

Лопатина Елена Юрьевна

«РОЛЬ HELICOBACTER PYLORI ИНФЕКЦИИ
В ФОРМИРОВАНИИ ДИСПЕПСИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ
У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДО И ПОСЛЕ
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ»

14.00.05 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию и в Клинической больнице № 83 Федерального медико-биологического агентства

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Э.П. Яковенко

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор П.Х. Джанашия

доктор медицинских наук, профессор И.Д. Лоранская

Ведущая организация

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии
Департамента здравоохранения г. Москвы

Защита состоится “24” сентября 2007 г. 14.00 часов на заседании диссертационного совета К 208.072.01 в ГОУ ВПО РГМУ Росздрава по адресу: 11799, Москва, ул.Островитянова,1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Автореферат разослан “04” июля 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент _____ Л.В. Губский

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

В структуре болезней органов пищеварения желчнокаменная болезнь (ЖКБ) занимает ведущее место и в последние годы число больных существенно увеличивается. В нашей стране частота выявления ЖКБ в зависимости от региона колеблется от 5 до 20%. По данным Департамента здравоохранения Москвы распространенность ЖКБ составляет 3000, заболеваемость 222, а число холецистэктомий 7000 в год на 100000 населения (Лазебник Л.Б. с соавт., 2004). В России ежегодно выполняемые холецистэктомии занимают второе место среди всех операций, проводимых населению, уступая лишь числу аппендэктомий. В США число ежегодно выполняемых оперативных вмешательств по поводу ЖКБ превышает 600000 (Ветшев П.С. с соавт., 1998; Григорьев П.Я. с соавт., 2002). ЖКБ нередко приводит к временной, даже стойкой утрате трудоспособности, в связи с чем эта проблема приобрела важное социально-экономическое значение (Ильченко А.А., 2004).

Для большинства пациентов ЖКБ в настоящее время «золотым стандартом» терапии является лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ), так как консервативные методы лечения (литолитическая терапия, экстракорпоральная литотрипсия) являются недостаточно эффективными. Однако хирургическое удаление желчного пузыря не решает проблемы ЖКБ. У всех больных ЖКБ после холецистэктомии остаются нарушения биохимического состава желчи. У 15-40% из них сохраняются или возобновляются боли и диспепсические расстройства, которые обусловлены как органическими, так и функциональными нарушениями билиарного тракта, а также сопутствующими заболеваниями пищеварительного тракта, имевшими место до или развившимися после холецистэктомии (Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., 2004). В 60-80% случаев ЖКБ сочетается с другими заболеваниями органов пищеварения, в том числе гастродуоденобилиарной зоны, которые характеризуются наличием диспепсических расстройств (Григорьев П.Я., Агафонова Н.А., 2004; Ильченко А.А., 2007).

В механизмах развития диспепсических нарушений у больных ЖКБ до и после холецистэктомии важное значение принадлежит патологическим процессам в желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК), поскольку хронический гастрит и дуоденит, по данным различных статистических отчетов, диагностируются у 45-90% из них и имеют тенденцию к прогрессированию.

В настоящее время ведущим этиопатогенетическим фактором развития хронического гастрита, язвенной болезни и рака желудка признано инфицирование слизистой оболочки (СО) желудка *Helicobacter pylori* (Аруин Л.И. с соавт., 1993). Начиная с первого описания В. J. Marshal и J. R. Warren *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в слизистой оболочке желудка, клиническое значение данного открытия существенно возросло. Персистенция *H. pylori* вызывает развитие воспалительных процессов в желудке и нарушение физиологических механизмов регуляции верхних отделов ЖКТ, что обуславливает развитие ряда внежелудочных заболеваний (Маев И.В. с соавт., 2005). У 50% больных холелитиазом в желчи определяется *Helicobacter pylori*, а у 30% *Helicobacter pullorum* (Kornilovska I. et al., 2001). В ряде публикаций указывается на связь *H. pylori* инфекции с заболеваниями желчевыводящих путей, в том числе и с ЖКБ у детей (Алянгин В.Г. с соавт., 2003). Выявлена определенная зависимость болевого синдрома в правом подреберье и *H. pylori* инфекции (Грищенко Н.Н., Цуканов В.В., 2002). Рассматривается возможная роль *H. pylori* в патогенезе и прогрессировании хронического панкреатита (Губергриц Н.Б., Остроухова И.Н., 2002; Manes G., et al., 2003). В то же время данные о влиянии *H. pylori* инфекции на механизмы формирования клинических проявлений при ЖКБ малочисленны. Окончательное решение вопроса об ассоциации *H. pylori* с билиарной патологией может значительно изменить подходы к тактике ведения пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей, включая профилактику диспепсических нарушений после холецистэктомии (Ильченко А.А., 2004).

Предметом нашего исследования явилось уточнение роли персистенции *H. pylori* в СО желудка и морфо-функциональных изменений желудка, ДПК и билиарной системы в механизмах развития диспепсических нарушений у больных ЖКБ до и после ЛХЭ.

Цель исследования: уточнить роль *H.pylori* инфекции в механизмах развития болевого синдрома и диспепсических нарушений у больных ЖКБ до и после ЛХЭ.

Задачи исследования

1. Определить частоту выявления микробной контаминации слизистой оболочки желудка *H.pylori* у больных ЖКБ до и после ЛХЭ.
2. Провести сопоставление характера болевого синдрома, диспепсических нарушений у *H.pylori* – положительных и *H.pylori* – отрицательных больных ЖКБ до и после ЛХЭ.
3. Изучить состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у *H.pylori* –положительных и *H.pylori* – отрицательных больных ЖКБ до и после ЛХЭ.
4. Оценить характер морфологических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ЖКБ до и после ЛХЭ с наличием и отсутствием *H.pylori* инфекции.
5. Изучить функциональное состояние билиарной системы и двенадцатиперстной кишки у *H.pylori* – положительных и *H.pylori* –отрицательных больных ЖКБ до и после лапароскопической холецистэктомии.
6. Определить кислотообразующую функцию желудка у больных ЖКБ с наличием и отсутствием *H.pylori*.
7. Изучить влияние тройной терапии, включающей омепразол, амоксициллин, кларитромицин на частоту эрадикации *H.pylori* и динамику болевого синдрома и диспепсических нарушений у больных ЖКБ.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике проведена комплексная оценка роли *H.pylori* инфекции в формировании болевого синдрома и диспепсических расстройств у больных ЖКБ до и после ЛХЭ. Изучено влияние *H.pylori* инфекции на выраженность и активность воспаления, атрофических и метапластических процессов в СО желудка и луковицы ДПК при ЖКБ до и после ЛХЭ. Впервые изучена кислотообразующая функция желудка у больных ЖКБ до и после ЛХЭ при наличии и отсутствии *H.pylori* инфекции.

Проведена оценка влияния персистенции *H.pylori* на функцию органов билиарной системы: желчного пузыря, желчных протоков, сфинктера Одди.

Впервые изучено влияние эрадикационной антихеликобактерной терапии на характер и частоту выявления болевого синдрома и диспепсических расстройств у больных ЖКБ.

Проведенные исследования показали, что спектр клинических проявлений, характер функциональных нарушений билиарного тракта и морфологические изменения СО желудка, луковицы ДПК у больных ЖКБ определяются персистенцией *H.pylori* и проведенной холецистэктомией. Отмечено существенное уменьшение болевого абдоминального синдрома и диспепсических нарушений у больных ЖКБ после проведения тройной антихеликобактерной терапии, включающей два антибактериальных средства и ингибитор протонной помпы.

Практическая значимость

Результаты диссертационной работы имеют практическое значение в выборе тактики ведения больных ЖКБ до и после ЛХЭ. Проведенные исследования показали, что наличие *H.pylori* инфекции у данной категории больных ассоциировано с высокой частотой выявления активного гастрита, язвенных поражений СОЖ. В комплекс диагностических мероприятий у больных ЖКБ необходимо включать обязательное исследование на наличие *H.pylori* инфекции. Выявленная в нашем исследовании корреляция между наличием *H.pylori*, отсутствием желчного пузыря, функциональным состоянием билиарной системы и частотой выявления болевого синдрома и диспепсических нарушений является обоснованием к проведению исследования функционального состояния билиарной системы.

В исследовании установлено достоверное снижение частоты выявления диспепсических расстройств у больных ЖКБ после эрадикационной терапии, следовательно, в комплекс лечебных мероприятий данной категории больных должна включаться эрадикационная терапия *H.pylori* инфекции по общепринятым схемам.

Полученные в проведенном исследовании данные можно использовать в работе гастроэнтерологических, терапевтических отделений стационаров, диагностических центрах и в

педагогическом процессе на кафедрах терапии, гастроэнтерологии, хирургии.

Апробация работы.

Основные положения диссертации были изложены и обсуждены 2 февраля 2007 года на совместной научно-практической конференции кафедры общей терапии, кафедры гастроэнтерологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, гастроэнтерологического отделения Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова Росздрава, Клинической больницы № 83 Федерального медико-биологического агентства.

Основные положения работы доложены на Двенадцатой Российской Гастроэнтерологической неделе 16-18 октября 2006 г., Москва, на 19-ом Международном конгрессе, посвященном связи *Helicobacter pylori* инфекции с хроническими воспалительными заболеваниями ЖКТ 7-9 сентября 2006 года во Вроцлаве, Польша.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, обсуждения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 45 таблицами. Библиографический указатель содержит 109 отечественных и 62 зарубежных источника.

