На правах рукописи

Гнутов Александр Александрович

Клинико-морфологические особенности поражения пищевода у пациентов с желчнокаменной болезнью

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

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

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент **Фоминых Юлия Александровна**

Официальные оппоненты:

Сайфутдинов Рафик Галимзянович – доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной и поликлинической терапии, заведующий кафедрой

Тарасова Галина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «18» ноября 2024 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19.

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

Автореферат разослан «____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент **Чебышева Светлана Николаевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из наиболее распространенных болезней органов пищеварения. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, глобальная распространенность ЖКБ достигает 20% среди взрослого населения и продолжает расти, кроме того особое внимание привлекает тенденция к «омоложению» ЖКБ, ранние признаки которой встречаются в молодом и даже детском возрасте. Говоря о социально-экономическом бремени ЖКБ следует отметить, что среди заболеваний желудочно-кишечного тракта ЖКБ занимает лидирующие позиции по затратам для системы здравоохранения и по количеству госпитализаций. Одновременно с ростом заболеваемости увеличивается и количество выполняемых холецистэктомий. Нарушения моторики дуоденальной зоны, возникающие после холецистэктомии, обуславливают высокий риск возникновения патологических дуоденогастральных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов: было выявлено, что у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и холецистэктомией в анамнезе достоверно чаще происходит заброс дуоденального содержимого в просвет пищевода, чем у пациентов с ГЭРБ без перенесенной холецистэктомии, а также что у пациентов с холецистэктомией в анамнезе имеется повышенный риск развития аденокарциномы пищевода по сравнению с пациентами без холецистэктомии. Тем не менее, данных о количестве кислых, слабокислых и слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов до операции и после холецистэктомии в отдаленном послеоперационном периоде недостаточно. Это обстоятельство предопределяет трудность выбора дифференцированной терапии заболевания, поскольку традиционное назначение антисекреторных препаратов в этих условиях может не иметь точки приложения и свидетельствовать о мнимой рефрактерности к проводимым лечебным манипуляциям. Комплексное изучение всех вышеуказанных обстоятельств и их анализ с получением практически важных выводов на содержательном уровне определяет своевременность и актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Хорошо известны основные факторы патогенеза ГЭРБ: недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. В свою очередь, ГЭРБ и пищевод Барретта являются основными доказанными факторами риска аденокарциномы пищевода, при этом эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что за последние 40 лет произошел значительный рост заболеваемости аденокарциномой пищевода, в то время как пятилетняя

выживаемость пациентов с данным заболеванием не превышает 18%. Вместе с тем, данные литературы, посвященной роли дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в патогенезе ГЭРБ и пищевода Барретта у пациентов с желчнокаменной болезнью, в особенности у перенесших холецистэктомию, довольно противоречивы. Кроме того, в последнее время уделяется большое внимание роли дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в патогенезе ГЭРБ и пищевода Барретта. Предполагается, что недифференцированные мультипотентные стволовые клетки в базальном слое эпителия пищевода, либо зрелые клетки путем трансдифференциации, могут специализироваться в цилиндрический эпителий под воздействием дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, основными компонентами которого являются соляная кислота, пепсин, желчь и ферменты поджелудочной железы, при этом наиболее важная роль отводится желчным кислотам, как изолированно, так и в сочетании с соляной кислотой.

Цели и задачи

Изучить клинико-морфологических особенностей поражения пищевода у пациентов, перенесших холецистэктомию по поводу ЖКБ.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности клинических проявлений, показатели качества жизни и состояние психоэмоциональной сферы у пациентов с сочетанным течением ЖКБ и ГЭРБ и с изолированным течением ЖКБ до и после холецистэктомии;
2. Провести анализ данных лабораторно-инструментального обследования у пациентов, перенесших холецистэктомию, включая результаты фиброгастродуоденоскопии и pH-импедансометрии в рамках проспективного исследования;
3. Определить особенности морфологической и иммуногистохимической трансформации слизистой оболочки пищевода и кардиоэзофагеального перехода у пациентов с ГЭРБ, перенесших холецистэктомию по поводу ЖКБ;
4. Определить влияние медикаментозной терапии на морфологические особенности поражения пищевода и на возможности достижения клинико-эндоскопической ремиссии ГЭРБ у пациентов перенесших холецистэктомию.

Научная новизна

Впервые проведена оценка взаимосвязи между клиническими проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и данными суточной pH-импедансометрии, эндоскопического обследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта, морфологической картиной слизистой оболочки пищевода у пациентов с сочетанным течением желчнокаменной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Впервые изучены показатели суточной pH-импедансометрии до холецистэктомии, через 3 и через 12 месяцев после холецистэктомии у пациентов с изолированной желчнокаменной болезнью и у пациентов с сочетанным течением желчнокаменной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Впервые изучены данные морфологического исследования слизистой оболочки пищевода и кардиоэзофагеального перехода, а также данные иммуногистохимического исследования экспрессии Ki-67, CDX2, CD95, CD34 и VEGF до и через 12 месяцев после холецистэктомии у пациентов с сочетанным течением желчнокаменной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Впервые выявлено влияние комбинированной медикаментозной терапии на клиническую, эндоскопическую и морфологическую картину гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов перенесших холецистэктомию.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы определяется тем, что впервые комплексно изучены клинические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, протекающей на фоне перенесенной холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни; уточнены причинно-следственные связи между данными патологическими состояниями.

Практическая значимость определяется включением в программу обследования пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и желчнокаменной болезни после перенесенной холецистэктомии расширенного обследования с применением импеданс-pH-мониторинга. При лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни на основе данных комплексного обследования рекомендуется дифференцированный подход к назначению медикаментозной терапии.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на клинической базе кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» с 2021 г. по 2023 г.

