

**АБГАДЖАВА**

**Эсма Залатинцковна**

**Сладж желчного пузыря. Рефлюкс-гастрит. ( Аспекты патогенеза  
и современные методы терапии)**

14.01.28 – гастроэнтерология

**Автореферат**

диссертации на соискание

учёной степени кандидата медицинских наук

Москва – 2017 г.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

академик АВН, доктор медицинских наук, профессор **Тельных Юрий Викторович**

**Официальные оппоненты:**

**Гордиенко Александр Волеславович** – доктор медицинских наук, профессор ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, кафедра и клиника госпитальной терапии, начальник кафедры

**Белоусова Елена Александровна** – доктор медицинский наук, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра гастроэнтерологии, заведующая кафедрой, отделение гастроэнтерологии и гепатологии, руководитель отделения

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.10 при ФГБОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Министерство здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119992, г. Москва ул. Трубецкая, д.8стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России по адресу: 119034, Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте [www.mma.ru](http://www.mma.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_. 2016 г.

**Учёный секретарь диссертационного совета**

**Чебышева Светлана Николаевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы**

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) в настоящее время отнесена к социально значимым заболеваниям, что обусловлено неуклонным ростом заболеваемости, так как в мировом масштабе встречается у 18-21% населения. При этом, длительное время ЖКБ считалась проблемой исключительно хирургической, в связи с тем, что её диагностика осуществляется на стадии сформированных камней. Поэтому основным и безальтернативным методом являлось оперативное лечение, то есть холецистэктомия. Однако, она не ликвидирует патофизиологические процессы в отношении литогенности желчи, так как после неё камни образуются и в желчных протоках. Кроме того, у 10-40% оперированных больных развивается так называемый постхолецистэктомический синдром. Поэтому вполне обоснованным является разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики, направленных на выявление ранних, ещё бескаменных стадий ЖКБ, в виде билиарного сладжа (БС) желчного пузыря (ЖП) и его терапии.

Хронический гастрит (ХГ) занимает одно из центральных мест среди болезней желудка. Большинство авторов считают, что ХГ страдает около 1/3 взрослого населения Земного шара, хотя к врачам обращается всего лишь 10-15%. Билиарный рефлюкс-гастрит (Р-Г), как одна из форм ХГ, способствует развитию атрофических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ), что в дальнейшем может привести в 8-12% случаев к такому серьёзному по прогнозу заболеванию как рак желудка. Вышеперечисленные положения и определяют актуальность изучаемой проблемы.

### **Цель работы**

Изучить различные эхографические формы БС, патогенетические механизмы его влияния на развитие билиарного Р-Г, на основании чего разработать комплексную терапию этих заболеваний и профилактику развития ЖКБ.

## **Задачи исследования**

1. Провести анализ частоты развития разных форм БС в зависимости от клинико-эхографической характеристики.

2. Изучить патогенетические механизмы влияния БС на формирование дуодено-гастрального рефлюкса (ДГР) и билиарного Р-Г.

3. Разработать современные схемы терапии БС, в зависимости от его эхографической формы.

4. Изучить особенности клинического течения, морфологических изменений СОЖ, состояние желудочной секреции у больных с билиарным Р-Г, на основании чего обосновать современные методы его терапии.

5. Изучить исходы БС в течение трехлетнего динамического наблюдения за больными, на основании чего предложить эффективные меры по его профилактике

## **Научная новизна**

1. Изучена частота развития эхографических форм БС, а также особенности клинического течения этих форм.

2. Определены патогенетические механизмы развития билиарного Р-Г и характер изменений СОЖ, в зависимости от наличия или отсутствия инфекции *Helicobacter pylori* (НР).

3. Изучение [суточной интрагастральной рН-метрии](#) показало, что при билиарном Р-Г у всех больных отмечается снижение кислотности желудочного содержимого, а степень её выраженности зависит от частоты дуодено-гастрального рефлюкса и обсемененности НР.

4. Впервые в результате трехлетнего динамического врачебного наблюдения за больными с БС изучены его исходы, в зависимости от характера проводимой профилактической терапии.

## **Научно-практическая значимость работы**

Разработаны и внедрены в практику современные принципы лечения БС и билиарного Р-Г в зависимости от клинико-эхографической формы сладжа

желчного пузыря, характера морфологических изменений СОЖ, степени нарушения кислотности желудочного содержимого и наличия НР.

Впервые предложены эффективные схемы лечения по профилактике развития рецидивов после БС и образования камней в желчном пузыре.

Проведенное трехлетнее динамическое врачебное наблюдение за больными со сладжем желчного пузыря позволило сделать практический вывод о том, что как рецидив БС, так и образование камней в желчном пузыре без проведения профилактического патогенетического лечения не может быть предсказан и эффективно предотвращен.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Больные БС имеют разные эхографические формы: эхонеоднородная желчь со сгустками (ЭЖС); взвесь гиперэхогенных частиц (ВГЧ); холестероз и холестериновые полипы желчного пузыря (ЖП); замазкообразная желчь и микрохолестиаз. Кроме эхографического различия эти формы БС различаются как по частоте развития и клиническим проявлениям, так и по степени выраженности вызываемых ими осложнений.

