами; СОЖ – слизистая оболочка желудка								

Были установлены статистически значимые различия между группами по показателю количество М-клеток СОЖ (p < 0,05). У лиц с ЖКБ без ГХ количество М-клеток достоверно больше по сравнению с пациентами первой и второй групп (p < 0,05). При этом в группе здоровых пациентов количество М-клеток было самым большим и статистически различалось со всеми группами с больными с ЖКБ (p < 0,05).

Результаты литолитической и эрадикационной терапий

Всего в исследование было включено 122 пациента, у 82 из них была диагностирована ГХ. Больные были рандомизированы на 3 группы: в 1-ю группу вошли 42 пациента с ЖКБ и ГХ, получавшие УДХК в дозе 15 мг на 1 кг веса в сутки; 2-ю группу составили 40 пациентов с ЖКБ и ГХ, получавшие УДХК в дозе 15 мг на 1 кг веса в комбинации с розувастатином 20 мг в сутки; в 3-ю группу было включено 40 человек с ЖКБ без ГХ, которые получали УДХК из расчета 15 мг на 1 кг веса.

При сопоставлении результатов литолитической терапии в первой и второй группах, по истечению 12 месяцев, наибольший процент пациентов с достигнутым литолизом конкрементов зафиксирован среди принимающих комбинацию УДХК и розувастатин (50% против 80%; p < 0,05) (Рисунок 1). Сравнение первой и третьей групп, которым проводилась монотерапия УДХК, показало, что среди пациентов с ГХ процент литолиза был ниже, чем в группе без ГХ, но не носил статистически значимого характера (50% против 62,5%).

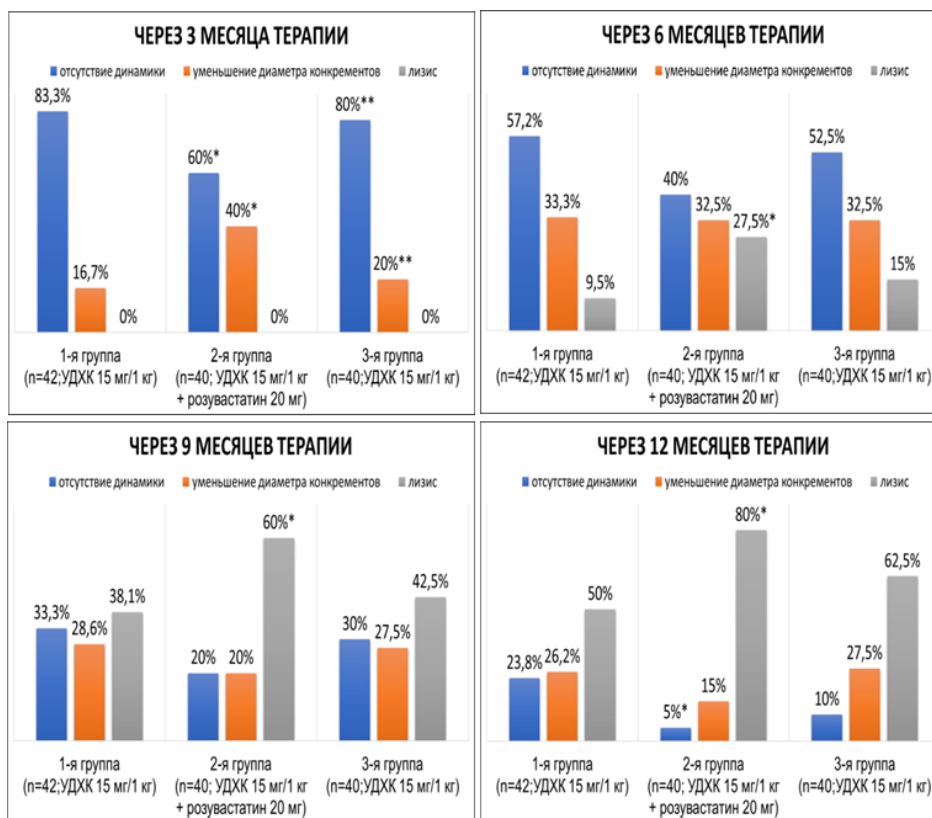


Рисунок 1 – Динамика эффективности литолитической терапии в исследуемых группах (* – $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами, ** – $p < 0,05$ между 2-й и 3-й группами)

