DOI: 10.56871/UTJ.2023.91.33.016
УДК [616.33-002.2-008.1]-092-08-006-091+612.325+612.067+579.841.51

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОРИГИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

© Ольга Александровна Кизимова[1], Юлия Александровна Фоминых[1, 2], Руслан Абдуллаевич Насыров[1], Юрий Павлович Успенский[1], Анастасия Михайловна Косарева[1], Дарья Евгеньевна Никитина[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

[2] Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактная информация: Ольга Александровна Кизимова — ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2085-6194 SPIN: 2637-9575 Author ID: 1121515

Для цитирования: Кизимова О.А., Фоминых Ю.А., Насыров Р.А., Успенский Ю.П., Косарева А.М., Никитина Д.Е. Морфологические особенности хронического гастродуоденита у пациентов после холецистэктомии: результаты оригинального исследования // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 177–187. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.91.33.016

Поступила: 05.07.2023 ***Одобрена: 28.08.2023*** ***Принята к печати: 01.09.2023***

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Широкое распространение в клинической практике приобретает билиарный гастрит. Этиопатогенетические звенья, влияние *H. pylori* на течение заболевания не до конца изучены. ***Цель исследования:*** проанализировать экспрессию иммуногистохимических маркеров в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке в зависимости от наличия билиарного гастрита и/или *H. pylori*-ассоциированного гастрита до и через 6 месяцев после холецистэктомии (ХЭ) по поводу желчнокаменной болезни (ЖКБ). ***Материалы и методы.*** Полученный биопсийный материал слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки был изучен у 64 пациентов, которые обратились в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» с показаниями для проведения ХЭ по поводу ЖКБ. Средний возраст пациентов составил 46,3 ± 9,7 года. Иммуногистохимическим методом в биоптатах определена экспрессия маркеров CD-95, Ki-67, CDX2, CD-34, VEGF. ***Результаты.*** Пациенты были распределены на 3 группы. В I группе (небилиарный и HP-неассоциированный гастрит) выраженных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружено не было. Во II группе (билиарный и HP-ассоциированный гастрит) обнаружено усиление через 6 месяцев маркеров пролиферации (Ki-67, CDX2), маркера апоптоза (CD-95) преимущественно в теле и антральном отделе желудка. Было также отмечено наибольшее накопление маркеров CD-34 и VEGF в желудке преимущественно в собственной пластинке слизистой оболочки желудка. В III группе (билиарный и HP-неассоциированный гастрит) содержание маркеров Ki-67, CDX2 было более высоким по сравнению с биоптатами до ХЭ. Иммуногистохимическое исследование эндотелиальных факторов (CD-34 и VEGF) продемонстрировало повышение их экспрессии преимущественно в кардиальном и антральном отделе желудка. ***Заключение.*** Группы II и III имели более высокую оценку маркеров пролиферативной активности и сосудистых маркеров через 6 месяцев после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни, что, вероятно, способствует канцерогенезу желудка, ассоциированному с влиянием патологического дуоденогастрального рефлюкса и *H. pylori*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: билиарный гастрит; кишечная метаплазия; иммуногистохимия; экспрессия эндотелиальных маркеров (CD34, VEGF), маркера апоптоза (CD-95), маркеров пролиферации (Ki-67, CDX2).

MORPHOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN PATIENTS AFTER CHOLECYSTECTOMY: RESULTS OF THE ORIGINAL STUDY

© Olga A. Kizimova[1], Yulia A. Fominykh[1, 2], Ruslan A. Nasyrov[1], Yury P. Uspenskiy[1], Anastasia M. Kosareva[1], Daria E. Nikitina[1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

[2] Almazov National Medical Research Centre. Akkuratova street, 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

Contact information: Olga A. Kizimova — Assistant of Department of faculty therapy named after prof. V.A. Valdman. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2085-6194 SPIN: 2637-9575, Author ID: 1121515

For citation: Kizimova OA, Fominykh YuA, Nasyrov RA, Uspenskiy YuP, Kosareva AM, Nikitina DE. Morphological features of chronic gastroduodenitis in patients after cholecystectomy: results of the original study. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):177-187. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.91.33.016

Received: 05.07.2023 ***Revised: 28.08.2023*** ***Accepted: 01.09.2023***

SUMMARY. ***Introduction.*** Biliary gastritis is becoming widespread in clinical practice. Etiopathogenetic links, the effect of *H. pylori* on the course of the disease has not been fully studied. ***Objective:*** to analyze the expression of immunohistochemical markers in the gastric mucosa and duodenum depending on the presence of biliary gastritis and/or *H. pylori*-associated gastritis before and 6 months after cholecystectomy for gallstone disease. ***Materials and methods.*** The obtained biopsy material of the gastric mucosa and duodenum was studied in 64 patients who applied to St. Petersburg State Medical Institution "Elizabethan Hospital" with indications for HE for GI. The average age was 46.3 ± 9.7 years. Immunohistochemical method reveals expression of CD95, Ki-67, CDX2, CD34, VEGF markers in biopsies. ***Results.*** Patients were divided into 3 groups. In group I (non-biliary and HP non-associated gastritis) there were no pronounced changes in the mucous membrane of the stomach and duodenum. In group II (biliary and HP-associated gastritis), an increase in proliferation markers (Ki-67, CDX2), apoptosis marker (CD95) was found after 6 months, mainly in the body and antrum of the stomach. The greatest accumulation of CD34 and VEGF markers in the stomach was also noted, mainly in the own plate of the gastric mucosa. In group III (biliary and HP non-associated gastritis) the content of markers Ki-67, CDX2 was higher compared to biopsies before HE. Immunohistochemical study of endothelial factors (CD34 and VEGF) demonstrated an increase in their expression mainly in the cardiac and antrum of the stomach. ***Conclusion.*** Groups II and III had a higher assessment of markers of proliferative activity and vascular markers 6 months after cholecystectomy for gallstone disease, which probably contributes to gastric carcinogenesis associated with the influence of pathological duodenogastric reflux and *H. pylori*.

KEY WORDS: biliary gastritis; intestinal metaplasia; immunohistochemistry; expression of endothelial markers (CD34, VEGF), apoptosis marker (CD95), proliferation markers (Ki-67, CDX2).

ВВЕДЕНИЕ

Билиарный гастрит — это гастрит, возникающий в результате ретроградного заброса дуоденального содержимого в желудок, характеризующийся наличием клинических проявлений, эндоскопическими изменениями и гистологическими признаками.

Хирургические вмешательства гастродуоденальной зоны, в первую очередь холецистэктомия (ХЭ), занимают важнейшее место среди причин развития билиарного гастрита [2]. По данным зарубежной литературы, распространенность гастрита вследствие дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) занимает 61,8% [3, 8, 9]. В то же время сахарный диабет, ожирение, курение, алкоголь, продукты, богатые углеводами, а также повышенная концентрация билирубина и pH желудка являются основными факторами развития билиарного гастрита [9, 10].

Доказано, что основная роль в патогенезе билиарного гастрита связана с нарушением моторики двенадцатиперстной кишки и пилорического отдела желудка. В свою очередь, дуоденальное содержимое, попадая в просвет желудка, разрушает слизистый барьер, повышает эпителиальную проницаемость и создает

условия для развития воспаления слизистой оболочки желудка [1, 10].