Материалы и методы исследования

Всего в исследование включено 172 пациента с ЖКБ до и после ЛХЭ с наличием болевого синдрома и диспепсических нарушений, из них: 147 (85,5%) женщин и 25 (14,5%) мужчин. Средний возраст составил $48,15 \pm 11,78$ (от 22 до 72 лет).

В исследование не включались больные с острым калькулезным холециститом, холедохолитиазом, печеночной и почечной недостаточностью, сопутствующими заболеваниями сердца и легких в стадии декомпенсации; больные с заболеваниями, требующими приема стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов; женщины в период беременности и лактации; больные с тяжелыми формами

коагулопатии и общим тяжелым состоянием, обусловленным наличием сопутствующей патологии.

Всем больным проведены клинические исследования, включающие изучение жалоб, объективного статуса. При анализе абдоминального болевого синдрома нами выделялись: желчная колика; боли, обусловленные дисфункцией сфинктера Одди (ДСО); боли, не связанные с желчной коликой и ДСО. Диспепсические нарушения включали: постоянное или периодически возникающее ощущение горечи во рту, отрыжку воздухом или пищей, изжогу, рвоту, кислый вкус во рту, урчание в животе, вздутие живота, запоры, диарею.

Лабораторные исследования включали клинический и биохимический анализ крови: билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП. Основной целью данных исследований была оценка функционального состояния печени и проходимости билиарной системы.

Всем больным было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости по стандартной методике на аппаратах ACUSON SECVOYA 128 (США) или TOSHIBA APLIO (Япония) с использованием конвексного датчика электронного сканирования с рабочей частотой 3,5 МГц. Визуализация органов брюшной полости проводилась в режиме «серой шкалы». Оценивались размеры желчного пузыря, состояние стенки, эхооднородность пузырной желчи, диаметр общего желчного протока, наличие конкрементов.

У 104 больных была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с прицельной биопсией со взятием по 2 кусочка из фундального, антрального отделов желудка и двенадцатиперстной кишки. Диагностика *H. pylori* инфекции основывалась на результатах двух методов - морфологического и изотопного дыхательного теста. ЭГДС проводилась с использованием эзофагогастродуоденоскопа OLIMPUS GIF typ P-30 (Япония) по общепринятой методике (Васильев Ю.В., 1997). При эндоскопическом исследовании оценивалось состояние СО пищевода, желудка, луковицы ДПК. При описании патологических изменений СО использовалась общепринятая терминология эндоскопического раздела Сиднейской классификации (Григорьев П.Я., Яковенко А.В., 2004). Атрофические изменения оценивались на основании классификации Международной группы по изучению атрофии от 2002 года.

Всем больным был проведен дыхательный тест PYtest- C14, основанный на уреазной активности бактерии *H.pylori*. Использовался сцинтилляционный бета-счетчик фирмы HIDEX (Финляндия) и уреакапсула «Уреакапс, 14С» производства филиала ФГУП НИФХИ им. Л.Я.Карпова, г. Обнинск. Дыхательный тест с использованием 14 С-мочевины считался положительным, если активность пробы воздуха превышала 200 распадов в минуту (р\мин) и отрицательным при результате менее 50 р\мин.

Для оценки функционального состояния желчевыделительной системы проводилась динамическая гепатобилисцинтиграфия (ГБСГ) с использованием гамма-камер MB 9100 (Венгрия) и Sigma 400 (США). Количественная обработка данных проводилась на системе «Сцинтипро». У больных с сохранным желчным пузырем оценивалось функциональное состояние желчевыводительной системы по следующим параметрам: двигательная функция желчного пузыря, наличие «отключенного» желчного пузыря, нарушение наполнения желчного пузыря, время появления радиофармпрепарата (РФП) в кишечнике, латентный период желчного пузыря, дуоденогастральный рефлюкс. У больных после ЛХЭ проводилась оценка следующих параметров: время появления РФП в кишечнике, диаметр желчных протоков, дискинезия ДПК (рефлюкс дуоденальной активности).

Для оценки кислотообразующей функции желудка и наличия дуоденогастральных рефлюксов использовалась интрагастральная рН-метрия, которая проводилась аппаратом «Гастроскан-5М» (ГНПП «Исток-Система», Московская область, г.Фрязино).

Эрадикационная терапия *H.pylori* была проведена 53 *H.pylori* – положительным больным ЖКБ с использованием тройной терапии, рекомендованной Маастрихтским соглашением 2000 года, включающей прием омепразола 20 мг 2 раза в день, амоксициллина 1000 мг 2 раза в день, кларитромицина 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

При обработке полученных результатов использовались: однофакторный дисперсионный анализ, критерий Стьюдента – для анализа количественных признаков, критерий χ^2 - для анализа качественных признаков (Гланц С., 1999). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических

программ для IBM PC «Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz».

Результаты собственных исследований

Для решения поставленных задач было обследовано 172 больных с ЖКБ, из них- 115 больных с наличием желчного пузыря и 57 больных после ЛХЭ. У первых *H.pylori* – инфекция была выявлена в 78,3% случаев, у вторых – в 50,2% случаев.

Распределение пациентов по демографическим показателям и *H.pylori* – статусу представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от пола, возраста, наличия *H.pylori* инфекции

Параметр	Группы больных				p
	ЖКБ без ЛХЭ n – 115		ЖКБ с ЛХЭ n - 57		
Мужчины	18	15,7%	7	12,3%	>0,05
Женщины	97	84%	50	87,7%	>0,05
Средний возраст	47,8 ± 11,8		48,6 ± 11,8		>0,05
Нр+	90	78,3%	28	50,9%	<0,01
Нр-	25	21,7%	29	52,6%	<0,01

Таким образом, обе группы больных существенно не различались по полу и возрасту, однако *H.pylori* – инфекция существенно чаще встречалась у больных ЖКБ до оперативного лечения. Литературные данные, посвященные этой проблеме, малочисленны и противоречивы. Так, по данным N.A. Farsakh с соавт. (1995), количество *H.pylori* в СО антрального отдела желудка у больных ЖКБ после холецистэктомии уменьшается, что авторы связывают с наличием дуоденогастрального рефлюкса (ДГР). Вместе с тем, ряд авторов отмечает одинаковую степень колонизации *H.pylori* у больных ЖКБ до и после холецистэктомии.

Сравнительная характеристика болевого синдрома и диспепсических нарушений у *H. pylori* –положительных и *H. pylori* – отрицательных больных ЖКБ до и после ЛХЭ

У *H. pylori* – положительных и у *H. pylori* – отрицательных больных ЖКБ до оперативного лечения частота выявления болевого абдоминального синдрома составила 93,3% и 96% соответственно. Боли, обусловленные желчной коликой, значительно чаще имели место у *H. pylori* – отрицательных (72%), а болевой синдром, не связанный с ДСО - у *H. pylori* – положительных больных (100%) (рис.1).

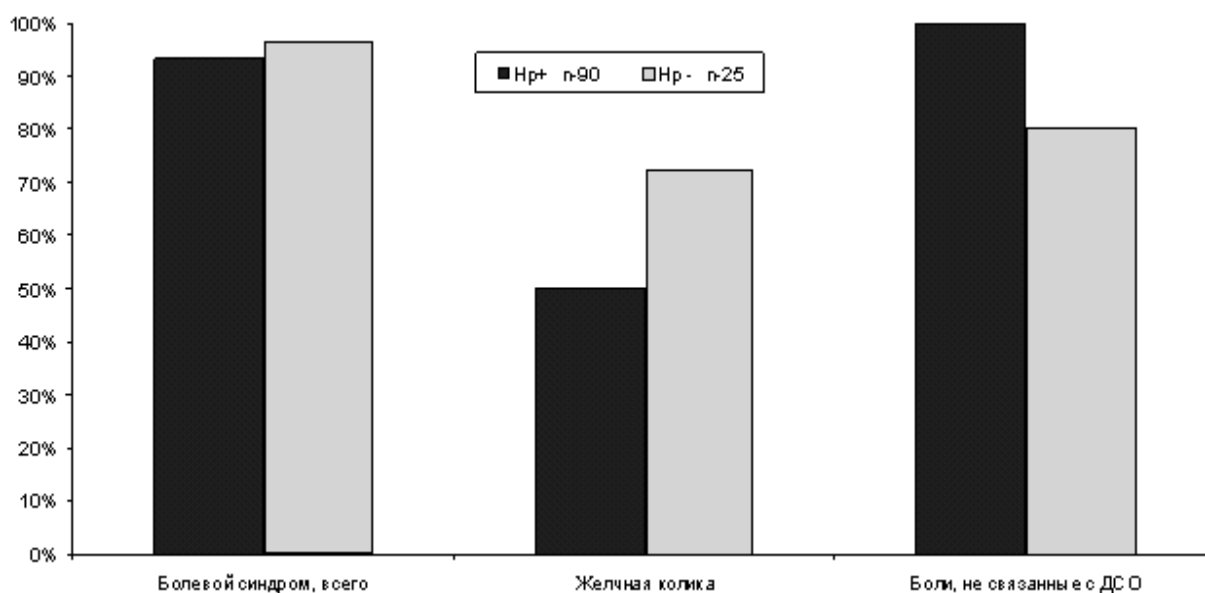


Рис. 1. Частота выявления и характер болевого абдоминального синдрома у больных ЖКБ до оперативного лечения в зависимости от наличия и отсутствия *H. pylori*

После холецистэктомии у *H. pylori* – положительных и *H. pylori* – отрицательных пациентов преобладали боли, не связанные с ДСО, которые выявлялись у 92,9% и 82,8% соответственно. В то же время боли, обусловленные ДСО, чаще выявлялись у *H. pylori*-положительных пациентов (рис.2).