По окончании 12-месячной терапии наиболее выраженный липидокорректирующий эффект наблюдался в группе пациентов с ЖКБ и ГХ, принимавших УДХК и розувастатин, среди которых были установлены достоверные изменения всех показателей липидограммы по окончании 12-месячной терапии ($p < 0,05$). Было зафиксировано снижение уровня ОХ на 33,38%, ХС ЛПНП – на 44,02%, ТГ – на 30,09%, и повышение ХС ЛПВП на 26,12% ($p < 0,05$). При этом в группе с ЖКБ и ГХ, принимавших УДХК, через 12 месяцев терапии не было достигнуто целевых значений, но были зафиксированы статистически значимые изменения в показателях ОХ и ХС ЛПНП ($p < 0,05$): ОХ снизился на 7,14%, ХС ЛПНП – на 7,06%. В группе пациентов с ЖКБ без ГХ, принимавших УДХК, отмечалось снижение содержания ОХ ($p = 0,05$) через 12 месяцев после начала терапии: ОХ снизился на 6,81%. Однако данное снижение находилось в пределах референтных значений.

Всем пациентам, у которых была верифицирована инфекция *H. pylori*, была проведена трехкомпонентная эрадикационная терапия (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты эрадикации *H. pylori* в исследуемых группах

	<i>Группы пациентов с ЖКБ</i>					
	Первая группа (ЖКБ + ГХ; наличие <i>H. pylori</i> n = 28)		Вторая группа (ЖКБ + ГХ; наличие <i>H. pylori</i> n = 27)		Третья группа (ЖКБ; наличие <i>H. pylori</i> n = 23)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эрадикация <i>H. pylori</i> была достигнута	22	78,5	26	96,2*	20	86,9
<i>Примечание. * – p < 0,05 между 1-й и 2-й группами</i>						

Наибольший процент пациентов, достигших эрадикации *H. pylori*, был во 2-й группе (96,2 %), а наименьший - в 1-й (78,5%) ($p < 0,05$).

Прогнозирование эффективности литолитической терапии у пациентов с желчнокаменной болезнью и гиперхолестеринемией, принимавших урсодезоксихолевую кислоту, по результатам дискриминантного анализа

При помощи пошагового дискриминантного анализа были выявлены наиболее информативные показатели, влияющие на достижение той или иной степени литотрипсии конкрементов в желчном пузыре у пациентов с ЖКБ и ГХ через 12 месяцев терапии. В качестве зависимой переменной в первой модели использовался показатель, принимающий три значения: 1 – достигнут полный литолиз конкрементов, 2 – отмечается уменьшение диаметра конкрементов (независимо от степени выраженности) и 3 – отсутствие литолитического эффекта. В число независимых количественных переменных вошли следующие параметры: возраст, ОТ, ИМТ, значения КФК, ЩФ, общего билирубина, АСАТ, АЛАТ, ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, глюкозы, М-клеток СОЖ, и компонентов МС. В результате процедуры прямого пошагового отбора наиболее информативных признаков, в оптимальное множество были включены 4 дискриминантных переменных из 15 (Таблица 5).

Далее были определены переменные, оказывающие наибольшее влияние на различие между подгруппами. Для анализа использовались две дискриминантные функции. 1-я функция объясняет 96,1% изменчивости ($p < 0,05$), 2-я – лишь 3,9% изменчивости ($p < 0,05$).