Был выполнен ретроспективный анализ архивных историй болезни многопрофильного стационара СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы». В исследование были включены истории болезни 65 пациентов, которым в стационаре в

указанный период выполнялась плановая лапароскопическая холецистэктомия по поводу ЖКБ. Проспективная часть исследования заключалась в наблюдении за пациентами, которым выполнялась плановая лапароскопическая холецистэктомия по поводу ЖКБ. Пациенты были разделены на 2 группы наблюдения: «ЖКБ и ГЭРБ» и «ЖКБ». В главе 2 «Материалы и методы исследования» более подробно представлена характеристика пациентов, участвующих в данном исследовании.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с сочетанным течением ЖКБ и ГЭРБ холецистэктомия приводит к усилению выраженности пищеводной клинической симптоматики, а также к увеличению числа слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов и к уменьшению среднего значения ночного базального импеданса.

2. У пациентов с ГЭРБ после холецистэктомии воздействие слабощелочных рефлюксов согласно косвенным доказательным данным анализа импеданс-pH-метрии приводит к усугублению синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, вероятно, за счет увеличения пула желчных кислот в составе рефлюксата.

3. Эмпирическая монотерапия ингибиторами протонной помпы у пациентов с ГЭРБ после холецистэктомии сопровождается уменьшением общего числа гастроэзофагеальныхрефлюксов, числа кислых и слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов, тем не менее в слизистой оболочке пищевода отмечается увеличение экспрессии маркеров клеточной пролиферации и неоангиогенеза, что определяет увеличение потенциальных рисков развития рака пищевода.

4. Оптимальным подходом к ведению пациентов с ГЭРБ после холецистэктомии является применение комбинированной терапии с назначением ингибитора протонной помпы и ребамипида, что приводит к нормализации эпителиальной проницаемости эпителия пищевода и к уменьшению риска повышенной экспрессии маркеров клеточной пролиферации и неоангиогенеза.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования получены на основе обширных клинических и лабораторных данных с использованием современных диагностических и статистических методов, валидизированных опросников и шкал, что обеспечивает высокую достоверность. Выводы и рекомендации, сделанные в диссертационной работе, отражают полученные результаты и отвечают поставленным целям и задачам исследования, и опубликованы в нескольких рецензируемых научных изданиях. Основные положения работы были представлены в форме докладов на научно-практических конференциях:

• Устное выступление на IV Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости». Тема: «Клинико-морфологические особенности патологии пищевода у пациентов с перенесенной холецистэктомией». 29/10/ 2021 (Санкт-Петербург).

• Устное выступление на XI Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты и связь с инфекцией COVID-19». Тема: «Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс и канцеропревенция». 10/12/2021(Санкт-Петербург).

• Устное выступление на VI Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике». Тема: «Морфологические изменения пищевода при постхолецистэктомическом синдроме». 17/05/2022 (Санкт-Петербург).

• Устное выступление на VI Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны!». Тема: «Клинико-морфологические особенности патологии пищевода у пациентов с перенесенной холецистэктомией». 2/06/2022 (Санкт-Петербург).

• Устное выступление на V Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости». Тема: «Методы морфофункциональной диагностики патологии пищевода у больных с перенесенной холецистэктомией». 28/10/2022 (Санкт-Петербург).

• Устное выступление на XII Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты и связь с инфекцией COVID-19». Тема: «Желчнокаменная болезнь и состояние пищевода». 9/12/2022 (Санкт-Петербург).

• Устное выступление на VII Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике». Тема: «Морфологические изменения пищевода у пациентов после выполненной холецистэктомии: отдаленные последствия». 16/05/2023 (Санкт-Петербург).

• Устное выступление на конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Междисциплинарный подход». Тема: «Современные аспекты лечения ГЭРБ». 19/05/2023 (Вологда).

• Устное выступление на научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической гастроэнтерологии». Тема: «Современные аспекты лечения ГЭРБ». 26/05/2023 (Калининград).

• Устное выступление на VI Российском конгрессе «Гастроэнтерология России от рождения до старости». Тема: «Морфологические изменения пищевода при ЖКБ». 27/10/2023 (Санкт-Петербург).

• Устное выступление на XIII Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты». Тема: «Клинико-морфологические особенности ГЭРБ у

пациентов с перенесенной холецистэктомией по поводу ЖКБ: эффективность комбинированной терапии». 7/12/2023 (Санкт-Петербург).

Основные положения диссертационного исследования внедрены в практическую работу гастроэнтерологического отделения СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» и терапевтического отделения СПБ ГБУЗ «Городская Мариинская больница», используются в учебном процессе при обучении студентов лечебного и педиатрического факультетов, лекционном материале кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ.

Личный вклад автора

На всех этапах проведения диссертационного исследования автор принимал непосредственное участие. Автором проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи работы. Автором самостоятельно осуществлен набор исследуемой группы пациентов, проанализированы клинико-анамнестические данные, результаты лабораторного и инструментального обследования пациентов исходно и в проспективных точках наблюдения. Проведена статистическая обработка полученных результатов исследования, сформулированы научные выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования и основные положения диссертации внедрены в практическую работу гастроэнтерологического отделения СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», терапевтического отделения СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Основные положения и результаты проведенной диссертационной работы используются в учебном процессе при обучении студентов лечебного и педиатрического факультетов, лекционном материале кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУМинздрава России.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано в соавторстве 14 научных работ, среди которых 3 научные статьи – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, 3 статьи – иные публикации по результатам исследования, 8 публикаций – в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, а именно:

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

п.11 - Заболевания печени и билиарной системы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста научно-исследовательской работы, иллюстрирована 60 таблицами и 32 рисунками. Диссертация включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, полученные результаты и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы, состоящий из 184 литературных источников, из них 46 отечественных, 138 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на клинической базе кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» в период с 2021г. по 2023г. Проведение научно-исследовательской работы одобрено решением Локального Этического комитета при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете, протокол №07 /05 от 16.12.2021. Информированное согласие включало в себя добровольное согласие на использование в научных целях личных и клинических данных, которые планируется получить в ходе исследования и содержащиеся в медицинской документации, с условием полного соблюдения правил конфиденциальности. Протокол исследования включал в себя описание цели, задач, условий проведения исследования, критерии включения в исследование и соответствовал Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (Хельсинки, Финляндия, 1964 г., исправленная и дополненная версия – Форталеза, Бразилия, 2013 г.).