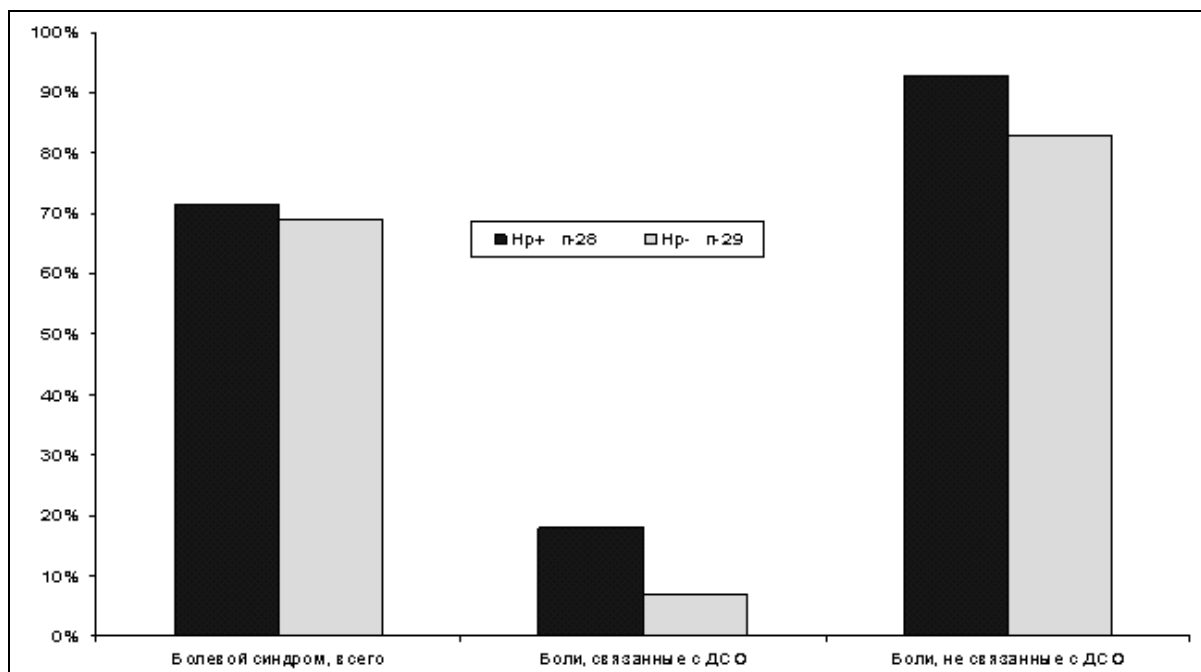


Рис.2. Частота выявления и характер болевого абдоминального синдрома у больных ЖКБ после ЛХЭ в зависимости от наличия и отсутствия *H. pylori*

Таким образом, болевой абдоминальный синдром достоверно чаще выявлялся у больных ЖКБ до оперативного лечения как у *H. pylori* – положительных, так и у *H. pylori* – отрицательных пациентов, однако характер болевого синдрома различался в зависимости от *H. pylori* – статуса и сохранности желчного пузыря. Так, желчная колика значительно чаще выявлялась у *H. pylori* отрицательных, а боли, обусловленные ДСО, – у *H. pylori* положительных пациентов ЖКБ после ЛХЭ. У *H. pylori* – отрицательных пациентов ЖКБ частота выявления болевого синдрома, не связанного с ДСО, была однотипна как до, так и после оперативного лечения и составила 80% и 82,8% ($p > 0,05$).

По данным У. Лейшнера типичным симптомом ЖКБ в настоящее время считается желчная колика. В нашем исследовании желчная колика достоверно чаще имела место у *H. pylori* – отрицательных пациентов. Частота развития желчной колики у *H. pylori* - положительных и *H. pylori* -отрицательных больных ЖКБ в литературе не освещена. Вместе с тем, анализ частоты клинических проявлений заболеваний желчевыводящих путей в связи с *H. pylori* инфекцией позволил ряду авторов выявить зависимость болевого синдрома в правом подреберье и *H. pylori* инфекции (Грищенко Н.Н., Цуканов В.В., 2002).

У больных ЖКБ после ЛХЭ болевой синдром имел место в 70,2%. Полученные результаты соответствуют данным Л.Б. Лазебника с соавторами, согласно которым жалобы на состояние желудочно-кишечного тракта предъявляли 74,3% пациента, оперированных по поводу ЖКБ. Вместе с тем, в доступной литературе нами не обнаружено данных о влиянии *H.pylori* на частоту выявления болевого синдрома у больных ЖКБ до и после ЛХЭ.

Частота выявления диспепсических нарушений у больных ЖКБ до оперативного лечения не различалась у *H.pylori*-положительных и *H.pylori*-отрицательных больных, за исключением вздутия живота, которое достоверно чаще имело место у *H.pylori* – положительных пациентов (рис.3).

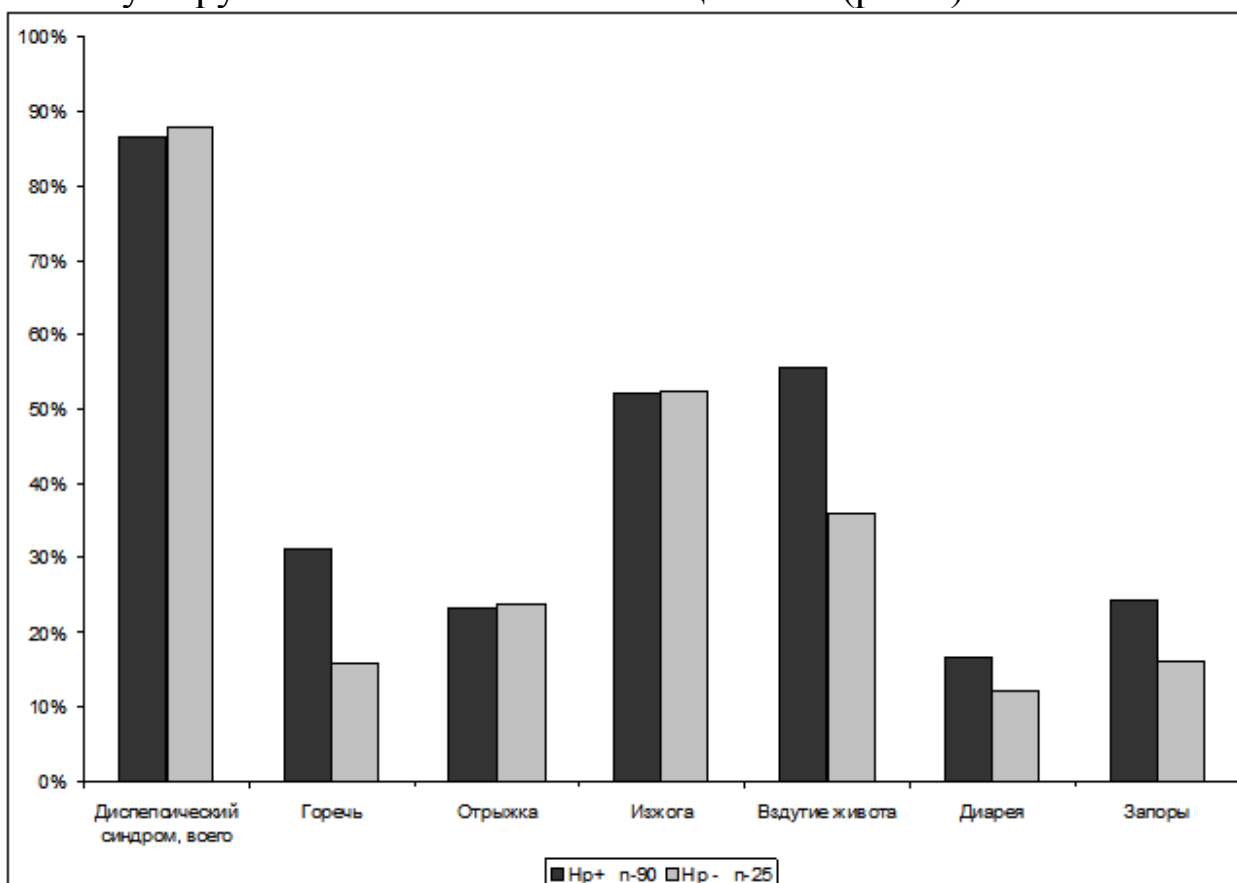


Рис.3. Частота выявления диспепсических нарушений у больных ЖКБ до оперативного лечения в зависимости от наличия и отсутствия *H.pylori*

После проведения ЛХЭ частота выявления диспепсических нарушений значительно уменьшалась и не зависела от *H.pylori*-статуса (рис.4).