Таблица 5 – Результаты анализа дискриминантных функций пошаговым методом включения переменных прогнозирования исхода литолитической терапии, через 12 месяцев у пациентов с ЖКБ и ГХ

Шаг	Введено	λ Уилкса				
		Статистика	Точное F			
			статистика	ст. св. 1	ст. св. 2	p
1	ОХ, ммоль/л	0,20	76,94	2	39	< 0,05
2	М – клетки СОЖ, на 1 мм ²	0,14	30,28	4	76	< 0,05
3	ИМТ, кг/м ²	0,05	40,04	6	74	< 0,05
4	Количество компонентов МС по критериям JIS 2009	0,04	34,50	8	72	< 0,05

На Рисунке 2 представлено графическое изображение расположения подгрупп в пространстве. В 1-й функции на положительном полюсе расположен центроид для подгруппы «отсутствие литолитического эффекта», на отрицательном – центроид для подгруппы «достигнут полный литолиз конкрементов». Во 2-й функции наибольшее значение имеет центроид подгруппы «уменьшение диаметра конкрементов». С учетом низкой дискриминирующей способности 2-й функции, она использовалась как вспомогательная функция.

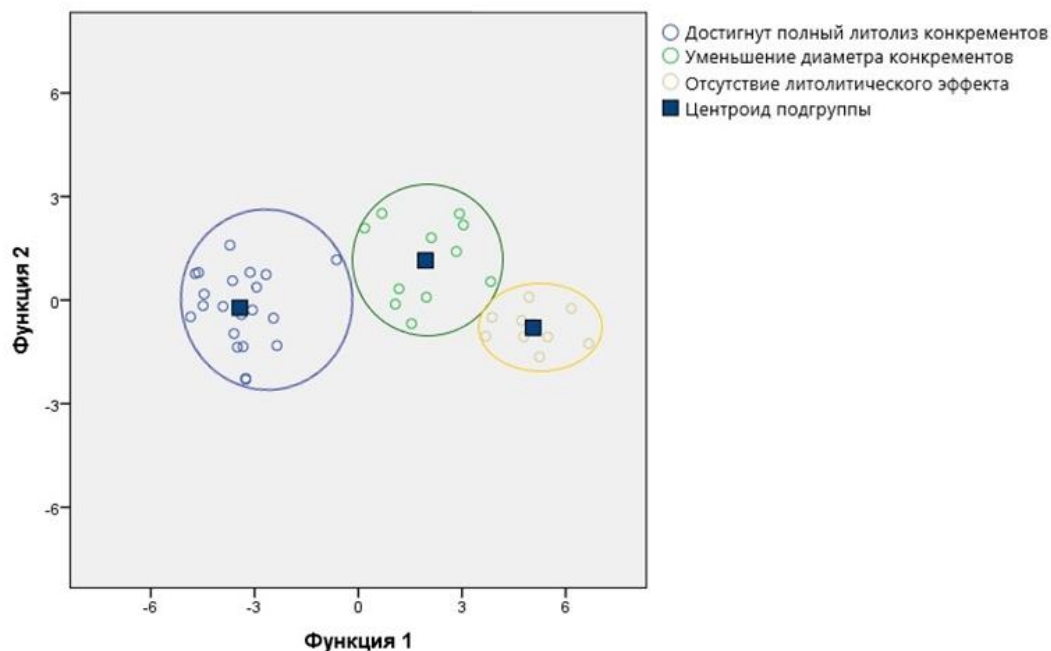


Рисунок 2 – Диаграмма рассеяния. Канонические функции

Анализ структурных коэффициентов показал, что наибольший вклад в 1-ю функцию оказывают показатели ОХ и количество М-клеток СОЖ. Так, чем выше

показатель количества М-клеток СОЖ и ниже значения ОХ, тем меньшее значение приобретает каноническая функция, что указывает на большую вероятность принадлежности субъекта к подгруппе «достигнут полный литолиз конкрементов». И наоборот, чем ниже показатель количества М-клеток СОЖ и выше значения ОХ, тем большее значение приобретает каноническая функция, увеличивая вероятность принадлежности субъекта к подгруппе «отсутствие литолитического эффекта».

Для оценки относительного вклада каждой переменной в различение групп были вычислены стандартизованные дискриминантные коэффициенты. Согласно полученным данным, наиболее значимыми переменными по абсолютной величине являются: количественная характеристика М-клеток СОЖ и ИМТ.