Основным компонентом ДГР являются конъюгированные желчные кислоты, которые были обнаружены в просвете желудка у пациентов с билиарным гастритом [4, 13]. Установлено, что именно желчные кислоты приводят к дополнительному повреждению слизистой оболочки и запускают механизмы, ведущие к развитию неоплазии желудка [11, 13]. Это было подчеркнуто в различных зарубежных исследованиях, в которых длительное воздействие желчных кислот инициирует воспаление в виде атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии [7]. Y. Takahashi и соавт. (2018) в своем исследовании показали, что наличие желчных кислот вызывает дисфункцию слизистой оболочки за счет изменения профиля микроРНК, способствующего развитию неопластических процессов [11]. Эти данные подтверждаются в исследовании Q. He и соавт. (2022), в котором высокая концентрация желчных кислот ассоциирована с раком желудка за счет повышения развития кишечной метаплазии в результате активации рецепторов желчных кислот FXR и TGR5, секреции экзосом макрофагами, действующими на эпителиальные клетки желудка, эпигенетику и участие микроРНК [6].

Роль *Helicobacter pylori (H. pylori)* на течение билиарного гастрита неоднозначна. Высказано предположение о прогрессировании атрофии и кишечной метаплазии с последующим канцерогенезом у пациентов с билиарным гастритом и *H. pylori*-положительным статусом [7, 12]. В то же время существует мнение о снижении колонизации *H. pylori* в результате влияния патологического ДГР [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить экспрессию иммуногистохимических маркеров в желудке и двенадцатиперстной кишке в зависимости от *H. pylori* и патологического ДГР у пациентов через 6 месяцев после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни (ЖКБ).

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 64 пациента, обратившихся в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» в период с февраля по июнь 2023 года с показаниями для проведения ХЭ по поводу ЖКБ. Средний возраст пациентов составил 46,3 ± 9,7 года. Всем пациентам проводилось клиническое обследование, физикальное исследование, анкетирование по авторскому опроснику, лабораторное исследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, pH-импедансометрия желудка, первичная диагностика *H. pylori* (быстрый уреазный тест + морфологическое исследование), фиброгастродуоденоскопия с забором биоптатов и последующим выполнением иммуногистохимического и морфологического исследований.

Первоначально пациенты делились на 2 группы в зависимости от статуса *H. pylori*. Пациентам с отрицательным статусом *H. pylori* была рекомендована ХЭ. Пациентам с положительным статусом *H. pylori* проводилась эрадикационная терапия при наличии абсолютных показаний с последующим выполнением ХЭ при получении отрицательного результата. Пациенты без наличия абсолютных показаний также были направлены на проведение ХЭ.

Через 6 месяцев после удаления желчного пузыря проводился повторный визит, на котором были сформированы 3 группы:

- группа I — 22 пациента с небилиарным и HP-неассоциированным гастритом;
- группа II — 23 пациента с билиарным и HP-ассоциированным гастритом;
- группа III — 19 пациентов с билиарным и HP-неассоциированным гастритом.

Те пациенты, которые имели в анамнезе злокачественные новообразования любой этиологии, заболевания поджелудочной железы, наличие в анамнезе хирургического вмешательства, включая гастрэктомию, резекцию желудка, проксимального отдела тонкой кишки, ваготомию, пилоропластику, выполнение оперативного вмешательства на поджелудочной железе, наличие аутоиммунных заболеваний с поражением желудочно-кишечного тракта, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, антибактериальных препаратов, ингибиторов протонной помпы, гастропротекторов, были исключены из исследования.

Нашим коллективом были получены образцы биопсийного материала, в котором мы оценивали экспрессию эндотелиальных маркеров (CD34, эндотелиальный сосудистый фактор роста — VEGF), маркера апоптоза (CD95), маркеров пролиферации (ki-67, CDX2) и антигена *Helicobacter pylori* с помощью иммуногистохимического окрашивания.

Результаты исследования были проанализированы с помощью программы SPSS Statistics 23. Анализ качественных и количе-

ственных данных, изменяющихся в динамике, осуществлялся с помощью критерия Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОРИГИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

У 22 пациентов в I группе (небилиарный и HP-неассоциированный гастрит) не было выявлено статистически значимой корреляции между экспрессиями:

- CD-95, полученный с биоптатом из кардиального отдела желудка ($p>0,05$ ($p=0,294$)); из тела желудка ($p>0,05$ ($p=0,893$)); из антрального отдела желудка ($p>0,05$ ($p=0,394$)); из двенадцатиперстной кишки ($p>0,05$ ($p=0,330$));
- Ki-67, полученный с биоптатом из кардиального отдела желудка ($p>0,05$ ($p=0,317$)); из тела желудка ($p>0,05$ ($p=0,417$)); из антрального отдела желудка ($p>0,05$ ($p=0,763$)); из двенадцатиперстной кишки ($p>0,05$ ($p=0,435$));
- CDX2, полученный с биоптатом из кардиального отдела желудка ($p>0,05$ ($p=0,317$)); из тела желудка ($p>0,05$ ($p=0,317$)); из антрального отдела желудка ($p>0,05$ ($p=0,891$));
- CD-34, полученный с биоптатом из кардиального отдела желудка ($p>0,05$ ($p=0,102$)); из тела желудка ($p>0,05$ ($p=0,564$)); из антрального отдела желудка ($p>0,05$ ($p=0,414$)); из двенадцатиперстной кишки ($p>0,05$ ($p=0,180$));
- VEGF, полученный с биоптатом из кардиального отдела желудка ($p>0,05$ ($p=0,480$)); из тела желудка ($p>0,05$ ($p=0,564$)); из антрального отдела желудка ($p>0,05$ ($p=0,655$)); из двенадцатиперстной кишки ($p>0,05$ ($p=0,317$)).

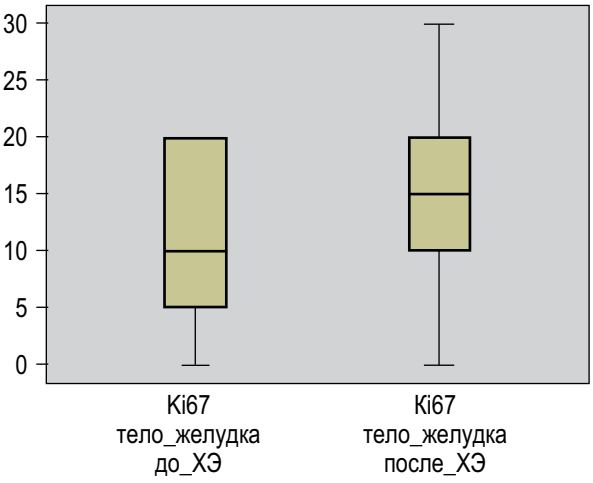


Рис. 1. Положительная экспрессия Ki-67 в теле желудка до и после холецистэктомии

Fig. 1. Positive expression of Ki-67 in the body of the stomach before and after cholecystectomy

Таким образом, по результатам непараметрического критерия мы можем сделать вывод о том, что уровень маркеров у пациентов до и после ХЭ не отличался.