Пациенты были обследованы в рамках госпитализации для проведения плановой лапароскопической холецистэктомии в хирургическом отделении №3 многопрофильного стационара СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы».

Клиническое обследование пациентов заключалось в выяснении жалоб, сборе анамнеза заболевания и анамнеза жизни. Предусматривалась оценка критериев включения в

исследование, проводилась оценка симптомов ГЭРБ, анамнеза, предшествующего лечения, данных объективного обследования и результатов инструментальных исследований.

Физикальное обследование пациентов включало в себя последовательное объективное обследование по органам и системам, оценку антропометрических показателей.

Лабораторное исследование было выполнено в центральной лаборатории СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы». Лабораторные исследования выполнялись по общепринятым методикам.

Эндоскопическое исследование проводилось по стандартной методике с использованием эндоскопов фирмы Olympus (Olympus Medical Systems Corp., Япония).

Суточная pH-импедансметрия осуществлялась с помощью комбинированного внутрипросветного многоканального импедансоацидомонитора «Гастроскан-ИАМ» (ЗАО НПП «Исток-система», Россия). В качестве показателей патологического кислотного ГЭР использовался процент времени, когда pH в пищеводе был ниже 4. Также производилась оценка количества рефлюксов: суточное количество рефлюксов > 80 в соответствии с Лионским консенсусом трактовалось как достоверно повышенное, а суточное количество < 40 за сутки как нормальное. Также определялся средний ночной базальный импеданс (СНБИ) - среднее значение импеданса в течение трех десятиминутных периодов с интервалом в 1 час в ночное время на уровне 3 и 5 см от верхнего края нижнего пищеводного сфинктера и индекс PSPW (post-refluxswallow-inducedperistalticwave; индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны) отражающий очистку пищевода от рефлюксата с помощью вторичной перистальтики, вызванной глотками, возникающими под воздействием рефлюкса.

Психологическое обследование пациентов включало тестирование с помощью следующих опросников: опросник HADS, шкала для оценки качества жизни SF-36, опросник GSRSи опросник для оценки симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни GerdQ.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 23.0. Для порядковых и номинальных данных рассчитывались абсолютное значение и относительную частоту (в процентах). При сравнении групп по качественным признакам использовали критерий $\chi 2$ Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность и точный критерий Фишера в соответствии с условиями их применения.

Показатели в исследуемых группах сравнивались с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и критерия Уилкоксона при сравнении показателей в динамике.

В целях корреляционного анализа рассчитывался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ), его положительные значения свидетельствовали о наличии

между двумя переменными прямой, а отрицательные – обратной связи. Характеристика силы корреляций определялась по шкале Чеддока: ρ=0,0-0,3 расценивалось как отсутствие или показатель слабой тесноты связи; ρ=0,4-0,7 – как умеренная; ρ>0,70 – как сильная связь.

Расчет отношения рисков – Risk Ratio (RR) с 95% доверительным интервалом (ДИ) осуществлен с использованием пакетов прикладных программ Epiinfo 7.0. Для определения уровня статистической значимости использован критерий χ2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам обследования сформированы 2 группы пациентов: «ЖКБ и ГЭРБ» – 48 человек; и «ЖКБ» – 78 человек. Сформированные группы были сопоставимы по половому и возрастному составу.Количество женщин превышало количество мужчин в каждой группе, что отражает влияние пола как фактора риска развития ЖКБ.

Пациенты перед плановым оперативным вмешательством предъявляли жалобы на болевой синдром в верхних отделах живота различной интенсивности. В группе «ЖКБ и ГЭРБ», включающих в себя пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ЖКБ изжога, отрыжка кислым, горьким наблюдалась ожидаемо чаще по сравнению с группой «ЖКБ» (p=0,005, p=0,031 и p=0,016 соответственно). Также в группе «ЖКБ и ГЭРБ» наблюдались более высокие значения по шкале опросника GerdQ по сравнению с группой «ЖКБ» (p<0,0001). При объективном обследовании в сформированных группах вес, ИМТ, окружность живота, цифры артериального давления статистически значимо не отличались. Всем пациентам была проведена оценка гастроэнтерологических симптомов с помощью опросника GSRS. Более выраженная симптоматика со стороны синдрома гастроэзофагеального рефлюкса ожидаемо наблюдалась в группе «ЖКБ и ГЭРБ» по сравнению с группой «ЖКБ» (p<0,0001). По остальным шкалам опросника различий не наблюдалось.

Перед плановым оперативным вмешательством пациенты прошли стандартное лабораторное обследование. Результаты клинического анализа крови, биохимического анализа крови у пациентов в сформированных группах статистически значимо не различались.

