

НАРУШЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ РЕФЛЮКС-ГАСТРИТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

Галиев Ш. З.¹, Амиров Н. Б.¹, Баранова О. А.², Закирова Г. Р.³, Зинатуллина З. Х.³

¹ ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ», Казань, galis160@gmail.com;

² ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы МЗ РТ», Казань;

³ ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7», Казань

Изучалась взаимосвязь между моторными нарушениями функции желчного пузыря при заболеваниях желчевыводящей системы и наличием дуоденогастрального рефлюкса (ДГР), вызывающего изменения морфологии слизистой оболочки желудка (СОЖ), соответствующие таковым при билиарном или рефлюкс-гастрите. Обследовались пациенты с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) и ДЖВП. У больных ДЖВП наличие ДГР было связано с меньшим коэффициентом опорожнения (КО) желчного пузыря при обследовании методом ФГДС: КО при ДГР 38 (13) %, без ДГР 57 (15) %, $t=-2,37$ ($p=0,037$), при обследовании морфологических данных СОЖ соответствующие показатели КО при ДГР 26 (4) %, без ДГР 37 (3) % $t=-3,39$ ($p=0,027$). У больных ХНХ методом ФГДС не было выявлено разницы в показателях КО в группе с ДГР и без него. Однако методом морфологической оценки СОЖ было выявлено различие в показателях КО у больных с ДГР на уровне тела желудка: КО с ДГР 12 (25) %, без ДГР 53 (18) %, $t=-2,66$ ($p=0,038$), но не было выявлено разницы в показателях на уровне антрального отдела желудка. Таким образом, у пациентов с ДЖВП наблюдается тесная взаимосвязь между снижением сократимости желчного пузыря и наличием ДГР с развитием рефлюкс-гастрита. У пациентов ХНХ снижение сократительной функции желчного пузыря способствует повышению уровня ДГР и рефлюкс-гастрита от антрального отдела до тела желудка.

Ключевые слова: заболевания желчевыводящей системы, сократительная функция желчного пузыря, дуоденогастральный рефлюкс.

CONTRACTIL FUNCTION VIOLATIONS OF THE GALLBLADDER AS A CAUSE OF REFLUX-GASTRITIS IN BILIARY SYSTEM DISEASES

Galiev S. Z.¹, Amirov N. B.¹, Baranova O. A.², Zakirova G. R.³, Zinatullina Z. K.³

¹ Kazan State Medical University, Kazan, galis160@gmail.com;

² Bureau of forensic medical examination of the MH of the Republic of Tatarstan, Kazan;

³ City Clinical Hospital №7, Kazan

We studied the relationship between motor disorders of the gallbladder within biliary tract diseases of the gallbladder and the presence of duodenogastric reflux (DGR) causing changes in the morphology of the gastric mucosa corresponding to those of biliary reflux gastritis. Surveyed patients had chronic noncalculous cholecystitis (CNC) and functional disorders of the gallbladder (GB). According to the results of endoscopy patients with functional disorders of the GB had a lower coefficient of discharge (CO) of GB associated with presence of the DGR: CO at the DGR 38(13)%, without the DGR 57(15)%, $t = -2,37$ ($p = 0,037$), when examining morphological data corresponding figures CO coolant when the DGR 26(4)%, without the DGR 37(3)% $t = -3,39$ ($p = 0,027$). Patients who had CNC by endoscopy were not having difference in CO results in the group with DGR and without it. However, the method of morphological assessment of the gastric mucosa revealed difference in terms of CO results in patients with DGR at the level of the corpus: CO with the DGR 12(25)%, without the DGR 53(18)%, $t = -2,66$ ($p = 0.038$), but there was no difference in the rates at the level of the antrum. So functional disorders of the GB have a close correlation between the decrease in contractility of the gall bladder and the presence of the DGR and reflux-gastritis. The decrease of contractile function of the gallbladder among patients with CNC leads to raising the DGR and the level of reflux-gastritis from the antrum to body of the stomach.

Keywords: biliary system diseases, contractile function of the gallbladder, duodenogastric reflux.

Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) является часто встречаемым явлением как у здоровых пациентов, так и у больных заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Так, по данным исследований, желчь в желудке у здоровых пациентов присутствует

37–40 % времени [2]. В работах многих авторов описывается защитно-приспособительный характер ДГР [8]. Однако по мере прогрессирования расстройств моторики в сочетании с другими факторами, это физиологическое явление становится причиной развития хронического билиарного или рефлюкс-гастрита.