На втором этапе дискриминантного анализа нами были построены классификационные функции для каждой подгруппы. В Таблице 6 представлены коэффициенты классифицирующих функций.

Таблица 6 – Коэффициенты функции классификации

	<i>(1) Литолиз конкрементов достигнут</i>	<i>(2) Уменьшение диаметра конкрементов</i>	<i>(3) Отсутствие литолитического эффекта</i>
ОХ (x_1)	279,08	289,93	309,48
М – клетки СОЖ, на 1 мм ² (x_2)	541,81	398,73	349,78
ИМТ, кг/м ² (x_3)	-5,57	-3,87	-3,32
Количество компонентов МС (x_4)	-14,02	-13,51	-15,34
Константа	-982,61	-987,59	-1094,07

Для отнесения больного в одну из трех групп необходимо рассчитать значения каждой классификационной функции с использованием конкретных значений. При математическом расчете указанных показателей полученное классифицированное значение (f) будет максимальным для того уравнения, которое описывает группу, в которую входит данный пациент:

1) литолиз конкрементов достигнут:

$$f = -982,61 + 279,08 x_1 + 541,81 x_2 - 5,57 x_3 - 14,02 x_4, \quad (2)$$

2) уменьшение диаметра конкрементов:

$$f = -987,59 + 289,93 x_1 + 398,73 x_2 - 3,87 x_3 - 13,51 x_4, \quad (3)$$

3) отсутствие литолитического эффекта:

$$f = -1094,07 + 309,48 x_1 + 349,78 x_2 - 3,32 x_3 - 15,34 x_4, \quad (4)$$

где x_1 – ОХ, ммоль/л;

x_2 – М клетки СОЖ, на 1 мм²;

x_3 – ИМТ, кг/м²;

x_4 – количество компонентов МС по JIS 2009.

Согласно проведенному анализу, прогнозируемая принадлежность пациента к 1-й подгруппе по результатам анализа составляет 95,2%, ко 2-й – 90,9% и к 3-й – 100% (Таблица 7). Применение указанных формул в практической деятельности врача терапевта или гастроэнтеролога позволит с точностью до 95,2% прогнозировать эффективность литотрипсии препаратом УДХК у пациентов с ГХ и конкрементами в желчном пузыре менее 10 мм.

Таблица 7 – Матрица классификации прогнозов исхода из результатов литолитической терапии у пациентов с ЖКБ и ГХ

		Предсказанная принадлежность к подгруппе			Всего
		(1) Литолиз конкрементов достигнут	(2) Уменьшение диаметра конкрементов	(3) Отсутствие литолитического эффекта	
Кол-во	(1)	20	1	0	21
	(2)	0	10	1	11
	(3)	0	0	10	10
%	(1)	95,2	4,8	0	100
	(2)	0	90,9	9,1	100
	(3)	0	0	100	100
<i>Примечание.</i> 95,2% исходных сгруппированных наблюдений классифицированы правильно					

Одной из реализуемых задач, было изучение роли функциональной морфологии эндокринных клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка, секретирующих мотилин, на эффективность литолитической терапии препаратом УДХК у пациентов с конкрементами в желчном пузыре до 10 мм (Таблица 8). Было обнаружено значимое различие количества М-клеток в СОЖ между пациентами с различным терапевтическим эффектом ($p < 0,05$). Согласно полученным результатам, у пациентов с дефицитом М-клеток СОЖ отмечается отсутствие литолитического эффекта. При большем количестве М-клеток СОЖ установлено уменьшение диаметра конкрементов и достижение полного литолиза камней у лиц с наибольшим количеством М-клеток СОЖ. При этом отмечалось статистически значимое различие содержания мотилинпродуцирующих клеток у

пациентов с полным литолизом по сравнению с лицами, у которых наблюдалось уменьшение диаметра камней ($p < 0,05$) или отсутствовал эффект от проводимой терапии ($p < 0,05$).