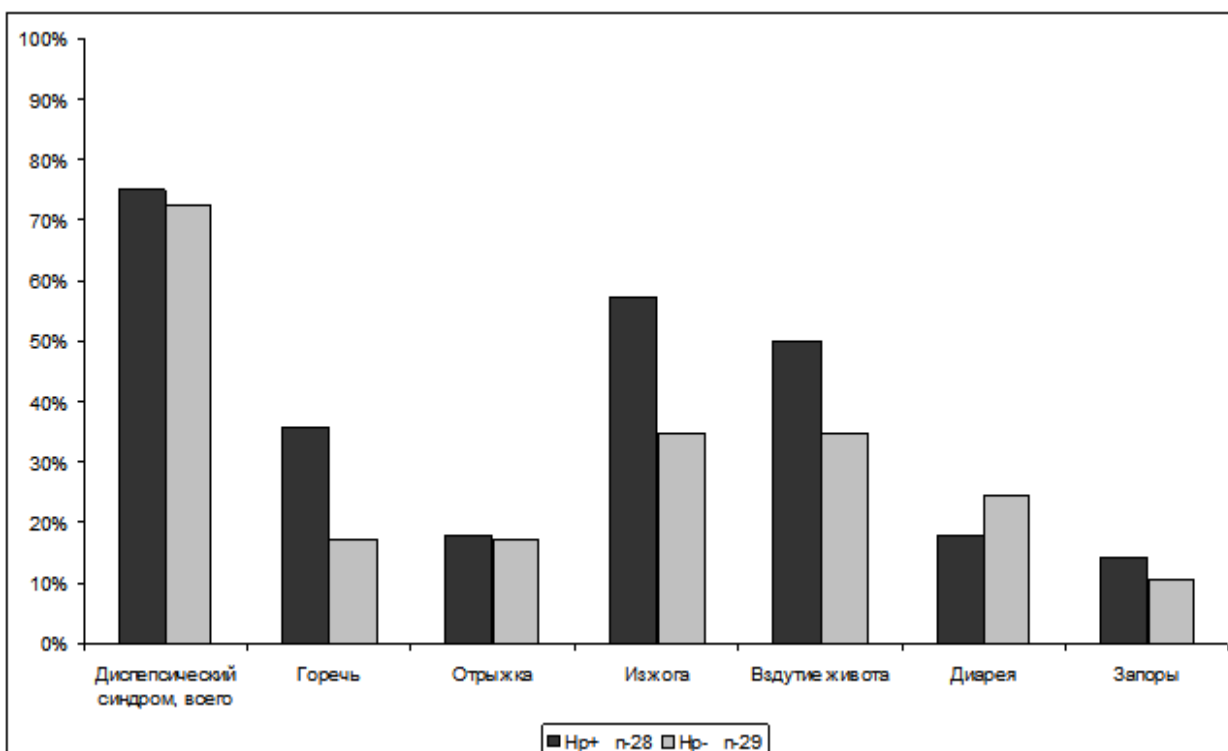


Рис.4. Частота выявления диспепсических нарушений у больных ЖКБ после ЛХЭ в зависимости от наличия и отсутствия *H.pylori*

Таким образом, характер диспепсических нарушений у больных ЖКБ до и после оперативного лечения не различались и были однотипны у *H.pylori* –положительных и *H.pylori* – отрицательных пациентов.

По данным литературы диспепсические симптомы у больных ЖКБ до оперативного лечения без учета *H.pylori* – статуса, такие как метеоризм, тошнота, изжога, запоры, диарея, расцениваются как неспецифические и встречаются в 45% случаев (Лейшнер У., 2001), а после холецистэктомии они остаются у 43% или впервые появляются у 17% (Farsakh N.A. et al., 1995). В доступной литературе нами не обнаружено данных о влиянии *H.pylori* на частоту возникновения диспепсических расстройств у больных ЖКБ до и после ЛХЭ.

Состояние слизистой оболочки желудка и луковицы ДПК у больных ЖКБ до и после ЛХЭ с наличием и отсутствием *H.pylori*

При эндоскопическом исследовании СО желудка и луковицы ДПК у больных ЖКБ до оперативного лечения выявлено, что хронический антральный гастрит встречался у 62,1% *H.pylori* – положительных, у 60,9% *H.pylori*- отрицательных больных. Эрозии антрального отдела желудка и луковицы ДПК у *H.pylori*-

положительных и *H.pylori* – отрицательных больных выявлялись в 9,2%, 8,1% и в 8,7%, 4,35% случаев соответственно. Однако хронический бульбит и язвенная болезнь ДПК выявлялись только у *H.pylori* – положительных больных. Частота выявления ДГР у *H.pylori* – положительных и *H.pylori* – отрицательных больных существенно не различалась и составила 16% и 17,4% соответственно (рис. 5).

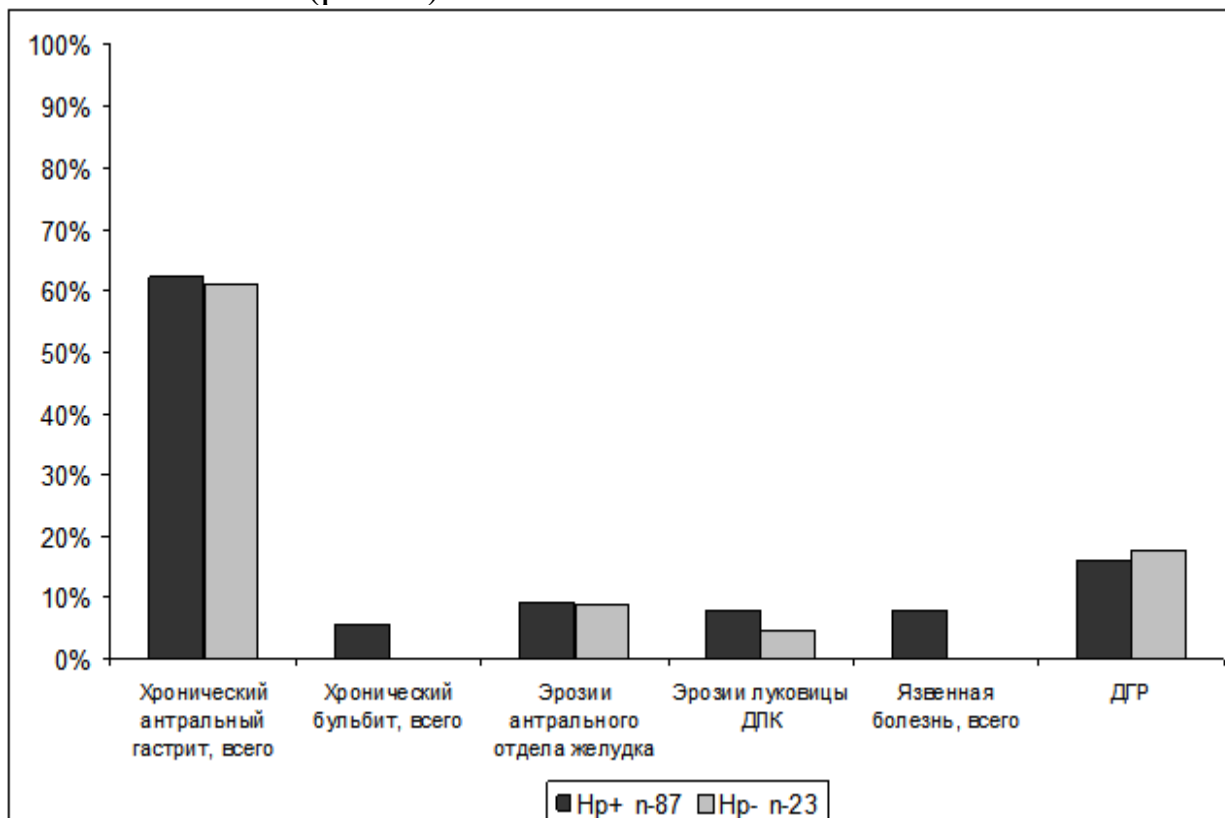


Рис.5. Состояние СО желудка и луковицы ДПК у больных ЖКБ до оперативного лечения в зависимости от наличия и отсутствия *H.pylori*

У больных ЖКБ после ЛХЭ частота выявления хронического антрального гастрита и хронического бульбита у *H.pylori* – положительных и у *H.pylori*-отрицательных больных составила 95%, 55% и 77,8% и 27,8%. Эрозии антрального отдела желудка выявлялись у 25% *H.pylori* – положительных и у 22,2% *H.pylori* – отрицательных больных. Эрозии луковицы ДПК и язвенная болезнь ДПК встречались в 5% и 10% случаев соответственно только у *H.pylori*- положительных больных. Частота выявления ДГР была достоверно выше у *H.pylori* – отрицательных больных ЖКБ (рис.6).