Одной из причин возникновения рефлюкс-гастрита являются заболевания желчевыводящих путей, в первую очередь желчного пузыря. У пациентов с хроническим холециститом ДГР встречается достоверно чаще, чем у здоровых лиц. Это касается как калькулезного, так и некалькулезного холецистита. Среди патогенетических факторов, по причине которых при холецистите возникает патологический рефлюкс, на первое место ставится нарушение моторики желчного пузыря и гастродуоденальной зоны, которые происходят совместно. Так, в ходе проведенных исследований, при параллельном измерении эвакуационной функции желудка и сократимости желчного пузыря было выявлено, что эти показатели связаны статистически значимой корреляционной связью. Выявлено, что при увеличении двигательной активности желудка увеличивается сократимость желчного пузыря. Такая закономерность согласуется с физиологическим механизмом регуляции этих двух органов, которая происходит при участии как блуждающего нерва, так и множественных желудочно-кишечных гормонов [10]. При исследовании больных с патологией желчевыводящей системы (ЖВС) было выявлено, что у 75,0 % пациентов с желчнокаменной болезнью и у 62,1 % больных с постхолецистэктомическим синдромом имеются морфофункциональные изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта [1]. Выявлены и обратные закономерности: у пациентов с заболеваниями гастродуоденальной зоны нарушения моторики ЖВС встречаются достоверно чаще. Среди пациентов с гастродуоденальными язвами только у 8,6 % моторно-эвакуаторная деятельность ЖВС соответствовала средним показателям здоровых людей. В остальных случаях были диагностированы ускоренное опорожнение пузыря, гипермоторная дискинезия ЖВС с отсутствием латентного периода желчевыделения, гипомоторная дисфункция ЖВС, а также нарушение характера желчевыделения, которое заключалось в периодическом увеличении и уменьшении объема желчного пузыря во время его сократительного периода [5].

Рефлюкс-гастрит (щелочной рефлюкс-гастрит) рассматривается как заболевание, связанное с забросом содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, что оказывает повреждающее действие вследствие постоянной травматизации слизистой оболочки желудка (СОЖ) компонентами рефлюксата. Морфологические изменения СОЖ при ДГР стереотипны: фовеолярная гиперплазия, отек и пролиферация гладкомышечных клеток в собственной пластинке на фоне умеренного воспаления. Фовеолярная гиперплазия, которую

определяют как экспансию слизистых клеток, при рефлюкс-гастрите охватывает исключительно поверхностный эпителий. В клетках эпителия отмечаются грубая вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядер, некробиоз и некроз, который считается началом образования эрозий. Со временем нарастают атрофические изменения, сопровождающиеся прогрессирующим пролиферативных процессов и развитием дисплазии различной степени выраженности, что увеличивает риск малигнизации. Информативность морфологической диагностики изменений СОЖ при ДГР очень высока. По причине стереотипности изменений СОЖ появилась возможность разработать индекс билиарного рефлюкса (ИБР), основанный на гистологических данных. Данный индекс был введен М. Dixon с соавт., 1993, на основании данных биопсии СОЖ. ИБР при значении более 14 свидетельствует о концентрации желчных кислот в желудке $> 1,00$ ммоль/л с 70 % чувствительностью и 85 % специфичностью. ИБР вычисляется как сумма баллов отека слизистой оболочки (балл умножается на коэффициент 7), кишечной метаплазии (балл умножается на коэффициент 3), хронического воспаления (коэффициент 4) за вычетом балла, характеризующего плотность колонизации *H. pylori* (коэффициент 6). Вычисленный ИБР при значении более 14 свидетельствует о концентрации желчных кислот в желудке $> 1,00$ ммоль/л с 70 % чувствительностью и 85 % специфичностью [9]. Основываясь на этих данных, а также на том, что большинство из методов диагностики ДГР не обладают на сегодняшний день высокой точностью, данный индекс используется рядом авторов в качестве диагностического критерия наличия ДГР в клинических исследованиях [3].

При наличии многих исследований, демонстрирующих общие механизмы моторики ЖВС и гастродуоденальной зоны, а также исследований, касающихся клинических и морфологических особенностей развития рефлюкс-гастрита, взаимосвязь между моторными нарушениями ЖВС и развитием патологического ДГР не исследовалась.

Целью данной работы являлось определение характера влияния сократительной функции желчного пузыря (СФЖП) на развитие рефлюкс-гастрита на различных уровнях слизистой оболочки желудка (СОЖ) у больных с функциональными нарушениями ЖВС и хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ). В задачи исследования входило выявление разницы в показателях моторики желчного пузыря при дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) и хроническом некалькулезном холецистите (ХНХ), определение наиболее распространенного типа нарушения сократительной функции желчного пузыря (СФЖП) при ХНХ. Также определялось наличие связи между частотой ДГР и моторными нарушениями ЖВС, для чего использовались методы ФГДС и морфологической оценки слизистой оболочки желудка (СОЖ).

