DOI 10.56871/UTJ.2024.62.25.016
УДК [616.366-003.7-089.87-008.1]-092-08+616.33-002-02+547.93

ВЛИЯНИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ТЕЧЕНИЕ БИЛИАРНОГО ГАСТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ *HELICOBACTER PYLORI* СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЕЙ ПО ПОВОДУ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

© Ольга Александровна Кизимова[1], Юлия Александровна Фоминых[1, 2], Юрий Павлович Успенский[1], Руслан Абдуллаевич Насыров[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
[2] Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова.
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

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

Для цитирования: Кизимова О.А., Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., Насыров Р.А. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на течение билиарного гастрита в зависимости от *Helicobacter pylori* статуса у пациентов с перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 2. С. 150–160. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.62.25.016

Поступила: 31.12.2023 ***Одобрена: 26.02.2024*** ***Принята к печати: 01.03.2024***

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Рак желудка занимает 5-е место в структуре заболеваемости и 3-е место в структуре смертности от злокачественных заболеваний. К наиболее распространенным факторам риска относят генетическую предрасположенность, инфицирование *Helicobacter pylori*, курение, алкоголь, злоупотребление соленой, жареной, консервированной пищей. Желчные кислоты также способствуют нарушению слизистой оболочки, поэтому являются предиктором предраковых заболеваний желудка. Учитывая широкую распространенность рака желудка и вариативность причин, необходимо разрабатывать лечебно-профилактические мероприятия по снижению неопластических процессов в слизистой оболочке желудка. ***Цель исследования:*** проанализировать влияние урсодезоксихолевой кислоты на выраженность экспрессии маркеров клеточной пролиферации в слизистой оболочке желудка у пациентов с билиарным гастритом после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни. ***Материалы и методы.*** В исследование включено 100 пациентов с показанием к плановой холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни. Средний возраст обследованных больных составил 48±10,67 года. Всем пациентам до оперативного вмешательства и через 6, 12 месяцев после холецистэктомии проводилась фиброгастродуоденоскопия с забором биоптатов. В зависимости от характера повреждения слизистой оболочки и проводимого лечения были сформированы 3 группы: I группа — 35 пациентов с небилиарным и HP-неассоциированным гастритом + средиземноморская диета; II группа — 35 пациентов с билиарным и HP-ассоциированным гастритом + средиземноморская диета, УДХК 10 мг/кг в сутки (Урсосан) в течение 3 месяцев; III группа — 30 пациентов с билиарным и HP-неассоциированным гастритом + средиземноморская диета, УДХК 10 мг/кг в сутки (Урсосан) в течение 3 месяцев. Проведено морфологическое исследование с иммуногистохимической оценкой маркеров CD95, Ki67, CDX2, CD34, VEGF. ***Результаты.*** Во II группе установлено увеличение экспрессии CD34 и VEGF в теле (p=0,004 и p=0,001 соответственно) и антральном отделе (p=0,019 и p=0,011 соответственно) желудка в сочетании с повышенным увеличением маркера CDX2 в антральном отделе желудка (p=0,004). В III группе выявлено уменьшение выраженности эндотелиальных маркеров CD34 и VEGF, преимущественно в кардиальном (p=0,003 и p=0,001 соответственно) и антральном (p=0,002 и p=0,001 соответственно) отделах желудка. Отмечено также уменьшение экспрессии маркеров кишечной пролиферации (Ki67) и апоптоза (CD95) в кардиаль-

ном (p=0,012 и p=0,031) и антральном отделах (p=0,002 и p=0,018) желудка. ***Заключение.*** Группа II имела более высокую оценку маркеров пролиферативной активности и эндотелиальных маркеров, что, вероятно, способствует канцерогенезу желудка, ассоциированному с влиянием патологического дуоденогастрального рефлюкса и *H. pylori*. В группе III отмечено уменьшение выраженности экспрессии маркеров клеточной пролиферации, апоптоза, эндотелиальных маркеров, что указывает на репаративные функции и, вероятно, ассоциировано с воздействием Урсосана. Таким образом, проведение эрадикационной терапии и применение Урсосана являются важными направлениями в лечебно-профилактических мероприятиях, влияющими на снижение предраковых изменений в слизистой оболочке желудка после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, билиарный гастрит, урсодезоксихолевая кислота, клеточная пролиферация, CD95, Ki67, CDX2, CD34, VEGF

EFFICACY OF URSODEOXYCHOLIC ACID ON THE COURSE OF BILIARY GASTRITIS DEPENDING ON HELICOBACTER PYLORI STATUS IN PATIENTS WITH CHOLECYSTECTOMY FOR CHOLELITHIS

© *Olga A. Kizimova[1], Yulia A. Fominykh[1, 2], Yury P. Uspenskiy[1], Ruslan A. Nasyrov[1]*

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation
[2] V.A. Almazov National Medical Research Center. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

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: https://orcid.org/0000-0002-2085-6194 SPIN: 2637-9575

For citation: Kizimova OA, Fominykh YuA, Uspenskiy YuP, Nasyrov RA. Efficacy of ursodeoxycholic acid on the course of biliary gastritis depending on *Helicobacter pylori* status in patients with cholecystectomy for cholelithis. University Therapeutic Journal. 2024;6(2):150–160. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.62.25.016