Также перед оперативным вмешательством всем пациентам выполнялась фиброгастродуоденоскопия. По результатам исследования у 15 (31,3%) пациентов из группы «ЖКБ и ГЭРБ» и у 2 (2,6%) из группы «ЖКБ» были выявлены признаки неэрозивного рефлюкс-эзофагита (p<0,0001) – рисунок 21. У 13 (27,1%) пациентов из группы «ЖКБ и ГЭРБ» и у 7 (9,0%) из группы «ЖКБ» была выявлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

(p=0,011). В остальном по результатам фиброгастродуоденоскопии статистически значимых различий между исследуемыми группами получено не было.

Всем пациентам в рамках предоперационного обследования выполнялась суточная pH-импедансометрия. По результатам исследования в группе «ЖКБ и ГЭРБ» по сравнению с группой «ЖКБ» были выявлены более высокие значения общего количества рефлюксов (p<0,0001), количества кислых гастроэзофагеальных рефлюксов (p<0,0001), слабокислых рефлюксов (p<0,0001), более значительный процент времени с pH в диапазоне от 0,8 до 4,0 в просвете пищевода (p<0,0001), а также более низкие значения среднего ночного базального импеданса (p<0,0001) и индекса PSPW (p<0,0001) (Таблица 1).

Таблица 1 – Результаты суточной pH-импедансометрии

Показатель	Группа		Уровень p
	«ЖКБ и ГЭРБ» N=48	«ЖКБ» N=78	
	Me (Q_1:Q_3)		
Общее число гастроэзофагеальных рефлюксов	66,5 (49,0;87,0)	26,0 (19,0;32,0)	**<0,0001
Числокислых гастроэзофагеальных рефлюксов	48,5 (34,0);68,0)	19,5 (13,0;26,5)	**<0,0001
Числослабокислых гастроэзофагеальных рефлюксов	8,5 (6,0;21,5)	2,0 (1,0;4,0)	**<0,0001
Числослабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов	4,5 (0,0;9,0)	2,0 (0,0;6,0)	**<0,0001
Процент времени с pH в диапазоне от 0,8 до 4,0	5,50 (3,80;6,30)	2,10 (1,60;2,80)	**<0,0001
Средний ночной базальный импеданс (среднее, кОм)	1,41 (1,35;1,45)	2,28 (2,10;2,49)	**<0,0001
Индекс PSPW (%)	27,5 (20,3;37,0)	65,5 (55,0;73,0)	**<0,0001

** – p<0,0001 – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

После визита 2 через 3 месяца после холецистэктомии группа «ЖКБ и ГЭРБ» была разделена на две подгруппы – подгруппа 1 «Ингибитор протонной помпы» и подгруппа 2 «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор». Сформированные группы были сопоставимы по половому и возрастному составу, по данным анамнеза жизни. Пациенты в подгруппах «Ингибитор протонной помпы» и «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» перед плановым оперативным вмешательством предъявляли жалобы на болевой синдром в верхних отделах живота различной интенсивности, на изжогу. Статистически значимых различий по

клиническим данным и данным объективного обследования в сформированных подгруппах выявлено не было. Результаты опросника GerdQ в подгруппах статистически значимо не различались (p=0,656). В сформированных подгруппах по результатам опросника HADS, SF36, GSRS статистически значимых различий обнаружено не было. Результаты лабораторного обследования, УЗИ ОБП, фиброгастродуоденоскопии и суточной pH-импедансометрии в подгруппах также статистически значимо не различались.

Пациентам в подгруппах «Ингибитор протонной помпы» и «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» во время фиброгастродуоденоскопии выполнялся четырехквадрантный забор биоптатов слизистой оболочки пищевода и Z-линии. По результатам морфологического исследования наблюдались слабовыраженные воспалительные изменения. При сравнении подгрупп между собой статистически значимых различий по уровню нейтрофильной инфильтрации (p=0,499), лимфоцитарной инфильтрации (p=0,719), эозинофильной инфильтрации (p=0,338), расширению межклеточных пространств (p=0,743), наличию балонных клеток (p=0,601), базальноклеточной гиперплазии (p=0,719) обнаружено не было.

По результатам иммунногистохимического исследования с определением экспрессии маркеров CD 95, Ki67, CDX2, CD34 и VEGF статистически значимые различия также не наблюдались (Таблицы 2,3).

Таблица 2 – Результаты иммунногистохимического исследования

Показатель	Группа		Уровень p
	«Ингибитор протонной помпы» N=23	«Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» N=25	
	Me (Q_1:Q_3)		
CD 95 пищевод	30 (20;40)	25 (20;30)	0,355
CD 95Z-линия	20(15;30)	20(15;30)	0,833
Ki67 пищевод	5 (0;5)	0 (0;5)	0,225
Ki67 Z-линия	0 (0;5)	0 (0;5)	0,611
CDX2 пищевод	0 (0;0)	0 (0;0)	0,819
CDX2 Z-линия	0 (0;0)	0 (0;0)	0,601

Таблица 3 – Результаты иммунногистохимического исследования

Показатель	Группа		Уровень p
	«Ингибитор протонной помпы» N=23	«Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» N=25	
	N (%)		
Экспрессия CD34 пищевод степень степень степень	 15 (65,2%) 6 (26,1%) 2 (8,7%)	 19 (76,0%) 2 (8,0%) 4 (16,0%)	0,217
Экспрессия CD34 Z-линия степень степень степень	 17 (73,9%) 3 (13,0%) 3 (13,0%)	 18 (72,0%) 6 (24,0%) 1 (4,0%)	0,377
Экспрессия VEGF пищевод степень степень степень	 18 (78,3%) 4 (17,4%) 1 (4,3%)	 18 (72,0%) 6 (24,0%) 1 (4,0%)	0,853
Экспрессия VEGF Z-линия степень степень степень	 15 (65,2%) 7 (30,4%) 1 (4,3%)	 20 (80,0%) 4 (16,0%) 1 (4,0%)	0,484

Лапароскопическая холецистэктомия была успешно выполнена всем пациентам в сформированных группах и подгруппах. В дальнейшем соответствии с дизайном проспективного исследования пациенты проходили повторное обследование спустя 3 и 12 месяцев после операции.