У 23 пациентов во II группе (билиарный и HP-ассоциированный гастрит) были выявлены повышенные уровни экспрессии Ki-67 в биоптате тела (рис. 1) желудка и CDX2 в биоптатах тела (рис. 2) и антрального отдела желудка (рис. 3, 4). Уровень статистической значимости для пациентов до и после ХЭ в первом случае имеет значение $p<0,05$ ($p=0,03$), во втором случае $p<0,05$ ($p=0,030$) и $p<0,05$ ($p=0,001$).

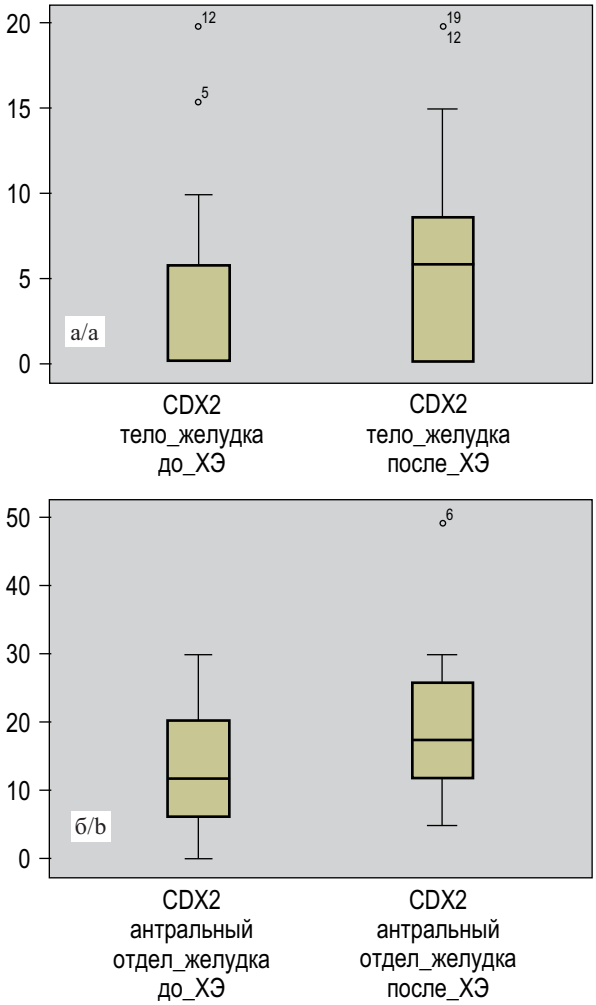


Рис. 2. Положительная экспрессия CDX2 в теле (*а*) и антральном отделе (*б*) желудка до и после холецистэктомии

Fig. 2. Positive expression of CDX2 in the body (*a*) and antrum (*b*) of the stomach before and after cholecystectomy

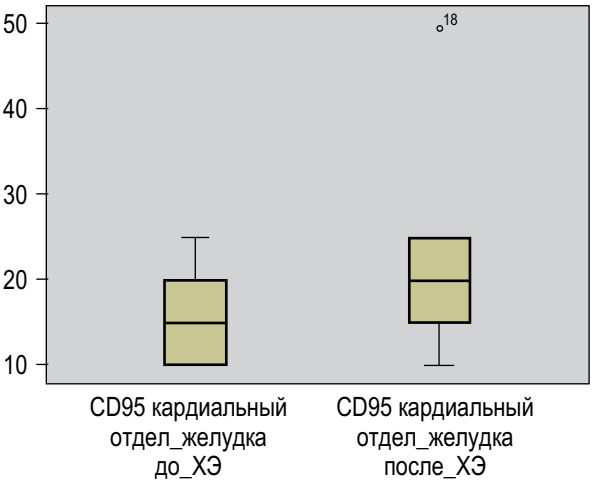


Рис. 3. Положительная экспрессия CD95 в кардиальном отделе желудка до и после холецистэктомии

Fig. 3. Positive expression of CD95 in the gastric cardia before and after cholecystectomy

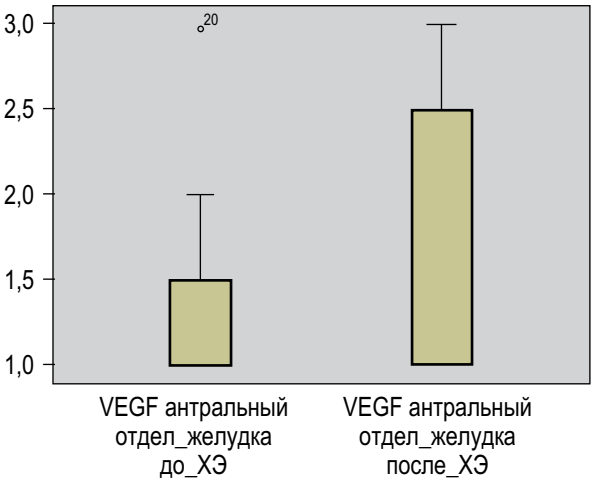


Рис. 5. Положительная экспрессия VEGF в антральном отделе желудка до и после холецистэктомии

Fig. 5. Positive expression of VEGF in the gastric antrum before and after cholecystectomy

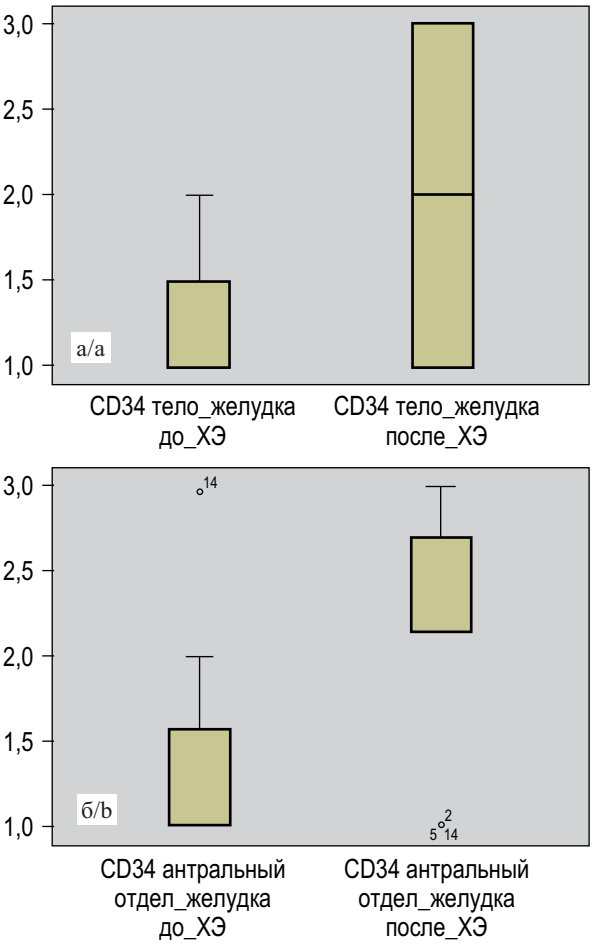


Рис. 4. Положительная экспрессия CD34 в теле (*а*) и антральном отделе (*б*) желудка до и после холецистэктомии

Fig. 4. Positive expression of CD34 in the body (*a*) and antrum (*b*) of the stomach before and after cholecystectomy

Выявлена также повышенная экспрессия CD95 (маркер апоптоза), полученного с биоптатом из тела желудка ($p<0,05$ ($p=0,013$)), из кардиального отдела желудка $p<0,05$ ($p=0,049$) (рис. 5) и маркера Ki-67, полученного с биоптатом из двенадцатиперстной кишки $p<0,05$ ($p=0,023$). Результаты уровней статистической значимости маркера CD95, полученного с биоптатом из двенадцатиперстной кишки $p>0,05$ ($p=0,521$), из антрального отдела желудка $p>0,05$ ($p=0,88$); маркера Ki-67, полученного с биоптатом из кардиального отдела желудка $p>0,05$ ($p=0,102$); маркера CDX2, полученного с биоптатом из кардиального отдела $p>0,05$ ($p=0,317$) свидетельствовали об отсутствии существенной разницы значений у пациентов до и через 6 месяцев после ХЭ.

