

На правах рукописи

СЕЛЕЗНЕВА ЭЛЬМИРА ЯВАТОВНА

**ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ, СОЧЕТАЮЩАЯСЯ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА,
КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва 2010

Работа выполнена в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента Здравоохранения города Москвы (директор – доктор медицинских наук, профессор Л.Б.Лазебник).

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Ильченко Анатолий Афанасьевич

Официальные оппоненты:

Заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор

Максимов Валерий Алексеевич

Доктор медицинских наук, профессор

Чернышев Анатолий Леонидович

Доктор медицинских наук, профессор

Лоранская Ирина Дмитриевна

Ведущая организация: ГОУ ДПО Российский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится 28 мая 2010 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 850.002.01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента Здравоохранения г. Москвы по адресу: 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, дом 86.

Автореферат разослан « » апреля 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

И.А. Комиссаренко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Одной из малоизученных проблем гастроэнтерологии является сочетанная патология.

Тесная анатомо-морфологическая взаимосвязь гепатопанкреатодуоденальной зоны является одной из причин формирования сочетанной патологии этой области. Так, течение желчнокаменной болезни (ЖКБ) часто сопровождается моторными нарушениями в виде дуоденогастрального рефлюкса (ДГР), а язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), как правило, сочетается с дисфункцией желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчных путей.

По последним данным течение ЯБ ДПК сопровождается не только нарушением функционального состояния желчного пузыря, но и изменением качественного состава желчи (О.В. Кокуева и соавт., 2002 и др.). По мере увеличения числа обострений ЯБ ДПК усугубляются моторные нарушения двенадцатиперстной кишки, большого дуоденального сосочка, сфинктерного аппарата желчных путей, прогрессируют патологические изменения в желчном пузыре, вследствие чего усугубляется степень билиарной недостаточности [В.В. Балудцкий, 2002; А.А. Ильченко, 2003; В.А.Максимов, А.Л.Чернышев, 2008]. В свою очередь течение ЖКБ, сопровождающееся билиарными дисфункциями в сочетании с моторными нарушениями двенадцатиперстной кишки могут создавать условия для развития патологических ДГР [В.В. Вишневская, И.Д. Лоранская, 2007], следствием которых может быть развитие эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны.

Таким образом, рецидивирующие заболевания гепатопанкреатодуоденальной зоны могут сопровождаться развитием патологических процессов, основу которых составляют общие механизмы патогенеза. Если механизмы патогенеза как ЯБ ДПК, так и ЖКБ, протекающих самостоятельно достаточно хорошо изучены, то при сочетании двух заболеваний характер их взаимодействий остается не известным. Это обосновывает целесообразность исследований направленных на выявление общих патогенетических механизмов, определяющих особенности клинического течения ЖКБ и ЯБ ДПК при их сочетании.

Важная роль в этиопатогенезе язвенной болезни отводится факторам агрессии: повышенной кислотообразующей функции желудка (КФЖ) и наличию *Helicobacter pylori* (*Hp*) [Z. Ren, G. Pang., R. Lee, R. Batey, 2000; Ю.В. Васильев, 2002].

Однако влияние этих факторов на формирование патологических процессов гастродуоденальной зоны при сочетании ЖКБ и ЯБ ДПК не достаточно изучены и требуют уточнения.

Особый интерес представляют данные, свидетельствующие от том, что *Hp* принимает участие не только в развитии хеликобактер-ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны, но и выявляется в желчи больных ЖКБ [С.Р.Silva 2003; Н.Н.Monstein, 2002; С.Г. Хомерики, И.А. Морозов, 2001], что может подтверждать общность отдельных звеньев патогенеза ЖКБ и ЯБДПК.

Исследования, касающиеся частоты сочетания ЖКБ и ЯБДПК немногочисленны и противоречивы: по данным А.А. Вересова она составляет 5%, а по данным Ш. В. Размарина, сочетание желчнокаменной болезни с дуоденальной язвой может достигать 12%.

Рассматривая формирование сочетанной патологии с позиции единого патогенетического механизма, не всегда удается выяснить, какое заболевание является причиной, а какое следствием развившегося патологического процесса. В связи с тем, что дуоденальная и билиарная патология достаточно широко распространены, нельзя, исключить как сочетания двух самостоятельно развившихся патологических процессов, так и общие механизмы их формирования.

Так, существует мнение, что при сочетании ЖКБ и ЯБДПК основной патологией является ЖКБ, а ЯБ - сочетанным заболеванием [О.Б. Милонов, 1987; Л.И. Хнох, И.Х. Фельтшинер, 1976; Ю.Ю. Аврамов, 1984]. В то время как другие авторы в качестве основной патологии считают язвенную болезнь, а ЖКБ относят к сочетанным заболеваниям [П.Г. Дееничен, 1975; В.М. Седов, 1991; Л.В. Поташов, 1999 и др.].

Таким образом, данные, подтверждающие или исключающие общие механизмы сочетания ЖКБ и ЯБДПК, отсутствуют.

В большинстве случаев сочетание двух патологических процессов взаимоотношает течение друг друга. Однако этот вопрос при сочетании ЖКБ и ЯБДПК остается открытым.

Методы консервативной терапии как ЖКБ, так и ЯБ ДПК достаточно хорошо разработаны. Однако сочетание этих двух патологий создает определенные трудности в подборе терапии. Это обусловлено тем, что препараты желчных кислот, являющиеся

базисным средством литолитической терапии при ЖКБ, в связи с детергентными свойствами считаются противопоказанными при язвенной болезни. В связи, с чем разработка методических подходов к лечению таких больных является важной научно-практической задачей.

Все вышеизложенное послужило основой для определения цели и задач исследования.

Цель работы

Установить патогенетические и клинические особенности при сочетании ЖКБ и ЯБ ДПК, на основании которых разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию функциональных и структурных нарушений.

Задачи

1. Среди больных ЖКБ определить частоту ее сочетания с ЯБ ДПК, выявить особенности клинического течения и обосновать причину их развития.
2. Для выявления причинно-следственных отношений формирования сочетанной патологии обосновать влияние кислотообразующей функции желудка (КФЖ) и моторных нарушений у больных ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК на характер морфологических изменений СОЖ и двенадцатиперстной кишки.
3. Выявить взаимосвязь ДГР и *Нр*-инфекции в этиологии эрозивно-язвенных поражений у больных ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК.
4. Оценить функциональное состояние билиарного тракта у больных ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК по данным УЗИ и моторики гастродуоденальной зоны по данным компьютерной рН-метрии.
5. Изучить влияние гастроинтестинальных гормонов на клинические особенности течения ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК.
6. Определить уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК в зависимости от обострения одного из них.
7. Оценить функциональное состояние поджелудочной железы у больных ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК.
8. Изучить влияние УДХК на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК.
9. Разработать алгоритм диагностики и консервативного лечения у больных с ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале установлено, что среди больных ЖКБ сочетание с ЯБДПК встречается в 18% случаев. В 77,5% случаев ЯБ ДПК предшествовала развитию холелитиаза, что позволяет считать ее одним из факторов риска развития ЖКБ.

Впервые изучены особенности клинического течения сочетания ЖКБ и ЯБ ДПК, влияние одной патологии на течение другой, определены ключевые клинические симптомы сочетанной патологии и обоснована причина их развития. Установлено, что течение ЖКБ сопровождается снижением частоты обострения ЯБ ДПК, уменьшением числа больных с рубцово-язвенной деформации луковицы двенадцатиперстной кишки. Что может быть обусловлено снижением частоты и степени обсеменения слизистой оболочки желудка *Hp*, уровня гастрина в крови и КФЖ, а также наличием ДГР.

В свою очередь, при ЯБ ДПК отмечается снижение частоты обострений ЖКБ, интенсивности клинических проявлений ЖКБ, что сопровождается увеличением числа больных с бессимптомным «камненосительством». Выявленная клиническая особенность может быть обусловлена снижением уровня холецистокинина, а бессимптомное «камненосительство» — снижением уровней изучаемых гастроинтестинальных гормонов.

Выявлено, что гиперцидное состояние КФЖ у больных с сочетанием ЖКБ и ЯБ ДПК встречалось реже в 75%, чем у больных ЯБ ДПК ($p < 0,05$).

По результатам гистологического исследования установлено, что при сочетании ЖКБ и ЯБДПК реже развиваются явления атрофии и метаплазии слизистой оболочки желудка по сравнению с ЯБ ДПК, протекающей самостоятельно ($p < 0,05$).

В работе впервые изучены вопросы взаимоотношения дуоденогастрального рефлюкса и *Hp*-инфекции в развитии эрозивно-язвенных поражений при сочетании холецистолитиаза с ЯБ ДПК, проведена оценка роли *Hp* в патогенезе гастрита у больных с сочетанием двух заболеваний. Высказано предположение, что имеющийся билиарный рефлюкс при сочетании ЖКБ и ЯБ ДПК подавляет активность *Hp*, является сдерживающим фактором в развитии гастритических изменений, связанных с его колонизацией.

При изучении степени обсеменения слизистой оболочки желудка *Hp* при сочетании ЖКБ и ЯБ ДПК было выявлено, что она достоверно ниже, чем при ЯБ ДПК протекающей изолировано, но выше чем при ЖКБ ($p < 0,001$). Полученные результаты дали основание предполагать, что *Hp* в ульцерогенезе у больных с сочетанием ЖКБ и ЯБДПК не играет ведущей роли.

Установлено, что наиболее низким коэффициент опорожнения выявлялся в группе больных при сочетании ЖКБ и ЯБ ДПК в стадии обострения, что дает основание предполагать наличие причинно-следственных взаимоотношений между двумя нозологиями. Было выявлено, что снижение СФЖП у больных с сочетанием ЖКБ и ЯБ ДПК сопровождалось уменьшением уровней ХК и гастрина.

Впервые установлена роль цитокинового статуса при сочетанной патологии. Выявлено, что сочетание ЖКБ и ЯБ ДПК сопровождается повышением уровня цитокинов в периферической крови, изменяющимся в зависимости от стадии заболевания.

Впервые проведено сравнение содержания титра антител к *Hp* при сочетанной патологии, при котором выявлено, что при ЖКБ, ЯБ ДПК и их сочетании отмечается увеличение в периферической крови титра антител к *Hp*, наиболее выраженное при обострениях ЯБ ДПК и в менее выраженное при обострениях ЖКБ и ее сочетании с ЯБ ДПК вне стадии обострения.

Впервые было изучено функциональное состояние поджелудочной железы при сочетании ЖКБ и ЯБ ДПК. Выявлено, что течение хронического панкреатита в группе больных с сочетанием ЖКБ и ЯБ ДПК носило неосложненный характер с преобладанием явлений отека паренхимы и признаков незначительной фиброзной перестройки.

В работе определена тактика консервативного лечения больных с сочетанной патологией. Доказано, что длительная литолитическая терапия УДХК при холецистолитиазе не оказывает отрицательного влияния на течение ЯБ ДПК и характер морфологических изменений слизистой оболочки желудка.

Результаты проведенных исследований позволили разработать алгоритм диагностики и консервативного лечения больных ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК.

Практическая значимость

Результаты проведенных исследований имеют непосредственное отношение к практической медицине. Ранняя диагностика сочетания ЖКБ и ЯБ ДПК и сопровождающих их моторно-эвакуаторных нарушений со стороны верхних отделов пищеварительного тракта, оценка функционального состояния желчного пузыря и КФЖ позволят осуществить проведение профилактических мероприятий направленных на снижение обострений эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, улучшение моторной функции ЖКТ, повышение сократительной функции желчного пузыря.

Учитывая тот факт, что ЯБ ДПК является одним из факторов риска развития ЖКБ, научно обоснована необходимость проведения мероприятий, направленных на профилактику холецистолитиаза.