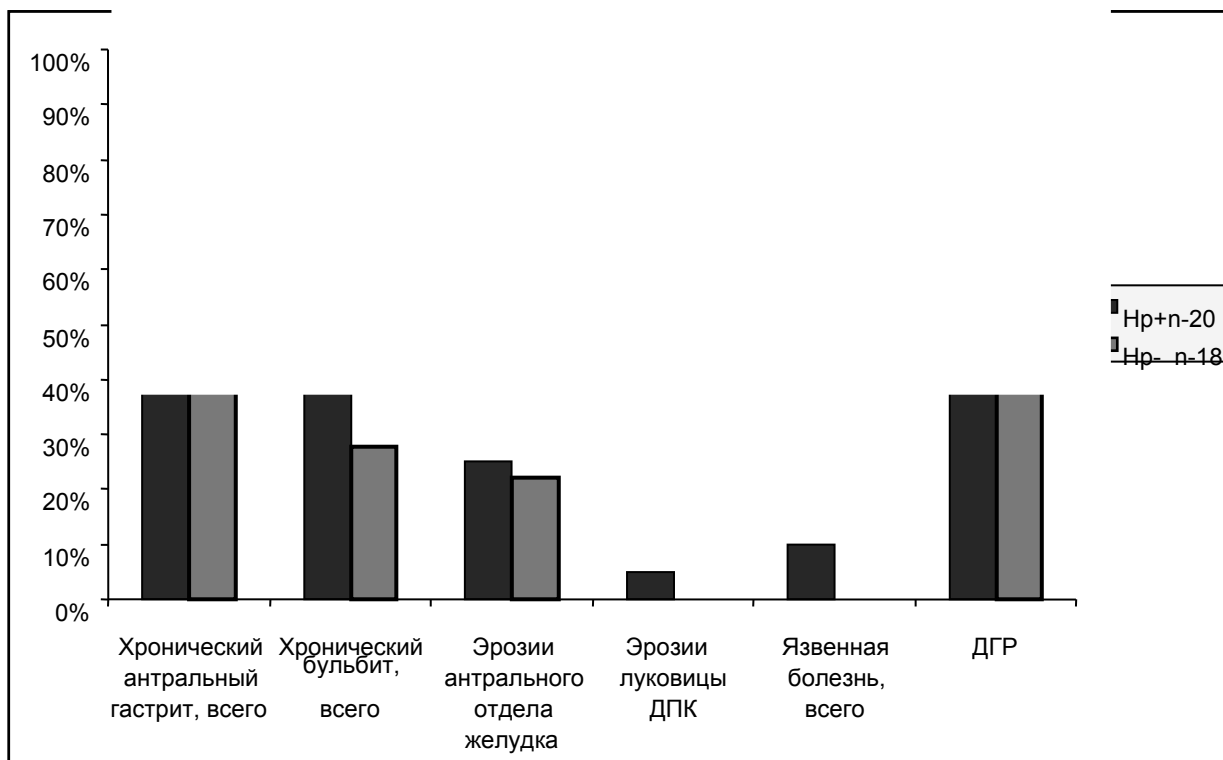


Рис. 6. Состояние СО желудка и луковицы ДПК у больных ЖКБ после ЛХЭ в зависимости от наличия и отсутствия *H. pylori*

Таким образом, частота выявления хронического антрального гастрита, хронического бульбита, эрозий антрального отдела желудка была достоверно выше у *H. pylori*-положительных больных ЖКБ после ЛХЭ. Достоверных различий в частоте выявления эрозий луковицы ДПК и язвенной болезни луковицы ДПК у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных больных ЖКБ до и после ЛХЭ не обнаружено.

По литературным данным у больных ЖКБ без учета *H. pylori*-статуса явления гастрита при ЭГДС отмечены в 25,2 - 91,7% случаев, в том числе: поверхностный гастрит - у 28,1-31,1%, эрозивный - у 21,8-25,1%, атрофический - у 17,5 - 29,4%. Частота гастродуоденита варьирует от 19,4 до 46,8%. У больных ЖКБ после ЛХЭ частота проявлений гастрита варьирует у различных авторов от 20,3% до 82,4%, язвенная болезнь - от 1,6% до 6,72%. ДГР по литературным данным у больных ЖКБ после холецистэктомии возрастает в 1,5 раза. В доступной литературе не обнаружено данных о влиянии *H. pylori* на частоту возникновения эндоскопических изменений у больных ЖКБ.

Сравнительная характеристика морфологических изменений слизистой оболочки желудка и луковицы ДПК у больных ЖКБ до и после ЛХЭ

У *H.pylori* -положительных и *H.pylori* - отрицательных больных ЖКБ до оперативного лечения частота выявления лимфоидной инфильтрации в СО фундального, антрального отделах желудка и луковицы ДПК составила 95,1% и 86,7%, 100% и 100%, 98,4% и 93,3% соответственно. Нейтрофильная инфильтрация у *H.pylori* – положительных и *H.pylori* – отрицательных больных в СО фундального, антрального отделах желудка и луковицы ДПК составила 52,5% и 33,3% ($p>0,05$), 68,9% и 26,7% ($p<0,05$), 41% и 13,3% ($p<0,05$) соответственно (рис. 7).

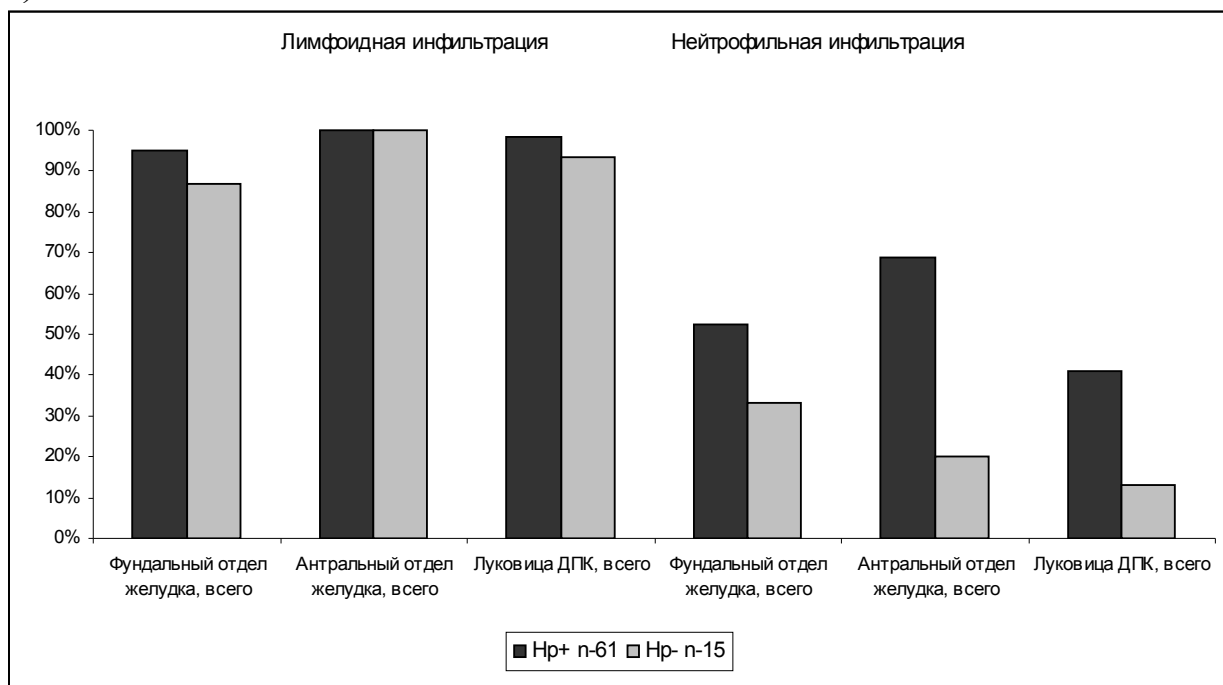


Рис.7. Частота выявления лимфоидной инфильтрации и активного воспаления у больных ЖКБ до оперативного лечения в зависимости от наличия и отсутствия *H.pylori*.

Таким образом, частота выявления лимфоидной инфильтрации у больных ЖКБ до оперативного лечения не зависела от *H.pylori* – статуса. Нейтрофильная инфильтрация достоверно чаще выявлялась в антральном отделе желудка и в луковице ДПК у *H.pylori*- положительных больных.

У больных ЖКБ после ЛХЭ частота выявления лимфоидной инфильтрации СО фундального, антрального отделов желудка и луковицы ДПК также была однотипна у *H.pylori* – положительных и *H.pylori* – отрицательных больных. Активное воспаление в СО

фундального отдела желудка встречалось только у *H.pylori* положительных больных. В СО антрального отдела желудка частота выявления активного воспаления была достоверно выше у *H.pylori* – положительных пациентов. В СО фундального отдела желудка нейтрофильная инфильтрация встречалась только у *H.pylori* – положительных больных. В СО луковицы ДПК у *H.pylori* – положительных и у *H.pylori* – отрицательных больных нейтрофильная инфильтрация выявлялась в 14,3% и в 7,7% случаев ($p>0,05$) соответственно (рис.8).

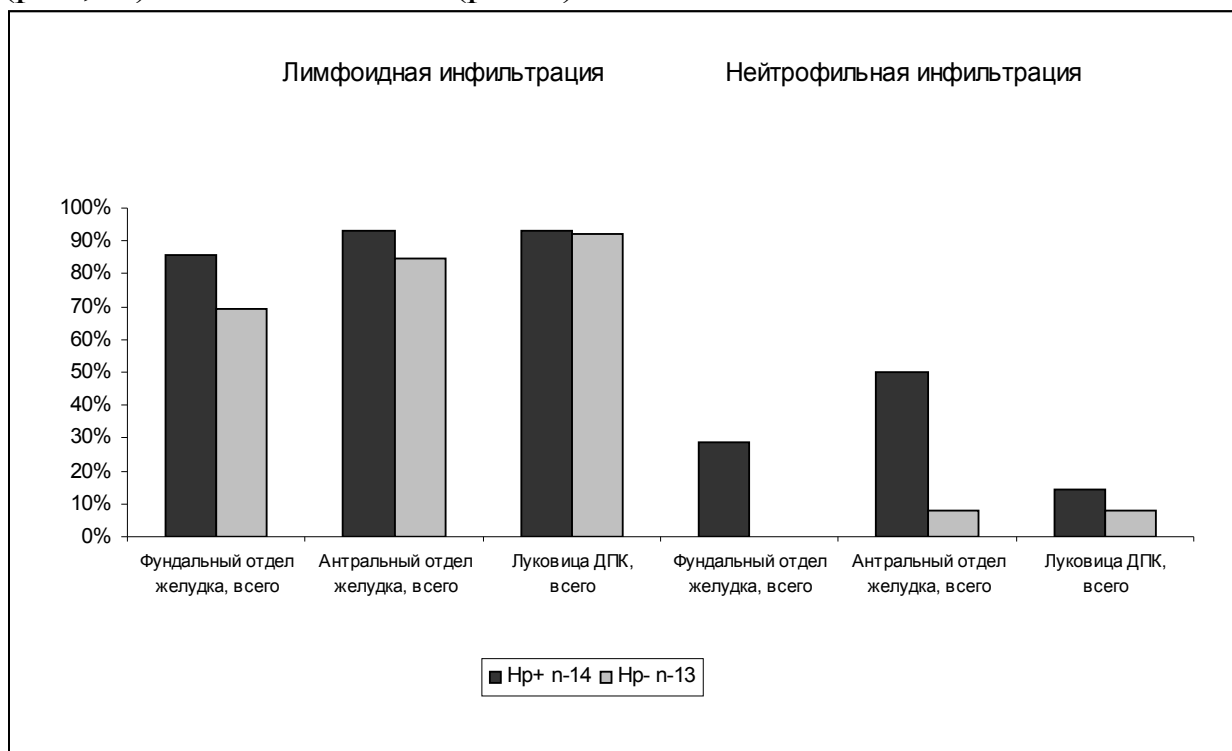


Рис.8. Частота выявления лимфоидной инфильтрации и активного воспаления у больных ЖКБ после ЛХЭ в зависимости от наличия и отсутствия *H.pylori*