Received: 31.12.2023 ***Revised: 26.02.2024*** ***Accepted: 01.03.2024***

ABSTRACT. ***Introduction.*** Stomach cancer ranks 5th in the structure of morbidity and 3rd in the structure of mortality from malignant diseases. The most common risk factors include genetic predisposition, Helicobacter pylori infection, smoking, alcohol, abuse of salty, fried, and canned foods. Bile acids also contribute to the disruption of the mucous membrane, therefore they are a predictor of precancerous diseases of the stomach. Considering the widespread prevalence of gastric cancer and the variability of causes, it is necessary to develop therapeutic and preventive measures to reduce neoplastic processes in the gastric mucosa. ***Purpose of the study:*** to analyze the effect of ursodeoxycholic acid on the expression of cell proliferation markers in the gastric mucosa in patients with biliary gastritis after cholecystectomy for cholelithiasis. ***Materials and methods.*** The study included 100 patients with an indication for elective cholecystectomy for cholelithiasis. The average age of the examined patients was 48±10,67 years. All patients underwent fibrogastroduodenoscopy with biopsy samples taken before surgery and 6 and 12 months after cholecystectomy. Depending on the nature of the damage to the mucous membrane and the treatment provided, 3 groups were formed: Group I — 35 patients with non-biliary and HP-non-associated gastritis + Mediterranean diet; Group II — 35 patients with biliary and HP-associated gastritis + Mediterranean diet, UDCA 10 mg/kg/day (Ursosan) for 3 months; Group III — 30 patients with biliary and HP-non-associated gastritis + Mediterranean diet, UDCA 10 mg/kg/day (Ursosan) for 3 months. A morphological study was carried out with immunohistochemical assessment of CD95, Ki67, CDX2, CD34, VEGF markers. ***Results.*** In group II, an increase in the expression of CD34 and VEGF in the body (p=0.004 and p=0.001, respectively) and antrum (p=0.019 and p=0.011, respectively) of the stomach was found in combination with an increased increase in the CDX2 marker in the antrum of the stomach (p=0.004). In group III, a decrease in the expression of endothelial markers CD34 and VEGF was detected, mainly in the cardiac (p=0.003 and p=0.001, respectively) and antral (p=0.002 and p=0.001, respectively) parts of the

stomach. There was also a decrease in the expression of markers of intestinal proliferation (Ki67) and apoptosis (CD95) in the cardiac (p=0.012 and p=0.031) and antral sections (p=0.002 and p=0.018) of the stomach. ***Conclusion.*** Group II had a higher score for markers of proliferative activity and endothelial markers, which probably contributes to gastric carcinogenesis associated with the influence of pathological duodenogastric reflux and H. pylori. In group III, there was a decrease in the expression of markers of cell proliferation, apoptosis, and endothelial markers, which indicates reparative functions and is probably associated with the effects of Ursosan. Thus, eradication therapy and the use of Ursosan are important directions in treatment and prophylactic measures that affect the reduction of precancerous changes in the gastric mucosa after cholecystectomy for cholelithiasis.

KEYWORDS: cholelithiasis, cholecystectomy, biliary gastritis, ursodeoxycholic acid, cell proliferation, CD95, Ki67, CDX2, CD34, VEGF

ВВЕДЕНИЕ

По современным данным, билиарный гастрит является фактором риска развития рака желудка [4]. Клинические проявления в основном представлены бессимптомным течением, тем не менее диспепсический синдром встречается у четверти пациентов [6].

С возрастом слизистая оболочка желудка претерпевает ряд морфофункциональных изменений с развитием атрофии. Среди населения в целом группу риска занимают пациенты старше 45 лет. Наличие патологического рефлюкса приводит к прогрессированию предраковых состояний, что подтверждалось повышением маркеров клеточной пролиферации, а именно Ki67, CDX2 и эндотелиальных маркеров (CD34 и VEGF) у пациентов с билиарным гастритом через 6 месяцев после холецистэктомии (ХЭ) [2, 3]. Стоит отметить, что *H. pylori* вносит вклад в воспаление слизистой оболочки желудка с билиарным рефлюкс-гастритом, продемонстрированным в оригинальном исследовании при анализе иммуногистохимических маркеров клеточной пролиферации, апоптоза и сосудистых факторов, и является дополнительным фактором агрессии для развития неопластических процессов в желудке [1, 3, 5].

Лечение билиарного гастрита включает различные группы препаратов, такие как ингибиторы протонной помпы, гепатопротекторы (урсодезоксихолевая кислота (УДХК)), сорбенты, прокинетики, воздействующие на моторику, pH-желудка и состав желчи. К основной задаче терапии следует отнести уменьшение выраженности не только клинических симптомов, но и уменьшение развития атрофии и кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка. Согласно современным представлениям, требуется многоступенчатый подход к лечению пациентов с билиарным рефлюкс-гастритом. Вторыми по эффективности после ингибиторов протонной помпы являются препараты УДХК.

В исследовании S. Kalender и соавт. (2018) у 25 пациентов с перенесенной ХЭ по поводу желчнокаменной болезни (ЖКБ) назначение УДХК в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 1 месяца благоприятно влияло на клинические симптомы (боль в эпигастральной области, тошнота, рвота, вздутие) и эндоскопические проявления. Однако изменений со стороны слизистой оболочки антрального отдела желудка в виде уменьшения клеточной инфильтрации, атрофии и кишечной метаплазии не наблюдалось [6]. Напротив, Y.S. Wu совместно с соавторами (2018) установили, что применение УДХК уменьшает продукцию простагландинов 2, приводит к ингибированию клеточной пролиферации и индуцирует апоптоз, тем самым, вероятно, вызывая снижение клеточной инвазии в желудке [7].

Последствия билиарного рефлюкс-гастрита заключаются в развитии атрофии, кишечной метаплазии и рака желудка, что неблагоприятно сказывается на экономике страны и населения в целом, снижая качество жизни пациентов. При этом рак желудка занимает ведущее место среди всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, обусловливая значимое социально-экономическое бремя, включая расходы на госпитализацию, диагностику, лечение. Таким образом, изменения в слизистой оболочке желудка при билиарном гастрите указывают на дальнейшее изучение патогенеза и поиска лечебно-профилактических мер для данной группы пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования является определение влияния урсодезоксихолевой кислоты на выраженность экспрессии иммуногистохимических маркеров в слизистой оболочке желудка у пациентов с билиарным гастритом в зависимости от *H. pylori* статуса после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования является слизистая оболочка желудка пациентов, полученная в результате ХЭ по поводу ЖКБ через 6 и 12 месяцев. В статье представлены результаты морфологического исследования с иммуногистохимической оценкой экспрессии эндотелиальных маркеров (CD34, эндотелиальный сосудистый фактор роста — VEGF), маркера апоптоза (CD95), маркеров пролиферации (Ki67, CDX2). Биоптаты фиксировали в 10% формалин и заливали в парафин. Особенности морфологического исследования изучали в срезах, окрашенных с помощью различных красителей (гематоксилином и эозином, альциановым синим, ШИК-реакцией, по Ван-Гизону и Романовскому–Гимзе). В исследовании использовались иммуногистохимические методики, адаптированные к материалу, залитому в парафин с применением поликлональных антител Ki67 (Diagnostic Bio Systems, USA), моноклональных антител CDX2 (клон EP25; Diagnostic Bio Systems, USA), моноклональных антител VEGF (клон VG1; Diagnostic Bio Systems, USA), моноклональных антител CD34 (клон QBEnd/10; Diagnostic Bio Systems, USA) и моноклональных антител мыши к FAS/CD95.