2. Эффективность литогенной и симптоматической терапии больных с БС зависит от этиологии, клинико-эхографической формы болезни, индивидуальных особенностей организма, длительности курса лечения, периода наблюдения, а также характера сопутствующей патологии со стороны внутренних органов.

3. Основным этиопатогенетическим механизмом у больных БС в формировании билиарного Р-Г являются: ДГР и патоморфологические изменения СОЖ под воздействием рефлюксата (желчных кислот). Комплексная терапия пациентов с билиарным Р-Г должна осуществляться с учётом активности воспалительного процесса, степени выраженности атрофических изменений СОЖ и нарушения кислотообразующей функции желудка, а также обсемененности НР.

4. Рецидив как БС, так и образование камней в ЖП без патогенетического лечения не может быть, как предсказан, так и предотвращен. В результате трехлетнего диспансерного врачебного наблюдения за больными БС и проведения 30-ти дневных курсов патогенетической терапии с периодичностью в 6 месяцев

можно добиться хороших результатов по профилактике рецидивов заболевания и образования камней в ЖП.

### **Личный вклад автора**

Автор принимала непосредственное участие в реализации работы на всех её этапах. Проводила планирование исследования, поиск и анализ литературы по теме диссертации, физикальное обследование пациентов с БС и билиарным Р-Г, освоила и самостоятельно проводила 24-часовую интрагастральную рН-метрию, а также фракционное хроматическое дуоденальное зондирование (ФХДЗ) с определением внутриполостного давления в желудке и ДПК. Принимала участие в ультразвуковом исследовании желчного пузыря, в проведении ЭГДС и забора биопсийного материала из слизистой оболочки желудка для морфологических исследований. Самостоятельно осуществила статистическую обработку и анализ полученных результатов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.28 – гастроэнтерология; формуле специальности: гастроэнтерология – область медицинской науки, изучающая этиологию, патогенез, семиотику, диагностику, лечение, прогноз и профилактику заболеваний органов желудочно-кишечного тракта; области исследований согласно пунктам 2, 3, 5.

### **Апробация работы**

Апробация диссертационной работы была проведена на научно-методической конференции кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Ф Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 7 сентября 2016 года.

Материалы диссертационной работы были доложены на XV и XVI Российских конференциях «Гепатология сегодня» (Москва, март 2010, 2011 года), на XIX и XX Российских Гастроэнтерологических Неделях (Москва, сентябрь-октябрь 2013 и 2014 года).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 6 работ, из них 2 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты работы внедрены в лечебную практику терапевтических и гастроэнтерологических отделений клинической больницы № 2 Первого МГМУ им И.М. Сеченова, используются в научно – педагогическом процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а так же на кафедре и в клинике госпитальной терапии Военно – медицинской академии им. С.М. Кирова

## **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 214 источников литературы (128 отечественных и 86 иностранных авторов). Диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 30 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В основу работы положены результаты обследования и лечения 68 больных с БС. Первая группа (основная) из 52 человек обследовались стационарно на базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко УКБ №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а вторая группа (контрольная) из 16 пациентов амбулаторно. Разделение больных на 2 группы обусловлено характером терапии: основная группа пациентов получала патогенетическое лечение урсодезоксихолевой кислотой (УДХК), а контрольная группа – только симптоматическое лечение.

**Критерии включения в исследование:** БС и билиарный Р-Г, доказанные с помощью клинической картины, данных УЗИ, ЭГДС, специальными исследованиями (24-часовой интрагастральной рН-метрией, ФХДЗ, морфологическое изучение СОЖ).

**Критерии исключения из исследования:** отказ пациентов от участия в исследовании, беременность или лактация, злокачественные новообразования,

психические заболевания, а также сопутствующая тяжелая соматическая патология и наличие противопоказаний для проведения ЭГДС, 24-часовой интрагастральной рН-метрии и ФХДЗ.

**Клиническое обследование** включало сбор жалоб, их детализацию, анамнез заболевания, выявление факторов риска, анамнез жизни, наследственность, а также осмотр и объективные данные по всем системам организма больных.

**Лабораторное обследование**, кроме рутинных методов предполагало проведение биохимического исследования крови с определением глюкозы, активности АЛТ, АСТ, ЩФ, амилазы, содержание общего белка, билирубина, креатинина, мочевины, определение липидного спектра крови, маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, anti-HCV), антитела к париетальным клеткам у больных с атрофией СОЖ.