Материалы и методы. Всего обследовано 38 пациентов с диспепсией и абдоминальной болью. Критериями исключения являлись наличие признаков хронического панкреатита, оперативные вмешательства на органах желчевыводящей системы, желудке и двенадцатиперстной кишке в анамнезе. У 31 больного были выявлены заболевания желчного пузыря, из них у 19 пациентов – ХНХ, у 12 – ДЖВП в виде нарушения сократительной функции у 11 по гипомоторному типу, у одного по гипермоторному. У всех больных проводилась оценка СФЖП методом динамической ультрасонографии с желчегонным раствором сорбита. Наличие или отсутствие ДГР при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) определялось по окрашиванию «озерца» с желудочным секретом в желтый цвет, гиперемии и отечности СОЖ. 21 больному проведена биопсия СОЖ из 4 мест для выявления морфологических изменений СОЖ, вызванных желчным рефлюксом. Забор биоптатов проводился в соответствии с европейскими рекомендациями «Ведение предраковых состояний и повреждений в желудке (MAPS)», 2012, разработанных многопрофильной группой экспертов. Полученные биоптаты окрашивались гематоксилином и эозином для определения морфологических изменений. Для выявления бактериальных тел *H. pylori* проводилась окраска по Giemsa. СОЖ исследовалась по шкале воспалительных изменений, в которой оценивались фовеолярная гиперплазия, glandулярная атрофия СОЖ, отек собственно слизистой, вазодилатация или гиперемия СОЖ, инфильтрация ее клетками острого и хронического воспаления, наличие интестинальной метаплазии. Наряду с этим проводилась оценка биоптатов в соответствии с рефлюкс-шкалой по M. Dixon с вычислением индекса билиарного рефлюкса (ИБР).

Результаты. При анализе СФЖП у больных ХНХ были выявлены следующие показатели: нарушения по гипомоторному типу у 15 пациентов из 19, нормотонус выявлен у 3 пациентов, нарушение по гипермоторному типу у 1 пациента. Таким образом, у данных пациентов преобладающим являлось нарушение СФЖП по гипотоническому типу. При сравнении показателей объемов желчного пузыря у больных ХНХ по сравнению с группой здоровых пациентов не было выявлено различий в абсолютных показателях. Значения среднего тощакового (начального) объема желчного пузыря составили 25 и 27 см³ соответственно, минимальный объем желчного пузыря в период его опорожнения составил 18 и 10 см³ соответственно, без статистических различий между этими показателями. Однако при сравнении относительных показателей было выявлено, что средняя фракция опорожнения (ФО) – разность между начальным и минимальным объемом желчного пузыря – у двух групп различалась. Так, средняя ФО у больных ХНХ составила 6 см³ (8 см³), а у здоровых – 17 см³ (13 см³) с достоверной разницей по $t=2,46$ ($p=0,024$). Также различался коэффициент опорожнения (КО) желчного пузыря у данных двух групп. Средний КО у

больных ХНХ 28(34) %, у здоровых 63(8) % $t= -2,68$ ($p=0,014$). Эти данные согласуются с исследованиями патогенезу ХНХ, при котором снижение СФЖП является одним из ведущих факторов, приводящих к хроническому воспалению стенки желчного пузыря [4].

При исследовании ДГР методом ФГДС он был обнаружен у 8 больных ДЖВП из 12 (67 % от общего числа) и 10 пациентов из 19 с ХНХ (53 % от общего числа). Данный процент является более высоким по сравнению со здоровыми пациентами, у которых ДГР встречается в среднем в 30–40 % случаев по данным литературы и в 28,6 % в нашем исследовании (см. таблицу).