В период с февраля по декабрь 2023 года было проведено обследование 100 пациентов, находившихся в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» с целью выполнени ХЭ по поводу ЖКБ. Средний возраст пациентов составил 48±10,67 года.

Всем пациентам после лапароскопической ХЭ проводились стандартные обследования (сбор анамнеза, анкетирование, физикальный осмотр и лабораторные и инструментальные исследования). Комплекс инструментальных исследований включал ультразвуковое исследование органов брюшной полости, pH-импедансометрию желудка, диагностику *H. pylori* (морфологическое исследование + быстрый уреазный тест), фиброгастродуоденоскопию с забором биоптатов и последующим выполнением иммуногистохимического и морфологического исследований.

Через 6 месяцев после ХЭ были сформированы 3 группы в зависимости от характера повреждения слизистой оболочки и проводимого лечения:

- группа I — 35 пациентов с небилиарным и HP-неассоциированным гастритом + средиземноморская диета;
- группа II — 35 пациентов с билиарным и HP-ассоциированным гастритом + средиземноморская диета, УДХК 10 мг/кг в сутки (Урсосан) в течение 3 месяцев;
- группа III — 30 пациентов с билиарным и HP-неассоциированным гастритом + средиземноморская диета, УДХК 10 мг/кг в сутки (Урсосан) в течение 3 месяцев.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программы SPSS Statistics 23. Анализ качественных и количественных данных, изменяющихся в динамике, осуществлялся с помощью критерия Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОРИГИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В I группе при оценке иммуногистохимических маркеров была обнаружена положительная экспрессия кластера дифференциации CD95 в теле ($p=0,031$) и антральном отделе желудка ($p=0,011$) (рис.1). В экспрессии маркеров CD34 (кардиальный отдел $p=1,0$; тело желудка $p=0,206$; антральный отдел $p=0,763$), VEGF (кардиальный отдел $p=1,166$; тело желудка $p=0,843$; антральный отдел $p=0,049$), Ki67 (кардиальный отдел $p=0,510$; тело желудка $p=0,688$; антральный отдел $p=0,414$), CD95 (кардиальный отдел $p=0,805$), CDX2 (кардиальный отдел $p=1,0$; тело желудка $p=0,655$; антральный отдел $p=0,058$) статистически значимых изменений выявлено не было.

Во II группе при изучении экспрессии биомаркеров ангиогенеза CD34 и VEGF было выявлено статистически выраженное увеличение преимущественно в теле ($p=0,004$ и $p=0,001$ соответственно) и антральном отделе ($p=0,019$ и $p=0,011$ соответственно) желудка (рис. 2–5). При этом статистически значимые отличия в уровне маркеров CD34 и VEGF в кардиальном отделе ($p=0,085$ и $p=0,078$ соответственно) у пациентов с HP-ассоциированным и билиарном гастритом отсутствовали.

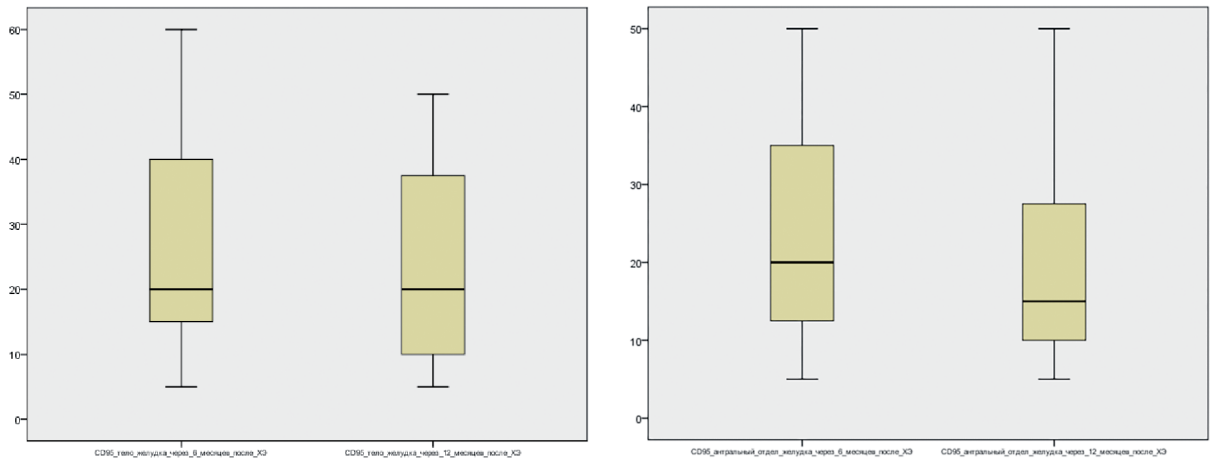


Рис. 1. Экспрессия CD95 в теле и антральном отделе желудка в группе у пациентов с небилиарным и HP-неассоциированным гастритом через 6 и 12 месяцев после холецистэктомии

Fig. 1. CD95 expression in the corpus and antrum of the stomach in a group of patients with non-biliary and HP-nonassociated gastritis 6 and 12 months after cholecystectomy