В работе определена тактика и предложена базовая схема лечения больных при сочетании ЖКБ и ЯБ ДПК.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установленная первичность развития ЯБДПК при ее сочетании с ЖКБ позволяет предполагать, что течение язвенной болезни является фактором формирования холецистолитиаза.
2. Сочетание ЖКБ и ЯБ ДПК не взаимоотноагосаают течение каждой из них: при сочетании этих заболеваний ЖКБ приводит к снижению частоты обострения ЯБДПК, а ЯБ ДПК снижает частоту обострения ЖКБ и увеличивает число больных с бессимптомным «каменосительством».
3. Длительная литолитическая терапия УДХК не оказывает отрицательного влияния на течение ЯБДПК у больных ЖКБ, не вызывает ее обострений, не оказывает детергентного воздействия на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки и приводит к частичному восстановлению ее структуры, что обусловлено ее цитопротективным эффектом.

Публикации

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 32 печатных работах, из них 9 научных статей в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

Личный вклад автора

Подбор больных согласно критериям включения в исследование, проведение интрагастральной рН-метрии, подбор и проведение терапии ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК, анализ полученных данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Наиболее значимые результаты исследования внедрены в клиническую практику ЦНИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Основные положения и выводы исследования используются в лекциях, при проведении семинаров и научно-практических конференций для врачей г. Москвы и Российской Федерации.

Апробация работы

Материалы диссертационного исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены: на заседаниях XXX сессии ЦНИИГ, (Москва, 5-7 февраля 2003г), 4-го съезда НОГР (Москва 2004г), 5-го съезда НОГР (Москва 3-6 февраля 2005г), 6 съезда НОГР (1-3 февраля 2006г), 7 съезда НОГР (Москва 20-23 марта 2007г), 10 съезда НОГР (Москва 2010г), X Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва 2-4 октября, 2005г), 11 Всероссийская научно-практическая конференция «Общество, государство и медицина для пожилых и инвалидов, (Москва, 2005г), на второй московской ассамблее «Здоровье столицы» (Москва 2003г), на научном обществе специалистов и проблем женского здоровья (Москва, 9 февраля 2007г, 13 февраля 2009г), на Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва 2008г).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании Ученого совета Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии 19 ноября 2009г.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, изложения материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 251 источник, из которых 143 отечественных и 108 иностранных авторов. Диссертация изложена на 240 страницах, иллюстрирована 65 таблицами, 45 рисунками и 1 клиническим наблюдением. Основные положения исследования и выводы полностью отражены в опубликованных работах.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проанализировано 763 истории болезни больных с ЖКБ, находившихся на стационарном лечении в отделении патологии желчных путей ЦНИИГ с 2003-2008г (141 мужчина, средний возраст $57 \pm 14,7$ лет и 622 женщины, средний возраст $59,9 \pm 13,2$ лет).

Для достижения поставленной цели и решения задач проведен анализ частоты сочетания ЖКБ с другими гастроэнтерологическими заболеваниями (табл.1).

Таблица 1.

ЖКБ и сопутствующая патология органов пищеварения (n=763)

Сопутствующие заболевания	Количество наблюдений %	
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	37	4,8±0,8
Хронический гастрит	161	21,1±1,5
Хронический дуоденит	6	0,8±0,3
Хронический гепатит	12	1,6±0,5
Стеатогепатит	27	3,5±0,7
Хронический панкреатит	374	49±1,8
Болезнь оперированного желудка	9	1,2±0,4
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	138	18,1±1,4

При изучении сочетания ЖКБ с другой сопутствующей гастроэнтерологической патологией было выявлено, что ЖКБ сочетается с ЯБ ДПК в 18,1% (138 из 763 больных).

В основу работы положены результаты обследования 138 больных с сочетанием ЖКБ и ЯБДПК (33 мужчины, средний возраст $58,3 \pm 14,4$; 105 женщин, средний возраст $60,2 \pm 9,8$). Для реализации поставленной цели и задач исследований, больные были распределены на три группы (основную и две группы сравнения):

I группа - 138 пациентов, у которых ЖКБ сочеталась с ЯБ ДПК (основная);

II группа - 60 пациентов с ЖКБ (группа сравнения);

III группа - 60 пациентов с ЯБ ДПК (группа сравнения).

Для решения поставленных задач были подобраны группы сравнения, сопоставимые по полу и возрасту.

Критерии включения в исследование - сочетание желчнокаменной болезни с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Критерии исключения: осложненное течение ЖКБ («отключенный» желчный пузырь, холедохолитиаз), больные, перенесшие холецистэктомию, язвенная болезнь желудка, больные с острым и осложненным течением панкреатита.

В работе использованы следующие методы исследования:

1. Клиническое обследование, включающее расспрос больных для выяснения жалоб и анамнеза заболевания и объективный осмотр.
2. Клинический и биохимический анализы крови проводили в рамках общеклинического обследования для постановки диагноза.

3. Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) осуществляли при помощи гибких эндофиброскопов OLYMPUS. Для оценки характера морфологических изменений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки и выявления *Hp* проводили биопсию СО антрального отдела желудка и проксимальной части двенадцатиперстной кишки.
4. *Helicobacter pylori* определяли следующими методами: 1) быстрый уреазный тест (Biohit *Helicobacter pylori* Quik Test); 2) гистологическое исследование (световая микроскопия с анализом характера патологических изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки; 3) иммунологическое исследование (определение суммарных антител к *Hp* (IgM+IgG+IgA) в сыворотке крови иммуноферментным методом с применением тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск)).
5. Морфометрический анализ структурных элементов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки проводили до и после 3-х месячного курса УДХК. Выполнен при помощи компьютерной системы изображений. Измеряли диаметр сосудов слизистой оболочки и основные гистометрические показатели – соотношение площади железистого эпителия и стромы, длину ворсинок и крипт двенадцатиперстной кишки, толщину слизистой оболочки, высоту эпителия, коэффициент соотношения просвета крипты к эпителию, а также характер и степень клеточной инфильтрации слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Все количественные результаты обработаны статистически.
6. Исследование кислотообразующей функции желудка проводили с помощью внутрижелудочной 2-х часовой рН-метрии на компьютерной системе «Гастроскан-5», «Гастроскан-24», разработанных НПО «Исток-система», г. Фрязино, Московской области. Оценку состояния КФЖ проводили в базальных условиях без использования стимуляции по следующим критериям: для тела желудка $pH < 1,5$ – гиперацидность, непрерывное кислотообразование; $1,6 < pH < 2,0$ – нормацидность, непрерывное кислотообразование; $2,1 < pH < 6,0$ – гипоацидность; $pH > 6,0$ – анацидность. Наличие ДГР регистрировали в виде «зазубренной» ощелачивающей кривой или быстрым повышением рН в антральном отделе $\geq 4,0$ ед., на дистальном электроде при стандартном положении трех-электродного рН-зонда в желудке, не связанным с приемом пищи и поступлением слюны. Высота ДГР оценивалась по максимальным цифрам рН в теле желудка ($pH \approx 7,0-8,0$).

7. Трансабдоминальную ультрасонографию (ТУС) проводили по стандартной методике с помощью УЗ цифрового сканера EUB-405 plus HITACHI (Япония) с использованием конвексного датчика с частотой 3,5МГц в В-режиме в утренние часы натощак. СФЖП исследовали до- и через 40-60 минут после приема желчегонного завтрака (сливки 200 мл 10% жирности) по показателю коэффициента опорожнения желчного пузыря (КО). Показатель КО в пределах 50–75% расценивали как нормальную СФЖП, менее 50% — как сниженную (гипокинезия) и превышающий 75% от первоначального объема ЖП — как повышенную (гиперкинезия).
8. Уровень гастрина, секретина, холецистокинина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом исследования с использованием тест-систем «Peninsula Laboratories» США и «Biohit diagnostics» Финляндия.
9. Интерлейкины ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α в периферической крови больных определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем ООО «Протеиновый контур» и «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Перечисленные исследования проводились в клинических подразделениях и лабораториях ЦНИИГ, сотрудникам которых автор выражает глубокую благодарность за содействие в работе.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0». Количественные данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений с указанием частоты встречаемости в %.

Сравнительный анализ частоты встречаемости исследуемых признаков проводили с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера, с построением четырехпольных таблиц (таблицы частот). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

При изучении сочетания ЖКБ с другой сопутствующей гастроэнтерологической патологией было выявлено, что ЖКБ сочетается в 18,1% (138 из 763 больных) с ЯБ ДПК.

Изучение анамнеза основной группы больных (n=138) показало, что у 107 пациентов (77,5%) ЯБ ДПК предшествовала развитию холелитиаза. И только у 14 пациентов (10,2%) – по данным анамнеза ЖКБ выявлялась первично. У 17 пациентов (12,3%) ЖКБ и ЯБДПК выявлялись одновременно (рис. 1).

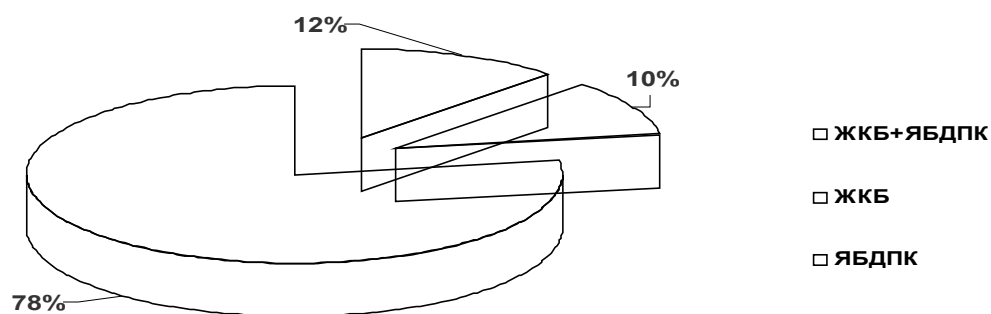


Рисунок 1. Сочетание ЖКБ с ЯБ ДПК (n=138)

Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что ЖКБ в 18% сочетается с ЯБ ДПК, при этом в большинстве случаев (в 77,5%) ЯБ предшествует развитию холелитиаза. Полученные результаты позволяют предположить, что ЯБ ДПК может быть одним из факторов риска развития ЖКБ.

При анализе частоты сочетания ЖКБ и ЯБ ДПК в зависимости от возраста, выявлено, что возраст больных при сочетании ЖКБ и ЯБ ДПК колебался от 20 до 70 лет и старше.

Наиболее часто сочетание отмечено среди лиц зрелого и пожилого возраста (50-59 и 60-69 лет) – 96 больных (69,6%); наименее часто — среди лиц молодого возраста (20-29 лет и 30-39 лет) – 6 пациентов (4,4%).

При изучении частоты сочетания ЖКБ с ЯБ ДПК было выявлено, что наиболее часто это сочетание выявляется в возрастных категориях 50÷69 лет. Анализ распределения больных в зависимости от пола показал, что женщины достоверно преобладают в данных возрастных категориях над мужчинами ($p < 0,05$) (рис.2).

В возрастной категории 50÷59 лет отмечается достоверное ($\chi^2=5,78$; $p=0,016$) преобладание женщин (36,1±4,7%) над мужчинами (12,1±5,7%).