Таким образом, хроническое воспаление чаще выявлялось у больных ЖКБ до оперативного лечения независимо от *H.pylori* – статуса. Частота выявления лимфоидной инфильтрации после оперативного лечения у больных ЖКБ также не зависела от *H.pylori* – статуса. Активное воспаление достоверно чаще выявлялось в СО антрального, фундального отделов желудка у *H.pylori* – положительных больных ЖКБ до оперативного лечения. Частота выявления нейтрофильной инфильтрации в СО фундального и антрального отделов у больных ЖКБ после ЛХЭ была достоверно выше у *H.pylori* – положительных больных. Таким образом, полученные нами данные подтверждают, что у больных ЖКБ наличие *H.pylori* инфекции также вызывает активное

воспаление СО желудка и луковицы ДПК, что совпадает с данными N. A. Farsakh с соавторами (1995).

Атрофические изменения СО в фундальном отделе желудка у *H.pylori* – положительных и *H.pylori* –отрицательных больных ЖКБ до оперативного лечения составили 31,1% и 20% ($p>0,05$), в антральном отделе желудка - 46% и 33,3% ($p>0,05$) соответственно. Частота выявления атрофических изменений СО луковицы ДПК у *H.pylori*- положительных и *H.pylori* – отрицательных пациентов составила 43% и 33,3% соответственно (рис.9).

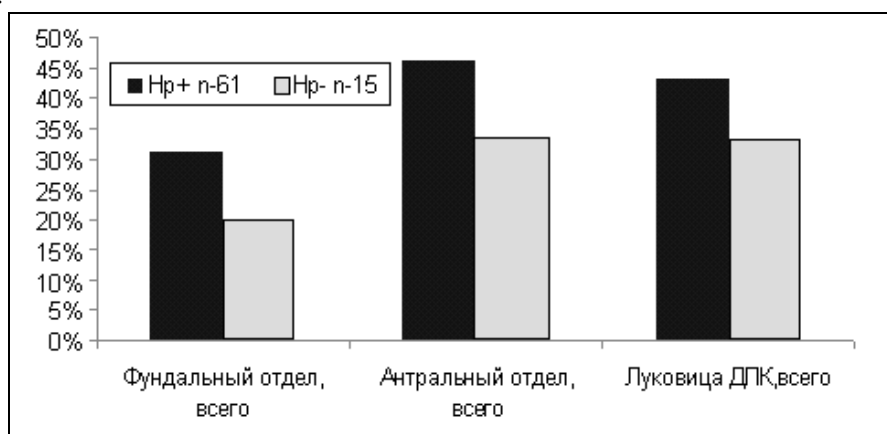


Рис.9. Атрофические изменения СО желудка и луковицы ДПК у больных ЖКБ до оперативного лечения с наличием и отсутствием *H.pylori*

У больных ЖКБ после оперативного лечения частота выявления атрофических изменений СО в фундальном отделе желудка у *H.pylori* – положительных и *H.pylori* – отрицательных больных составила 21,4% и 7,7% ($p>0,05$), в антральном отделе - 50% и 23,1% ($p>0,05$) соответственно. В луковице ДПК атрофические изменения СО выявлялись только у *H.pylori* – положительных больных ЖКБ после ЛХЭ (рис.10).

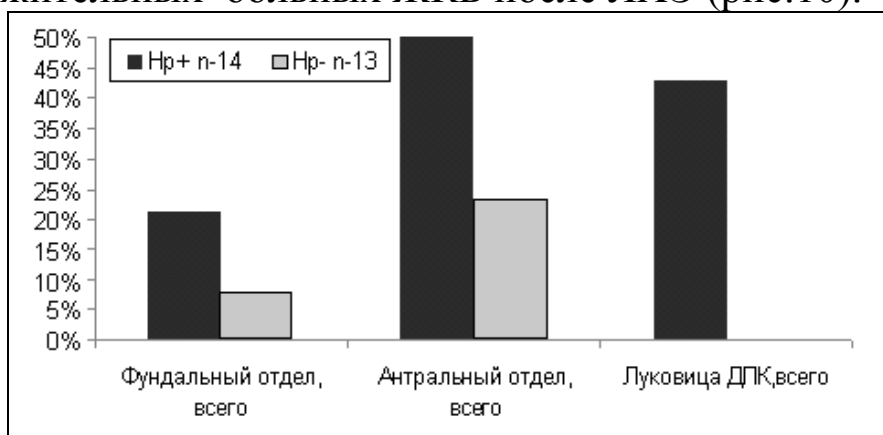


Рис.10. Атрофические изменения СО желудка и луковицы ДПК у больных ЖКБ после ЛХЭ с наличием и отсутствием *H.pylori*

Однако достоверных различий между частотой выявления атрофических изменений СО желудка и луковицы ДПК у *H.pylori* – положительных и *H.pylori*- отрицательных больных ЖКБ до и после ЛХЭ не получено. В нашем исследовании атрофические изменения СОЖ у больных ЖКБ выявлялись реже, чем по литературным данным. Вместе с тем, представленные в доступной литературе сведения касаются преимущественно изменений СОЖ без учета патологии билиарной системы.

При анализе метапластических изменений СО желудка и луковицы ДПК у больных ЖКБ до и после ЛХЭ выявлено, что полная кишечная метаплазия у *H.pylori* – положительных и у *H.pylori* – отрицательных больных ЖКБ до оперативного лечения встречалась у 9,8% и 6,7% ($p>0,05$), неполная у 13,1% и 6,7% ($p>0,05$) соответственно (рис.11).

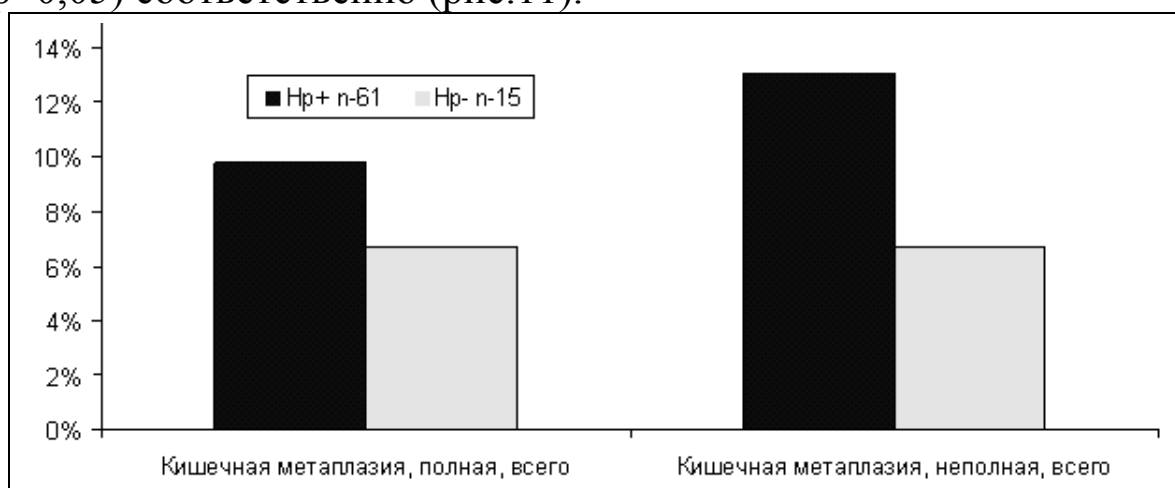


Рис. 11. Полная и неполная кишечная метаплазия у больных ЖКБ до оперативного лечения с наличием и отсутствием *H.pylori*

У больных ЖКБ после ЛХЭ полная кишечная метаплазия встречалась только у *H.pylori* – положительных больных в 7,1% случаев. Частота выявления неполной кишечной метаплазии у *H.pylori* - положительных и *H.pylori* – отрицательных больных ЖКБ после ЛХЭ составила 14,3% и 15,4% соответственно (рис. 12).