При изучении интенсивности болевого синдрома через 3 и 12 месяцев так же как и при изучении данных до оперативного вмешательства статистически значимых различий между группами и подгруппами обнаружено не было. Через 3 месяца после операции отмечалось существенное уменьшение абдоминального болевого синдрома, которое сохранялось и через 12 месяцев после операции ($p<0,0001$). В группе «ЖКБ и ГЭРБ», включающей в себя пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ЖКБ, наблюдалось статистически значимое увеличение числа пациентов с жалобами на изжогу и на отрыжку горьким через 3 месяца после оперативного вмешательства. Между подгруппами «Ингибитор протонной помпы» и «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» значимых различий по жалобам через 3 месяца после холецистэктомии не наблюдалось. Через 12 месяцев после холецистэктомии в подгруппах «Ингибитор протонной помпы» и «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» по сравнению с данными, полученными на визите 3 месяца отмечалось статистически значимое уменьшение числа пациентов с жалобами на изжогу ($p=0,014$ и $p=0,001$ соответственно).

При анализе данных суточной pH-импедансометрии в группе «ЖКБ и ГЭРБ» через 3 месяца после операции по сравнению с исходными данными отмечалось статистически значимое увеличение числа слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов (p=0,0002), а также уменьшение среднего значения ночного базального импеданса (p<0,0001).

Увеличение числа слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов может отражать возросшую роль ДГЭР в патогенезе ГЭРБ в новых анатомических условиях после холецистэктомии. В то же время, воздействие желчных кислот в составе смешанного рефлюксата может приводить к солюбилизации мембран эпителиальных клеток, к потенциированию повреждающего действия соляной кислоты и к увеличению эпителиальной проницаемости, что находит отражение в виде уменьшения среднего значения ночного базального импеданса. Другие показатели не обнаружили статистически значимых различий (Таблица 4).

Данные суточной pH-импедансометрии в подгруппах «Ингибитор протонной помпы» и «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» через 3 месяца после операции были сопоставимы.

Таблица 4 - Данные суточной pH-импедансометрии до холецистэктомии и через 3 месяца после оперативного вмешательства в группе «ЖКБ и ГЭРБ»

	До холецистэктомии	Через 3 месяца после холецистэктомии	Уровень p
	Me (Q_1:Q_3)		
Общее число гастроэзофагеальных рефлюксов	66,5 (49,0;87,0)	72(50;87,3)	0,384
Число кислых гастроэзофагеальных рефлюксов	48,5(34,0);68,0)	46(35;58)	0,378
Число слабокислых гастроэзофагеальных рефлюксов	8,5 (6,0;21,5)	10,5(4;14,5)	0,388
Число слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов	4,5 (0,0;9,0)	8(4;16,8)	*0,0002
Процент времени с pH в диапазоне от 0,8 до 4,0	5,50 (3,80;6,30)	4,7(3,6;6,1)	0,730
Средний ночной базальный импеданс (среднее, кОм)	1,41 (1,35;1,45)	1,30(1,23;1,36)	**<0,0001
Индекс PSPW (%)	27,5 (20,3;37,0)	29,5(20;37)	0,828

* – p<0,01 – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

** – p<0,0001 – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

В подгруппе «Ингибитор протонной помпы» через 12 месяцев по сравнению с данными, полученными через 3 месяца после холецистэктомии, было выявлено статистически значимое

уменьшение общего числа гастроэзофагеальных рефлюксов (p=0,0003), уменьшение числа кислых гастроэзофагеальных рефлюксов (p=0,012), уменьшение числа слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов (p=0,007) и уменьшение процента времени с pH в диапазоне от 0,8 до 4,0 (p=0,002) (Таблица 5).

Таблица 5 - Данные суточной pH-импедансометрии в подгруппе «Ингибитор протонной помпы» через 3 и через 12 месяцев после холецистэктомии

	Через 3 месяца после холецистэктомии	Через 12 месяцев после холецистэктомии	Уровень p
	Me (Q_1:Q_3)		
Общее число гастроэзофагеальных рефлюксов	78 (48;81)	48 (40;56)	**0,0003
Число кислых гастроэзофагеальных рефлюксов	42 (35;58)	33 (27;44)	*0,012
Число слабокислых гастроэзофагеальных рефлюксов	12 (6;16)	10 (3;15)	0,468
Число слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов	7 (5;9)	5 (1;8)	**0,007
Процент времени с pH в диапазоне от 0,8 до 4,0	4,6 (3,60;5,80)	3,8 (2,50;4,60)	**0,002
Средний ночной базальный импеданс (среднее, кОм)	1,28 (1,23;1,33)	1,30 (1,25;1,39)	0,184
Индекс PSPW (%)	26 (20;37)	27 (20;36)	0,721

* – p<0,05 – различие статистически значимо

** – p<0,01 – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

Через 12 месяцев в подгруппе «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» по сравнению с данными, полученными через 3 месяца после холецистэктомии, было выявлено статистически значимое уменьшение общего числа гастроэзофагеальных рефлюксов (p=0,002), уменьшение числа кислых гастроэзофагеальных рефлюксов (p=0,012), уменьшение числа слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов (p=0,0004), уменьшение процента времени с pH в диапазоне от 0,8 до 4,0 (p=0,0002) и увеличение среднего значения ночного базального импеданса (p<0,0001) (Таблица 6). Обращает на себя внимание увеличение среднего значения ночного базального импеданса в данной подгруппе до значений, превышающих исходные показатели. Такой результат, по-видимому, обусловлен уменьшением повреждающего воздействия компонентов смешанного рефлюкса на эпителий пищевода, а также уменьшением

эпителиальной проницаемости вследствие увеличения экспрессии белков плотных контактов на фоне приема ребамипида.