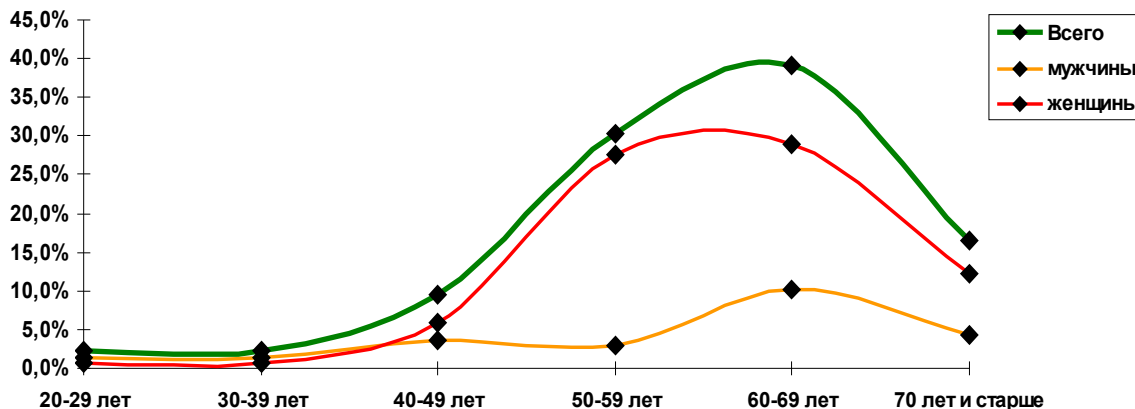


Рисунок 2. Распределение больных с сочетанием ЖКБ и ЯБ ДПК по полу и возрасту

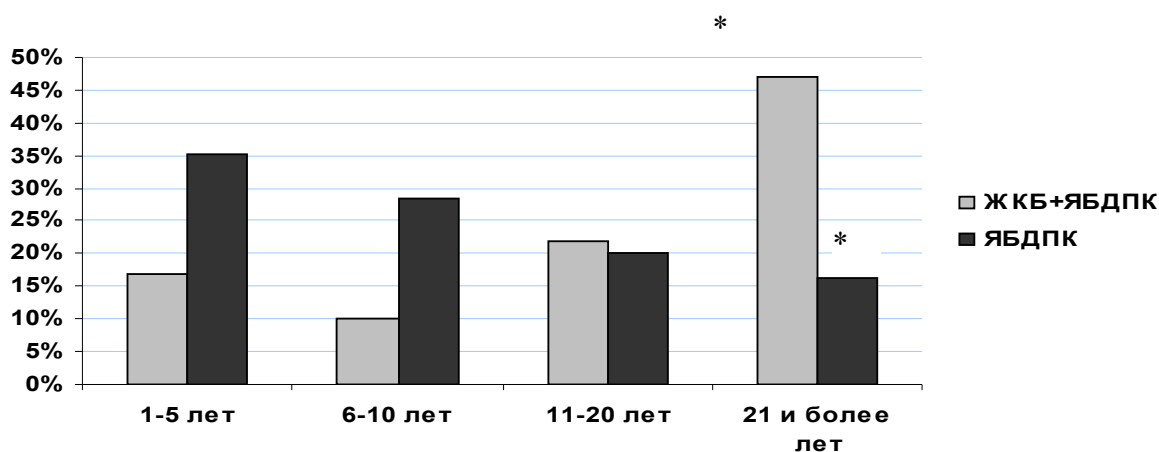
Таким образом, с возрастом отмечается рост частоты сочетания ЖКБ и ЯБ ДПК, достигающего своего пика в 60-69 лет. Также обращает на себя внимание изменение гендерного состава больных с данной патологией: так, до 40 лет отмечается преобладание мужчин над женщинами, а после 40 лет ЖКБ, сочетающаяся с ЯБ ДПК встречается чаще среди женщин. Однако эти данные можно трактовать как тенденцию, так как статистическая обработка результатов не позволила выявить статистически значимые различия, что может быть обусловлено малой выборкой. Для типичного течения ЯБ ДПК характерно преобладание мужчин над женщинами, однако в группе обследуемых больных с сочетанной патологией отмечается преобладание женщин, что характерно для течения ЖКБ. Данная ротация может быть связана с тем, что женщины имеют больше факторов риска по возникновению холецистолитиаза, чем мужчины. Исходно анатомически объем желчного пузыря у женщин больше, во время беременности страдает эвакуаторная функция желчного пузыря, что способствует образованию билиарного сладжа а в последующем и желчных камней. Прием пероральных контрацептивов приводит к усилению литогенных свойств желчи. Период менопаузы, сопровождается изменением гормонального профиля, сопровождающегося снижением сократительной функции желчного пузыря. Прием эстрогенсодержащих препаратов в период менопаузы увеличивает риск образования желчных камней в 2,5 раза. Это объясняется тем, что эстрогены стимулируют рецепторы гепатоцитов к аполипопротеинам, входящих в состав ЛПНП и ЛПОНП и тем самым способствуют переходу холестерина через синусоидальную мембрану и повышенной его секреции в желчь.

С целью выявления клинических особенностей заболеваний при их сочетании были проанализированы основные показатели, характеризующие эти особенности. Так при ЯБ ДПК у больных основной группы были изучены: длительность «язвенного» анамнеза;

стадия заболевания (обострения или ремиссия); частота обострения ЯБ ДПК; наличие рубцово-язвенной деформации луковицы двенадцатиперстной кишки.

Клинические особенности течения ЯБ ДПК у больных основной группы, патогенетическое обоснование их развития.

Наиболее длительный (10-20 и более лет) «язвенный» анамнез был выявлен у 69% больных I группы (основной). Тогда как у больных III группы сравнения (ЯБ ДПК), длительность «язвенного анамнеза» от 10-20 и более лет выявлялась в 36,3% случаев ($p=0,0001$) (рис.3).



* $p=0,0001$

Рисунок 3. Длительность анамнеза ЯБДПК у больных I группы (основной)

Таким образом, исследования показали, что при сочетании ЖКБ с ЯБ ДПК последняя у большинства больных (69%) характеризуется длительным (10-20 и более лет) «язвенным» анамнезом, что при соответствующих условиях может способствовать формированию камней в желчном пузыре. Эти данные позволяют предполагать, что сочетание двух заболеваний не является случайным совпадением и может быть обусловлено наличием при ЯБ ДПК патогенетических механизмов, способствующих формированию холецистолитиаза. Выявление этих механизмов, подтверждающих указанное предположение, позволило бы считать ЯБ ДПК фактором риска по развитию холецистолитиаза. Результаты исследования, подтверждающие эту гипотезу, будут представлены ниже.

Другой клинической особенностью является снижение частоты обострения ЯБ ДПК, протекающей на фоне ЖКБ. Так, частота обострения ЯБ ДПК у больных этой группы более 2-х раз в год составила 12%, что было достоверно меньше, чем в группе сравнения (III) - 40% ($p<0,001$).

Число больных у которых ЯБ ДПК протекала без обострений более 3-х лет было достоверно больше ($p < 0,001$) в I группе больных и составило 53%, тогда как в III группе больных только в 7% случаев (табл. 2).

Таблица 2

Частота обострения ЯБ ДПК у больных I и III группы

Показатели	I группа (ЖКБ + ЯБДПК) n-138	III группа (ЯБДПК) n-60
-1 раз в год	48 (35±4,1%)	32 (53±6,4%)
- более 2-х раз в год	17 (12±2,8%)*	24(40±6,3%)*
-более 3-х лет вне обострения	73 (53±4,2%)**	4 (7±3,3%)**

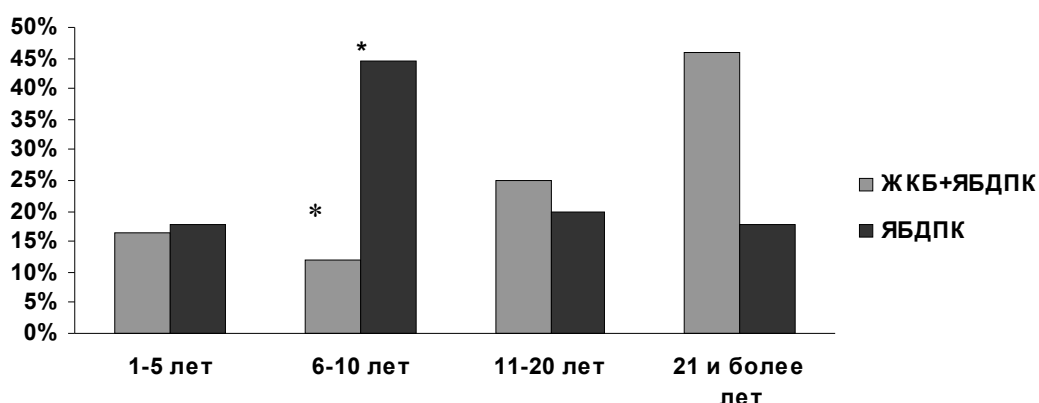
достоверные различия по частоте обострения:

* $\chi^2 = 11,35$ $p < 0,001$ между I и III группами при частоте обострения ЯБ ДПК более 2-х раз в год;

** $\chi^2 = 19,48$ $p < 0,001$ разница между I и III группами при частоте обострения ЯБ ДПК более 3-х раз в год.

Таким образом, анализ клинической картины основной группы больных (I) не позволил выявить предполагаемого синдрома взаимоотношения при сочетании двух заболеваний, а, наоборот, было установлено достоверное снижение частоты обострений ЯБ ДПК и увеличение длительности ее ремиссии.

Установлено, что у больных I группы (основной) течение язвенного процесса сравнительно реже осложняется рубцово-язвенной деформацией, и для развития этого осложнения необходим более длительный «язвенный анамнез». Так, при течении ЯБ ДПК более 5 лет у них достоверно реже ($p < 0,005$) формируется рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки (12%), чем в III группе больных (ЯБДПК) (44%) (рис.4);



*достоверность разницы $p < 0,005$ по отношению к показателям группы сравнения

Рисунок 4. Формирование рубцово-язвенной деформации луковицы двенадцатиперстной кишки у больных I группы

Таким образом, полученные данные, демонстрируют менее «агрессивное» течение ЯБ ДПК, протекающей на фоне ЖКБ. Более легкое клиническое течение ЯБ ДПК в основной группе обусловлено, прежде всего, снижением числа обострений ЯБ, а также уменьшением числа с грубой рубцово-язвенной деформацией луковицы двенадцатиперстной кишки, по сравнению с III группой больных (ЯБДПК).

Для обоснования причин, выявленных клинических особенностей ЯБ при ее сочетании с ЖКБ были изучены: КФЖ, наличие ДГР, частота и степень обсеменения СОЖ *Нр*, характер морфологических изменений СО желудка и двенадцатиперстной кишки, уровень гастроинтестинальных гормонов (гастрин, холецистокинин и секретин).

При изучении КФЖ у больных I группы (основной) в 75% случаев выявлена гиперацидность ($p < 0,05$), что заняло промежуточное положение между II (ЖКБ) и III (ЯБДПК) группами сравнения. Гиперацидное состояние КФЖ достоверно реже встречалось у больных II группы - в $44 \pm 6\%$ случаев, тогда как в III группе - в $93,3 \pm 3,6\%$ ($p < 0,05$) (табл.3).

Таблица 3

Результаты интрагастральной рН-метрии

Группы больных	Состояние кислотообразующей функции желудка			
	Гиперацидность $1,5 < \text{pH}$	Нормаацидность $1,6 < \text{pH} < 2,0$	Гипоацидность $2,1 < \text{pH} < 6,0$	Анацидность $\text{pH} > 6,0$
I группа (ЖКБ + ЯБДПК) (n = 50)	$75 \pm 6,1\%*$ (n = 37)	$15 \pm 5,0\%$ (n = 7)	$7 \pm 3,6\%$ (n = 3)	$3 \pm 2,4\%$ (n = 3)
II группа (ЖКБ) (n = 50)	$44 \pm 6\%$ (n = 22)	$32 \pm 6\%$ (n = 16)	$16 \pm 5,2\%$ (n = 8)	$8 \pm 5,7\%$ (n = 4)
III группа (ЯБДПК) (n = 50)	$93,3 \pm 3,6\%*$ (n = 46)	$4,8 \pm 3,6\%$ (n = 2)	$2 \pm 0,02\%$ (n = 1)	-

* достоверность разницы с $1,5 < \text{pH}$ между I-й и III-й группой $\chi^2 = 4,536$, $p = 0,033$

Таким образом, исследования показали, что гиперацидное состояние КФЖ у больных с сочетанной патологией встречается реже, чем при ЯБ ДПК, протекающей самостоятельно, что может являться одним из факторов способствующих более легкому течению ЯБ ДПК.

Рассматривая значение повышенной продукции соляной кислоты в процессах ulcerогенеза, полученные результаты представляют определенный интерес, так как могут объяснить развитие эрозивно-язвенных поражений у больных с желчнокаменной

болезнью [Н.П. Акимов, С.С. Бацков, 1982; А.А. Ильченко, Л.О. Шibaева, 1998; О.А.Сурикова, И.Г. Зернов,1988].