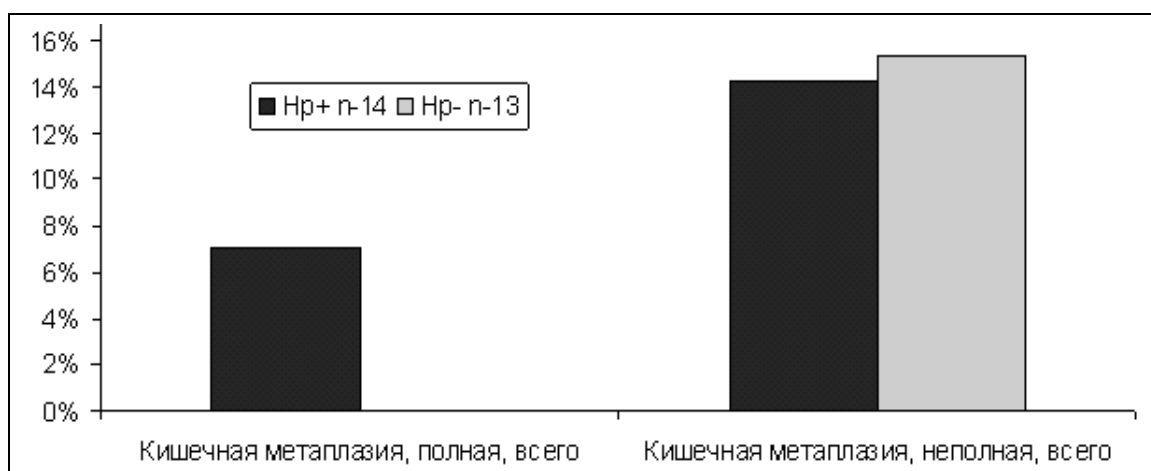


Рис. 12. Полная и неполная кишечная метаплазия у больных ЖКБ после ЛХЭ с наличием и отсутствием *H.pylori*

Таким образом, достоверных различий в частоте выявления кишечной метаплазии у *H. pylori* – положительных и *H.pylori* – отрицательных больных ЖКБ до и после ЛХЭ не выявлено. Вместе с тем по данным Л.И. Аруина с соавторами ассоциация кишечной метаплазии и *H.pylori* без учета билиарной патологии выявляется с частотой до 50%. В доступной литературе нами не обнаружено данных, свидетельствующих о влиянии *H.pylori* инфекции на частоту возникновения кишечной метаплазии в СОЖ у больных ЖКБ до и после ЛХЭ.

Сравнительная характеристика функционального состояния билиарной системы и ДПК у больных ЖКБ до и после ЛХЭ

У больных ЖКБ до оперативного лечения дискинезия ДПК имела место у 25% и 15,4% ($p>0,05$); расширение общего протока у 33,3% и 38,5% ($p>0,05$); дисфункция сфинктера Одди (ДСО) у 35,4% и 46,2% ($p>0,05$) *H.pylori*- положительных и *H.pylori*-отрицательных пациентов соответственно (рис.13).

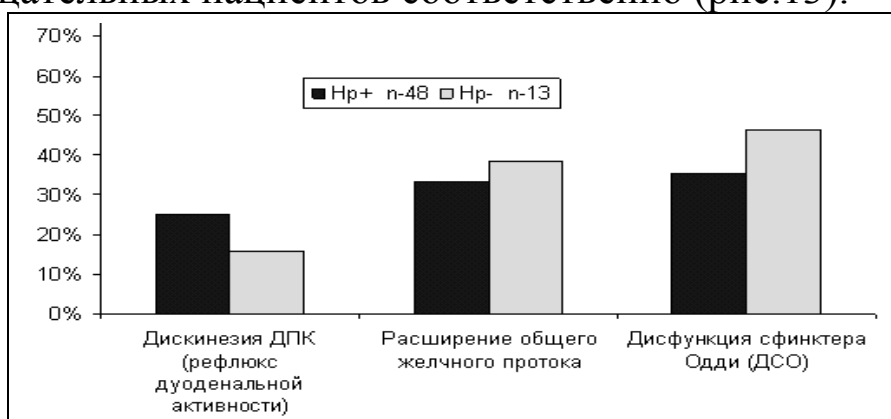


Рис.13. Состояние билиарных протоков и ДПК у больных ЖКБ до оперативного лечения с наличием и отсутствием *H.pylori*

Таким образом, функциональное состояние билиарной системы и ДПК у больных ЖКБ до оперативного лечения не зависели от *H.pylori* – статуса.

Дискинезия ДПК выявлялась у 35,5% и у 56,5% ($p>0,05$), расширение общего желчного протока у 78,6% и 73,9% ($p>0,05$), ДСО у 57,4% и у 74% ($p>0,05$) *H.pylori*- положительных и *H.pylori*-отрицательных больных ЖКБ после ЛХЭ соответственно (рис.14).

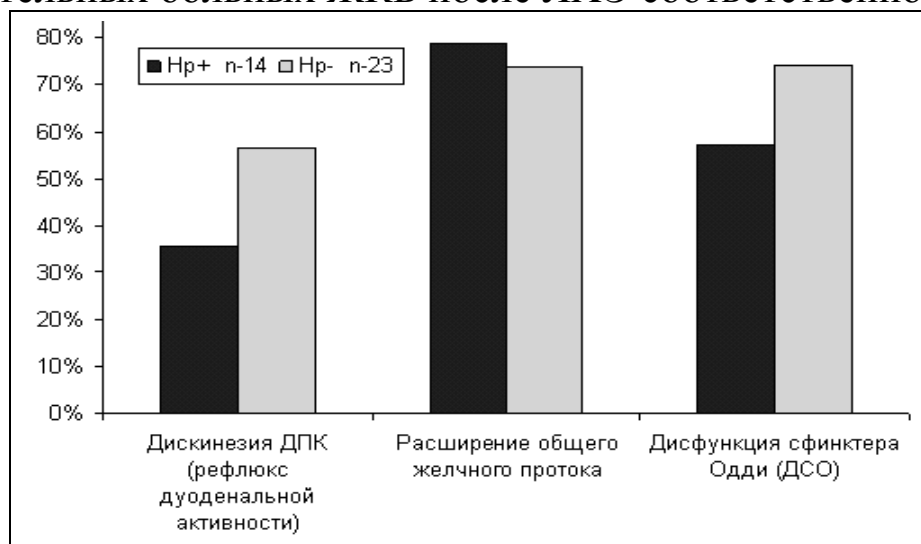


Рис.14. Состояние билиарных протоков и ДПК по результатам гепатобилисцинтиграфии у больных ЖКБ после ЛХЭ с наличием и отсутствием *H.pylori*

Таким образом, частота выявления функциональных нарушений билиарной системы и ДПК у больных ЖКБ после ЛХЭ не зависели от *H.pylori* – статуса.

Однако частота выявления функциональных изменений билиарной системы и ДПК была достоверно выше у больных ЖКБ после ЛХЭ, причем, дискинезия ДПК имела место преимущественно у *H.pylori*- отрицательных больных. Частота выявления расширения общего желчного протока была достоверно выше как у *H.pylori* – положительных, так и у *H.pylori* – отрицательных больных ЖКБ после ЛХЭ. ДСО у *H.pylori* – положительных пациентов достоверно возрастала после ЛХЭ.

В доступной литературе нами не выявлено данных о влиянии *H.pylori* на функцию билиарной системы и ДПК у больных ЖКБ до и после ЛХЭ.

Сравнительная характеристика кислотообразующей функции желудка у больных ЖКБ до и после ЛХЭ

Анализ кислотообразующей функции желудка был проведен у 63 больных ЖКБ.

Частота выявления гиперацидности, нормацидности и гипоацидности в теле желудка составила 54,8% и 46,2% ($p>0,05$), 32,3% и 38,5% ($p>0,05$), 12,9% и 23,1% ($p>0,05$) у *H.pylori* – положительных и *H.pylori* – отрицательных больных ЖКБ до оперативного вмешательства соответственно. Нарушение ощелачивания в антральном отделе желудка и щелочных рефлюксов в тело желудка у *H.pylori* – положительных и у *H.pylori* – отрицательных больных ЖКБ до ЛХЭ встречались в 64,1% и 61,5% ($p>0,05$), в 32,3% и 23% ($p>0,05$) случаев соответственно.

Таким образом, наличие *H.pylori* не оказывало существенного влияния на кислотообразующую функцию желудка и частоту выявления щелочных рефлюксов у больных ЖКБ до оперативного лечения.

Частота выявления гиперацидности, нормацидности и гипоацидности составила 40% и 78% ($p>0,05$), 20% и 11,1% ($p>0,05$), 40% и 11,1% ($p>0,05$) у *H.pylori* – положительных и у *H.pylori* – отрицательных больных ЖКБ после ЛХЭ соответственно. Нарушение ощелачивания в антральном отделе желудка и щелочные рефлюксы в тело желудка встречались у 80% и у 77,8%, у 30% и 11,1% ($p>0,05$) *H.pylori* – положительных и *H.pylori* – отрицательных больных ЖКБ после ЛХЭ соответственно.

Итак, кислотообразующая функция желудка у больных ЖКБ до и после ЛХЭ у *H.pylori*- положительных и *H.pylori* – отрицательных больных не различались.

В доступной литературе нами не выявлено данных о влиянии *H.pylori* на кислотообразующую функцию желудка у больных ЖКБ до и после ЛХЭ.

Влияние эрадикационной терапии на проявление болевого синдрома и диспепсических расстройств у больных ЖКБ

Эрадикационная терапия была проведена у 53 больных ЖКБ. Через 1 месяц после окончания тройной эрадикационной терапии 37 (69,8%) пациентов оказались *H.pylori* - отрицательными, и 16

(30,2%) – *H.pylori* – положительными. Таким образом, частота эрадикации *H.pylori* у больных ЖКБ составила 69,8%.