**Инструментальное обследование** включало проведение УЗИ брюшной полости, а также эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с определением кло-теста на наличие *Helicobacter pylori* (HP) до и после лечения. ЭГДС осуществлялась с помощью гибкого эндоскопа «Fujinon FG-12» (Япония) натошак по стандартной методике с анестезией 10% раствором лидокаина. У 22 больных с БС и билиарным Р-Г была проведена 24-часовая интрагастральная рН-метрия, выполненная лично автором диссертации на аппарате «Гастроскан-ИАМ» (ЗАО НПП «Исток-система», г. Фрязино). У 16 пациентов контрольной группы было проведено фракционное хроматическое дуоденальное зондирование (ФХДЗ) с изучением внутриполостного давления в желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК). Морфологические исследования СОЖ были выполнены у 55 пациентов с билиарным Р-Г. Для гистологического исследования во время ЭГДС производился забор биоптатов из дна, тела и антрального отделов желудка. Парафиновые срезы готовили традиционным методом, окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону для выявления фиброзных изменений СОЖ.

**Статистическая обработка** полученных результатов проводилась лично автором диссертации. Данные подвергались статистической обработке по



общепринятому плану. В частности, статистическая оценка значимости различия среди величин проводилась по t-критерию Стьюдента для связанных и несвязанных друг с другом данных. Относительные показатели сопоставлялись по методу арксинусного преобразователя Фишера. Различия среди значения признаков считались статистически достоверными с вероятностью ошибки менее 0,05 ( $P < 0,05$ ), при  $t=2$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Клинико-эхографическая характеристика БС**

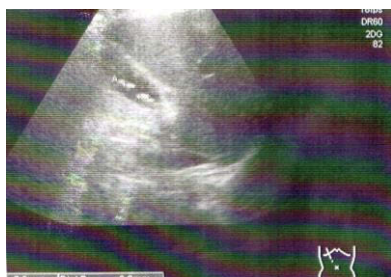
Наиболее часто у больных с БС диагностировался болевой синдром (75% - у 51 чел.). Боли локализовались чаще в правом подреберье, эпигастрии и реже в левом верхнем квадрате живота, преимущественно носили острый характер, иногда с иррадиацией в спину, как правило, они не зависели от положения тела и не утихали после стула. Болевой синдром чаще развивался после приема обильной пищи. Реже боли носили ноющий характер, иногда беспокоили и ночью. У 17 пациентов (25%) боли отсутствовали. У таких больных, как правило, диагностировался БС в форме ВГЧ или ЭЖС. Диспептический синдром выявлен у 54 больных (79,4%), который проявлялся тошнотой, реже рвотой, иногда изжогой, а также неустойчивым стулом. Астено-вегетативный синдром наблюдался у 57 пациентов (83,8%) и проявлялся в основном раздражительностью, нарушением сна и реже общей слабостью.

Эхографические формы БС у исследуемых больных представлены в таблице 1. Наиболее часто выявлялось ВГЧ (41,2%). Эта взвесь при ультразвуковом исследовании представляла собой гиперэхогенные образования, не дающие акустической тени, смещаемые при изменении положения тела (Рис. 1). ЭЖС диагностировалась у 18 пациентов (26,5%), в виде эхонеоднородной взвеси в ЖП со сгустками или осадком, смещаемые и, как правило, без акустической тени (Рис. 2). Холестероз ЖП наблюдался у 10 больных (14,2%), в виде холестером или холестериновых полипов (Рис. 3).

**Рис.1 – Билиарный сладж ЖП. Свободно плавающие включения в просвете ЖП в виде взвеси.**



**Рис.2 – Билиарный сладж ЖП. Эхонеоднородная взвесь в ЖП, в виде сгустков и хлопьев.**



**Рис.3 – Большая холестерома в просвете ЖП.**



**Таблица 1 – Частота эхографических форм БС у исследуемых больных**

Эхографические формы БС	Количество больных	Процент
ВГЧ	28	41,2
ЭЖС	18	26,5
Холестероз ЖП	10	14,7
Замаскообразная желчь	7	10,3
Микрохолетиаз	5	7,3
<b>Всего:</b>	<b>68</b>	<b>100</b>



фаза исследования – получение порции желчи А, которая продолжалась  $22,0 \pm 2,0$  мин, а за этот период выделилось  $55,0 \pm 5,0$  мл дуоденального содержимого, что свидетельствовало о наличии у них дуоденостаза. Во второй фазе, отражающей короткий период закрытого сфинктера Одди (СФО), у этих же больных (75%) он составил  $7,5 \pm 1,5$  мин, то есть отмечалось её удлинение, что свидетельствовало о гипертонусе СФО. Четвёртая фаза зондирования – это опорожнение ЖП, у 11 пациентов (70%) оно составило  $8,0 \pm 1,0$  мл за 5 мин, а всего выделилось  $52,0 \pm 5,0$  мл желчи, что указывало на гипокинез ЖП.