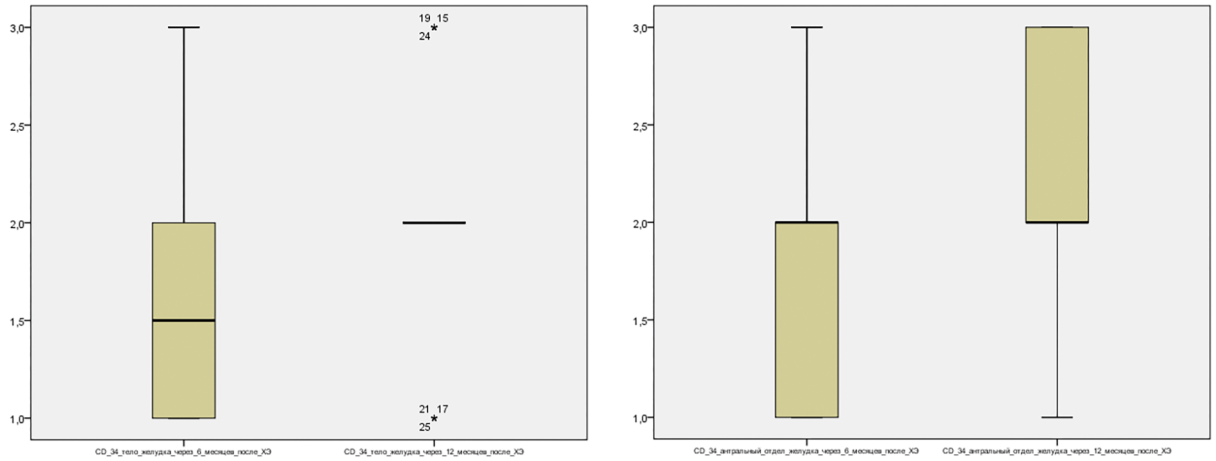
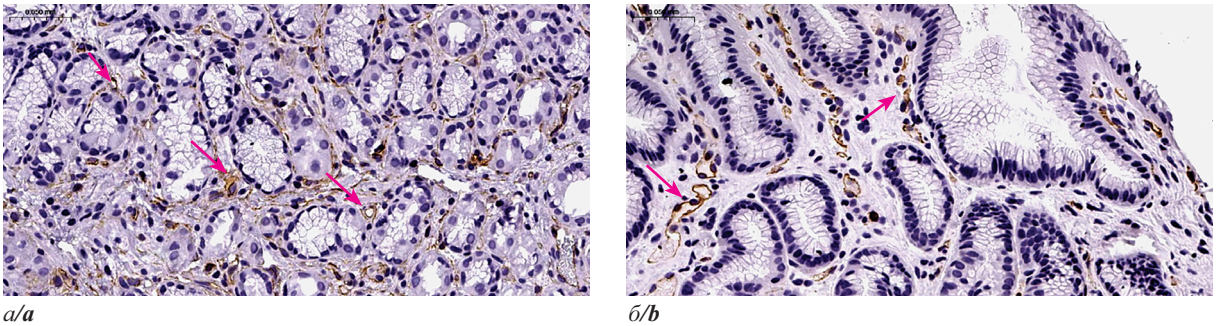


Рис. 2. Экспрессия CD34 в теле и антральном отделе желудка в группе у пациентов с HP-ассоциированным и билиарным гастритом через 6 и 12 месяцев после холецистэктомии

Fig. 2. Expression of CD34 in the corpus and antrum of the stomach in a group of patients with HP-associated and biliary gastritis 6 and 12 months after cholecystectomy



а/a *б/b*

Рис. 3. Выраженная экспрессия CD34 в эндотелии антрального отдела желудка (стрелочки) у пациента с билиарным и HP-ассоциированном гастритом: *а* — через 6 месяцев после холецистэктомии; *б* — через 12 месяцев после холецистэктомии (×40,0)

Fig. 3. Pronounced CD34 expression in the endothelium of the antrum of the stomach (arrow) in a patient with biliary and HP-associated gastritis: *a* — 6 months after cholecystectomy; *b* — 12 months after cholecystectomy (×40.0)

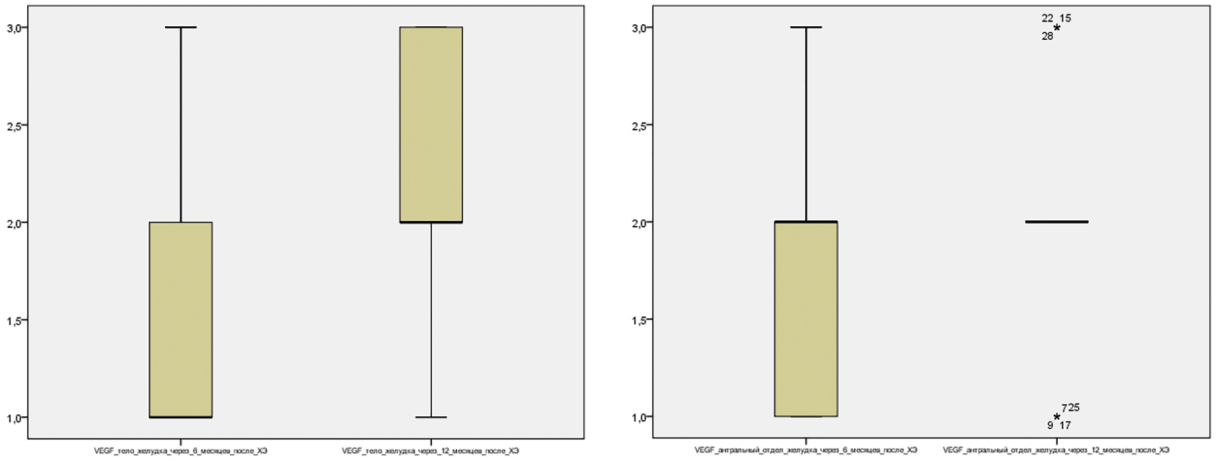
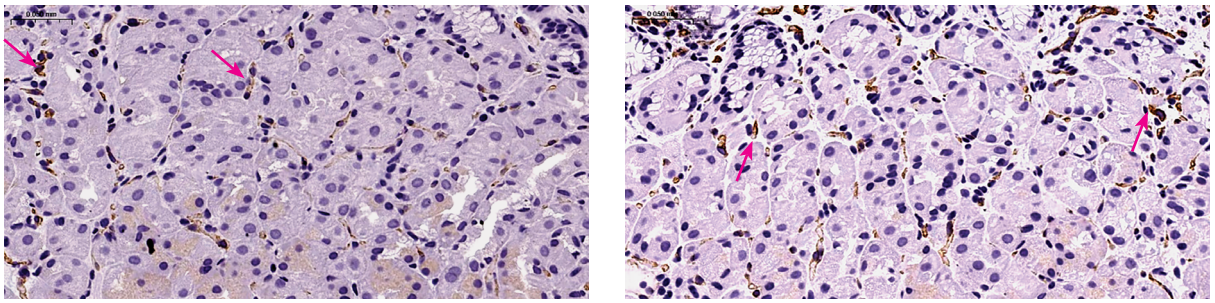


Рис. 4. Экспрессия VEGF в теле и антральном отделе желудка в группе у пациентов с HP-ассоциированным и билиарным гастритом через 6 и 12 месяцев после холецистэктомии