ДГР при заболеваниях желчного пузыря

		ДГР		Итого
		нет	есть	
Диагноз ДЖВП	Частота	4	8	12
	%	33,3 %	66,7 %	100,0 %
ХНХ	Частота	9	10	19
	%	47,4 %	52,6 %	100,0 %
Без нарушений СФЖП	Частота	5	2	7
	%	71,4 %	28,6 %	100,0 %
Итого	Частота	18	20	38
	%	47,4 %	52,6 %	100,0 %

При анализе ДГР у пациентов с заболеваниями желчного пузыря были получены данные о различии между группами больных ХНХ и ДЖВП. В группе пациентов с ДЖВП была выявлена разница в показателях КО желчного пузыря у больных с ДГР и без него. Так у пациентов с ДГР средний КО желчного пузыря составил 38(13) %, а у пациентов без ДГР показатель равнялся 57(15) %, со статистической разницей между показателями $t=-2,37$ ($p=0,037$). Таким образом, у больных ДЖВП наличие ДГР связано с более низкими показателями сократительной функции желчного пузыря. В то же время при анализе показателей сократимости желчного пузыря у больных ХНХ, имеющих ДГР и без него, не было выявлено достоверной разницы между двумя группами. Таким образом, полученные данные позволяют говорить о том, что у больных с функциональными нарушениями в виде ДЖВП одним из ведущих факторов в патогенезе ДГР являются нарушения моторики ЖВС. В то же время у больных с ХНХ при исследовании рутинным методом ФГДС не было выявлено взаимосвязи между наличием или отсутствием ДГР и изменениями СФЖП.

При анализе морфологических изменений СОЖ с посчитанным ИБР наличие или отсутствие рефлюкс-гастрита совпало с данными, полученными при ФГДС в 14 случаях из

21, что составило 67 %. Это соответствует данным проведенных ранее исследований, в которых соответствие эндоскопических данных морфологическим и инструментальным составляло от 66 до 84 % [6].

При анализе морфологических данных СОЖ, полученных у больных заболеваниями желчного пузыря, было выявлено, что у 8 человек из 15 ИБР составлял 15 и более единиц, что составило 53 % от общего количества. Так как морфологические данные брались из четырех участков СОЖ, то все данные были проанализированы на наличие связи с показателями, полученными при исследовании сократительной функции желчного пузыря. Кроме того, рассматривался вопрос, различаются ли показатели СФЖП у пациентов с наличием или отсутствием ДГР согласно исчисленному ИБР на уровне тела и антрального отдела желудка. В результате было получено, что пациенты, у которых был определен ДГР и рефлюкс-гастрит, имели достоверные отличия КО желчного пузыря по сравнению с пациентами без ДГР. Причем показатели различались в группах у больных ХНХ и без него. Так, у больных ХНХ, средний КО желчного пузыря у группы пациентов с ДГР на уровне тела желудка составил 12(25) %, тот же показатель у пациентов без ДГР оказался больше и составил 53(18) % с достоверной разницей по $t=-2,66$ ($p=0,038$). В то же время больные ХНХ, у которых имелся ДГР на уровне антрального отдела желудка согласно исчисленному ИБР, размеры и показатели моторики желчного пузыря достоверно не отличались от показателей пациентов без ДГР. У больных ДЖВП средний КО желчного пузыря различался у групп с ДГР и без него уже на уровне антрального отдела желудка. Так, у группы с ДГР КО желчного пузыря составил 26(4) %, а у группы без ДГР 37(3) % с достоверной разницей по $t=-3,39$ ($p=0,027$). Таким образом, у пациентов с ДЖВП выявлена связь между наличием или отсутствием ДГР и СФЖП как на уровне антрального отдела, так и тела желудка.

В проведенных ранее исследованиях было отмечено, что различие в частоте ДГР между проксимальными и дистальными отделами желудка встречается в норме и связано с наличием физиологического ДГР на уровне антрального отдела желудка. В то же время проведенные оперативные вмешательства на органах ЖВС создают условия для развития патологического ДГР с развитием рефлюкс-гастрита. Одной из характеристик последнего является присутствие дуоденального содержимого на том уровне желудка, на котором оно в норме или не встречается, или встречается реже, чем обычно. В ходе изучения пациентов, которым проводились различные манипуляции на желчевыводящих путях, такие как эндоскопическая папиллосфинктеротомия, эндоскопическое стентирование или холедоходуоденостомия при патологиях, не связанных со злокачественными новообразованиями, оказалось, что все указанные выше процедуры связаны с повышенным риском развития ДГР. Наиболее высокий процент ДГР возникает у больных после

холедоходуоденостомии. При этом, если у пациентов, которые не были прооперированы, ДГР в основном оказывает влияние на антральный отдел желудка, то у пациентов, перенесших перечисленные выше операции на желчных путях, в том числе и после ХЭ, ДГР воздействует как на антральный отдел, так и на тело желудка [7].