Другой причиной, способствующей развитию эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, является ДГР. Исследование, проведенное с помощью компьютерной системы «Гастроскан-5», показало, что во II группе больных ДГР регистрировался в $63 \pm 6,8\%$ случаев, в III группе - в $40 \pm 7\%$. Больные I группы (основной) занимали промежуточное положение и частота ДГР составила $50 \pm 9\%$. Однако разница была недостоверна ($p=0,3$), что возможно обусловлено малой выборкой больных (табл. 4).

Таблица 4.

Частота выявления ДГР в обследованных группах больных

Группы больных	Частота дуоденогастрального рефлюкса число больных, (M ± m)
I группа (n =50)	25 ($50 \pm 6,1\%$)
II группа (n =50)	31($63 \pm 6,8\%$)
III группа (n = 50)	20 ($40 \pm 7\%$)

Таким образом, по данным нашего исследования, ДГР регистрируется чаще в основной группе больных, чем в III группе, но реже, чем во II. Отношение к роли ДГР в процессах ульцерогенеза неоднозначное. По мнению ряда авторов, выраженный и стойкий ДГР может приводить к структурной перестройке слизистой оболочки желудка [Н.А.Жуков, В.А.Ахмедов, 1999; A.Prober и соавт., 1992 и др.]. С другой стороны, существует мнение [Д.С.Бордин, 2004г], что наиболее часто множественные язвы встречаются у больных без ДГР. В.С.Волковым и И.Ю.Колесниковой (2003г) высказано предположение, что бикарбонаты дуоденального содержимого при постоянных и невысоких ДГР, охватывающих антральный отдел желудка, оказывают преимущественно нейтрализующее действие и снижают кислотность поступающего в двенадцатиперстную кишку содержимого. Подобное расхождение во мнениях может быть обусловлено разным составом билиарного рефлюктанта в исследованных группах больных.

Таким образом, наличие ДГР может являться одним из факторов, облегчающих течение ЯБДПК у больных с сочетанной патологией, вследствие своего нейтрализующего воздействия на соляную кислоту.

С целью оценки состояния СОЖ и двенадцатиперстной кишки у больных с сочетанной патологией проводилась прицельная биопсия во время эндоскопического исследования в трех группах больных (по 50 больных в группе). При гистологическом исследовании гастробиоптатов у больных основной группы признаки хронического гастрита выявлены в 85%, во II группе сравнения — в 83% случаев, в III группе — в 88%.

Анализ гистологической картины показал, что у больных II группы течение хронического гастрита, как развившегося на фоне ДГР, так и ассоциированного с *Нр*, не сопровождается выраженной атрофией СОЖ. Слабовыраженные атрофические изменения, преимущественно пилорического отдела, были выявлены в 17% случаев, еще реже встречалась кишечная метаплазия – в 9,5% случаев. У больных основной группы атрофические изменения СОЖ встречались чаще в 22% случаев, а метаплазия — реже в 7,1% случаев. Наиболее часто атрофические изменения в СОЖ встречались в III группе (ЯБ ДПК) в 37,8%, однако достоверной разницы не выявлено ($p=0,12$). Только кишечная метаплазия в III группе выявлялась достоверно чаще в 26% случаев ($p<0,05$) (табл.5).

Таблица 5.

Частота выявления патологических изменений в СОЖ

Группы больных	Атрофические изменения	Кишечная метаплазия
I группа (n - 50)	11(22±5,9%)	4 (7,1±3,6%)*
II группа (n -50)	9 (17±5,3%)	5 (9,5±4,1%)
III группа (n –50)	19 (37,8±6,8%)	13 (26±6,2%)*

*достоверность разницы $p<0,05$ по отношению к показателям III группы сравнения

Таким образом, анализ гистологической картины показал, что у больных с сочетанной патологией степень патологических изменений в СОЖ менее выражена, чем при ЯБ ДПК, протекающей изолированно, что может обуславливать более легкое течение ЯБ ДПК, протекающей на фоне ЖКБ.

Но остается неясным вопрос: с чем связана активность гастрита? Может ли влиять ДГР при отсутствии *Нр* на активность процесса у больных основной группы? Оказывает ли влияние наличие желчи в желудке на частоту *Нр*?

При изучении выявления *Нр* в СОЖ у больных I группы частота хеликобактер-ассоциированного гастрита составила 28% ($p<0,001$). при ЖКБ хеликобактер-ассоциированный гастрит был определен в 23% случаев. *Нр* достоверно чаще выявляется в III группе больных в 86% случаев ($p<0,001$). При этом активность гастрита как в

пилорическом отделе, так и в теле желудка в 100% случаев была связана с колонизацией *Hp* (табл.6).

Таблица 6.

Характер патологических изменений СОЖ и частота обнаружения *Hp* у больных обследованных групп

Патология	Хронический гастрит	Хронический гастрит, <i>Hp</i> -ассоциированный
I группа (n=50)	85±5%	28±6,3%*
II группа (n =50)	83±5,3%	23±6%
III группа (n =50)	88±4,6%	86±4,9%*

* $p < 0,001$ по отношению к показателям III группы сравнения

Hp достоверно чаще выявляется в группе больных с ЯБ ДПК в 86% случаев ($p < 0,001$), что не противоречит данным других источников [А.А.Ильченко, 2004, Л.И. Аруин, 1993; S.Futagami, 1998; E. Mathai, A. Arora, 1993].

Таким образом, более легкое течение ЯБ ДПК у больных I группы (основной), снижение ее обострений и развитие стойкой ремиссии является не случайно выявленным фактом, а могут быть обусловлены снижением инфицированности *Hp* СОЖ, по сравнению с III группой больных.

В то же время гистологическая картина развившегося на фоне ДГР при отсутствии *Hp* хронического гастрита характеризовалась минимальными признаками хронического воспаления и отсутствием активности процесса. Эти данные подтверждают результаты многочисленных исследований, свидетельствующих о роли *Hp* в развитии хронического гастрита и степени его активности в зависимости от адгезивных свойств этого микроорганизма. По данным А.А. Ильченко и соавт. (1998г) характер функциональных нарушений у больных с ЖКБ может определять и выраженность морфологических изменений в СОЖ, в частности, частоту хронического антрального гастрита. Если частота хронического гастрита в обследованных группах мало отличалась, то разница в частоте хеликобактер-ассоциированного гастрита отличалась высокой достоверностью (табл.6). Этот факт позволяет утверждать, что в развитии хронического гастрита у больных с ЖКБ большое значение принадлежит ДГР.

Исходя из современной концепции развития хронического гастрита, в том числе и с участием *Helicobacter pylori*, можно сделать следующее заключение: несмотря на

высокую частоту моторных нарушений, сопровождающих ЖКБ и ЯБДПК, причины структурных изменений в СОЖ, вероятно, имеют различные механизмы возникновения. При ЖКБ *Нр*, как причина хронического гастрита, имеет менее значимую роль, по сравнению с больными ЯБ ДПК [Л.И. Аруин и соавт., 1988; П.Я. Григорьев и соавт., 1990; М. Anselmi, С. Milos, 1993].

При изучении степени обсеменения *Нр* СОЖ было выявлено, что только в 16,7% случаев степень обсеменения I группы (основной) была достоверно высокой (+++) ($p < 0,001$), в остальных случаях она была достоверно слабой (+) ($p < 0,001$) или средней степени (++) ($p = 0,64$), что позволяет предположить определенное угнетающее действие желчи на *Нр*. Тогда как в III группе (ЯБДПК) высокая степень обсеменения была выявлена в 70,4±6,5% случаев ($p < 0,001$) (табл. 7.).

Таблица 7

Степень обсеменения <i>Нр</i> у больных выделенных групп			
Патология	Слабая (+)	Средняя (++)	Высокая (+++)
I группа (n = 50)	55,6±7,0%*	27,8±6,3%	16,7±5,3%*
II группа (n = 50)	70,5±6,4%	17,3±5,3%	12,2±4,6%
III группа (n = 50)	7,6±3,7%*	22±5,9%	70,4±6,5%*

* достоверность разницы $p < 0,001$ по отношению к показателям группы сравнения

Таким образом, можно предположить, что имеющийся билиарный рефлюкс у больных с сочетанной патологией подавляет активность *Нр* и является в определенной степени сдерживающим фактором в развитии гастритических изменений, связанных с колонизацией *Нр*, что в конечном итоге отражается на течении ЯБДПК у больных с ЖКБ.

При сравнительном изучении содержания антител к *Нр* и определении их роли в патогенезе *Нр*-ассоциированного гастрита при ЖКБ и ЯБДПК было выявлено, что максимальное содержание в периферической крови антител к *Нр* Ig G и Ig A класса было отмечено при обострениях ЯБ ДПК - средний титр 1:880 и 1:1075, соответственно. Концентрация антител к *Нр* Ig G и Ig A класса при обострениях ЖКБ составила 1:460 и 1:280. Сходные результаты были получены у больных с сочетанием ЖКБ и ЯБДПК вне обострения. При обострении сочетания ЖКБ и ЯБ ДПК содержание антител к *Нр* существенно возрастало – 1:540 и 1:960. В стадии ремиссии концентрация АТ к *Нр* Ig G снижалась при ЯБ ДПК до 1:240, Ig А- 1:310, при ЖКБ-1:180 и 1:200, соответственно. В контрольной группе уровень антител к *Нр* Ig G и Ig А класса не превышал 1:110 и 1:160, соответственно.

Полученные данные свидетельствуют, что при ЖКБ, ЯБ ДПК и их сочетании отмечается увеличение в периферической крови титра антител к *Hp*, наиболее выраженное при обострениях ЯБ ДПК, в меньшей степени — при обострениях ЖКБ и ее сочетании с ЯБ ДПК вне стадии обострения.

Для подтверждения клинических особенностей течения ЯБ ДПК у больных с ЖКБ и объяснения более легкого ее течения были изучены уровни гастроинтестинальных гормонов (гастрина, холецистокинина (ХК), секретина), принимающих участие в кислотообразовании и моторной функции желчного пузыря.

С этой целью было обследовано 60 больных I группы, 30 больных II группы и 30 больных III группы. Больные обследуемой группы были сопоставимы по полу и возрасту с группами сравнения. Изменения уровней гастроинтестинальных гормонов обуславливают следующие клинические особенности основной группы больных:

1. У больных I группы отмечалось наиболее низкое содержание гастрина в крови ($4,1 \pm 0,9$ пмоль/л) его значения были достоверно ниже, чем у больных II ($12,9 \pm 4,4$ пмоль/л) или III групп ($8 \pm 3,7$ пмоль/л) ($p < 0,05$). Низкое содержание гастрина у больных I группы (основной) возможно обуславливает снижение частоты обострения ЯБ ДПК, вплоть до развития ее стойкой ремиссии;
2. При дебюте сочетанного заболевания с ЯБ ДПК определяется достоверное снижение уровня гастрина ($2,7 \pm 0,6$ пмоль/л) и ХК ($0,8 \pm 0,08$ нг/мл) ($p < 0,05$);
3. Увеличение длительности «язвенного» анамнеза приводило к снижению уровня гастрина в крови ($8 \pm 3,7$ пмоль/л) у больных I группы (основной), выявленная тенденция была достоверной (критерий дисперсии $F=6,42$, $p < 0,001$) (рис. 5).