Fig. 4. VEGF expression in the corpus and antrum of the stomach in a group of patients with HP-associated and biliary gastritis 6 and 12 months after cholecystectomy



а/a *б/b*

Рис. 5. Выраженная экспрессия VEGF в эндотелии тела желудка (стрелочки) у пациента с билиарным и HP-ассоциированном гастритом: *а* — через 6 месяцев после холецистэктомии; *б* — через 12 месяцев после холецистэктомии (×40,0)

Fig. 5. Pronounced expression of VEGF in the endothelium of the gastric body (arrow) in a patient with biliary and HP-associated gastritis: *a* — 6 months after cholecystectomy; *b* — 12 months after cholecystectomy (×40.0)

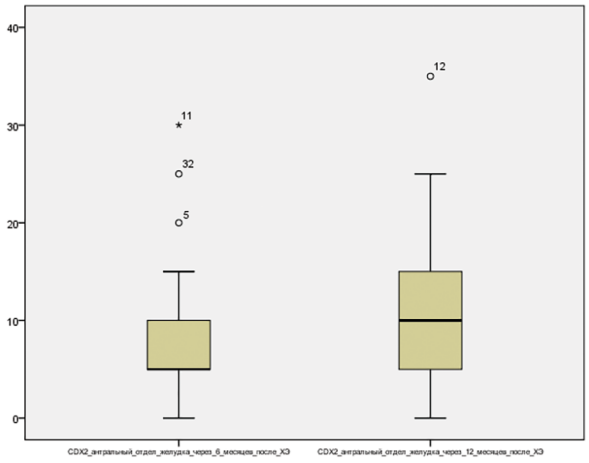
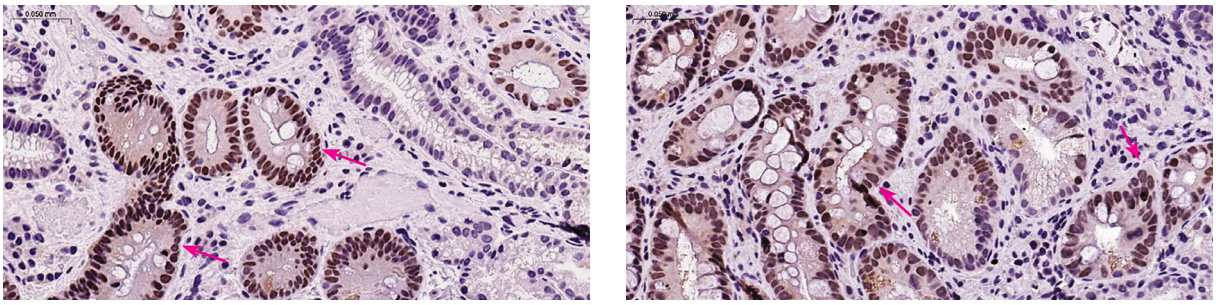


Рис. 6. Экспрессия CDX2 в антральном отделе желудка в группе у пациентов с HP-ассоциированным и билиарным гастритом через 6 и 12 месяцев после холецистэктомии

Fig. 6. CDX2 expression in the gastric antrum in a group of patients with HP-associated and biliary gastritis 6 and 12 months after cholecystectomy



а/a *б/b*

Рис. 7. Положительная экспрессия CDX2 в железах антрального отдела желудка (стрелочки) у пациента с билиарным и HP-ассоциированном гастритом: *а* — через 6 месяцев после холецистэктомии; *б* — через 12 месяцев после холецистэктомии (×40,0)

Fig. 7. Positive expression of CDX2 in the glands of the antrum of the stomach (arrow) in a patient with biliary and HP-associated gastritis: *a* — 6 months after cholecystectomy; *b* — 12 months after cholecystectomy (×40.0)

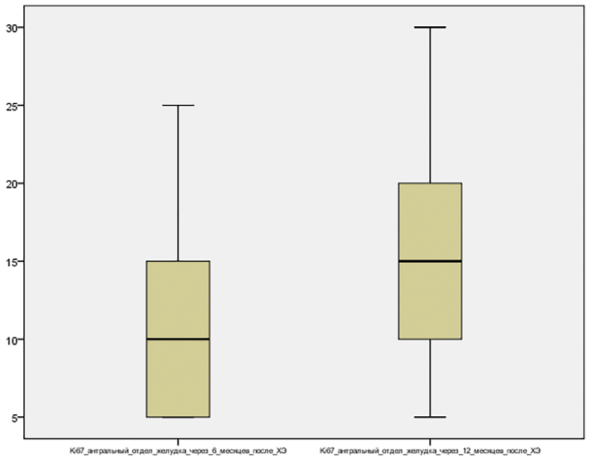


Рис. 8. Экспрессия Ki67 в антральном отделе желудка в группе у пациентов с HP-ассоциированным и билиарным гастритом через 6 и 12 месяцев после холецистэктомии

Fig. 8. Ki67 expression in the gastric antrum in a group of patients with HP-associated and biliary gastritis 6 and 12 months after cholecystectomy

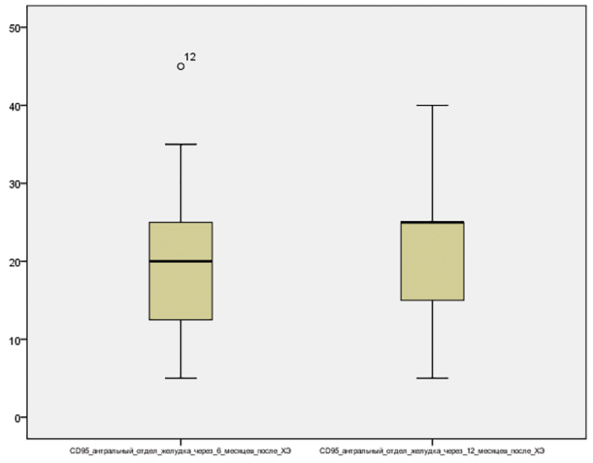


Рис. 9. Экспрессия CD95 в антральном отделе желудка в группе у пациентов с HP-ассоциированным и билиарным гастритом через 6 и 12 месяцев после холецистэктомии

Fig. 9. CD95 expression in the gastric antrum in a group of patients with HP-associated and biliary gastritis 6 and 12 months after cholecystectomy

Изменения также были отмечены в экспрессии транскрипционного фактора CDX2, отвечающего за пролиферацию и апоптоз клеток. Нашим коллективом было получено выраженное увеличение маркера CDX2 в антральном отделе желудка (p=0,004) (рис. 6, 7), в отличие от кардиального отдела и тела желудка, где полученные значения не являются статистически значимыми (p=1,0 и p=0,133).