Поэтапная манометрия показала, что у большинства больных (75%) давление в желудке было снижено до  $40,0 \pm 3,0$  мм.вод.ст., а в ДПК повышено до  $145,0 \pm 5,0$  мм.вод.ст., что свидетельствовало о гипотонусе желудка и дуоденостазе соответственно. Таким образом, полученные данные результатов ФХДЗ и моторно-эвакуационной функции желудка и ДПК показали, что удлинение времени латентного периода пузырного рефлекса приводит к дуоденостазу и, в конечном счете, к гипертонусу СФО. Аналогичный механизм прослеживается и при уменьшении скорости выделения и объёма пузырной желчи, приводящий к спазму СФО и холестазу.

### **Клинико-морфологическая характеристика билиарного Р-Г у больных БС**

Билиарный Р-Г был диагностирован у 55 больных с БС, что составило 80%. Эти пациенты были разделены на 2 группы: первая группа из 33 человек (60%) с билиарным Р-Г без обсеменения инфекцией НР, вторая группа из 22 человек (40%) с аналогичным диагнозом и НР(+).

Клинически, так же как и у больных с БС, присутствовали 3 основных синдрома: болевой (у 42 чел. – 76,3%), диспептический и астено-вегетативный (у 50 чел. – 80%). Только у пациентов с гипо- и анацидным состоянием кислотности в желудке боли носили ноющий и тупой характер, локализовались в эпигастрии, как правило, развивались преимущественно после приема пищи с чувством тяжести в этой зоне. Несколько более выражены у таких пациентов были и проявления диспептического синдрома, в виде частой отрыжки воздухом и

пищей, слюнотечением и расстройством стула, в частности, диареей. У таких больных при осмотре выявлялась диффузная обложенность языка беловато-желтым налетом, реже наблюдался «лакированный» язык, а также заеды в углах рта. 22 пациентам с БС и ХГ была проведена суточная интрагастральная рН-метрия. При этом, они были разделены на 2 группы: 1-ая группа из 12 чел. с ДГР и билиарным Р-Г, а вторая группа из 10 чел. с ХГ без ДГР. Результаты этих исследований (Табл. 2) показали, что у больных 2-ой группы наблюдалась лишь тенденция к снижению среднесуточного рН по сравнению с нормой во всех отделах желудка, но в меньшей степени в кардии. В то же время у пациентов первой группы показатели рН-метрии снизились ещё больше, в частности, на 12% в кардии, на 22,3% в теле и на 25% в антральном отделе желудка по сравнению с данными 2-ой группы. При этом, показатели различия были статистически достоверными ( $P < 0,05$ ). Следует отметить, что у 2-х пациентов 1-ой группы (16,6%) внутрижелудочная рН ни в исходном, ни после пищевой стимуляции не опускалась ниже 6,0 ед., что свидетельствовало об анацидном состоянии.

**Таблица 2 – Показатели суточной интрагастральной рН-мери в сравнительных группах больных ( $M \pm m$ )**

Отделы желудка	Средние показатели рН-метрии		
	Норма	1ая группа (n=12)	2я группа (n=10)
Кардиальный отдел	1,8	2,5±0,3*	2,2±0,2
Тело	1,8	3,2±0,4*	2,2±0,2
Антральный отдел	>5,0	5,6±0,5*	4,2±0,3

\* - Статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ )

Таким образом, результаты суточной интрагастральной рН-метрии показали, что у больных с билиарным Р-Г выявляется угнетение кислотообразующей

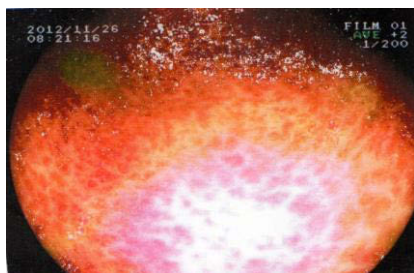
функции желудка, вплоть до анацидного состояния, в результате воздействия на СОЖ рефлюксата (желчных кислот) с развитием в ней атрофических изменений.

Эндоскопическими проявлениями ХГ были отек СОЖ разной степени выраженности с инфильтрацией и пятнистой гиперемией, а также наличие эрозий. Чаще всего эрозии были острыми, преимущественно располагались в антральном отделе желудка и луковице ДПК. Как правило, они имели округлую или овальную форму, размер их был от 0,2 до 0,4 мм в диаметре, иногда с венчиком гиперемии (Рис.6). Достаточно часто выявлялись и эндоскопические признаки атрофии СОЖ, которая была бледная с сероватым оттенком, истончена с просвечивающими сосудами подслизистого слоя (Рис.7). У большинства пациентов (33,3%) с билиарным Р-Г и инфекцией НР диагностировались полипы желудка. Они были как аденоматозными, так и гиперпластическими, одиночными или множественными (Рис. 8 А и Б).