Таблица 8 – Концентрация М-клеток, в слизистой оболочке желудка в зависимости от результата литолитической терапии у пациентов с ЖКБ и ГХ препаратом УДХК

	(1) Достигнут полный лизис конкрементов		(2) Уменьшение диаметра конкрементов		(3) Отсутствие литолитического эффекта		P
	M±σ	95%-й ДИ	M±σ	95%-й ДИ	M±σ	95%-й ДИ	
М-клетки СОЖ, на 1 мм ²	0,86±0,06	0,83–0,89	0,73±0,09*	0,67–0,80	0,64±0,09**^	0,57–0,71	< 0,05
<i>Примечание.</i> * – < 0,05 между подгруппой 1 и 2; ** – < 0,05 между подгруппой 1 и 3; ^ – < 0,05 между подгруппой 2 и 3; СОЖ-слизистая оболочка желудка							

ВЫВОДЫ

1. Камнеобразование в желчном пузыре ассоциируется с профессиональной деятельностью, низкой физической активностью, нерациональным питанием, уменьшением числа эндокринных клеток в слизистой оболочке желудка, секретирующих мотилин, метаболическим синдромом и его компонентами, такими как увеличение объема талии, повышение артериального давления, дислипидемия и повышение уровня глюкозы в сыворотке крови.

2. Уменьшение числа эндокринных клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, носит более выраженный характер у лиц с гиперхолестеринемией.

3. Комбинация урсодезоксихолевой кислоты и розувастатина более эффективна в качестве литолитической и липидокорректирующей терапии у пациентов с желчнокаменной болезнью с гиперхолестеринемией, по сравнению с монотерапией урсодезоксихолевой кислотой.

4. Включение в схему эрадикации инфекции *H. pylori* розувастатина способствует повышению качества проведения антихеликобактерной терапии.

5. Эффективность литолитической терапии при применении урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью и гиперхолестеринемией зависит от концентрации общего холестерина, количества М-клеток слизистой оболочки желудка, продуцирующих мотилин, индекса массы тела и количества компонентов метаболического синдрома.

6. Разработанная математическая модель дает возможность с точностью до 95,2% прогнозировать эффективность литотрипсии препаратом урсодезоксихолевой кислотой у пациентов с гиперхолестеринемией и конкрементами в желчном пузыре менее 10 мм.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Установленные факторы риска развития желчнокаменной болезни, такие как профессиональная деятельность, низкая физическая активность, нерациональное питание, снижение количества клеток, продуцирующих мотилин, метаболический синдромом и его компоненты (увеличение объема талии, повышение артериального давления, дислипидемия и повышение уровней глюкозы в сыворотке крови) могут быть использованы для разработки превентивных мер, с целью снижения высоких показателей распространенности холелитиаза.

2. Для пациентов с желчнокаменной болезнью и гиперхолестеринемией целесообразно использовать комбинацию урсодезоксихолевой кислоты и розувастатина, повышающую эффективность литолитической терапии и качество эрадикации *H. pylori*.

3. Применение разработанной математической модели дает возможность с точностью до 95,2% прогнозировать эффективность литолитической терапии у пациентов с конкрементами желчного пузыря менее 10 мм в диаметре и гиперхолестеринемией при использовании урсодезоксихолевой кислоты.

СПИСОК, ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хударова А.А., Васильева И.Н., Карнюшина Е.Н., **Миронова Е.Д.**, Бутан О.В. Розувастатин в лечении больных с сочетанной кардиальной патологией // Сборник материалов конгресса XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – 2017. – С. 47–48.

2. **Миронова Е.Д.** Терапия билиарного сладжа с метаболическим синдромом // Сборник материалов I Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной», I Всероссийской конференции молодых терапевтов. – 2017. – С. 128–129.

3. **Миронова Е.Д.** Эффективность комбинированной терапии желчнокаменной болезни и ее совместимость с эрадикационной терапией *Helicobacter pylori* // Материалы IV Всероссийской с международным участием студенческой научно-образовательной

конференции «Актуальные вопросы студенческой медицинской науки и образований.» – 2018. – С. 382–383.