Мы произвели также анализ маркеров CD34 и VEGF. Во II группе мы наблюдали положительную экспрессию CD34 и VEGF, полученных из биоптатов желудка и двенадцатиперстной кишки, до и после ХЭ. Основная локализация изменений сосудистых факторов была представлена в теле (CD34 $p<0,05$ ($p=0,001$) (рис. 6, 7), VEGF $p<0,05$ ($p=0,035$) (рис. 8)) и антральном отделе желудка (CD34 $p<0,05$ ($p=0,000$) (рис. 6), VEGF $p<0,05$ ($p=0,02$) (рис. 8)) с более выраженной интенсивностью в собственной пластинке слизистой оболочки желудка. Положительная экспрессия маркера VEGF, полученного из биоптата двенадцатиперстной кишки, которая составила $p<0,05$ ($p=0,035$). Уровень маркеров CD34, полученных из кардиального отдела желудка, составил $p>0,05$ ($p=0,102$), двенадцатиперстной киш-

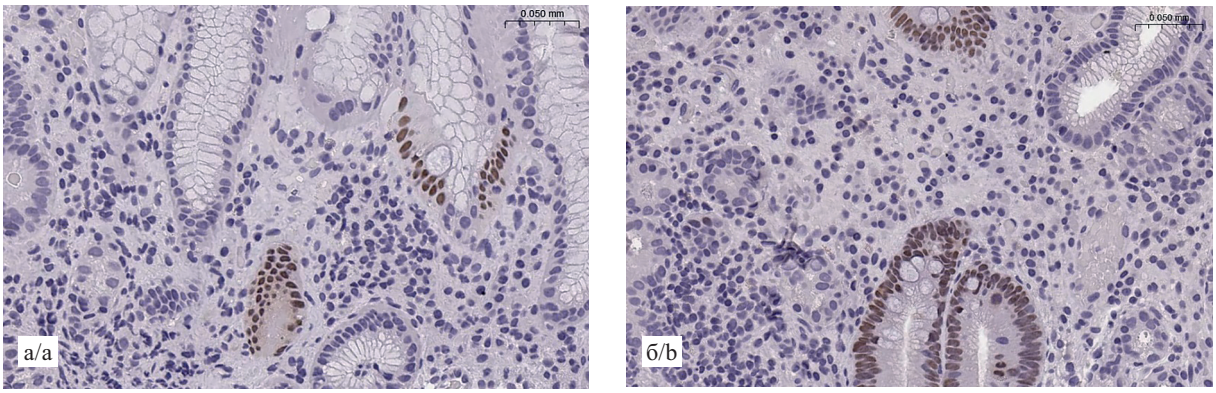


Рис. 6. Иммуногистохимическая экспрессия CDX2 в теле желудка у пациента с билиарным и HP-ассоциированным гастритом (× 33,9): *а* — до холецистэктомии; *б* — через 6 месяцев после холецистэктомии

Fig. 6. Immunohistochemical expression of CDX2 in the body of the stomach in a patient with biliary and HP-associated gastritis (× 33.9): *a* — before cholecystectomy; *b* — 6 months after cholecystectomy

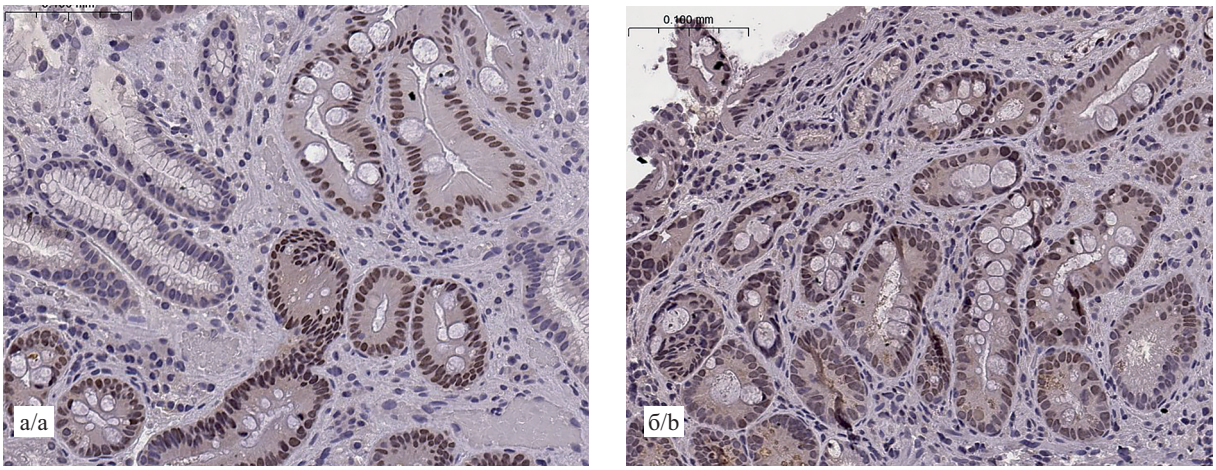


Рис. 7. Иммуногистохимическая экспрессия CDX2 в антральном отделе желудка у пациента с билиарным и HP-ассоциированным гастритом (×23,8): *а* — до холецистэктомии; *б* — через 6 месяцев после холецистэктомии

Fig. 7. Immunohistochemical expression of CDX2 in the antrum of the stomach in a patient with biliary and HP-associated gastritis (×23.8): *a* — before cholecystectomy; *b* — 6 months after cholecystectomy