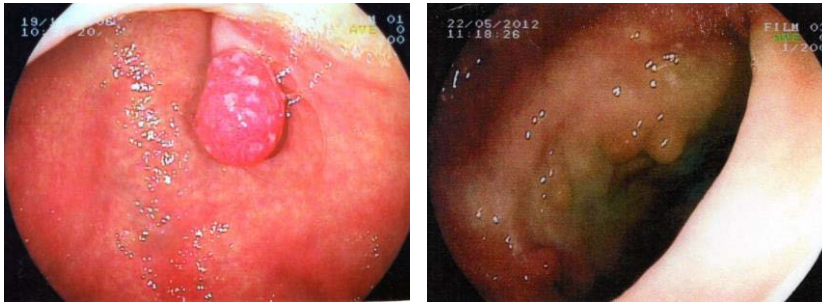
**Рис.6 – Билиарный рефлюкс-гастрит. Острые эрозии антрального отдела СОЖ и геморрагии.**



**Рис.7 – Билиарный рефлюкс-гастрит. Атрофия антрального отдела СОЖ.**

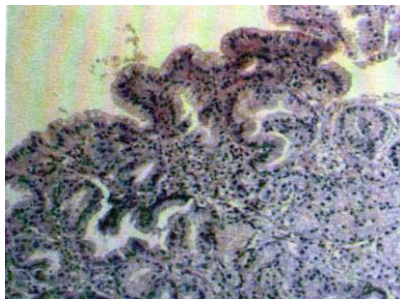


**Рис.8 – Билиарный рефлюкс-гастрит: А – Аденоматозный полип желудка; Б – Множественные полипы желудка.**



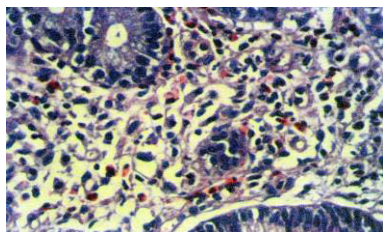
Характерными морфологическими изменениями при билиарном Р-Г было развитие фовеолярной гиперплазии поверхностного эпителия СОЖ (Рис.9), определяемой как экспансия слизистых клеток. Кроме того, отмечался отек и пролиферация гладкомышечных клеток в собственной пластинке на фоне умеренного воспаления с преимущественным содержанием в клеточном инфильтрате лимфоцитов, реже плазматических клеток и эозинофилов.

**Рис.9 – Билиарный рефлюкс-гастрит. Фовеолярная гиперплазия поверхностного эпителия СОЖ. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. x140.**

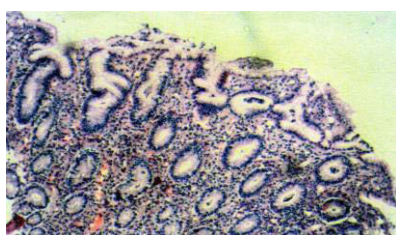


Гистологические изменения СОЖ при билиарном Р-Г с инфекцией НР были более выраженными. В частности, развивалась не только фовеолярная гиперплазия поверхностного эпителия, но и ямочного эпителия, дисрегенеративные разрастания СОЖ сопровождалась воспалительной реакцией с диффузной лейкоцитарной инфильтрацией собственной пластинки и признаками дисплазии (Рис.10). Чаще обнаруживались хронические эрозии СОЖ (Рис.11). По мнению А.С. Аруина (1998) такие изменения СОЖ следует трактовать, как признаки смешанного варианта билиарного Р-Г, который развился путем трансформации хеликобактерного гастрита в рефлюкс-гастрит под влиянием дуодено-гастрального рефлюкса, с чем мы полностью согласны.

**Рис.10 – Билиарный рефлюкс-гастрит. Диффузная лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки СОЖ с развитием дисплазии. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. x240.**



**Рис.11 – Билиарный рефлюкс-гастрит, НР(+). Хронические эрозии СОЖ с признаками воспалительной инфильтрации. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. x140.**



## **ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СО СЛАДЖЕМ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ, БИЛИАРНЫМ Р-Г И ИСХОДЫ БС**

Все больные получали диетическое питание: стол 1А, потом 1 по Певзнеру, предусматривающий частое и дробное питание с физическим и химическим щажением СОЖ, назначались пациентам с билиарным Р-Г, протекавшим с острыми и хроническими эрозиями, а также нормальной или повышенной кислотностью желудочного содержимого; стол 2 – больным с атрофическими изменениями СОЖ, гипо- и анацидным состоянием желудочной секреции, что допускало физическое щажение слизистой оболочки с одновременным химическим раздражением, а также стол 5 при БС и хроническом панкреатите.

Симптоматическая терапия включала препараты разнонаправленного действия, в зависимости от выраженности клинических проявлений, активности патологического процесса и наличия сопутствующих заболеваний. В частности, учитывая, что у подавляющего большинства больных имелся ДГР, им назначали прокинетики – мотилиум по 10 мг х 2-3 раза в день за 0,5 часа до еды, а при наличии ГЭРБ – дополнительно гевискон по 10 мг х 4 раза в день. При болевом



синдроме применяли мебеверин (дюспаталин) по 200 мг х 2 раза в день в течение 2-х недель, а пациенты с сопутствующим хроническим панкреатитом и атрофическим билиарным Р-Г – полиферментные препараты – мезим-форте по 1 таблетке 2-3 раза в день или креон по 10000 МЕ после еды. При эрозивных поражениях СОЖ пациентам назначались ингибиторы протонной помпы (ИПП): нексиум по 20 мг х 2 раза в день или омепразол в такой же дозировке на 3-4 недели.