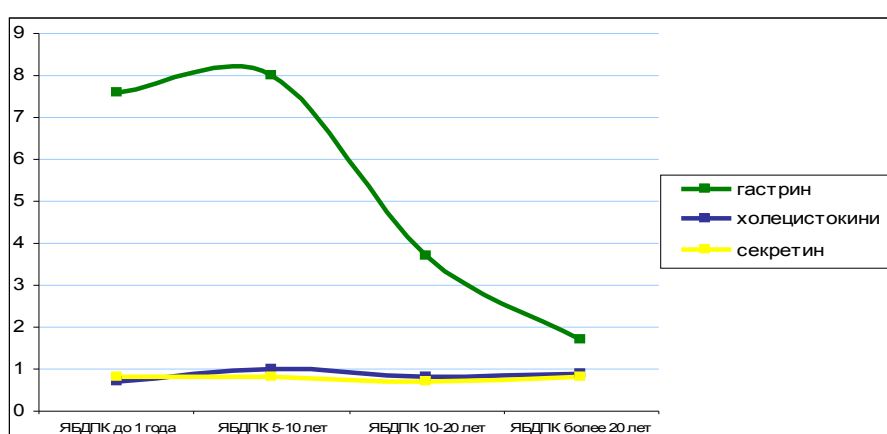


Рисунок 5. Уровни ГИГ в зависимости от длительности «язвенного» анамнеза

4. Для больных I и III групп при ЯБ ДПК в фазе обострения было характерно более высокое содержание гастроинтестинальных гормонов и их соотношений : гастрина, ХК, секретина ($p < 0,05$) (рис.6);

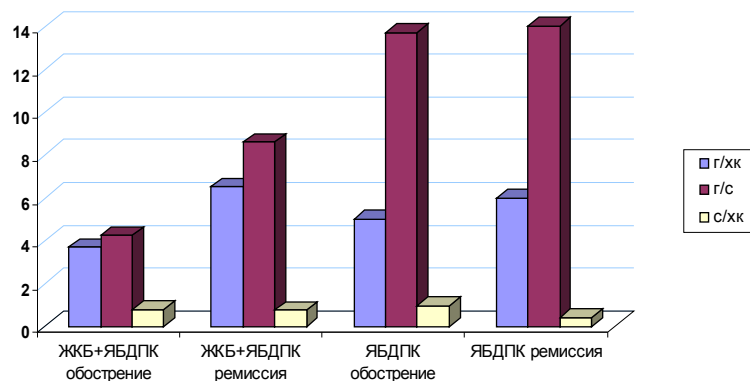


Рисунок 6. Соотношения ГИГ в зависимости от обострения ЯБДПК

5. Снижение частоты обострений ЯБ ДПК у больных I и III групп сопровождалось снижением уровней гастрин, ХК. С увеличением частоты обострений происходит рост уровня гастрин ($F=48,2$, $p<0,001$), ХК крови ($F=69,9$, $p<0,001$), увеличение уровня секретина ($F=490$, $p<0,001$) (рис.7);

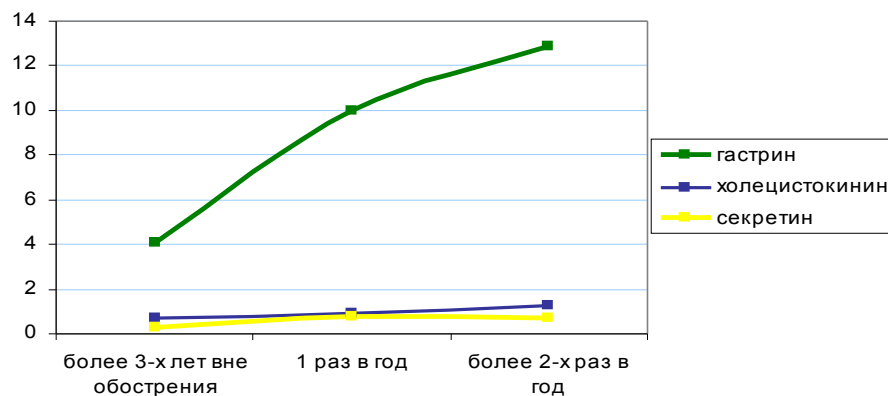


Рисунок 7. Уровни ГИГ в зависимости от частоты обострений ЯБДПК

6. Как в I группе больных, так и в III группе сравнения наличие *Hp* приводило к увеличению уровня гастрин, но у больных I группы уровень гастрин был достоверно ниже ($p<0,05$) (рис.8).

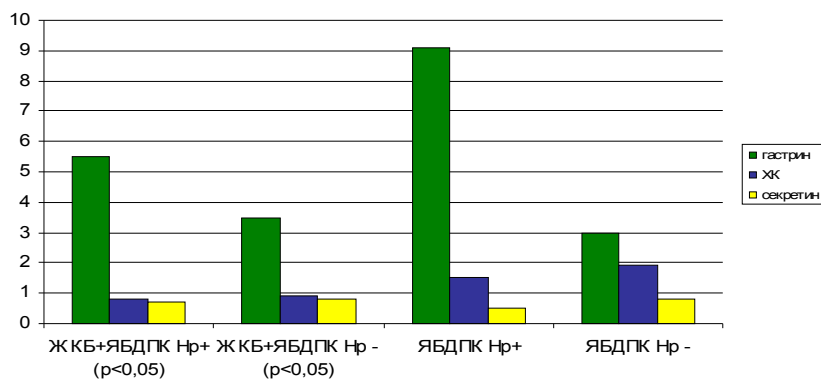


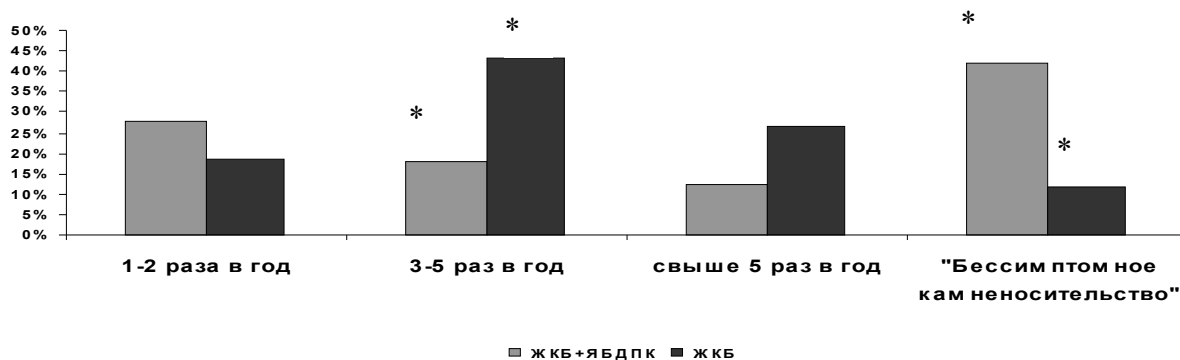
Рисунок 8. Уровни I и II в зависимости от наличия *Hp*

Согласно с данными литературы известно, что *H. pylori* вызывает повышение уровня сывороточного гастрина, который, в свою очередь, повышает продукцию HCL [Г.Ф. Коротько, 2009]. Так же у больных I группы при наличие *Hp* были достоверно ниже уровень ХК, но выше уровень секретина.

Таким образом, особенности более легкого клинического течения ЯБ ДПК у больных основной группы, являются не случайно выявленным фактом, а подтверждается полученными результатами. Снижение частоты гиперацидных состояний КФЖ (75%), увеличение частоты ДГР, менее выраженная степень патологических изменений в СОЖ, более редкое обнаружение *Hp* и слабая степень обсеменения СОЖ, уменьшение уровня гастрин и ХК при снижении частоты обострений язвенной болезни, обуславливают более легкое течение ЯБДПК на фоне ЖКБ, по сравнению с ЯБ ДПК, протекающей самостоятельно.

Клинические особенности ЖКБ у больных I группы, патогенетическое обоснование их развития.

Наличие ЯБ ДПК снижает интенсивность клинических проявлений ЖКБ, а у части больных сопровождается бессимптомным «каменосительством» (42%) ($p < 0,001$). Частота желчных колик 1-2 раза в год у больных I группы выявляется у 27% больных, свыше 5 — лишь у 12% больных ($p < 0,001$) (рис.9.);



*достоверность разницы $p < 0,001$ по отношению к показателям группы сравнения

Рисунок 9. Частота обострений ЖКБ у больных I группы.

Для объяснения этого факта проведено изучение: сократительной функции желчного пузыря (СФЖП) и уровней гастроинтестинальных гормонов.

С целью изучения функционального состояния билиарного тракта было обследовано: 138 пациентов I группы (основной); 60 пациентов II группы и 60 пациентов III группы, сопоставимых по полу и возрасту.

При изучении СФЖП у больных I группы и групп сравнения были получены следующие результаты: в I группе больных среднее значение первоначального объема желчного пузыря (натошак) V_0 составило $23,71 \pm 3,6$ мл и было несколько большим, чем в группах сравнения - больных II группы - $20,65 \pm 5,2$ мл и III группы - $22,48 \pm 5,4$ мл соответственно.

Полученное среднее значение коэффициента опорожнения (КО) желчного пузыря в группах варьировало в пределах нормальных величин (II группа- $51,1 \pm 4,3$ %, III группа- $57,04 \pm 6,4$ %), однако более низкий КО желчного пузыря выявлялся в I группе больных и составил в среднем $46,6 \pm 6,4$ %. Снижение СФЖП в I группе больных было выявлено в 45,6% случаев, во II группе в 43% случаев, в III группе – в 46,6% случаев.

Определенный интерес представляет изучение сократительной функции желчного пузыря, как фактора камнеобразования у больных I группы (основной) с обострением ЯБ ДПК и вне обострения.

Как показали исследования, при изучении СФЖП у больных I группы при ЯБ ДПК в стадии обострения снижение КО было выявлено у 80 % больных, а при ЯБ ДПК в стадии ремиссии — в 20% случаев (табл. 8). В III группе сравнения – ЯБ ДПК в стадии обострения снижение КО выявлено в 35,7%; в ремиссии — 64,2 % случаев. Отмечается достоверность разницы $p=0,0001$.

Таблица 8.

Изменение СФЖП при обострении ЯБДПК у больных с сочетанием ЖКБ и ЯБДПК

Группы больных	СФЖП < 50%	%
I группа (n-138)	63	45,6±4,2
ЯБ ДПК обострение	50	80±5,0*
ЯБ ДПК ремиссия	13	20±5,1*
III группа (n-60)	28	46,6±9,0
ЯБДПК обострение	10	35,7±9,1*
ЯБДПК ремиссия	18	64,2±9,1*

* $\chi^2=14,558$; $p=0,0001$ достоверность разницы между группой сравнения

Таким образом, снижение СФЖП в группе ЖКБ в сочетании с ЯБ ДПК может указывать на изменение функционального состояния желчного пузыря. Преобладающее снижение КО в группе больных с обострением ЯБДПК может свидетельствовать о

дальнейшем присоединении билиарной патологии: развитии билиарного сладжа, холелитиаза. Так, по данным литературы у больных ЯБ ДПК наблюдаются нарушения желчеобразующей и желчевыделительной функции печени и билиарного тракта, что в свою очередь может приводить к формированию билиарной недостаточности и холелитиаза [А.Ю. Мунов, А.Л. Чернышов, В.А. Неронов 2006 г].

В снижении СФЖП при ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК, одно из ведущих мест занимает гуморальная регуляция, в частности, основную роль в регуляции желчеобразования и желчевыделения играют гастроинтестинальные гормоны.