Экспрессия маркера кишечной пролиферации Ki67 была статистически значима выше в антральном отделе (p=0,031) (рис. 8), чем в теле (p=0,075) и кардиальном отделе (p=0,244) желудка, что указывает на высокую пролиферативную активность.

Также в антральном отделе желудка была получена положительная корреляция маркера апоптоза CD95, что статистически значимо (p=0,042) (рис. 9). Достоверных различий в уровне экспрессии CD95 в теле и кардиальном отделе желудка выявлено не было (p=0,240; p=0,154).

В группе III выявлено снижение экспрессии эндотелиальных маркеров CD34 и VEGF, преимущественно в кардиальном (p=0,003 и p=0,001 соответственно) и антральном (p=0,002 и p=0,001 соответственно) отделах желудка (рис. 10–13).

Выявлено уменьшение экспрессии маркеров Ki67 и CD95 в кардиальном и антральном

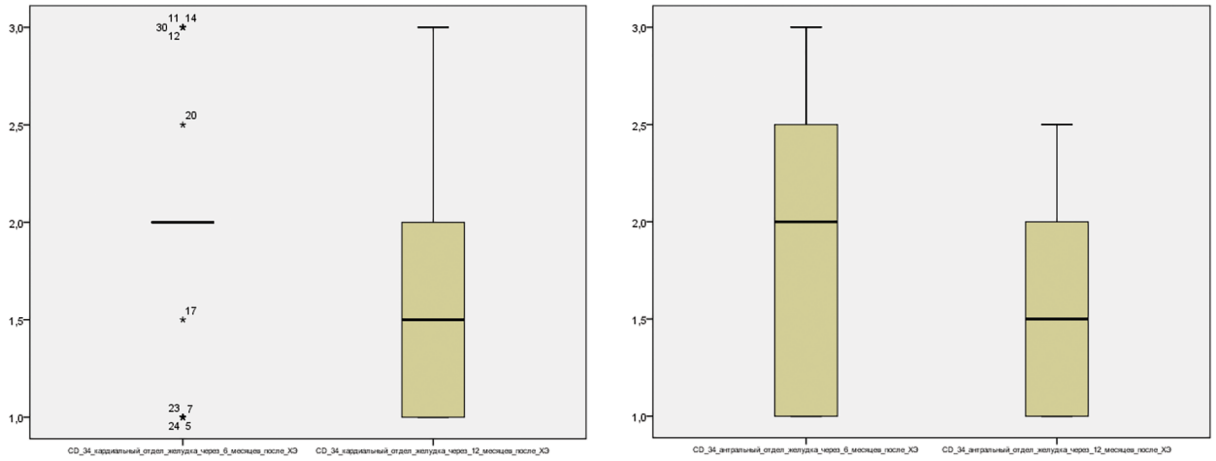
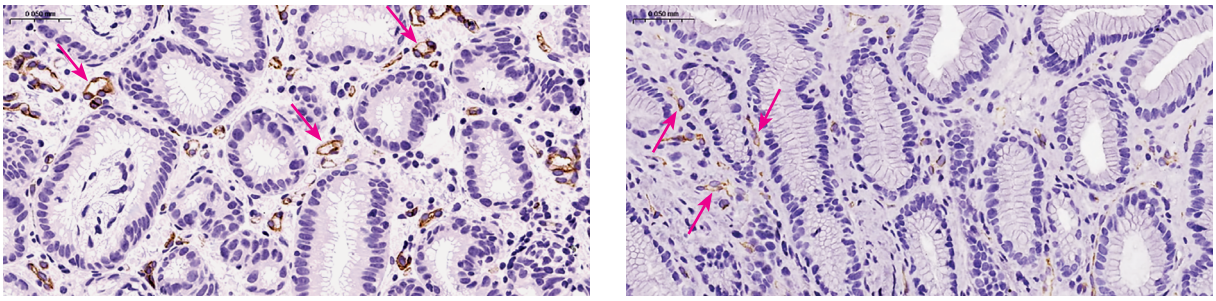


Рис. 10. Экспрессия CD34 в кардиальном и антральном отделе желудка в группе у пациентов с HP-неассоциированным и билиарным гастритом через 6 и 12 месяцев после холецистэктомии

Fig. 10. Expression of CD34 in the cardiac and antrum of the stomach in a group of patients with HP-nonassociated and biliary gastritis 6 and 12 months after cholecystectomy



а/a *б/b*

Рис. 11. Положительная экспрессия CD34 в эндотелии антрального отдела желудка (стрелочка) у пациента с билиарным и HP-неассоциированном гастритом: *а* — через 6 месяцев после холецистэктомии; *б* — через 12 месяцев после холецистэктомии (×40,0)

Fig. 11. Positive expression of CD34 in the endothelium of the antrum of the stomach (arrow) in a patient with biliary and HP-nonassociated gastritis: *a* — 6 months after cholecystectomy; *b* — 12 months after cholecystectomy (×40.0)