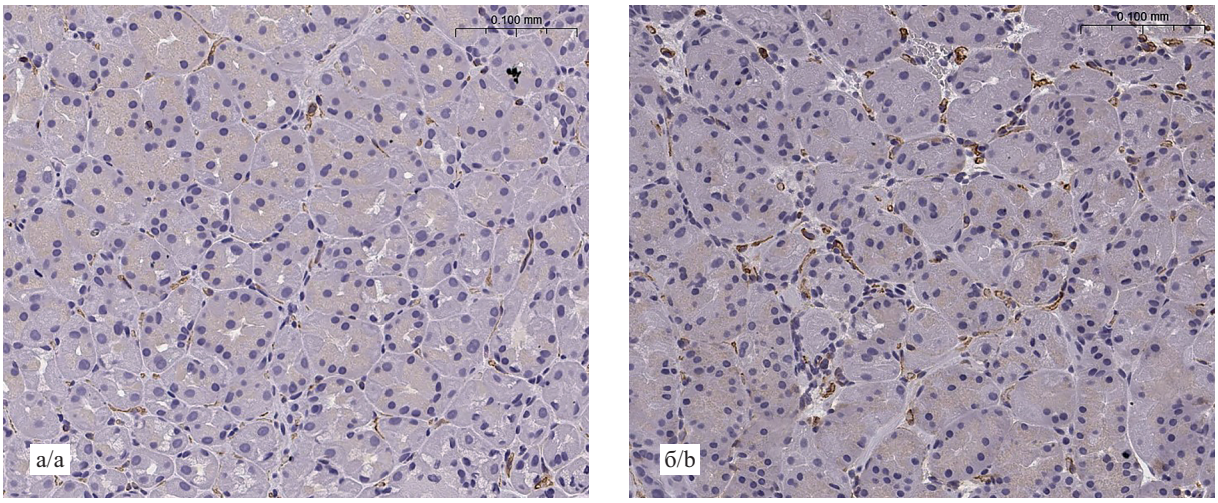


Рис. 8. Иммуногистохимическая экспрессия CD34 в теле желудка у пациента с билиарным и HP-ассоциированным гастритом (×23,6): *а* — до холецистэктомии; *б* — через 6 месяцев после холецистэктомии

Fig. 8. Immunohistochemical expression of CD34 in the body of the stomach in a patient with biliary and HP-associated gastritis (×23.6): *a* — before cholecystectomy; *b* — 6 months after cholecystectomy

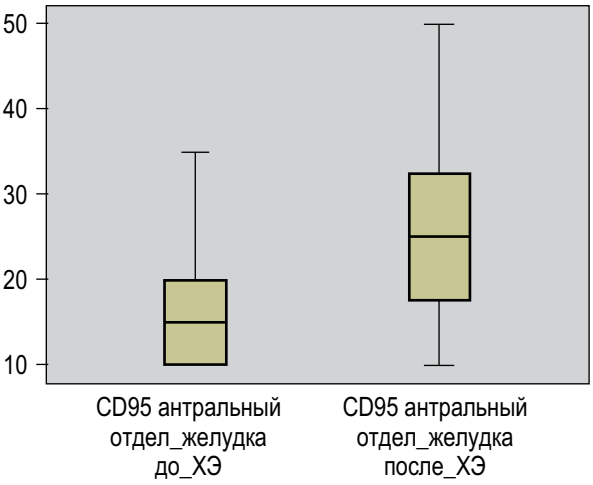


Рис. 9. Положительная экспрессия CD95 в антральном отделе желудка до и после холецистэктомии

Fig. 9. Positive CD95 expression in the gastric antrum before and after cholecystectomy

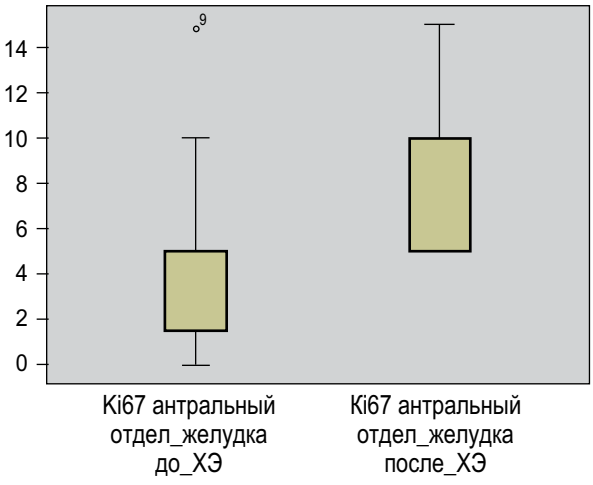


Рис. 10. Положительная экспрессия Ki-67 в антральном отделе желудка до и после холецистэктомии

Fig. 10. Positive expression of Ki-67 in the gastric antrum before and after cholecystectomy

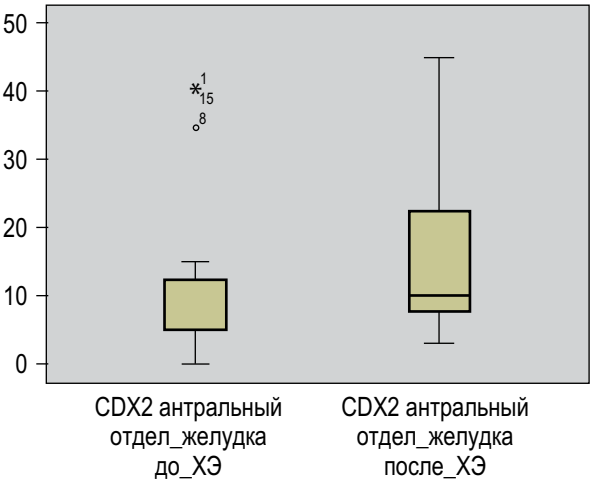


Рис. 11. Положительная экспрессия CDX2 в антральном отделе желудка до и после холецистэктомии

Fig. 11. Positive CDX2 expression in the gastric antrum before and after cholecystectomy

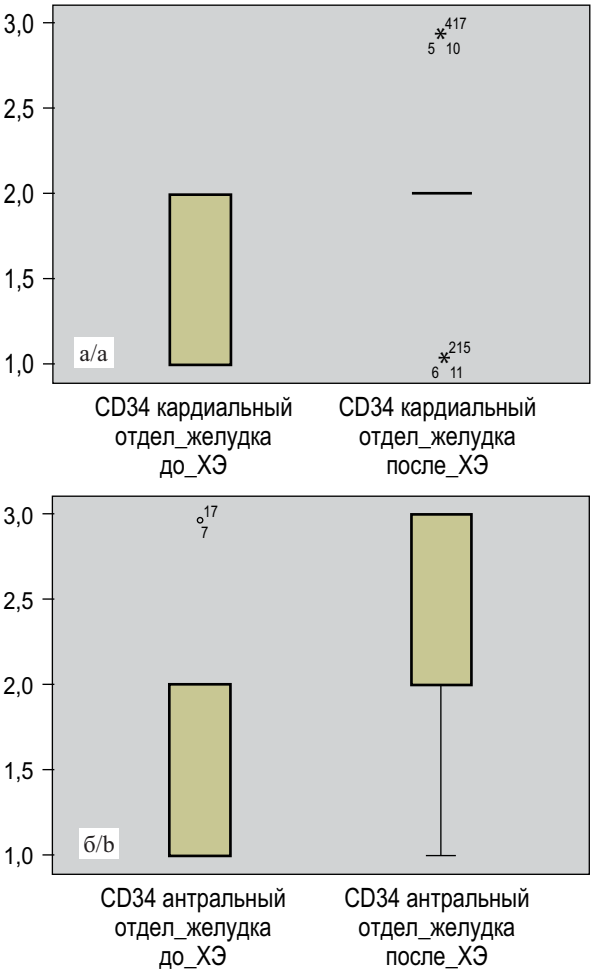


Рис. 12. Положительная экспрессия CD-34 в кардиальном (*а*) и антральном (*б*) отделе желудка до и после холецистэктомии

Fig. 12. Positive expression of CD34 in the cardia (*a*) and antrum (*b*) of the stomach before and after cholecystectomy

ки — p>0,05 (p=0,180) и VEGF, полученного из кардиального отдела желудка, составил p>0,05 (p=0,480), что является статистически незначимым.