Согласно литературным данным при использовании тройной терапии частота эрадикации превышает 80% (Григорьев П.Я., с соавт., 2004). Полученные нами результаты отражают тенденцию к снижению эффективности тройной терапии в последние годы, что требует дальнейшего изучения (De Voer W.A., 2004).

Болевой абдоминальный синдром у больных ЖКБ до эрадикационной терапии выявлялся у 96,2%, после лечения - у 37,7% пациентов, из них у 24,3% *H.pylori*- отрицательных и у 68,8% *H.pylori* –положительных больных ($p < 0,05$). Частота выявления болевого абдоминального синдрома у *H.pylori* отрицательных и у *H.pylori* – положительных пациентов после лечения была меньше, чем у пациентов до эрадикационной терапии (табл.2)

Таблица 2

Болевой абдоминальный синдром и диспепсические расстройства у больных ЖКБ на фоне эрадикационной терапии

Признак	Количество больных с наличием признака в группах			
	До	После лечения		
	Нр+	Нр- n-37	Нр+ n-16	Всего
	n %	n %	n %	% n
Номер графы	1	2	3	4
Болевой абдоминальный синдром, всего	51 ^{2,3,4} 96,2%	9 ¹ 24,3%	11 ¹ 68,8%	20 ¹ 37,7%
Боли, связанные с ДСО	14 ^{2,4} 26,4%	2 ¹ 5,4%	3 18,8%	5 ¹ 9,4%
Боли, не связанные с ДСО	39 ^{2,3,4} 73,6%	6 ¹ 16,2%	7 ¹ 43,8%	13 ¹ 24,5%
Диспепсические явления, всего	44 ^{2,3,4} 83%	9 ¹ 24,3%	9 ¹ 56,3%	18 ¹ 34%

Примечание: верхний индекс обозначает номер графы, значение которой достоверно различается с показателем аналогичного параметра графы.

Боли, связанные с ДСО у больных ЖКБ до эрадикации имели место у 26,4%, после эрадикации - у 9,4% ($p < 0,05$). Частота выявления данных болей после эрадикационной терапии была достоверно меньше (5,4%) у *H.pylori*-отрицательных больных. Боли, связанные с ДСО у *H.pylori* – положительных пациентов ЖКБ после эрадикационной терапии выявлялись у 18,8% ($p > 0,05$).

Частота выявления болей, не связанных с ДСО у больных ЖКБ до эрадикационной терапии и после эрадикационной терапии составила 73,6% и 24,5% ($p < 0,05$). Из них у *H. pylori*-отрицательных в 16,2% и у *H.pylori* – положительных в 43,8% случаев ($p < 0,05$).

Таким образом, частота выявления болевого синдрома после проведения эрадикационной терапии значительно уменьшалась независимо от *H.pylori* – статуса больного ЖКБ после лечения.

Диспепсические явления у больных ЖКБ до эрадикационной терапии выявлялись у 83%, после эрадикационной терапии - у 34%, из них у 24,3% *H.pylori* –отрицательных и у 56,3% *H.pylori* – положительных ($p < 0,05$). Частота выявления горечи во рту, изжоги, тошноты, вздутия живота была достоверно меньше у больных ЖКБ после эрадикационной терапии, независимо от *H.pylori* - статуса после лечения. Отрыжка встречалась реже после эрадикационной терапии у *H.pylori* – отрицательных больных.

Итак, проведение эрадикационной терапии значительно уменьшает частоту выявления большинства диспепсических расстройств у больных ЖКБ независимо от *H.pylori* – статуса после проведенного лечения.

По литературным данным успешная эрадикация *H.pylori* приводит к купированию диспепсических явлений у большинства больных без учета билиарной патологии. Полученные нами данные соответствуют литературным данным о том, что успешная эрадикация *H.pylori* приводит к купированию болевого и диспепсического синдромов у большинства больных язвенной болезнью и неязвенной диспепсией (Пахарес – Гарсия Х., 2002). В то же время полученный нами положительный эффект у больных, оставшихся *H.pylori* – положительными, свидетельствует, что в патогенезе болевого и диспепсического синдромов играет роль не только *H.pylori*, но и другие факторы, которые требуют дальнейшего изучения.

Выводы

1. У больных желчнокаменной болезнью имеет место высокая частота выявления *H. pylori*, которая составляет соответственно 78,3% и 50,2% до и после холецистэктомии.
2. Персистенция *H. pylori* и удаление желчного пузыря являются ведущими факторами, определяющими клиническую картину заболевания, характер функциональных нарушений билиарного тракта и спектра макро- и микроскопических изменений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов желчнокаменной болезнью.
3. У больных желчнокаменной болезнью после проведения лапароскопической холецистэктомии существенно снижается частота обнаружения болевого абдоминального синдрома и диспепсических нарушений. Однако характер болевого синдрома до и после операции зависел от *H. pylori* статуса. Так, у *H. pylori* – положительных больных желчнокаменной болезнью с сохраненным желчным пузырем частота выявления болей, связанных и не связанных с дисфункцией сфинктера Одди, а также диспепсических нарушений оказалась существенно выше, чем у *H. pylori* – положительных пациентов с удаленным желчным пузырем. У *H. pylori* – отрицательных больных с наличием желчного пузыря значительно чаще имела место желчная колика, а после лапароскопической холецистэктомии существенно реже развивалась дисфункция сфинктера Одди. Спектр клинических проявлений диспепсического синдрома существенно не различался у *H. pylori* – положительных и *H. pylori* – отрицательных больных желчнокаменной болезнью до и после холецистэктомии.
4. Наличие *H. pylori* и отсутствие желчного пузыря у больных желчнокаменной болезнью ассоциируется с существенным увеличением частоты развития хронического антрального гастрита, поверхностного бульбита, эрозий антрального отдела желудка.
5. У большинства больных ЖКБ выявляются морфологические признаки хронического гастрита и бульбита, частота обнаружения которых снижается после лапароскопической холецистэктомии только у *H. pylori* – отрицательных больных.

- Персистенция *H.pylori* ассоциируется с наличием активности воспалительного процесса, которая сохраняется у больных с наличием и отсутствием желчного пузыря. *H.pylori* – статус и удаление желчного пузыря не оказывают существенного влияния на развитие атрофических и метапластических процессов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны.
6. Частота выявления дискинетических нарушений билиарных протоков и двенадцатиперстной кишки существенно возрастает после холецистэктомии. При этом увеличение диаметра общего желчного протока с одинаковой частотой обнаруживается у *H.pylori* –положительных и *H.pylori*-отрицательных больных, дисфункция сфинктера Одди – преимущественно у *H.pylori*- положительных, а дискинезия двенадцатиперстной кишки – у *H.pylori*- отрицательных пациентов. Персистенция *H.pylori* у больных желчнокаменной болезнью до и после холецистэктомии не оказывает существенного влияния на кислотообразующую функцию желудка.
 7. При использовании тройной терапии, включающей омепразол, кларитромицин, амоксициллин частота эрадикации составила 69,8%. После проведения эрадикационной терапии отмечено купирование болевого синдрома и диспепсических нарушений у большинства как *H.pylori* – отрицательных (24,3% и 24,3%), так и *H.pylori* – положительных (68,8% и 56,3%) больных.

Практические рекомендации

1. В стандарты исследований больных желчнокаменной болезнью с наличием болевого и диспепсического синдрома целесообразно включить эндоскопию верхних отделов пищеварительного тракта с морфологическим исследованием и определением *H.pylori* – статуса.
2. У больных желчнокаменной болезнью необходимо исследовать функциональное состояние билиарной системы и двенадцатиперстной кишки в связи со значительными их различиями до и после холецистэктомии и в зависимости от *H.pylori* – статуса.
3. В связи с тем, что отсутствие желчного пузыря и *H.pylori* – статус не оказывают существенного влияния на

кислотообразующую функцию желудка, проведение интрагастральной и интрапищеводной рН-метрии у данных пациентов целесообразно только при наличии особых показаний (сопутствующие гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь и др.).

4. При выявлении *H. pylori* у больных желчнокаменной болезнью с наличием и отсутствием желчного пузыря обязательным является проведение антихеликобактерной терапии, которая существенно уменьшает частоту выявления болевого синдрома и диспепсических нарушений, при этом следует учитывать, что классическая эрадикационная терапия, включающая омепразол, амоксициллин, кларитромицин является у данных больных недостаточно эффективной.

Список публикаций по материалам диссертации

1. Яковенко Э.П., Лопатина Е.Ю., Иванов А.Н. Влияние *Helicobacter Pylori* инфекции на состояние пищевода у больных желчнокаменной болезнью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – Т. 16, № 5. – 2006. – С. 103.
2. Агафонова Н.А., Лопатина Е.Ю., Яковенко Э.П., Иванов А.Н. Влияние *Helicobacter Pylori* инфекции на частоту диспепсических расстройств у больных желчнокаменной болезнью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – Т. 16, № 5. – 2006. – С. 92.
3. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Прянишникова А.С., Иванов А.Н., Лопатина Е.Ю. Рвота и тошнота: патогенез, этиология, диагностика, лечение // Фарматека. – 2006. - №1 (97) . – С. 58-61.
4. E. Yakovenko, E. Lopatina, A. Ivanov, N. Agafonova, A. Yakovenko, A. Prianishnikova The state of gastro-esophageal mucous and *Helicobacter pylori* infection in patients with cholelithiasis // *Helicobacter*. – 2006. - Vol. 11. - P. 415.