22 пациентам с билиарным Р-Г и обсемененностью НР была проведена эрадикационная терапия. Они были рандомизированы на 2 группы по 11 человек в зависимости от лекарственных препаратов, входивших в схему лечения. В частности, 1-ая группа получала: париет по 20 мг х 2 раза в день; амоксициллин по 1,0 2 раза в день и кларитромицин по 0,5 2 раза в день в течение 10 суток. Больным 2-ой группы вместо париета был назначен Де-нол по 120 мг х 4 раза в день, а также дополнительно «Probiotic Complex» по 1 пакету в день, содержащий как набор важнейших бактерий для поддержания нормальной микрофлоры кишечника, так и растворимую диетическую клетчатку – Fibersol 2<sup>TM</sup>. Результаты лечения (Табл.3) показали, что как болевой, так и диспептический синдромы у пациентов 2ой группы купировались в среднем на 3,5 дня быстрее, чем у больных 1-ой группы, а главное на 18,2% эрадикационная терапия была успешнее во 2-ой группе (соответственно: 83,3% против 66,6%). Более высокий процент эрадикации НР во 2ой группе пациентов, на наш взгляд, обусловлен особенностями действия Де-нола, обладающего как выраженной бактерицидной активностью в отношении НР, блокируя её адгезию к эпителиальным клеткам желудка, так и синергическому действию с другими антибиотиками. Данное положение находит свое подтверждение и в том, что рецидив обсемененности НР через 1,5 года после проведенной эрадикации о 2-ой группе больных был ниже на 18,2%.

Следует отметить, что кроме купирования диспептического синдрома на 3,5 дня раньше во 2-ой группе больных, у 2-х человек (18,2%) 1-ой группы вздутие живота и диарея беспокоили в течение всего цикла эрадикационной терапии, что нами было расценено как побочная реакция на применение антибиотиков.

**Таблица 3 – Сроки купирования болевого и диспептического синдромов и успешность эрадикационной терапии у сравниваемых групп больных (M±m)**

Группы больных	Эрадикация НР (Абс./%)	Рецидив НР через 1,5 года (Абс./%)	Сроки купирования синдромов (сутки)	
			Болевой	Диспептический
Первая группа (n=11)	8/72,7	3/27,3	8,5±1,0	9,5±1,0
Вторая группа (n=11)	10/90,9*	1/9,1*	6,5±0,5*	6,0±0,5*

\* - Показатели статистически достоверны между сравниваемыми группами (p<0,05)

Таким образом, проведенные исследования показали, что включение в схему эрадикации хеликобактерного билиарного Р-Г дополнительно «Probiotic Complex» позволяет не только ускорить купирование диспептического синдрома, но и предотвратить развитие побочных явлений от применения антибиотиков. Применение Де-нола вместо ИПП позволяет на 18,2% увеличить как успешность эрадикации НР, так и снизить её рецидивирование, что свидетельствует о его эффективности.

С целью изучения длительности патогенетической терапии, а также суточной дозировки УДХК 52 больным (основная группа) с установленным диагнозом БС было проведено лечение урсосаном по 500 мг (2 капсулы) 1 раз вечером в течение 3х месяцев. Контрольное УЗИ ЖП после проведенного лечения (Табл.4) показало, что у больных с БС в виде ВГЧ желчь стала однородной в 100% случаев, с ЭЖС 72,2%, при холестерозе ЖП – в 30% случаев, а пациентов с особыми формами (в форме замазкообразной желчи, микрохолетиаза) БС сохранялся, в связи с чем терапия урсосаном была продолжена еще на 3 месяца. У больных с ЭЖС – БС исчез, при холестерозе ЖП эффективность составила 40%, при замазкообразной

желчи – 28,6%, а при микрохолестиазе – 20%, поэтому этим пациентам было решено увеличить суточную дозу урсосана до 750 мг (3 капсулы) и продолжить лечение еще на 3 месяца. Однако, ликвидировать БС через 9 месяцев удалось только у больных с холестерозом ЖП, у 3х человек с замазкообразной желчью (42,8%) и у 3х пациентов с микрохолестиазом, а полностью исчез БС у этих больных только через 12 месяцев терапии урсосаном с суточной дозой 1000 мг.