Мы в нашей работе исследовали наличие патологического ДГР и рефлюкс-гастрита на уровне различных отделов желудка при хронических заболеваниях ЖВС в виде ХНХ и ДЖВП без проведенных ранее оперативных вмешательств на ЖВС. Полученные нами данные показали наличие у больных с патологией желчевыводящей системы патологического ДГР как на уровне тела, так и на уровне антрального отдела желудка. В ходе анализа наличия связи СФЖП и ДГР у больных ХНХ было выявлено, что такая зависимость существует на уровне тела желудка и отсутствует на уровне антрального отдела желудка. Так, у этих больных наличие ДГР на уровне тела желудка было связано с достоверно более низким показателем сократимости желчного пузыря в виде более низкого КО. То есть нарушения моторики ЖВС при ХНХ способствуют повышению уровня патологического ДГР до тела желудка и не связаны с возникновением ДГР на уровне антрального отдела желудка. Возможно, это связано с тем, что при ХНХ нарушение моторики гастродуоденальной зоны с течением заболевания становится постоянным и не связано напрямую с моторной функцией желчного пузыря. В то же время более глубокие нарушения моторики желчного пузыря при ХНХ способствуют повышению уровня патологического ДГР до уровня тела желудка. Это может являться причиной того, что исследование ДГР рутинным методом ФГДС не дает выявить взаимосвязь с СФЖП. Но исследование морфологических данных СОЖ показывает наличие такой взаимосвязи с топическим определением патологии.

У пациентов с ДЖВП связь между СФЖП и наличием ДГР была установлена как с помощью рутинного метода ФГДС, так и с помощью более достоверного метода морфологической оценки СОЖ с исчисленным ИБР. Более низкие показатели сократимости желчного пузыря наблюдались у пациентов с ДГР, который выявлялся двумя методами. То есть при функциональных нарушениях ЖВС, по нашим данным, имеется более тесная взаимосвязь между нарушением СФЖП в виде гипомоторной дисфункции и возникновением ДГР.

Заключение. Полученные нами данные позволили установить, что преобладающим характером изменения СФЖП у больных ХНХ являлось нарушение моторики по гипотоническому типу. У пациентов с ДЖВП наблюдается тесная взаимосвязь между снижением сократимости желчного пузыря и наличием ДГР и рефлюкс-гастрита. У пациентов ХНХ снижение сократительной функции желчного пузыря способствует

повышению уровня развития ДГР от антрального отдела до тела желудка. Использование вычисленного ИБР на основе анализа морфологических данных СОЖ позволяет более углубленно изучать характер взаимоотношения между нарушением СФЖП и локализацией изменений СОЖ, соответствующих ДГР и рефлюкс-гастриту.

Список литературы

1. Богоутдинов М. Ш. Особенности морфофункционального состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта при желчнокаменной болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.05 ; 14.00.19. – Томск, 2009. – 23 с.
2. Волков, В. С. Дуоденогастральный рефлюкс и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – расставим точки над «i» / В. С. Волков, И. Ю. Колесникова // Верхневолжский медицинский журнал. – 2010. – Т. 8. – Вып. 1. – С. 26–29.
3. Галиев Ш. З., Амиров Н. Б. Дуоденогастральный рефлюкс как причина развития рефлюкс-гастрита // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – № 8(2). – С. 50–61.
4. Ильченко А. А. Сократительная функция желчного пузыря в норме и при патологии // Дневник казанской мед школы. – 2013. – № 1(1). – С. 15–21.
5. Разаренова Т. Г. Функциональное состояние желчевыделительной системы и верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Т. Г. Разаренова, А. П. Кошель, С. С. Клоков и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 4. – С.21–27.
6. Chen, T.-F. Comparative evaluation of intragastric bile acids and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of duodenogastric reflux / T.-F. Chen, P. K. Yadav, R.-J. Wu et al. // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19(14). – P. 2187–2196.
7. Kuran, S. Bile reflux index after therapeutic biliary procedures / S. Kuran, E. Parlak, G. Aydog et al. // BMC Gastroenterol. – 2008. – Vol. 8. – P. 4.
8. Sjövall, H. Meaningful or redundant complexity - mechanisms behind cyclic changes in gastroduodenal pH in the fasting state // Acta Physiol (Oxf). – 2011 Jan. – Vol. 201(1). – P.127–31.
9. Sobala, G. M. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa / G. M. Sobala, H. J. O'Connor, E. P. Dewar et al // J Clin Pathol. – 1993 – Vol. 46 – P. 235–240.
10. Ugwu A. C., Agwu K. K., Erundu O. F. Variabilities of gallbladder contraction indices and a simple regression model for gallbladder and gastric emptying ratio // Pan African Medical Journal. – 2011. – № 9 (11). – P. 1–7.