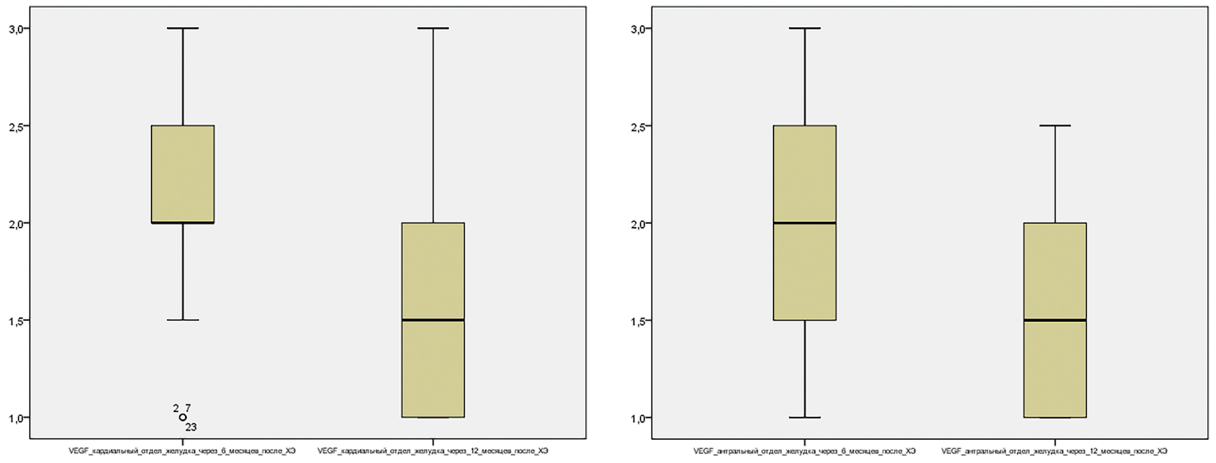
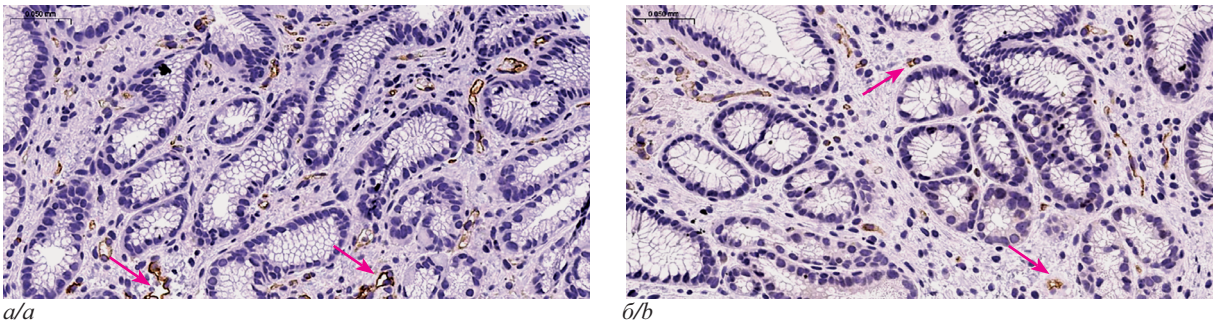


Рис. 12. Экспрессия VEGF в кардиальном и антральном отделе желудка в группе у пациентов с HP-неассоциированным и билиарным гастритом через 6 и 12 месяцев после холецистэктомии

Fig. 12. Expression of VEGF in the cardiac and antrum of the stomach in a group of patients with HP-nonassociated and biliary gastritis 6 and 12 months after cholecystectomy



а/a *б/b*

Рис. 13. Положительная экспрессия VEGF в эндотелии кардиального отдела желудка (стрелочки) у пациента с билиарным и НР-неассоциированным гастритом: *а* — через 6 месяцев после холецистэктомии; *б* — через 12 месяцев после холецистэктомии (×40,0)

Fig. 13. Positive expression of VEGF in the endothelium of the gastric cardia (arrow) in a patient with biliary and HP-nonassociated gastritis: *a* — 6 months after cholecystectomy; *b* — 12 months after cholecystectomy (×40.0)

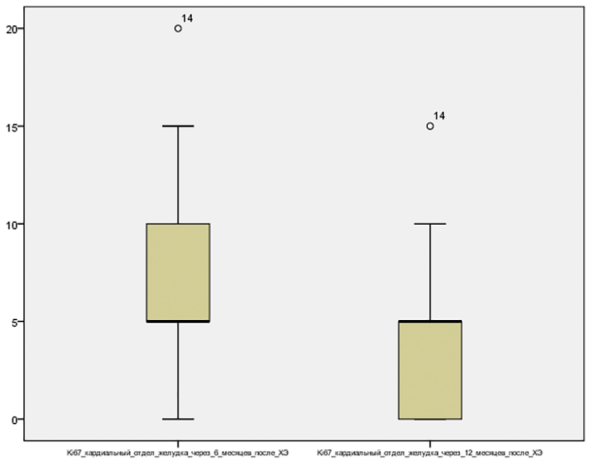


Рис. 14. Экспрессия Ki67 в кардиальном отделе желудка в группе у пациентов с НР-неассоциированным и билиарным гастритом через 6 и 12 месяцев после холецистэктомии

Fig. 14. Ki67 expression in the gastric cardia in a group of patients with HP-nonassociated and biliary gastritis 6 and 12 months after cholecystectomy

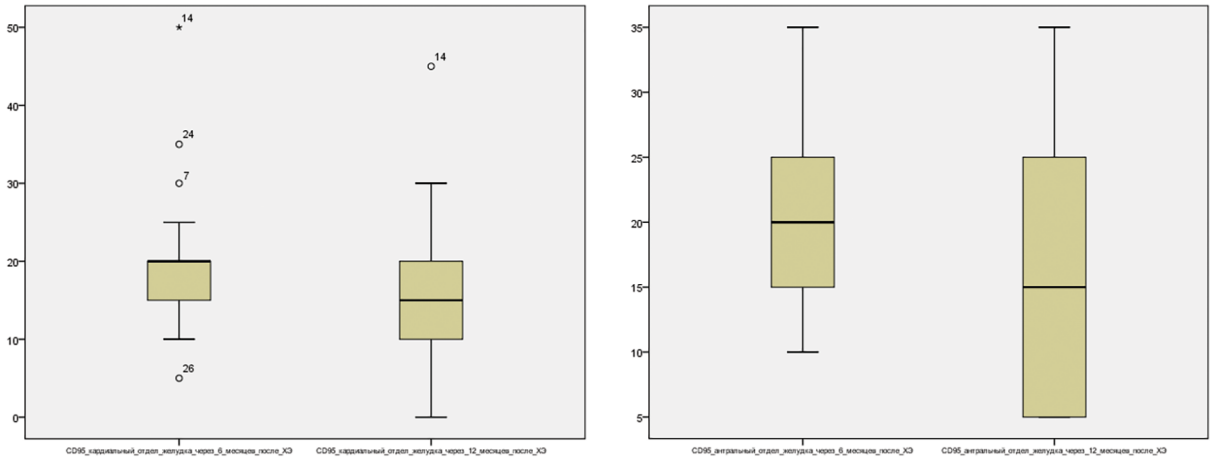


Рис. 15. Экспрессия CD95 в кардиальном и антральном отделах желудка в группе у пациентов с НР-неассоциированным и билиарным гастритом через 6 и 12 месяцев после холецистэктомии

Fig. 15. Expression of CD95 in the cardiac and antral parts of the stomach in a group of patients with HP-nonassociated and biliary gastritis 6 and 12 months after cholecystectomy

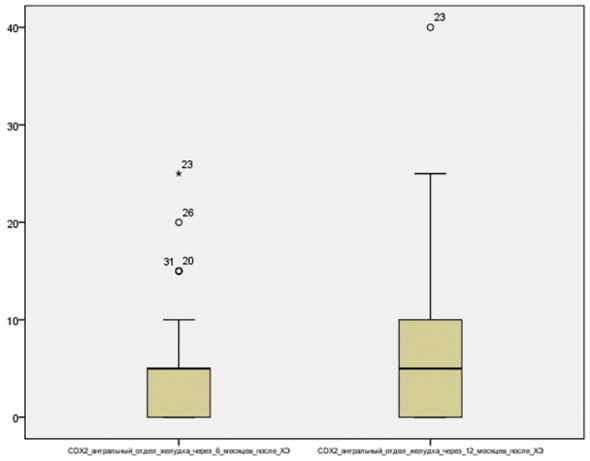


Рис. 16. Экспрессия в CDX2 в антральном отделе желудка в группе у пациентов с HP-неассоциированным и билиарным гастритом через 6 и 12 месяцев после холецистэктомии

Fig. 16. CDX2 expression in the gastric antrum in a group of patients with HP-nonassociated and biliary gastritis 6 and 12 months after cholecystectomy

отделах желудка (p=0,012 и p=0,002; p=0,031 и p=0,018 соответственно) (рис. 14, 15). Уровень данных маркеров, полученных из тела желудка, составил p >0,05 (p=0,88 и p=0,971 соответственно), что является статистически незначимым.

Экспрессия транскрипционного фактора CDX2 не изменилась в теле (p=0,075), кардиальном отделе (p=0,763) желудка. Однако нами было отмечено повышение индекса пролиферации в антральном отделе (p=0,062), но статистически значимых различий обнаружено не было (рис. 16).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, нашим коллективом были получены структурные изменения микроциркуляторного русла во II и в III группах, которые свидетельствуют как о физиологических, так и о патологических процессах. Во II группе, у пациентов с HP-ассоциированным и билиарным гастритом, получающих УДХК (Урсосан) в течение 3 месяцев, была отмечена выраженная экспрессия маркеров CD34 и VEGF, указывающих на повышенную васкуляризацию в слизистой оболочке желудка наряду с увеличением маркера клеточной пролиферации CDX2 и маркеров CD95 и Ki67 в антральном отделе, что, вероятно, определяет прогрессирование и выраженность патологического процесса в слизистой оболочке желудка.

В III группе, у пациентов с HP-неассоциированным и билиарным гастритом, получающих УДХК (Урсосан) в течение 3 месяцев, отмечена незначительная экспрессия эндотелиальных маркеров CD34 и VEGF, что, вероятно, может указывать на уменьшение выраженности воспалительного процесса. Кроме того, отмечено уменьшение экспрессии маркеров Ki67 и CD95 в кардиальном и антральном отделах желудка, что, вероятнее, связано с протективным действием Урсосана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение УДХК (Урсосан) в клинической практике у пациентов с билиарным гастритом после перенесенной холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни улучшает иммуногистохимическую картину слизистой оболочки желудка, что подтверждается в нашем исследовании. Назначение Урсосана в дозе 10 мг/кг в сутки в течение 3 месяцев уменьшает выраженность экспрессии маркеров клеточной пролиферации, апоптоза, а также эндотелиальных маркеров, что, вероятно, свидетельствует о репаративных функциях.

Напротив, у пациентов с HP-ассоциированным и билиарным гастритом отмечено усиление маркеров клеточной пролиферации, а также выраженное усиление экспрессии маркеров ангиогенеза под воздействием *H. pylori* и желчных кислот, как основных повреждающих факторов слизистой оболочки желудка. Полученные нами результаты еще раз подчеркивают важность проведения эрадикационной терапии в целях уменьшения воспаления и развития неопластических процессов.

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 согла-

сие 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. 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.
3. Кизимова О.А., Фоминых Ю.А., Насыров Р.А. и др. Морфологические особенности хронического гастродуоденита у пациентов после холецистэктомии: результаты оригинального исследования. Университетский терапевтический вестник. 2023; 5(4): 177–87. DOI: https:// doi.org/10.56871/UTJ.2023.91.33.016.
4. 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. EDN DLPLEK.
5. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Неинвазивная диагностика инфекции helicobacter pylori. Университетский терапевтический вестник. 2022; 2(1): 17–22.
6. Kalender S., Duran Y., Demir U. Effect of Ursodeoxycholic Acid on Alkaline Reflux Gastritis developing after Laparoscopic Cholecystectomy. Union of Thrace Universities 2nd International Health Sciences Congress Histology and Embryology. Turkey; 2018.
7. Wu Y.C., Chiu C.F., Hsueh C.T., Hsueh C.T. The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer. Cancer Cell Int. 2018; 18: 75. DOI: 10.1186/s12935-018-0569-0.

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 condition 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. 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).
3. Kizimova O.A., Fominykh Yu.A., Nasyrov R.A. i dr. Morfologicheskie osobennosti khronicheskogo gastroduodenita u patsientov posle kholetsistektomii: rezul'taty original'nogo issledovaniya. Universitetskiy terapevticheskiy vestnik. 2023; 5(4): 177–87. DOI: https:// doi.org/10.56871/UTJ.2023.91.33.016 (in Russian).
4. 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).
5. Uspenskiy Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Neinvazivnaya diagnostika infekcii helicobacter pylori. [Noninvasive diagnosis of helicobacter pylori infection]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2022; 2(1): 17–22. (in Russian).
6. Kalender S., Duran Y., Demir U. Effect of Ursodeoxycholic Acid on Alkaline Reflux Gastritis developing after Laparoscopic Cholecystectomy. Union of Thrace Universities 2nd International Health Sciences Congress Histology and Embryology. Turkey; 2018.
7. Wu Y.C., Chiu C.F., Hsueh C.T., Hsueh C.T. The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer. Cancer Cell Int. 2018; 18: 75. DOI: 10.1186/s12935-018-0569-0.