**Таблица 4 – Результаты терапии больных с БС урсосаном в зависимости от эхографической формы БС**

Эхографическая форма БС	Длительность лечения (месяцы)			
	3	6	9	12
	Успешность терапии (абс./%)			
ВГЧ (n=12)	12/100	-	-	-
ЭЖС (n=18)	13/72,2	5/27,8	-	-
Холестероз ЖП (n=10)	3/30	4/40	3/30	-
Замазкообразная желчь (n=7)	-	2/28,6	3/42,8	2/28,6
Микрохолестиаз (n=5)	-	1/20	3/60	1/20

Таким образом, можно сделать заключение о том, что длительность терапии и доза УДХК зависят от клинико-эхографической формы БС.

Пациенты с холестеромами и холестерановыми полипами дополнительно получали пищевую БАД – “Lecitin” по 2 капсулы 2 раза в день после еды в течение 2-х месяцев. В составе этой добавки имеется эффективный и безопасный растительный лецитин (из генетически немодифицированной сои) в количестве 520 мг в 1 капсуле. Лецитин, с одной стороны, способствовал уменьшению содержания в крови общего холестерина и отложения его в стенке ЖП, а с другой стороны, он усиливал литолитическую эффективность урсосана.

Учитывая то обстоятельство, что БС в настоящее время рассматривается как первая (начальная) стадия ЖКБ и может в нее трансформироваться, нами было проведено динамическое врачебное наблюдение за всеми 68 больными в течение 3-х лет, в зависимости от характера проводимой им терапии. Основная группа была разделена на 2 подгруппы: 1ая подгруппа из 40 человек, после лечения урсосаном и ликвидации БС, в дальнейшем с профилактической целью дважды в год, курсами по 30 дней принимали урсосан по 500 мг в сутки; 2- ая подгруппа не получала в дальнейшем патогенетической терапии. Контрольная группа получала только симптоматическое лечение.

Результаты этого наблюдения (Табл.5) показали, что у больных 1- ой подгруппы рецидивов БС не было. Во 2- ой подгруппе 1 рецидив БС развился через 2 года наблюдения, 2 рецидива через 3 года, что в общей сложности составило 24,9%, а также у 1 пациента на третьем году развилась ЖКБ (8,3%).

**Таблица 5 – Сравнительные исходы БС за трехлетний период динамического наблюдения за больными в зависимости от характера проводимой патогенетической терапии**

Группы больных	Количество рецидивов БС (абс./%)			Всего	Количество больных с ЖКБ (абс./%)			Всего
	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года		Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года	
Первая подгруппа (n=40)	-	-	-	-	-	-	-	-
Вторая подгруппа (n=12)	-	1/8,3	2/16,6	3/24,9	-	-	1/8,3	1/8,3
Контрольная группа 16	-	-	-	-	2/12,5	2/12,5	3/18,9	7/43,9

В контрольной группе больных ЖКБ развилась у 2-х пациентов 12,5% через 1 год, еще у 2-х человек (12,5%) через 2 года и у 3-х человек (18,9) через 3 года врачебного наблюдения, что в общем составило – 43,9%, и только у 2-х больных (12,5%) БС исчез самостоятельно.

Таким образом, результаты трехлетнего врачебного наблюдения за больными с БС ЖП показали, что у пациентов, получавших только первичную терапию урсосаном до ликвидации БС, рецидивирование заболевания составило 24,9%, а развитие ЖКБ – 8,3%, тогда как у больных, которые вообще не получали патогенетического лечения – трансформация БС в ЖКБ выявлена у 43,9%. В то же время у пациентов, получавших с профилактической целью лечение урсосаном циклами по 30 дней через каждые 6 месяцев по 500 мг в сутки, ни в одном случае рецидивирование БС не отмечалось, в связи с чем такая схема профилактического патогенетического лечения может рассматриваться как альтернатива.

## **ВЫВОДЫ**

1. Наиболее частой эхографической формой БС является ВГЧ (41,2%) и эхонеоднородная взвесь со сгустками (26,5%). Выраженность и частота основных клинических синдромов: болевого, диспептического и астено-вегетативного зависят от эхографической формы БС.

2. Проведенное ФХДЗ с поэтапной манометрией моторно-эвакуационной функции желудка и ДПК показало, что удлинение времени латентного периода пузырного рефлекса у большинства больных (75%) приводит к дуоденостазу и гипертонусу СФО, а уменьшение скорости вытекания пузырной желчи и ее объема у пациентов (70%) к спазму СФО и холестазу. Снижение давления в желудке (в среднем до  $40,0 \pm 3,0$  мм.вод.ст.) и повышение давления в ДПК (в среднем  $140,0 \pm 5,0$  мм.вод.ст.) способствуют развитию гипокинеза желчевыводящих путей и ЖП.

3. Билиарный рефлюкс-гастрит развивается в 80% случаев у больных БС, вследствие дуодено-гастрального рефлюкса, приводящего к забросу в желудок желчи и патологическому воздействию содержимого рефлюксата на СОЖ, вызывая в ней воспалительные и дистрофические изменения.

4. Наиболее характерными морфологическими изменениями СОЖ при билиарном Р-Г является фовеолярная гиперплазия поверхностного эпителия, определяемая как экспансия слизистых клеток на фоне умеренного воспаления с преимущественным содержанием в клеточном инфильтрате лимфоцитов.

5. При билиарном Р-Г у больных с инфекцией НР (40%) характерны более выраженные изменения СОЖ, в виде развития фовеолярной гиперплазии не только поверхностного, но и ямочного эпителия, образование хронических эрозий антрального и фундального отделов желудка, дно которых составляет фибриноидный некроз с преимущественным содержанием в воспалительном клеточном инфильтрате нейтрофилов.

6. Изучение суточной интрагастральной рН-метрии показало, что у больных БС и хроническим гастритом без ДГР отмечается тенденция к снижению кислотности желудочного содержимого в среднем до  $3,0 \pm 0,2$ , учитывая антральный, кардиальный отделы и тело желудка, тогда как у пациентов с билиарным Р-Г рН повышался на 8% и составил  $3,7 \pm 0,3$ .

7. Терапия больных с БС и билиарным Р-Г должна быть комплексной с включением в схему лечения желчных кислот, холеретиков, холекинетиков, ИПП, антибиотиков, пробиотиков, прокинетиков, полиферментных препаратов, спазмолитиков и антацидов на фоне диетического питания (столы 1, 2, 5 по Певзнеру), в зависимости от эхографической формы БС, выраженности изменений СОЖ, инфицированности НР, степени нарушения кислотности желудочного содержимого и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, а также характера сопутствующих заболеваний и осложнений.

8. Исходы БС различны, в зависимости от применения УДХК в лечебных и профилактических целях или ее отсутствия в схеме терапии. В частности, только при первичном лечении больных БС рецидив заболевания составляет 25%, а развитие ЖКБ – 8,3% через 1,5-2,5 года. При последующем профилактическом лечении урсосаном в суточной дозе 500 мг в течение 30 дней дважды в год, рецидивы БС отсутствовали. При естественном течении БС без патогенетического

лечения за период трехлетнего врачебного наблюдения только в 12,5% случаев он исчез, а у 44,3% сохранялся и у 43,2% трансформировался в ЖКБ.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Патогенетическое лечение БС желчными кислотами необходимо назначать всем больным, а доза УДХК (от 5 до 15 мг на кг массы тела) и продолжительность цикла терапии должна определяться эхографической формой сладжа ЖП.

2. Динамическое наблюдение за больными БС рекомендуется проводить в течение не менее трех лет с профилактическими приемами УДХК в дозе 500 мг в сутки в течение 30 дней, дважды в год, что позволяет в 100% случаев предотвратить рецидив заболевания и развитие ЖКБ.

3. Все больные с особыми формами БС: «микрохолестиаз» и «замазкообразная желчь» должны быть проконсультированы хирургом до назначения консервативной терапии, из-за высокого риска развития острой хирургической патологии: острого калькулезного холецистита и острого панкреатита.

4. Диета и медикаментозная терапия билиарного Р-Г с атрофией СОЖ должна назначаться больным только после морфологической верификации диагноза и проведения суточной интрагастральной рН-метрии.

5. Включение в схему эрадикационной терапии больных с билиарным Р-Г, инфицированных НР, Де-нола в дозе 240 мг 2 раза в день позволяет повысить ее эффективность на 28,2% по сравнению с ИПП, а применение Probiotic Complex по 1 пакету в день позволяет избежать развитие дисбиоза кишечника.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Тельных Ю.В., **Абгаджав** Э.З., Зозуля В.Н. Влияние различных вариантов билиарного сладжа на частоту развития дуоденогастрального рефлюкса // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2010. - №1. Приложение №35. – С.106.

2. **Абгаджав** Э.З., Тельных Ю.В., Зозуля В.Н., Лещенко В.И. Сравнительные исходы билиарного сладжа у больных , находившихся под наблюдением в течение трех лет, в зависимости от проводимой терапии .// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2013. - №1. Приложение № 42 – С. 291

3. Тельных Ю.В., **Абгаджав** Э.З. Зозуля В.Н., Случай развития тяжелой рецидивирующей формы крапивницы у больного с хроническим вирусным гепатитом С, в результате проведения противовирусной терапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2014. - №5. Приложение №44. – С.305

4. Ю.В. Евсютина., В.Т. Ивашкин., **Абгаджав** Э.З., Роль дисфункций митохондрий и лизосом в патогенезе острого панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2016 - №2. С.6.

5. **Абгаджав** Э.З., Тельных Ю.В., Патогенетическая терапия и исходы сладжа желчного пузыря // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология** // 128 (4) 2016 г. С – 67 .- 71

6. Тельных Ю.В., **Абгаджав** Э.З. Коньков М.Ю. Билиарный рефлюкс – гастрит: этиология, патогенез, и современные принципы терапии **Клиническая медицина** \ 6 Том 94 . 2016 – С.454- 457.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)