Таблица 6 – Данные суточной pH-импедансометрии в подгруппе «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» через 3 и через 12 месяцев после холецистэктомии

	Через 3 месяца после холецистэктомии	Через 12 месяцев после холецистэктомии	Уровень p
	Me (Q_1:Q_3)		
Общее число гастроэзофагеальных рефлюксов	72 (55;89,5)	54 (41,5;64)	**0,002
Число кислых гастроэзофагеальных рефлюксов	51 (34,5;60)	41 (32,5;52,5)	*0,012
Число слабокислых гастроэзофагеальных рефлюксов	9 (4;14)	8 (2,5;12,0)	0,532
Число слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов	12 (1,5;19,5)	0 (0;4,0)	**0,0004
Процент времени с pH в диапазоне от 0,8 до 4,0	4,8 (3,50;6,45)	2,6 (2,20;3,5)	**0,0002
Средний ночной базальный импеданс (среднее, кОм)	1,31 (1,23;1,38)	1,80 (1,55;1,92)	***<0,0001
Индекс PSPW (%)	30 (20,5;36)	27 (21,5;38)	0,909

* – p<0,05 – различие статистически значимо
** – p<0,01 – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости
*** – p<0,0001 – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

По результатам морфологического исследования в обеих группах сохранялись слабовыраженные воспалительные изменения. При сравнении данных морфологического исследования до операции и через 12 месяцев после в подгруппе «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» статистически значимых изменений обнаружено не было, а при сравнении данных в подгруппе «Ингибитор протонной помпы» было выявлено статистически значимое увеличение числа случаев с расширением межклеточных пространств (p=0,046).

При сравнении результатов иммунногистохимического исследования через 12 месяцев после холецистэктомии с исходными показателями в подгруппе «Ингибитор протонной помпы» было выявлено статистически значимое увеличение экспрессии маркера пролиферации Ki67 в слизистой оболочке пищевода (p=0,002), увеличение экспрессии маркера CD34 в слизистой оболочке пищевода (p=0,003) и на уровне Z-линии (p=0,02), а также маркера VEGF в слизистой оболочке пищевода (p=0,023) (Таблицы7,8). Увеличение экспрессии этих маркеров связано с

повышенной интенсивностью процессов пролиферации и ангиогенеза в эпителии пищевода, процессов, отражающих выраженность воспалительного ответа.

Таблица 7 – Результаты иммунногистохимического исследования в подгруппе «Ингибитор протонной помпы» до операции и через 12 месяцев после

Показатель	До операции	Через 12 месяцев после операции	Уровень p
	Me (Q_1:Q_3)		
CD 95 пищевод	30 (20;40)	30 (20;50)	0,076
CD 95Z-линия	20(15;30)	20(15;40)	0,722
Ki67 пищевод	5 (0;5)	5 (5;15)	*0,002
Ki67 Z-линия	0 (0;5)	0 (0;5)	0,189
CDX2 пищевод	0 (0;0)	0 (0;0)	0,414
CDX2 Z-линия	0 (0;0)	0 (0;0)	0,380

* – p<0,01 – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

Таблица 8 – Результаты иммунногистохимического исследования в подгруппе «Ингибитор протонной помпы» до операции и через 12 месяцев после

Показатель	До операции	Через 12 месяцев после операции	Уровень p
	N (%)		
Экспрессия CD34 пищевод степень степень степень	 15 (65,2%) 6 (26,1%) 2 (8,7%)	 7 (30,4%) 10 (43,5%) 6 (26,1%)	**0,003
Экспрессия CD34 Z-линия степень степень степень	 17 (73,9%) 3 (13,0%) 3 (13,0%)	 11 (47,8%) 8 (34,8%) 4 (17,4%)	*0,020
Экспрессия VEGF пищевод степень степень степень	 18 (78,3%) 4 (17,4%) 1 (4,3%)	 15 (65,2%) 2 (8,7%) 6 (26,1%)	*0,023
Экспрессия VEGF Z-линия степень степень степень	 15 (65,2%) 7 (30,4%) 1 (4,3%)	 16 (69,6%) 2 (8,7%) 5 (21,7%)	0,366

* – p<0,05 – различие статистически значимо

** – p<0,01 – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

При сравнении результатовиммунногистохимического исследования через 12 месяцев после холецистэктомии с исходными показателями в подгруппе «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» было выявлено статистически значимое уменьшение экспрессии маркера пролиферации Ki67 в слизистой оболочке пищевода (p=0,021) и на уровне Z-линии (p=0,003).

Статистически значимых изменений в экспрессии маркеров CD95, CDX2, CD34, VEGF в подгруппе «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» выявлено не было (Таблицы 9,10). Таким образом, комбинированная терапия ГЭРБ у пациентов, перенесших холецистэктомию способствует увеличению резистентности эпителия пищевода к повреждающему воздействию компонентов ДГЭР.