4. **Миронова Е.Д.**, Осадчук М.А. Комбинированный медикаментозный литолиз конкрементов в желчном пузыре: итоги и перспективы использования // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 52. Материалы Двадцать четвертой Объединенной Российской Гастроэнтерологической недели 8-10 октября 2018 г., Москва. – 2018. – Том 28. – № 5. – С. 63.

5. Osadchuk M.A., **Mironova E.D.**, Vasileva I.N., Korzhenkov N.P., Achkasov E.E., Gulyaev P.V., et al. Oral medical dissolution of gallstones in patients with gallstone disease // **La Prensa Médica Argentina.(Scopus)** – 2019. – Vol. 105. - № 1. – P. 34-40.

6. Осадчук М.А., Свистунов А.А., **Миронова Е.Д.**, Васильева И.Н., Киреева Н.В. Болезни билиарного тракта в контексте ассоциации с онкологическими заболеваниями пищеварительной системы // **Терапевтический архив. (Scopus)** – 2019. – Том 91. – № 12. – С. 98-104.

7. Osadchuk M.A., Svistunov A.A., **Mironova E.D.**, Korzhenkov N.P., Trushin M.V. Gallstone disease among policlinic staff: its development risks in different professional groups // **Amazonia Investiga. (WoS)** – 2019. – Vol. 8. – № 23. – P. 244–251.

8. Осадчук М.А., Киреева Н.В., Васильева И.Н., **Миронова Е.Д.** Влияние степени выраженности метаболических нарушений на диаметр конкрементов в желчном пузыре: клиничко-инструментальные и лабораторные данные // **Терапия.** – 2019. – Том 5. – № 3(29). – С. 55–59.

9. Осадчук М.А., **Миронова Е.Д.**, Балашов Д.В., Осадчук М.М. Течение желчнокаменной болезни у лиц с метаболическими нарушениями // **Consilium Medicum.** – 2019. – Том 21. – № 8. – С. 74–77.

10. Осадчук М.А., **Миронова Е.Д.** Невирусные заболевания печени: патогенетические подходы к терапии // **Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология.** – 2019. – Том 3. – № 2. – С. 31–36.

11. **Миронова Е.Д.**, Осадчук М.А., Миронова С.Б., Васильева И.Н. Факторы риска холелитиаза у медицинского персонала первичного звена здравоохранения // Сборник тезисов. VI Съезд терапевтов Южного федерального округа. – 2019. – С. 168–169.

12. Осадчук М.А., **Миронова Е.Д.**, Васильева И.Н. Влияние метаболических нарушений на течение желчнокаменной болезни // Сборник тезисов. Всероссийский

терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения». – 2020. – С. 206.

13. Осадчук М.А., **Миронова Е.Д.** Роль инфекции *Helicobacter pylori* в формировании метаболических нарушений у больных с желчнокаменной болезнью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 56. Материалы Двадцать шестой Объединенной Российской Гастроэнтерологической недели 28-30 сентября 2020 г., Москва. – 2020. – Том 30 – № 5. – С. 55.

14. Маев И.В., Осадчук М.М., Осадчук М.А., **Миронова Е.Д.** Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет в контексте «диабетической болезни печени»: возможности ассоциированной терапии // **Медицинский вестник Северного Кавказа. (Scopus)** – 2020. – Том 15. – № 4. – С. 586-593.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АЛАТ – аланиновая трансаминаза
АСАТ – аспарагиновая трансаминаза
ДАД – диастолическое артериальное давление;
ДИ – доверительный интервал
ГХ – гиперхолестеринемия
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ИМТ – индекс массы тела
КФК – креатинфосфокиназа
М-клетки – эндокринные клетки, продуцирующие мотилин
МС – метаболический синдром
ОТ – объем талии
ОХ – общий холестерин
ПЦР – полимеразная цепная реакция
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СОЖ – слизистая оболочка желудка
ТГ – триглицериды
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
ХС ЛПВП – холестерин липопротеиды высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеиды низкой плотности
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
УЗИ – ультразвуковое исследование
H. pylori – Helicobacter pylori
M – средняя арифметическая величина
 σ – стандартное отклонение