Для подтверждения клинических особенностей влияния ЯБ ДПК на течение ЖКБ и объяснения более легкого течения холецистолитиаза были изучены уровни гормонов, принимающих участие в моторной функции желчного пузыря. Изменения уровней гастроинтестинальных гормонов обуславливают следующие клинические особенности сочетания ЖКБ и ЯБДПК:

1. Снижение частоты обострений ЯБДПК I и III группы приводило к снижению уровней гастрин, ХК что, соответственно, приводило к снижению клинических проявлений ЖКБ (рис.5);
2. У больных с бессимптомным «каменосительством» отмечаются наиболее низкие концентрации изучаемых гастроинтестинальных гормонов ($p=0,001$) (рис. 10)

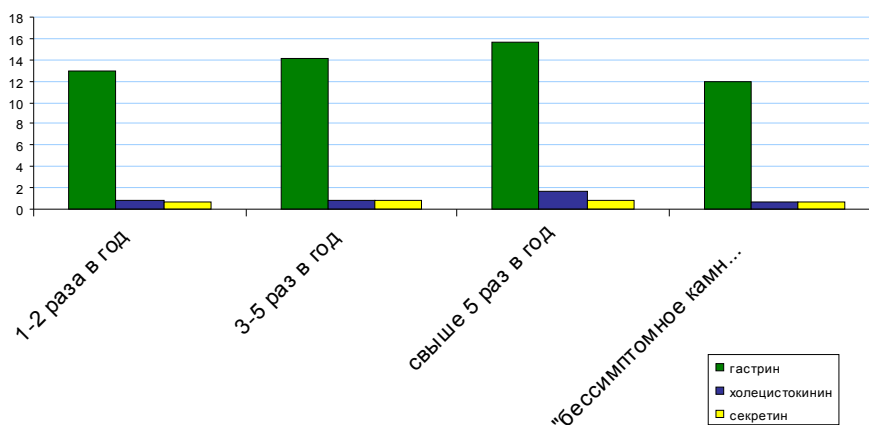


Рисунок 10. Уровни ГИГ в зависимости от частоты обострения ЖКБ

Таким образом, низкий уровень гастрин, ХК и секретин у больных с сочетанной патологией характеризовался полным отсутствием клинических проявлений ЖКБ.

3. Увеличение частоты обострений ЖКБ сопровождалось увеличением уровня ХК. Достоверно наиболее высоким был уровень ХК у больных с частотой обострения более 5 раз в год ($p < 0,05$) (рис.11)
4. У больных основной группы (I) со сниженной СФЖП уровень гастрина и ХК достоверно снижался ($p < 0,05$) (рис.11)

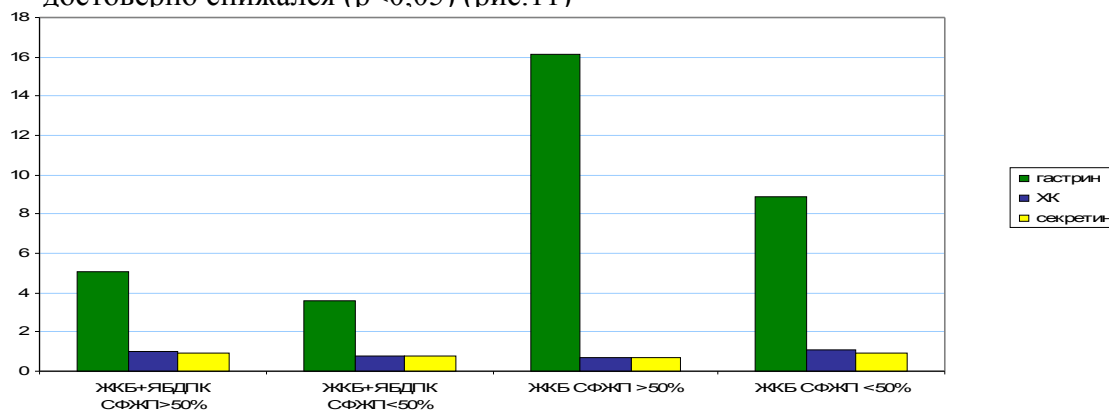


Рисунок 11. Уровни ГИГ в зависимости от СФЖП

По данным литературы, уменьшение СФЖП при снижении содержания гастрина подтверждается и выявленной положительной корреляционной связью между уровнем гастрина и сократимостью желчного пузыря [Т.Lind, N.Cedelberg., М.,Olauson 1990; J.Nakano. 1988; П.А.Канищев, А.Л. Соколов, г. Днепропетровск. 1996г].

Таким образом, изменения уровней гастроинтестинальных гормонов могут характеризовать особенности клинического течения основной группы больных, таких, как снижение частоты обострения ЖКБ, снижение интенсивности клинических проявлений и рост бессимптомного «каменосительства».

Цитокиновый статус у больных с ЖКБ, сочетающейся с ЯБДПК.

С целью изучения особенностей цитокинового статуса (ЦС) было обследовано 30 больных I группы. Из них 25 женщин и 5 мужчин, в возрасте от 45 до 67 лет, средний возраст которых составил для женщин $57,5 \pm 12,5$ и для мужчин — $53 \pm 10,7$. По данным изученного анамнеза, у 27 (90%) пациентов ЯБДПК предшествовала развитию ЖКБ. У 9 пациентов ЯБДПК была в стадии обострения. Группы сравнения составили 20 больных II группы и 20 больных III группы.

При анализе полученных результатов было выявлено, что содержание ЦК при сочетании ЖКБ и ЯБДПК претерпевают существенные изменения в динамике патологического процесса (рис. 12).

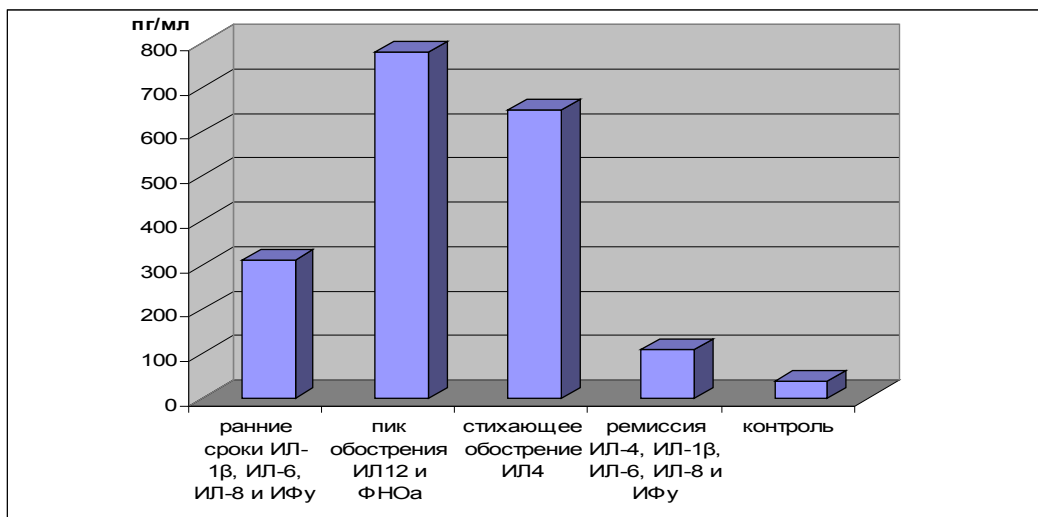


Рисунок 12. Изменение содержания ЦК при ЖКБ и ЯБДК в динамике патологического процесса

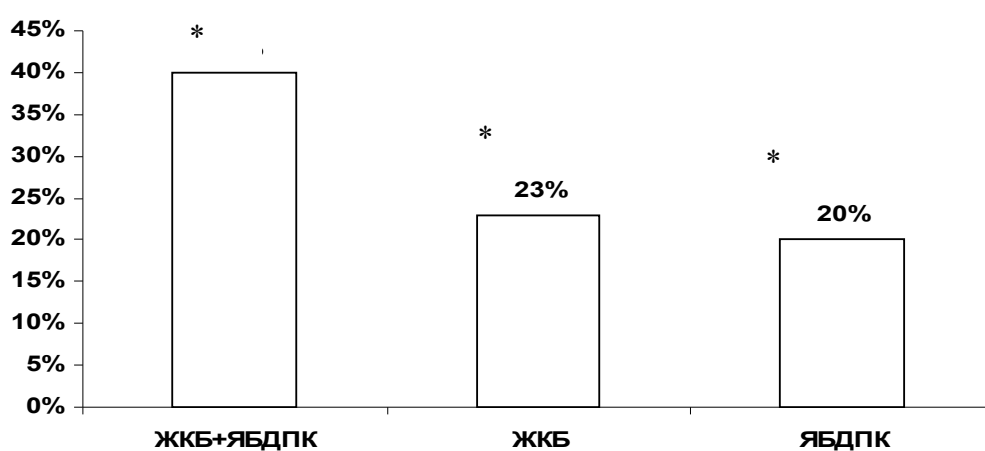
Максимальных значений концентрация провоспалительных ЦК: ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИФγ достигает на ранних сроках (190-310 пг/мл), а ИЛ12 и ФНОα (290-780 пг/мл) — на пике обострения. По мере стихания острых явлений нарастает содержание противовоспалительного ИЛ4 (650 пг/мл), который является показателем регенераторно-восстановительных процессов. В стадии ремиссии уровень ЦК снижается до 30÷110 пг/мл, в контроле 40 пг/мл. ($p < 0,05$).

Наличие ЯБДПК в анамнезе не оказывало влияние на ЦС у больных I группы [F.S. Lehmann, L. Terraciano, I. Carena, 2002].

Содержание ЦК в периферической крови II группы было в пределах 30-3200 пг/мл. Максимальное повышение провоспалительных ЦК (780-3200 пг/мл) имело место у больных в стадии обострения ЖКБ с выраженной активностью заболевания. На самых ранних сроках обострения ЖКБ возрастала концентрация ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-8, несколько позднее повышался уровень ИЛ-6, ИФНγ, ФНОα. Увеличение содержания в сыворотке крови ИФНγ составило в среднем 730 пг/мл, ИЛ-1β – 290 пг/мл, ИЛ-2 – 740МЕ, ИЛ-8 – 180 пг/мл, ИЛ-6 – 185 пг/мл. На пике обострения при ЖКБ преобладало увеличение содержания ФНОα над уровнем ИЛ-4 (720 и 450 пг/мл соответственно). По мере стихания острых явлений под влиянием противовоспалительной, литолитической терапии у большинства больных концентрация ИЛ-4 увеличилась (до 680 пг/мл), а провоспалительных ЦК уменьшилась ($p < 0,05$). При изучении ЦС у больных III группы было выявлено, что на ранних сроках и пике обострения ЯБ ДПК в 7-15 раз повышалось содержание ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО-а в сыворотке крови, а в стадии рубцевания отмечалось увеличение содержания ИЛ-4 [Т.М. Царегородцева; Е.А. Дубцова, 2002] .

Таким образом, увеличение содержания ЦК при сочетании ЖКБ и ЯБ ДПК определено стадией болезни. При обострении ЯБ ДПК и ЖКБ повышение содержания ЦК выражено максимально, даже в тех случаях, когда обострение одного заболевания протекает на фоне ремиссии другого. При отсутствии обострения существенного увеличения ЦК не отмечено.

При изучении функционального состояния поджелудочной железы у больных с сочетанием ЖКБ и ЯБДПК было выявлено, что у больных I группы (основной) (n=138) хронический панкреатит (ХП) встречался достоверно чаще у 55 пациентов (40%), в группах сравнения: II (n=60) у 14 пациентов (23,3%) и III (n=60) у 12 пациентов (20%) (p<0,05) (рис.13).



* $\chi^2=4,326$, p<0,05

Рисунок 13. Частота выявления хронического панкреатита

По данным эхографического исследования проводилась оценка состояния поджелудочной железы: контуры, размеры головки (ГПЖ), состояние паренхимы (эхо-структура), диаметра Вирсунгова протока.

Увеличение ГПЖ (>33 мм) по данным ТУС выявлено у 40% больных I группы, что свидетельствует о достаточно высоком сочетании как ЖКБ с билиарным панкреатитом, так и изолированно протекающей ЯБ ДПК с ХП [А.А. Ильченко, 2005]. В группах сравнения увеличение ГПЖ встречалось: во II группе у 38% и в III группе у 20% больных. Ячеисто-неоднородная паренхима поджелудочной железы, свидетельствующая о структурных изменениях поджелудочной железы, встречалась в 26,8 % больных I группы (основной), в 20% больных II группы и 13% больных III группы. Дилатация Вирсунгова протока (>2 мм в диаметре) выявлена в 6,6% у больных I группы, в 3,6% случаев у больных II группы, в 3,3% у больных III группы. Существенного повышения α -амилазы в основной (I) группе больных, течение которой сопровождал ХП, выявлено не было. Это

свидетельствует о том, что течение ХП в группе больных с сочетанием ЖКБ и ЯБДПК носило неосложненный характер, и выраженных деструктивных изменений в паренхиме поджелудочной железы не было.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о «невыраженном» поражении поджелудочной железы у обследуемой группы больных с сочетанием ЖКБ и ЯБДПК (n=138), с преобладанием явлений отека паренхимы и признаков незначительной фиброзной перестройки.