В группе III (билиарный и HP-неассоциированный гастрит) до и после ХЭ наблюдалось более выраженное увеличение маркеров апоптоза, клеточной пролиферации и сосудистых факторов. Экспрессия маркеров CD95 (p=0,017) (рис. 9), Ki-67 (p=0,002) (рис. 10, 11), CDX2 (p=0,043) (рис. 12, 13) была значительно выше в антральном отделе. Нашим коллективом была также обнаружена положительная экспрессия CD34 (p=0,012) (рис. 14) и VEGF (p=0,003) (рис. 15, 16) как в кардиальном отделе, так и в антральном отделе желудка —

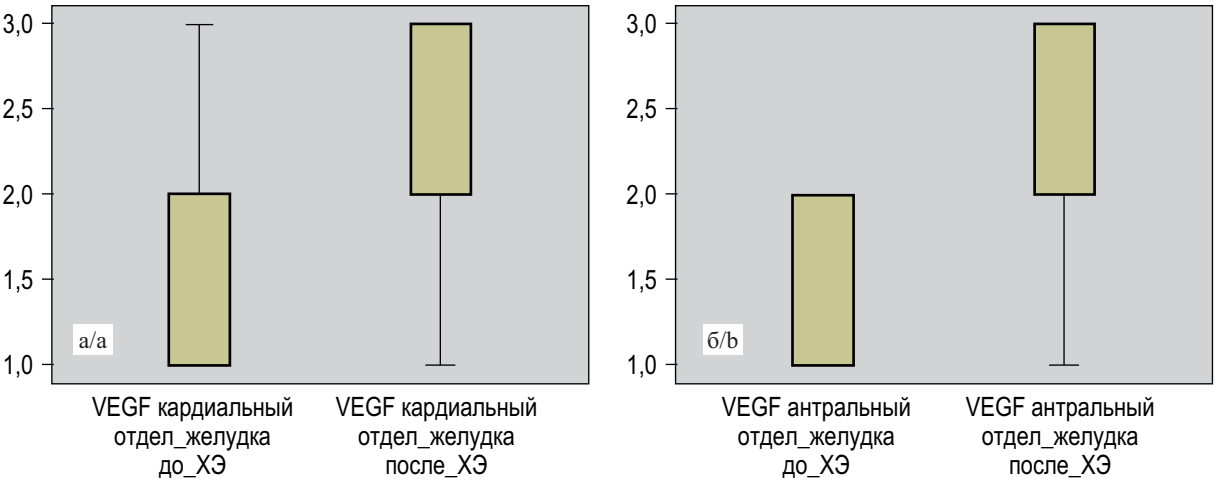


Рис. 13. Положительная экспрессия VEGF в кардиальном (*а*) и антральном (*б*) отделе желудка до и после холецистэктомии

Fig. 13. Positive expression of VEGF in the cardia (*a*) and antrum (*b*) of the stomach before and after cholecystectomy

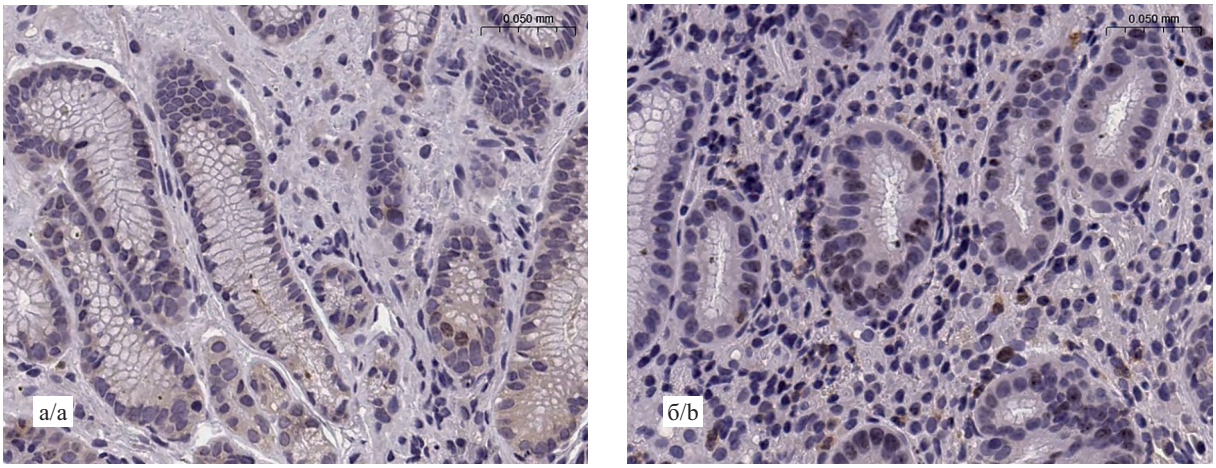


Рис. 14. Иммуногистохимическая экспрессия Ki-67 в кардиальном отделе желудка у пациента с билиарным и HP-неассоциированным гастритом (×40,0): *а* — до холецистэктомии; *б* — через 6 месяцев после холецистэктомии

Fig. 14. Immunohistochemical expression of Ki-67 in the cardia of the stomach in a patient with biliary and HP-non-associated gastritis (×40,0): *a* — before cholecystectomy; *b* — 6 months after cholecystectomy

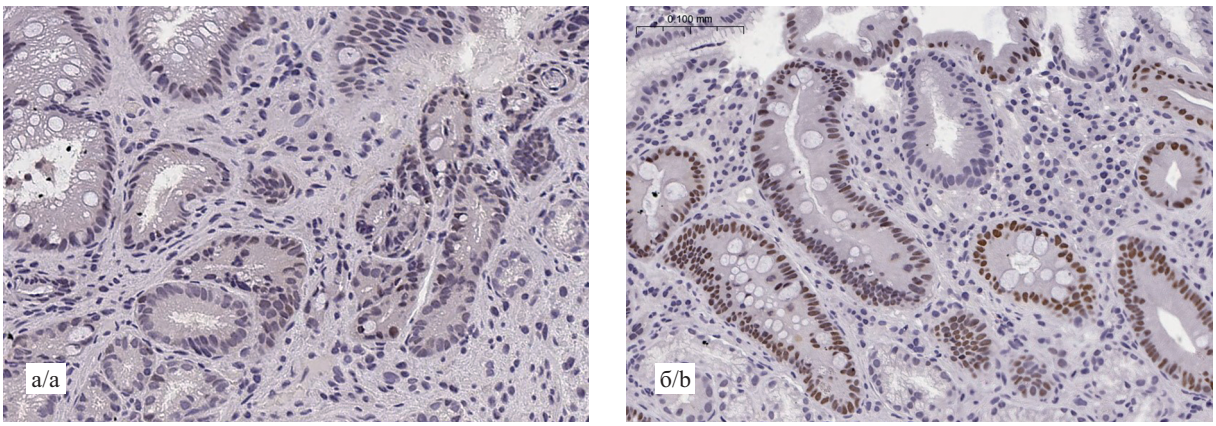


Рис. 15. Иммуногистохимическая экспрессия CDX2 в антральном отделе желудка у пациента с билиарным и HP-неассоциированным гастритом (×23,8): *а* — до холецистэктомии; *б* — через 6 месяцев после холецистэктомии

Fig. 15. Immunohistochemical expression of CDX2 in the antrum of the stomach in a patient with biliary and HP-non-associated gastritis (×23,8): *a* — before cholecystectomy; *b* — 6 months after cholecystectomy

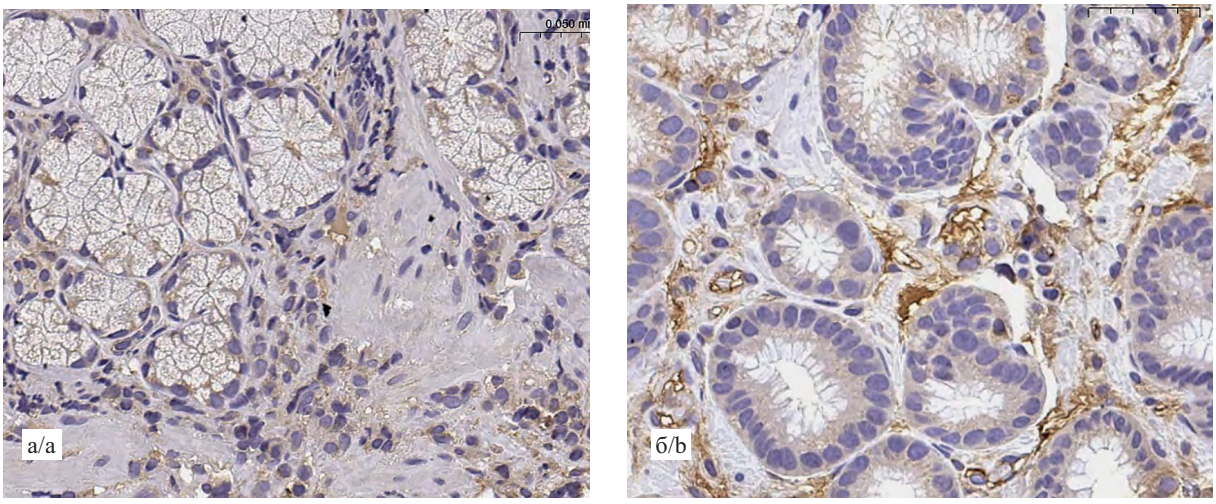


Рис. 16. Иммуногистохимическая экспрессия VEGF в кардиальном отделе желудка у пациента с билиарным и HP-неассоциированным гастритом (×40,0): *а* — до холецистэктомии; *б* — через 6 месяцев после холецистэктомии

Fig. 16. Immunohistochemical expression of VEGF in the cardia of the stomach in a patient with biliary and HP-non-associated gastritis (×40,0): *a* — before cholecystectomy; *b* — 6 months after cholecystectomy

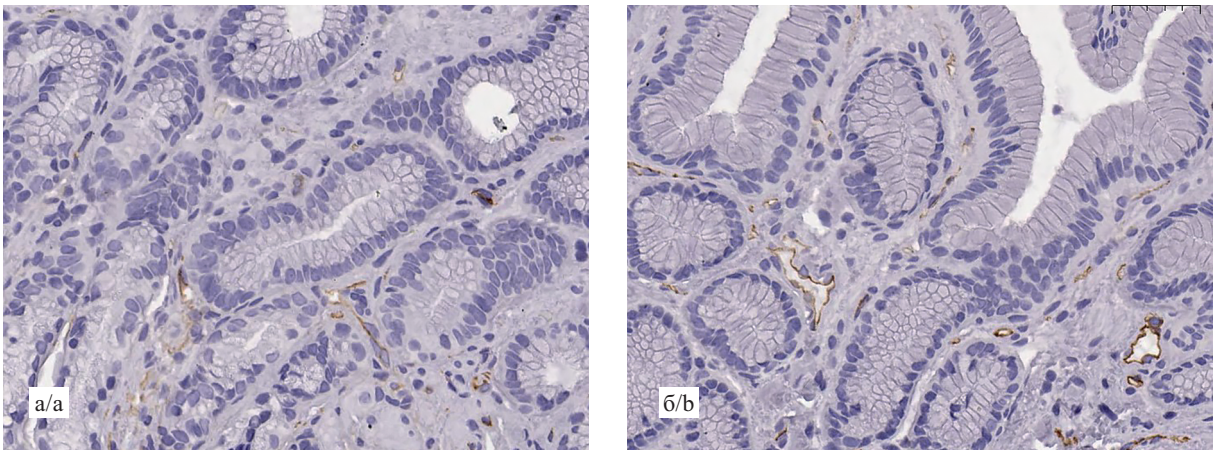


Рис. 17. Иммуногистохимическая экспрессия CD34 в антральном отделе желудка у пациента с билиарным и HP-неассоциированным гастритом (×34,2): *а* — до холецистэктомии; *б* — через 6 месяцев после холецистэктомии

Fig. 17. Immunohistochemical expression of CD34 in the antrum of the stomach in a patient with biliary and HP-non-associated gastritis (×34,2): *a* — before cholecystectomy; *b* — 6 months after cholecystectomy

CD34 (p=0,020) (рис. 14, 17), VEGF (p=0,003) (рис. 15).

Однако существенной разницы экспрессии маркеров апоптоза, пролиферации и изменения микроциркуляторного русла в теле, кардиальном отделе желудка и в двенадцатиперстной кишке через 6 месяцев после ХЭ получено не было. По результатам непараметрического критерия мы можем сделать вывод о том, что уровни маркеров CD95, полученного из кардиального отдела (p=0,003), тела желудка (p=0,061), двенадцатиперстной кишки (p=0,063); Ki-67, полученного из кардиального отдела (p=0,084), тела желудка (p=0,375), двенадцатиперстной кишки (p=1,00); CDX2, полученного из кардиального отдела (p=0,081), тела желудка (p=0,809); CD34, полученного из тела желудка (p=0,153), двенадцатиперстной кишки (p=0,564); VEGF, полученного из тела желудка (p=0,317), двенадцатиперстной кишки (p=0,180), не отличались у пациентов до и после ХЭ по поводу ЖКБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании мы продемонстрировали промежуточные результаты, согласно которым можем предположить, что у пациентов с сочетанным повреждением слизистой оболочки желудка, патологическим ДГР и

H. pylori-инфекцией отмечается повышение маркеров клеточной пролиферации (Ki-67, CDX2), маркера апоптоза (CD95) преимущественно в антральном отделе и теле желудка после ХЭ. По нашему мнению, эти изменения указывают на прогрессирование тяжести гастрита и развитие метаплазии. В то же время повышение сосудистых факторов в теле и антральном отделе желудка в результате воспаления слизистой оболочки желудка способствует повышению ангиогенеза, который приводит к пролиферации и предрасполагает к развитию неопластических процессов.

В группе пациентов с билиарным и HP-неассоциированным гастритом обращает на себя внимание расстройство микроциркуляторного русла слизистой оболочки кардиального и антрального отдела желудка, что также может иметь важное значение в канцерогенезе. Положительная экспрессия CDX2 в антральном отделе желудка через 6 месяцев после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни ассоциирована с развитием и прогрессированием кишечной метаплазии.

Таким образом, группы II и III имеют более высокую оценку маркеров пролиферативной активности и сосудистых маркеров через 6 месяцев после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни. По этой причине необходимы дальнейшие исследования с целью разработки стратегии ведения и лечения пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурова М.М., Куприенко В.В. Особенности лабораторной и инструментальной оценки состояния верхних отделов пищеварительной системы у детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией. Медицина: теория и практика. 2019; 4(3): 183–9.
2. Насыров Р.А., Фоминых Ю.А., Кизимова О.А., Белевитин А.Б. Дуоденогастральный рефлюкс и желчнокаменная болезнь: патогенетические и клинико-морфологические взаимосвязи. University Therapeutic Journal. 2023; 5(1): 36–52. DOI: 10.56871/UTJ.2023.51.60.002.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
4. Новикова В.П., Листопадова А.П., Замятина Ю.Е. и др. Влияние энтеросорбции на цитокиновый статус при гастродуодените и сопутствующих атопических заболеваниях у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 195–204.
5. Atak I., Ozdil K., Yücel M. et al. The effect of laparoscopic cholecystectomy on the development of alkaline reflux gastritis and intestinal metaplasia. Hepatogastroenterology. 2012; 59(113): 59–61. DOI: 10.5754/hge11244. PMID: 22260822.
6. He Q., Liu L., Wei J. et al. Roles and action mechanisms of bile acid-induced gastric intestinal metaplasia: a review. Cell Death Discov. 2022; 8(1): 158. DOI: 10.1038/s41420-022-00962-1. PMID: 35379788; PMCID: PMC8979943.
7. Li D., Zhang J., Yao W.Z. et al. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: A retrospective study. J Dig Dis. 2020; 21(4): 222–9. DOI: 10.1111/1751-2980.12858. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32187838; PMCID: PMC7317534.
8. Mercan E., Duman U., Tihan D. et al. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. Springerplus. 2016; 5(1): 1970.

DOI: 10.1186/s40064-016-3641-z. PMID: 27917345; PMCID: PMC5108731.
9. Othman A.A., Dwedar A.A., ElSadek H.M. et al. Post-cholecystectomy bile reflux gastritis: Prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Chronic Illn. 2022: 17423953221097440. DOI: 10.1177/17423953221097440. Epub ahead of print. PMID: 35469484.
10. Shi X., Chen Z., Yang Y., Yan S. Bile Reflux Gastritis: Insights into Pathogenesis, Relevant Factors, Carcinomatous Risk, Diagnosis, and Management. Gastroenterol Res Pract. 2022; 2022: 2642551. DOI: 10.1155/2022/2642551. PMID: 36134174; PMCID: PMC9484982.
11. Takahashi Y., Uno K., Iijima K. et al. Acidic bile salts induces mucosal barrier dysfunction through let-7a reduction during gastric carcinogenesis after Helicobacter pylori eradication. Oncotarget. 2018; 9(26): 18069–83. DOI: 10.18632/oncotarget.24725. PMID: 29719591; PMCID: PMC5915058.
12. Tatsugami M., Ito M., Tanaka S. et al. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012; 21(11): 2101–7. DOI: 10.1158/1055-9965. EPI-12-0730. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23010643.
13. Zhao A., Wang S., Chen W. et al. Increased levels of conjugated bile acids are associated with human bile reflux gastritis. Sci Rep. 2020; 10(1): 11601. DOI: 10.1038/s41598-020-68393-5. PMID: 32665615; PMCID: PMC7360626.

REFERENCES

1. Gurova M.M., Kuprienko V.V. Osobennosti laboratornoj i instrumental'noj ocenki sostoyaniya verhnih otdelov pishchevaritel'noj sistemy u detej s hronicheskim gastroduodenitom, associirovannym s helikobakternoj infekciej. [Features of laboratory and instrumental assessment of the state of the upper digestive system in children with chronic gastroduodenitis associated with helicobacter infection]. Medicina: teoriya i praktika. 2019; 4(3): 183–9. (in Russian).
2. Nasyrov R.A., Fominykh Yu.A., Kizimova O.A., Belevitin A.B. Duodenogastral'nyy reflyuks i Zhelchnokamennaya bolezn': patogeneticheskie i kliniko-morfologicheskie vzaimosvyazi. [Duodenogastric reflux and cholelithiasis: pathogenetic and clinical-morphological relationships]. University Therapeutic Journal. 2023; 5(1): 36–52. DOI: 10.56871/UTJ.2023.51.60.002. (in Russian).
3. Ivashkin V.T., Maev I.V., Truhmanov A.S. i dr. Rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoj associacii po diagnostike i lecheniyu gastroezofageal'noj reflyuksnoj bolezni. [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97. (in Russian).
4. Novikova V.P., Listopadova A.P., Zamyatina Yu.E. i dr. Vliyanie enterosorbcii na citokinovyj status pri gastroduodenite i soputstvuyushchih atopicheskih zabolevaniyah u detej. [The effect of enterosorption on cytokine status in gastroduodenitis and concomitant atopic diseases in children]. Medicina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 195–204. (in Russian).
5. Atak I., Ozdil K., Yücel M. et al. The effect of laparoscopic cholecystectomy on the development of alkaline reflux gastritis and intestinal metaplasia. Hepatogastroenterology. 2012; 59(113): 59–61. DOI: 10.5754/hge11244. PMID: 22260822.
6. He Q., Liu L., Wei J. et al. Roles and action mechanisms of bile acid-induced gastric intestinal metaplasia: a review. Cell Death Discov. 2022; 8(1): 158. DOI: 10.1038/s41420-022-00962-1. PMID: 35379788; PMCID: PMC8979943.
7. Li D., Zhang J., Yao W.Z. et al. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: A retrospective study. J Dig Dis. 2020; 21(4): 222–9. DOI: 10.1111/1751-2980.12858. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32187838; PMCID: PMC7317534.
8. Mercan E., Duman U., Tihan D. et al. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. Springerplus. 2016; 5(1): 1970. DOI: 10.1186/s40064-016-3641-z. PMID: 27917345; PMCID: PMC5108731.
9. Othman A.A., Dwedar A.A., ElSadek H.M. et al. Post-cholecystectomy bile reflux gastritis: Prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Chronic Illn. 2022: 17423953221097440. DOI: 10.1177/17423953221097440. Epub ahead of print. PMID: 35469484.
10. Shi X., Chen Z., Yang Y., Yan S. Bile Reflux Gastritis: Insights into Pathogenesis, Relevant Factors, Carcinomatous Risk, Diagnosis, and Management. Gastroenterol Res Pract. 2022; 2022: 2642551. DOI: 10.1155/2022/2642551. PMID: 36134174; PMCID: PMC9484982.
11. Takahashi Y., Uno K., Iijima K. et al. Acidic bile salts induces mucosal barrier dysfunction through let-7a reduction during gastric carcinogenesis after Helicobacter pylori eradication. Oncotarget. 2018; 9(26): 18069–83. DOI: 10.18632/oncotarget.24725. PMID: 29719591; PMCID: PMC5915058.
12. Tatsugami M., Ito M., Tanaka S. et al. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012; 21(11): 2101–7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0730. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23010643.
13. Zhao A., Wang S., Chen W. et al. Increased levels of conjugated bile acids are associated with human bile reflux gastritis. Sci Rep. 2020; 10(1): 11601. DOI: 10.1038/s41598-020-68393-5. PMID: 32665615; PMCID: PMC7360626.