Таблица 9 – Результаты иммунногистохимического исследования в подгруппе «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» до операции и через 12 месяцев после

Показатель	До операции	Через 12 месяцев после операции	Уровень p
	Me (Q_1:Q_3)		
CD 95 пищевод	25 (20;30)	25 (15;32,5)	0,705
CD 95Z-линия	20(15;30)	20(12,5;35)	0,817
Ki67 пищевод	0 (0;5)	0 (0;0)	*0,021
Ki67 Z-линия	0 (0;5)	0 (0;0)	**0,003
CDX2 пищевод	0 (0;0)	0 (0;0)	0,414
CDX2 Z-линия	0 (0;0)	0 (0;0)	0,157

* – p<0,05 – различие статистически значимо

** – p<0,01 – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

Таблица 10 – Результаты иммунногистохимического исследования в подгруппе «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» до операции и через 12 месяцев после

Показатель	До операции	Через 12 месяцев после операции	Уровень p
	N (%)		
Экспрессия CD34 пищевод степень степень степень	 19 (76,0%) 2 (8,0%) 4 (16,0%)	 19 (76,0%) 5 (20,0%) 1 (4,0%)	0,380
Экспрессия CD34 Z-линия степень степень степень	 18 (72,0%) 6 (24,0%) 1 (4,0%)	 21 (84,0%) 4 (16,0%) 0 (0,0%)	0,157
Экспрессия VEGF пищевод степень степень степень	 18 (72,0%) 6 (24,0%) 1 (4,0%)	 15 (60,0%) 8 (32,0%) 2 (8,0%)	0,340
Экспрессия VEGF Z-линия степень степень степень	 20 (80,0%) 4 (16,0%) 1 (4,0%)	 21 (84,0%) 1 (4,0%) 3 (12,0%)	0,773

При анализе отношения рисков ухудшения морфологической и иммуногистохимической картины эпителия пищевода и кардиоэзофагеального перехода после холецистэктомии было

выявлено, что применение комбинированной терапии ГЭРБ Омепразолом и Ребамипидом приводит к снижению риска увеличения экспрессии маркера пролиферации Ki67 в 3,5 раза (95%ДИ 1,3; 9,3) (Таблица 11).

Таблица 11 - Отношение рисков увеличения экспрессии Ki67 в пищеводе

	Увеличение экспрессии Ki67 в пищеводе	Изменений в экспрессии Ki67 в пищеводе нет	RR (95% ДИ)	Уровень p
Подгруппа «Ингибитор протонной помпы» «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор»	10 (43,5%) 4 (16,0%)	13 (56,5%) 21 (84,0%)	Оценка относительного риска – в подгруппе «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» относительный риск меньше в 3,53 раза (95%ДИ 1,34; 9,29)	*0,006

* – p<0,01 – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

Кроме того, применение комбинированной терапии ГЭРБ Омепразолом и Ребамипидом приводит к снижению риска увеличения экспрессии маркера пролиферации CD34 в эпителии пищевода в 3,6 раз (95%ДИ 1,14; 11,55) (Таблица 12).

Таблица 12 - Отношение рисков увеличения экспрессии CD34 в пищеводе

	Увеличение экспрессии CD34 в пищеводе	Изменений в экспрессии CD34 в пищеводе нет	RR (95% ДИ)	Уровень p
Подгруппа «Ингибитор протонной помпы» «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор»	10 (43,5%) 3 (12,0%)	13 (56,5%) 22 (88,0%)	Оценка относительного риска – в подгруппе «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» относительный риск меньше в 3,62 раза (95%ДИ 1,14; 11,55)	*0,022

* – p<0,05 – различие статистически значимо

Таким образом, в ходе многомерного статистического анализа было установлено, что применение комбинированной терапии ГЭРБ Омепразолом и Ребамипидом приводит к уменьшению риска увеличения экспрессии маркеров клеточной пролиферации и неоангиогенеза в эпителии пищевода, процессов, отражающих выраженность воспалительных изменений.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ЖКБ в клинической картине преобладают жалобы на болевой абдоминальный синдром с локализацией болей преимущественно в правом подреберье, изжогу и другие клинические эквиваленты ГЭРБ (отрыжка кислым и т.д.), тогда как пациенты с изолированным течением ЖКБ преимущественно жаловались только на боли и дискомфорт в области правого подреберья. Через 3 месяца после холецистэктомии у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ЖКБ отмечалась регрессия проявлений болевого абдоминального синдрома, тогда как выраженность пищеводной клинической симптоматики, напротив, усиливалась.

2. У пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ЖКБ чаще встречались признаки катарального рефлюкс-эзофагита ($p<0,05$), более высокие значения общего количества рефлюксов, количества кислых гастроэзофагеальных рефлюксов, слабокислых рефлюксов, более значительный процент времени с pH в диапазоне от 0,8 до 4,0 в просвете пищевода, а также более низкие значения среднего ночного базального импеданса и индекса PSPW по сравнению с пациентами с изолированной ЖКБ. Через 3 месяца после операции отмечалось статистически значимое увеличение числа слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов и уменьшение среднего значения ночного базального импеданса. Через 12 месяцев после холецистэктомии по сравнению с данными полученными через 3 месяца после операции было выявлено статистически значимое ($p<0,05$) уменьшение общего числа гастроэзофагеальных рефлюксов, уменьшение числа кислых и слабощелочных рефлюксов и уменьшение процента времени с pH в диапазоне от 0,8 до 4,0. В подгруппе «Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор» также было выявлено статистически значимое ($p<0,05$) увеличение среднего значения ночного базального импеданса.

3. В подгруппе пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ЖКБ, которым назначался только ингибитор протонной помпы, через 12 месяцев после холецистэктомии по результатам морфологического исследования было выявлено статистически значимое ($p<0,05$) увеличение числа случаев с расширением межклеточных пространств, по результатам иммунногистохимического исследования - статистически значимое ($p<0,05$) увеличение экспрессии маркера пролиферации Ki67 и маркера VEGF в слизистой оболочке пищевода, увеличение экспрессии маркера CD34 в слизистой оболочке пищевода и на уровне Z-линии.