С целью изучения влияния УДХК на СО желудка и двенадцатиперстной кишки было обследовано 50 больных ЖКБ в сочетании с ЯБДПК: 27 женщин и 23 мужчин в возрасте от 33 до 68 лет. Группу сравнения составили 20 больных ЖКБ в сочетании с ЯБДПК в стадии ремиссии, которым урсотерапия была временно отложена. Продолжительность «язвенного» анамнеза у обследованных больных колебалась от 1-го до 15 лет. Все больные имели ЯБ ДПК в стадии обострения и в разработку включены только через 1 месяц после наступления ремиссии на фоне противоязвенной терапии. Больным с обострением ЯБДПК назначалась противоязвенная терапия с включением ИПП (Рабепразол) в дозе 40 - 60мг в сутки, в зависимости от выраженности процесса сроком 21 день. При выявлении *Нр* назначалась общепринятая «тройная» антихеликобактерная терапия с включением Кларитромицина 1000 мг в сутки и Амоксициллина 1000 мг в сутки на 7-10 дней.

Через один месяц после купирования обострения ЯБ ДПК больным проводилось контрольное эндоскопическое исследование, при котором выявлялся постязвенный рубец линейной формы. При наличии показаний к литолитической терапии у больных с сочетанием ЖКБ и ЯБ ДПК назначалась урсотерапия: УДХК по 10 мг/кг/сутки в сроки от 3-х до 12 месяцев. 38 из 50 больных (79,1%) принимали УДХК свыше 6 мес. Клинические симптомы ЖКБ у обследованных больных характеризовались отсутствием болей в правом подреберье в 40% случаев, либо наличием чувства дискомфорта в правом подреберье в 28% случаев, а также наличием периодических болей тупого ноющего характера в правом подреберье в 32% случаев.

Прицельную биопсию из СО желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки проводили 20 пациентам основной обследуемой группы до начала и через 3 месяца лечения УДХК. Группе сравнения (10 пациентам), которой урсотерапия была отложена, также проведена биопсия СО желудка и двенадцатиперстной кишки при первичном обследовании и через 3 месяца. После подготовки биопсийного материала,

проведен морфометрический анализ структурных элементов СО двенадцатиперстной кишки при помощи компьютерной системы анализа изображений (табл.9).

Таблица 9.

Морфометрический анализ дуоденобиоптатов до и после лечения УДХК

Параметры	До лечения	После лечения
1. Бокаловидные клетки	18%	27%*
2. Интраэпителиальные клетки	10%	12%
3. Эндокринные клетки	6%	8%
4. Молодые энтероциты	15%	6%*
5. Объемная доля эпителия	53%	64%**
6. Лимфицитоз СПСО	48%	22%*
7. Плазматические клетки	18%	48%*
8. Тучные клетки	10%	21%
9. Фибробласты, гистиоциты	20%	10%
10. Высота эпителия	8,2±0,06 мкм	7,0±0,02 мкм
11. Высота ворсинок	650±10 мкм	790±15 мкм**
12. Ширина ворсинок	805±21 мкм	280±17 мкм*
13. Толщина СО	440±20 мкм	520±23 мкм**
14. Глубина крипты	32±2 мкм (κ=0,39)	37±4 мкм (κ=0,62)
15. Диаметр сосудов микроциркуляторного русла	56±3 мкм	65±2 мкм**

* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

При гистологическом анализе гастробиоптатов до лечения выявлялись признаки активного гастрита тела желудка, признаки воспаления и дистрофии эпителия СО желудка: инфильтрация покровного эпителия лейкоцитами и лимфоцитами, собственная пластинка обильно инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками. После лечения отмечалась положительная динамика – частичное восстановление структуры СО желудка.

Данные гистологического исследования дуоденобиоптатов, проведенные до начала лечения УДХК, выявили дистрофические и воспалительные изменения в СО с вовлечением в процесс не только эпителия собственного слоя СО, но и клеточных элементов в ней с реакцией сосудов микроциркуляторного русла.

При анализе таблицы 9 выявлено, что на фоне лечения УДХК в СО отмечалось уменьшение воспалительной инфильтрации. Гистологическое исследование дуоденобиоптатов, полученных через 3 месяца, показало, что в группе больных, не получавших УДХК, гистологическая картина мало отличалась от исходной.

Таким образом, проведенные исследования показали, что длительная урсотерапия (в сроки до 3-х месяцев) не оказывает отрицательного влияния на течение эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны. После 3-х месячного курса УДХК отмечено положительное влияние УДХК на СО желудка и двенадцатиперстной кишки с

частичным восстановлением структуры, что подтверждается гистологическими исследованиями и морфометрическим анализом.

Положительное влияние УДХК на СО желудка и двенадцатиперстной кишки связано прежде всего с ее цитопротективным эффектом [А.А. Ильченко, О.Е. Богатырева, Л.О. Шibaева 2002].

В результате проведенных исследований был разработан алгоритм диагностики и консервативного лечения при сочетании ЖКБ и ЯБ ДПК (рис.14).

Как следует из представленной схемы при выявлении у больного по данным ТУС и ЭГДС сочетанной патологии – ЖКБ и ЯБ ДПК при наличии показаний (мелкие конкременты с мягкой акустической тенью) рекомендовано проведение литолитической терапии: УДХК по 10 мг/ кг веса.

При непрерывно-рецидивирующем течении ЯБ ДПК, а также осложненном течении (наличие ЖКК, перфорации, пенетрации, оперативного вмешательства по поводу осложнений) - литолитическая терапия противопоказана.

При наличии крупных камней, а также наличии осложнений ЖКБ («отключенный» желчный пузырь, водянка, эмпиема) - показано оперативное лечение. При наличии обострения ЯБ ДПК перед проведением литолитической терапии или оперативного лечения необходимо проведение противоязвенной терапии. При наличии положительного эффекта (язвенный дефект в стадии рубца, эрозии эпителизовались) от противоязвенной терапии больному с сочетанием ЖКБ и ЯБ ДПК при наличии показаний к литолитической терапии назначается УДХК под «прикрытием» ИПП в течение 1 мес.

Эффективность лечения контролируют с помощью ТУС, которую необходимо проводить через каждые 3-6 мес.

При возникновении симптомов диспепсии (боли и дискомфорт в эпигастральной области, изжога) возможно возобновление приема препарата ИПП в стандартной дозе 1 раз в день утром натощак. При приеме больных с сочетанием ЖКБ и ЯБДПК препаратов УДХК, необходимо проводить ЭГДС-контроль каждые 3-6 месяцев с целью оценки состояния СОЖ желудка и двенадцатиперстной кишки.

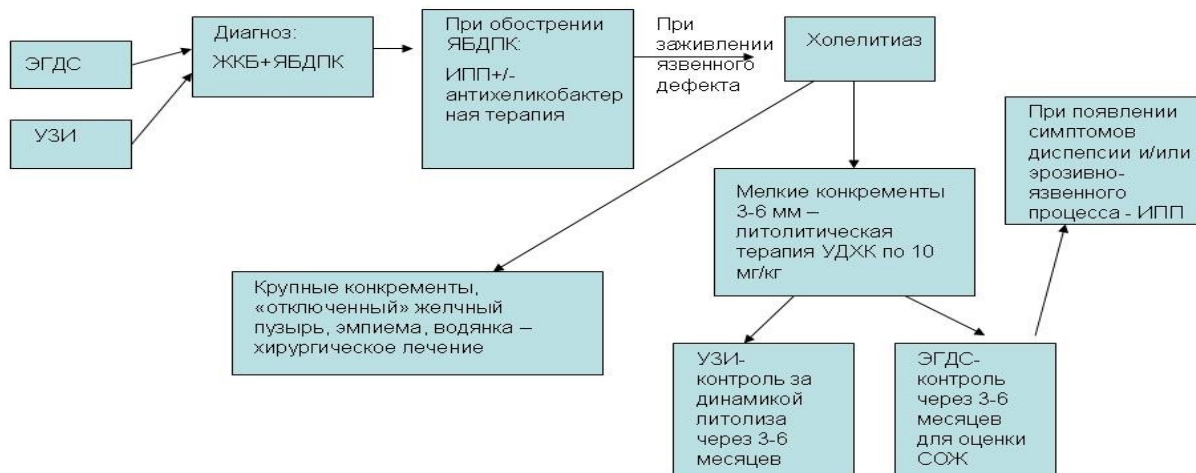


Рисунок 14. Алгоритм обследования и лечения больных с сочетанием ЖКБ и ЯБДПК

Таким образом, в работе были установлены клинические особенности сочетания ЖКБ и ЯБДПК, предпринята попытка их патогенетического обоснования и на основании выявленных особенностей разработан комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию функциональных и структурных нарушений.

Выводы

1. ЖКБ в 18% случаев сочетается с ЯБДПК, при этом в 77,5% случаев ЯБ ДПК предшествует холецистолитиазу, у 10,2% ЖКБ развивается первично и у 12,3% сочетанная патология выявляется одновременно.
2. При наличии ЖКБ отмечается достоверное снижение частоты обострения ЯБДПК (12%) и увеличение частоты ее стойкой ремиссии в 53% ($p < 0,001$). В свою очередь, наличие ЯБДПК достоверно снижает частоту обострений ЖКБ, что и приводит к росту бессимптомного «каменосительства» (42%) ($p < 0,05$). Течение ЯБ ДПК более 5 лет у больных с ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК, приводит к достоверному уменьшению формирования рубцово-язвенной деформации луковицы двенадцатиперстной кишки (12%), по сравнению с изолированной ЯБДПК (44%) ($p < 0,05$).
3. Уменьшение частоты обострения ЯБ ДПК и снижение развития рубцово-язвенной деформации при сочетании ЖКБ и ЯБ ДПК обусловлено достоверным снижением

уровня гастрина ($p < 0,001$). Снижение частоты обострения ЯБ ДПК, сочетающейся с ЖКБ, сопровождалось достоверным снижением ХК в крови ($p < 0,001$), что, возможно, является одним из механизмов уменьшения частоты обострения ЖКБ вплоть до развития бессимптомного «камненосительства». Бессимптомное «камненосительство» сопровождается достоверным снижением уровня гастрина, секретина, ХК ($p < 0,05$).

4. При сочетании ЖКБ и ЯБ ДПК гиперацидное состояние КФЖ выявлено в 75% случаев, при ЖКБ в 44% случаев, при ЯБ ДПК в 93,3% ($p < 0,05$). ДГР у больных с ЖКБ, сочетающейся с ЯБДПК, выявлялся в 50%, при ЖКБ в 63% и ЯБ ДПК в 40% случаев. При сочетании ЖКБ и ЯБ ДПК реже развиваются явления атрофии и метаплазии СОЖ - в 22% и 7,1% случаев, при ЯБ ДПК в 37,8% и 26%, при ЖКБ в $17 \pm 5,3\%$ и $9,5\%$, соответственно ($p < 0,05$).
5. Инфицированность *Hp* больных с сочетанием ЖКБ с ЯБ ДПК встречается достоверно реже 28% ($p < 0,05$) по сравнению с больными ЯБ ДПК - 86%. Инфицирование *Hp* не оказывает влияние на клинические особенности течения ЖКБ и ЯБДПК при их сочетании.
6. Снижение СФЖП в случае обострения ЯБ ДПК в группе больных с сочетанием ЖКБ и ЯБ ДПК выявлялось достоверно чаще - у 80% больных, в то время как при сочетании ЖКБ и ЯБ ДПК, находящейся в стадии ремиссии, — в 20 % случаев ($p < 0,05$).
7. Обострение ЯБДПК и/или ЖКБ у больных с их сочетанием сопровождается повышением провоспалительных ЦК и достигает на ранних сроках заболевания 190-310 пг/мл, а ИЛ12 и ФНО α — 290-780 пг/мл на пике обострения. По мере стихания острых явлений нарастает содержание противовоспалительного ИЛ4 (650 пг/мл). В стадии ремиссии уровень провоспалительных ЦК снижается до 110 пг/мл, при контроле — 40 пг/мл ($p < 0,05$).
8. При сочетании ЖКБ и ЯБДПК достоверно чаще выявляется хронический панкреатит -40%, по сравнению с ЯБДПК -20% и ЖКБ - 23% случаев ($p < 0,05$). Течение ХП в группе больных с сочетанием ЖКБ и ЯБ ДПК носило неосложненный характер с преобладанием явлений отека паренхимы и признаков незначительной фиброзной перестройки.
9. Длительная литолитическая терапия УДХК не оказывает отрицательного влияния на клиническое течение ЯБ ДПК при ее сочетании с ЖКБ, не вызывает обострения, не приводит к структурным изменениям в СОЖ и двенадцатиперстной кишки, оказывая цитопротективное действие.