4. В подгруппе пациентов, получающих комбинированную терапию (Ингибитор протонной помпы и Цитопротектор) по результатам морфологического исследования статистически значимых изменений выявлено не было, тогда как по результатам

иммунногистохимического исследования, напротив, было выявлено статистически значимое уменьшение экспрессии маркера пролиферации Ki67 в слизистой оболочке пищевода и на уровне Z-линии наряду с отсутствием статистически значимых изменений в экспрессии маркеров CD95, CDX2, CD34, VEGF. Установлено, что применение комбинированной терапии ГЭРБ приводит к уменьшению риска увеличения экспрессии маркера пролиферации Ki67 в 3,53 раза (95%ДИ 1,34; 9,29), к снижению риска увеличения экспрессии маркера пролиферации CD34 в эпителии пищевода в 3,62 раза (95%ДИ 1,14; 11,55) и к увеличению риска повышения значений среднего ночного базального импеданса в 1,67 раз (95%ДИ 1.05; 2.68). По результатам эндоскопического исследования через 12 месяцев после холецистэктомии в подгруппе пациентов, которым назначался ингибитор протонной помпы в режиме монотерапии, отмечалось статистически значимое ($p<0,05$) увеличение числа случаев эрозивных поражений пищевода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с сочетанным течением ГЭРБ и ЖКБ в послеоперационном периоде рекомендуется назначение суточной pH-импедансометрии для своевременной диагностики изменения химического состава рефлюксата и среднего значения ночного базального импеданса.
2. Пациентам с сочетанным течением ГЭРБ и ЖКБ рекомендуется выполнение фиброгастродуоденоскопии через 12 месяцев после холецистэктомии для оценки состояния эпителия пищевода и зоны кардиоэзофагеального перехода.
3. Пациентам с сочетанным течением ГЭРБ и ЖКБ после холецистэктомии рекомендуется применение комбинированной терапии Омепразолом и Ребамипидом (Омепразол в дозе 20 мг 2 раза в день и Ребамипид в дозе 100 мг 3 раза в день при общей продолжительности терапии 12 недель) для уменьшения риска увеличения экспрессии маркеров клеточной пролиферации и неоангиогенеза в эпителии пищевода.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Успенский, Ю. П. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: современное состояние проблемы / Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых, **А. А. Гнутов** // **Медицинский алфавит**. – 2020. – № 37. – С. 11-16

2. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс и патология билиарного тракта / Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых, **А. А. Гнутов,** В. Н. Филиппова // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 54-59

3. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс у пациентов, перенесших холецистэктомию / Ю. А. Фоминых, Ю. П. Успенский, **А. А. Гнутов** [и др.] // University Therapeutic Journal. – 2021. – Т. 3, № S3. – С. 21.

4. Психологический статус пациентов с желчнокаменной болезнью и плановой лапароскопической холецистэктомией / Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых, К. Н. Наджафова, **А. А. Гнутов** // University Therapeutic Journal. – 2021. – Т. 3, № S3. – С. 20.

5. Качество жизни пациентов с желчнокаменной болезнью перед плановой лапароскопической холецистэктомией / Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых, **А. А. Гнутов** [и др.] // University Therapeutic Journal. – 2021. – Т. 3, № S3. – С. 19.

6. Морфологические особенности пищевода при патологии / Р. А. Насыров, Е. Ю. Калинина, Ю. А. Фоминых, **А.А. Гнутов** [и др.] // University Therapeutic Journal. – 2022. – Т. 4, № S. – С. 78-79.

7. Фоминых, Ю. А. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс и патология билиарного тракта / Ю. А. Фоминых, **А. А. Гнутов**, К. Н. Наджафова // University Therapeutic Journal. – 2022. – Т. 4, № S. – С. 110-111.

8. Морфологические особенности пищевода в норме и при патологии / Р. А. Насыров, Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых,Е.Ю. Калинина, **А. А. Гнутов // University Therapeutic Journal.** – 2022. – Т. 4, № 3. – С. 4-13

9. Особенности поражения пищевода при постхолецистэктомическом синдроме / Ю. А. Фоминых, **А. А. Гнутов**, Р. А. Насыров, Е.Ю. Калинина, Н.Ю. Колгина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 2(198). – С. 121-130

10. Сравнительное исследование комбинации Ребамипида и омепразола с монотерапией Омепразолом у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и перенесенной холецистэктомией / Ю. А. Фоминых, **А. А. Гнутов**, Ю. П. Успенский, Е. Ю. Калинина // **University Therapeutic Journal**. – 2023. – Т. 5, № 4. – С. 125-136

11. **Гнутов, А. А**. Клинико-морфологические особенности патологии пищевода у пациентов с перенесенной холецистэктомией / **А. А. Гнутов**, Ю. А. Фоминых, Е. Ю. Калинина // University Therapeutic Journal. – 2023. – Т. 5, № S. – С. 63.

12. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс у пациентов, перенесших холецистэктомию/ Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых, **А. А. Гнутов** // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. –2023. – Т.33, №5. Приложение №62. Материалы 29 Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. – С.7

13. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс у пациентов до и после холецистэктомии/ Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых, **А. А. Гнутов** // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. –2023. – Т.33, №5. Приложение №62. Материалы 29 Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. – С.7

14. Желчнокаменная болезнь, метаболические нарушения и постхолецистэктомический синдром / Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых, С. В. Иванов, К.Н. Наджафова, **А. А. Гнутов,** Я.В. Соусова, З.Х. Гулунов, О.А. Кизимова – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. – 49 с. – ISBN 978-5-907649-78-1.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

CD34 – кластер дифференцировки 34

CD95 – кластер дифференцировки 95

CDX 2 – каудально-связанный гомеобоксный транскрипционный фактор

GerdQ – Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire, опросник для оценки симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

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

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

Ki-67 – ядерный антиген, маркер клеточной пролиферации

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

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии
https://GastroScan.ru/literature/