Практические рекомендации

1. Ранняя диагностика сочетания ЖКБ и ЯБ ДПК и сопровождающих их моторно-эвакуаторных нарушений со стороны верхних отделов пищеварительного тракта позволят осуществить профилактические мероприятия, направленные на снижение обострений язвенного поражения двенадцатиперстной кишки, повышения сократительной функции желчного пузыря.
2. Для профилактики холелитиаза больным с длительным анамнезом ЯБ ДПК, сопровождающимся частыми обострениями, необходимо проводить скрининговое ультразвуковое исследование билиарной системы на предмет выявления билиарного сладжа, конкрементов в желчном пузыре и оценки состояния СФЖП.
3. При назначении препаратов УДХК больным с ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК, необходимо учитывать факторы риска возникновения осложнений: частоту обострений ЯБ ДПК, длительность заболевания, желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе.
4. При обострении ЯБДПК сочетающейся с ЖКБ, перед проведением литолитической терапии необходимо проведение терапии с использованием ингибиторов протонной помпы, а при выявлении *Нр* — и антихеликобактерной терапии.
5. У больных с сочетанием ЖКБ и ЯБ ДПК, получающих литолитическую терапию, необходимо контролировать выраженность диспепсических расстройств, функциональные пробы печени и кал на скрытую кровь, с целью предотвращения обострения ЯБ ДПК.
6. Больные с ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК, принимающие препараты УДХК, нуждаются в динамическом проведении эндоскопического исследования через 3 и 6 месяцев с целью определения состояния слизистой оболочки желудка.
7. При возникновении диспепсических расстройств, наличия эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны — отменить препараты УДХК до нормализации выявленных изменений.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шibaева Л.О., Селезнева Э.Я. Внутрижелудочная рН-метрия при выявлении частоты дуоденогастрального рефлюкса у больных с желчнокаменной болезнью. Материалы пленума «Инструментальные методы исследования в гастроэнтерологии». Москва 4-5 июня 1998. Российский гастроэнтерологический журнал. 1998г. № 2. С. 75-76.

2. Селезнева Э.Я. Внутривентрикулярная рН-метрия в оценке секреторных и моторных нарушений желудка. Тезисы докладов XXVI научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии. Российский гастроэнтерологический журнал. 1998г. № 4. С. 69.
3. Селезнева Э.Я. Моторно-эвакуаторная и кислотообразующая функция желудка у больных с желчнокаменной болезнью. Материалы XXVII ежегодной научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Гастроэнтерология на рубеже XXI века». Российский гастроэнтерологический журнал. 1999г. № 4. С. 153.
4. Шибаева Л.О., Чикунова Б.З., Селезнева Э.Я. Клинико-морфологические и функциональные изменения верхнего отдела пищеварительного тракта у больных желчнокаменной болезнью на фоне длительной литолитической терапии препаратами желчных кислот. Материалы XXVIII ежегодной научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Гастроэнтерология на рубеже XXI века». Российский гастроэнтерологический журнал. 1999г. № С.168.
5. Ильченко А.А., Богатырева О.Е., Селезнева Э.Я. , Шибаева Л.О.
Урсодеоксихолевая кислота при желчнокаменной болезни, сочетающейся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Тезисы докладов IX Российского Национального конгресса «Человек и лекарство»; 8-12 апреля 2002., г. Москва. С.181.
6. Селезнева Э.Я. Изучение суточных колебаний интрагастральной кислотности у больных ЯБДК по данным 2-х часовой и 24-х часовой рН-метрии. Губернские медицинские вести. 2002. №2. С.31.
7. Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Желчнокаменная болезнь, сочетающаяся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Губернские медицинские вести 2002. №2.С. 29-30.
8. Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Мебеверин-ретард в купировании болей при желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002. №3.С. 57-59.
9. Селезнева Э.Я. Кислотообразующая функция желудка и характер рефлюксных нарушений у больных с сочетанием желчнокаменной болезни с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002. №4.С. 34-37.
10. Селезнева Э.Я., Ткаченко Е.В., Варванина Г.Г. Изменение уровня простагландинов при сочетании ЖКБ и ЯБДК. Тезисы докладов XXX научной сессии ЦНИИГ. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. №1. С. 144.

11. Ильченко А.А., Быстровская Е.В., Селезнева Э.Я. Билиарная патология и абдоминальная боль. Материалы X Российского национального конгресса. Москва. Сборник тезисов. «Человек и лекарство»; 7-11 апреля 2003., С. 201.
12. Селезнева Э.Я., Ткаченко Е.В. Сочетание желчнокаменной болезни и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Общность патогенетических механизмов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. №2. С. 14-16.
13. Селезнева Э.Я. Критерии диспансерного учета больных с желчнокаменной болезнью. Материалы X Российской гастроэнтерологической недели, октябрь 2004г., г. Москва. С.105.
14. Селезнева Э.Я. Клишина М.В. Содержание антител к *H. pylori* при язвенной и желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. № 1. С. 135
15. Селезнева Э.Я., Орлова Ю.Н., Серова Т.И., Царегородцева Т.М. Цитокиновый статус при желчнокаменной болезни и постхолецистэктомическом синдроме в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005г. № 3. С. 92.
16. Селезнева Э.Я. Желчнокаменная болезнь, сочетающаяся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Особенности патогенетических механизмов. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2005. № 1-2. С. 126.
17. Селезнева Э.Я., Орлова Ю.Н., Царегородцева Т.М. Динамика уровня цитокинов при желчнокаменной болезни и постхолецистэктомическом синдроме в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Материалы XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 18-22 апреля 2005г. Тезисы докладов. С.234.
18. Селезнева Э.Я. Особенности клинического течения и терапия сочетания ЖКБ и ЯБДК у больных пожилого и старческого возраста. Материалы тезисов II Всероссийская научно-практическая конференция «Общество, государство и медицина для пожилых и инвалидов». 2006. С.90.
19. Селезнева Э.Я. Особенности клинического течения сочетания желчнокаменной болезни и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у больных пожилого и старческого возраста». Клиническая геронтология. 2006. Том 12. №1. С. 66-69.
20. Селезнева Э.Я. Цитокиновый статус при желчнокаменной болезни и постхолецистэктомическом синдроме в сочетании с язвенной болезнью

- двенадцатиперстной кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006. № 6. С.17-19.
21. Селезнева Э.Я. Взаимоотношение ДГР и *Hp*-инфекции в этиологии эрозивно-язвенных поражений у больных с сочетанием желчнокаменной и язвенной болезни. Выездной пленум НОГР «Актуальные вопросы билиарной патологии» в г. Ижевске 12-13 октября 2006. С. 55-56.
 22. Селезнева Э.Я. Сочетание желчнокаменной и язвенной болезни у больных пожилого и старческого возраста. Материалы докладов 7 съезда научного общества гастроэнтерологов России. Москва. 2007. С. 410-411.
 23. Ильченко А.П., Быстровская Е.В., Селезнева Э.Я., Делюкина О.В., Дрожжина Ю.В. Хронический абдоминальный болевой синдром при билиарной патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007. № 3. С. 15-21.
 24. Селезнева Э.Я., Ильченко А.А., Орлова Ю.Н. Функциональное состояние билиарного тракта при сочетании желчнокаменной болезни и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки по данным эхографического исследования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. № 2. С.11-14.
 25. Селезнева Э.Я., Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь, сочетающаяся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2008. № 5. С. 48-56.
 26. Методические рекомендации «Профилактика и диспансеризация больных желчнокаменной болезнью» Лазебник Л.Б., Ильченко А.А., Селезнева Э.Я., Быстровская Е.В., Орлова Ю.Н., Делюкина О.В., Коричева Е.С., Дрожжина Ю.В. Москва. 2008. 25 с.
 27. Селезнева Э.Я., Орлова Ю.Н. Сократительная функция желчного пузыря при сочетании желчнокаменной болезни и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки по данным эхографического исследования. Материалы 10-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Гастро-2008». Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2008, № 2-3. №358. М103.
 28. Селезнева Э.Я., Орлова Ю.Н. Функциональное состояние билиарного тракта при сочетании желчнокаменной болезни и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки по данным эхографического исследования. Тезисы к 8 съезду научного общества гастроэнтерологов России. Москва. 4-7 марта 2008 г. С.142.
 29. Селезнева Э.Я. Урсодоксихолевая кислота при сочетании желчнокаменной болезни и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Материалы IX съезда

Научного общества гастроэнтерологов России, II совместной школы последипломного образования АГА и НОГР, XXXV сессии ЦНИИГ 2-5 марта 2009 г. С. 242.

30. Селезнева Э.Я., Ильченко А.А. Нерешенные вопросы терапии препаратами УДХК сочетания желчнокаменной и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Материалы 11-го Юбилейного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург» Гастро-2009 г. С.72.
31. Селезнева Э.Я., Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь, сочетающаяся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Подходы к терапии. Лечащий врач. 2009. №7. С. 18-22.
32. Селезнева Э.Я., Ильченко А.А., Ткаченко Е.В, Варванина Т.Г. Гастроинтестинальные гормоны при сочетании желчнокаменной болезни с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишкой. Тезисы. Материалы X съезда Научного общества гастроэнтерологов России, XXXV1 сессии ЦНИИГ, 2010 г., С.

Список сокращений

- ат-НР – антитела к *Helicobacter pylori*
- БП - билиарный панкреатит
- ГПЖ – головка поджелудочной железы
- ДГР – дуоденогастральный рефлюкс
- ЖКБ – желчнокаменная болезнь
- ИЛ-1 β – интерлейкин- 1 бета
- ИЛ-6 – интерлейкин- 6
- ИЛ-8 – интерлейкин-8
- ИФН γ – интерферон гамма
- КО – коэффициент опорожнения
- КФЖ – кислотообразующая функция желудка
- СОЖ – слизистая оболочка желудка
- СПСО - собственная пластинка слизистой оболочки
- СФЖП – сократительная функция желчного пузыря
- ТУС – трансабдоминальная ультрасонография
- УДХК – урсодеоксихолевая кислота
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФНО α – фактор некроза опухоли альфа
- ХХК – холатехолестериновый коэффициент

ХП - хронический панкреатит
ЦК – цитокины
ЦС – цитокиновый статус
ЭГЦ – энтерогепатическая циркуляция
ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия
ЯБ ДПК– язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

Автор выражает глубокую благодарность всем коллегам, принимавшим участие в создании этой работы и в особенности директору ЦНИИГ д.м.н., профессору – **Лазебнику Л.Б.**, научному консультанту д.м.н., профессору– **Ильченко А.А.**, зав. отделом научных и клинико-диагностических лабораторных исследований ЦНИИГ - д.м.н., профессору **В.Н. Дроздову**, д.м.н. **Е.В. Ткаченко**, с.н.с. **Г.Г. Варваниной.**, рук. лаб. иммунологии ЦНИИГ - д.м.н., проф. **Т.М. Царегородцевой**; с.н.с. **Т.И. Серовой** зав.отд.патоморфологии д.м.н. **О.Е. Богатыревой** , врачу отд.патоморфологии **Б.З.Чикуновой**

Соискатель

Селезнева Э.Я.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature/