

УДК 616.366-089.87-06

© В.В. Рыбачков, А.М. Медведев

Оценка влияния холецистэктомии на уровень желчных кислот в плазме крови и давление в желудке и двенадцатиперстной кишке

В.В. РЫБАЧКОВ, А.М. МЕДВЕДЕВ

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль, Российская Федерация

Актуальность В настоящее время частота операций на желчном пузыре и желчных путях постоянно возрастает. Однако, результаты после удаления желчного пузыря весьма противоречивы и не всегда сопровождаются выраженным позитивным эффектом.

Цель исследования Изучить результаты холецистэктомии на основании данных дуоденотомии, ультразвукового исследования гепатопанкреатобилиарной зоны, оценки спектра желчных кислот в плазме крови и секреторной активности поджелудочной железы.

Материалы и методы Прослежены результаты холецистэктомии на протяжении 10 лет после операции у 290 больных. Последствия холецистэктомии оценивались по содержанию в плазме крови желчных кислот, уровню давления в желудке и двенадцатиперстной кишке, изменениям со стороны поджелудочной железы и желудка.

Результаты и их обсуждение Установлено, что на протяжении десяти лет после холецистэктомии отмечается повышение в плазме крови литохолевой, деоксихолевой, тауродеоксихолевой кислот на 44 %. В то же время содержание гликохолевой и тауроурсодеоксихолевой кислот снизилось на 21,5 % через 5 лет после операции. Изменение содержания в плазме крови желчных кислот сопровождалось изменением давления в желудке и двенадцатиперстной кишке. Установлено, что наиболее выраженные отклонения отмечены в области дистального отдела двенадцатиперстной кишки. Уровень давления в этой зоне превышал норму более чем в 2,8 раза. Повышение давления в кишке сопровождалось расширением протоковой системы поджелудочной железы в 9,5 % случаев и повышением эхогенности структуры в 93 % случаев. При этом во всех случаях установлена лимфофолликулярная гиперплазия слизистой антрального отдела желудка с высокой степенью геликобактерной обсемененности.

Выводы Изменение спектра желчных кислот в плазме крови и давления в двенадцатиперстной кишке, по-видимому, является одним из факторов в патогенезе хронического панкреатита после холецистэктомии. Представленные результаты в определенной степени можно рассматривать в качестве критериев медикаментозной коррекции возникших нарушений в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова Желудок, двенадцатиперстная кишка, холецистэктомия

Plasma Levels of Bile Acids and Level of Pressure in the Stomach and Duodenum after Cholecystectomy

V.V. RYBACHKOV, A.M. MEDVEDEV

Yaroslavl State Medical Academy, 5 Revoliutsionnaya Str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation

Relevance At present, the frequency of operations on the gallbladder and biliary tract is constantly increasing. However, the results after removal of the gallbladder are contradictory and not always accompanied by a pronounced positive effect.

The purpose of the study To study the results of cholecystectomy on the basis of data duodenotomy, ultrasound hepatopancreatobiliary zone, estimates of the spectrum of bile acids in the blood plasma and secretory activity of the pancreas.

Materials and methods The results of cholecystectomy were traced for 10 years after the operation. The consequences of cholecystectomy were assessed by measuring plasma levels of bile acids, the levels of pressure in the stomach and duodenum, by evaluating the changes in the pancreas and stomach.

Results and their discussion We detected that plasma levels of lithocholic, deoxycholic and taurodeoxycholic acids were increased by 44% during ten years after cholecystectomy. At the same time, proportions of glycocholic and taurooursodeoxycholic acids decreased by 21.5% in 5 years after the surgery. The changes in plasma levels of bile acids were accompanied by the changes of pressure in the stomach and duodenum. It was established that the most pronounced deviations were observed in the distal duodenum. The level of pressure in this area exceeded the norm by more than 2.8 times. The increase of the intestinal pressure was accompanied by the widening of pancreatic ductals in 9.5% of cases and by the increased ultrasound echogenicity of the structure in 93% of cases. In all the cases, lymphofollicular hyperplasia of gastric antral mucosa with a high degree of helicobacter pylori contamination was detected.

Conclusion Change in the spectrum of bile acids in the plasma and blood pressure in the duodenum, apparently, is one of the factors in the pathogenesis of chronic pancreatitis after cholecystectomy. The results presented here to a certain extent can be considered as criteria for medical correction of violations occurred in the late postoperative period.

Key words Stomach, duodenum, cholecystectomy

В настоящее время в структуре острой хирургической патологии острый холецистит вышел на первое место [1-4, 7, 10]. Частота холецистэктомий за последние годы неуклонно возрастает [4-8]. Вместе с тем, по-

следствия холецистэктомии весьма неопределенны [4, 7-9]. Существует мнение, что после холецистэктомии функциональное состояние органов гепатопанкреатобилиарной зоны изменяется [5, 6, 8,]. Однако выражен-

ность развивающихся изменений оценивается, преимущественно, по частоте холедохолитиаза или болевого синдрома, возникновение которого связывают с дискинезией желчевыводящих путей и нарушением пищеварения [3,4,8,9]. Изложенные моменты явились отправными для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: изучить результаты холецистэктомии на основании данных дуоденотрии, ультразвукового исследования гепатопанкреатобилиарной зоны, оценки спектра желчных кислот в плазме крови и секреторной активности поджелудочной железы.

Материалы и методы

Результаты холецистэктомии прослежены на протяжении 10 лет у 290 больных в возрасте от 30 до 75 лет. Среди обследованных мужчин было 37% (n=108), женщин – 63% (n=182). По поводу острого холецистита оперировано 96 больных, по поводу хронического – 194. У 15 больных холецистэктомия сочеталась с устранением холедохолитиаза. Холецистэктомия выполнена в общей сложности у всех больных. У больных с холедохолитиазом холецистэктомия дополнялась холедохолитотомией с восстановлением проходимости протоков с последующим их дренированием по Керу. В этой группе до операции уровень общего билирубина в крови составлял 42,4±4,1 ммоль/л. В послеоперационном периоде исчезновение желтухи наблюдалось на 5-8 сутки. У 62% больных пожилого возраста имела место сопутствующая патология преимущественно в виде гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, варикозного расширения вен нижних конечностей и сахарного диабета.

Принимая во внимание возможные изменения функционального состояния желчи после операции, нами проведено специальное исследование, направленное на изучение в плазме крови спектра желчных кислот. Подобные исследования выполнены у 57 боль-

ных в течение 10 лет после операции. Всем им была выполнена холецистэктомия. В этой группе холецистэктомия по поводу деструкции желчного пузыря проведена у 33% пациентов, по поводу хронического холецистита – у 67%. Отбор больных для исследования проводился путем активного вызова бывших пациентов в стационар. Всем им, помимо взятия крови из вены, выполняли ультразвуковое исследование брюшной полости и фиброгастродуоденоскопию. Концентрация желчных кислот определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [11-14]. Содержание желчных кислот изучено через один год, 3, 5, 7 и 10 лет после операции. В качестве контроля исследовалась плазма крови у десяти здоровых доноров, возраст которых был сопоставим с возрастом больных. Всего в плазме крови идентифицированы девять желчных кислот: холевая, литохолевая, деоксихолевая, гликодеоксихолевая, гликохолевая, гликохенодеоксихолевая, таурохолевая, тауродаксихолевая и тауроурсодеоксихолевая кислоты.

Внутрипросветное давление измерялось в теле и антральном отделе желудка, в луковице двенадцатиперстной кишки и её дистальном отделе (у связки Трейтца). Регистрация давления осуществлялась с использованием измерителя инвазивного низких давлений (аппарат «Тритон»).

Статистическая обработка проводилась в программе MS EXCEL 9,0 с использованием критерия Стьюдента. Полученные данные представлены в виде M±m. Различия оценивались как статистически значимые при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

При оценке полученных данных установлено, что концентрация в плазме крови желчных кислот в общей группе больных по отношению к контролю отклоняется или в сторону увеличения или в сторону умень-

Таблица 1

Содержание в плазме крови желчных кислот в различные сроки после холецистэктомии

нМ/л	До 1 года (15)	От 1 до 3 лет (12)	От 3 до 5 лет (11)	От 5 до 7 лет (9)	От 7 до 10 лет (5)	Более 10 лет (5)	Контроль (10)
Холевая	18,5±1,1	18,1±0,1	15,9±0,6*	15,7±1,13	15,1±1,01	15,1±0,51	16,9±2,1
Литохолевая	6,9±1,21	8,6±1,2*	7,9±0,97*	7,34±1,7*	7,25±1,0*	5,9±1,12	4,4±0,9
Деоксихолевая	9,0±1,1*	8,09±1,4*	7,93±1,1*	8,03±1,2*	7,8±0,75*	6,9±0,44	5,1±0,7
Гликодеоксихолевая	18,2±0,8	19,5±0,3*	18,6±0,6	19,3±0,56*	19,9±1,24	21,0±1,2*	15,1±1,12
Гликохолевая	11,9±1,1	10,7±0,7	9,66±0,16	9,06±1,6*	6,6±1,16*	6,06±0,1*	12,0±0,14
Гликохенодеоксихолевая	8,3±1,0	9,01±0,1	9,27±0,3*	8,78±0,5	7,78±0,42	6,78±0,2	7,7±1,2
Таурохолевая	9,9±1,1*	11,9±1,0*	12,3±1,1*	11,9±0,42*	12,00±0,3*	10,9±1,7*	6,0±0,17
Тауродаксихолевая	9,1±0,5*	10,1±0,7*	9,32±1,1*	10,12±1,1*	11,0±0,2*	11,1±0,2*	5,4±0,21
Тауроурсодеоксихолевая	0,9±0,1	0,79±0,7	0,8±0,2	0,78±0,12*	-	-	1,17±0,12

Примечание: р* – достоверность по отношению к контролю (p<0,05)

шения. В частности, увеличение содержания в плазме в 1,2 – 1,84 раза установлено со стороны литохолевой, деоксихолевой, гликодеоксихолевой, тауроохолевой, тауродеоксихолевой кислот; снижение содержания было характерно для гликоохолевой и тауроурсодеоксихолевой кислот (в 1,4 раза).

В зависимости от продолжительности периода наблюдения получены следующие результаты (табл. 1).

На протяжении всего периода наблюдения отмечено увеличение содержания со стороны семи желчных кислот: холевой, литохолевой, деоксихолевой, гликодеоксихолевой, гликохенодеоксихолевой, тауроохолевой и тауродеоксихолевой. Уровень увеличения варьировал от 7% до 51%. Максимальное отклонение выявлено в отношении литохолевой, деоксихолевой и тауродеоксихолевой кислот. Концентрация этих кислот через 3 года после операции увеличилась на 44% и оставалась повышенной на протяжении всего периода наблюдения. Аналогичная тенденция выявлена в отношении тауродеоксихолевой, тауроохолевой и гликодеоксихолевой кислот. В то же время со стороны гликоохолевой и тауроурсодеоксихолевой кислот через год после операции отмечено снижение концентрации. В частности, содержание тауроурсодеоксихолевой кислоты уменьшилось на 32,4% ($p < 0,05$), а гликоохолевой кислоты - на 10,8% с последующим снижением до 50% ($p < 0,05$) через 10 лет после операции. Следует отметить, что через 7 лет с момента холецистэктомии тауроурсодеоксихолевая кислота в плазме крови вообще не определялась. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительных нарушениях со стороны концентрации желчных кислот в плазме крови, которые через 10 лет после холецистэктомии не имеют тенденции к нормализации.

В зависимости от степени воспаления желчного пузыря установлено, что после холецистэктомии по поводу хронического холецистита отклонения от параметров контроля менее значительны. Установлено только повышение содержания литохолевой и тауродеоксихолевой кислот через год после операции. Воз-

раст больных и способ выполнения операции существенного влияния на концентрацию в плазме крови желчных кислот не оказывал.

Дальнейшие углубленные исследования показали, что изменения со стороны желчных кислот сопровождаются изменениями внутрипросветного давления в желудке и двенадцатиперстной кишке. Исследования проведены у 36 больных в возрасте от 40 до 70 лет. Среди них было 80% женщин и 20% мужчин. Давление измерялось в теле и антральном отделе желудка, в луковице двенадцатиперстной кишки и её дистальном отделе (у связки Трейтца). В качестве контроля выступили больные, у которых фиброгастродуоденоскопия выполнялась по поводу хронического гастрита ($n=26$). Однако, при исследовании признаков хронического гастрита не обнаружено.

Исследования показали, что в общей группе больных после холецистэктомии уровень давления в теле желудка составил $104 \pm 6,2$ мм вод. ст., в антральном отделе – $122 \pm 4,1$ мм вод. ст., в луковице двенадцатиперстной кишки – $186 \pm 7,5$ мм вод. ст, в её дистальном отделе – $201 \pm 7,6$ мм вод. ст. В зависимости от продолжительности периода после холецистэктомии были получены следующие результаты (табл. 2).

Как свидетельствуют представленные данные, уровень давления в желудке по сравнению с контролем возрастает в основном через год после операции. В теле желудка давление увеличилось на 30% ($p < 0,05$), в антральном отделе – на 15% ($p < 0,05$). В то же время в двенадцатиперстной кишке изменения были более значительными. В луковице через 5 лет после операции уровень давления повысился на 65% ($p < 0,05$), в дистальном отделе – на 50%. Через 10 лет после холецистэктомии уровень давления в этой области увеличился ещё на 29%. Выявленные отклонения, по-видимому, оказывают самое непосредственное влияние на заброс содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок и на нарушение оттока панкреатического сока по Вирсунгову протоку. Проведенные в этом направлении

Таблица 2

Уровень давления (мм вод. ст.) в желудке и двенадцатиперстной кишке в различные сроки после холецистэктомии

Период наблюдения	Желудок		Двенадцатиперстная кишка	
	Тело	Антральный отдел	Луковица	Дистальный отдел
До 1 года ($n=9$)	$90,0 \pm 3,2$	$125,0 \pm 4,3^*$	$179,0 \pm 3,2^*$	$190,0 \pm 13,6^*$
От 1 до 5 лет ($n=10$)	$109,0 \pm 7,0$	$119,0 \pm 4,0$	$181,0 \pm 9,7^*$	$195,0 \pm 4,6^*$
От 5 до 10 лет ($n=8$)	$107,4 \pm 1,4^*$	$124,0 \pm 2,4$	$189,0 \pm 7,3^*$	$197,0 \pm 4,4^*$
Более 10 лет ($n=9$)	$110,0 \pm 13,4$	$121,0 \pm 2,4$	$181,0 \pm 9,7^*$	$220,0 \pm 7,6^*$
Контроль ($n=26$)	$85,4 \pm 4,75$	$108,8 \pm 8,1$	$113,8 \pm 10,8$	$130,0 \pm 7,5$

Примечание: p^* – достоверность к контролю ($p < 0,05$)

исследования показали, что у всех больных после холецистэктомии (n=290) наблюдается лимфофолликулярная гиперплазия слизистой антрального отдела желудка на фоне выраженной геликобактерной обсемененности. В частности, дилатация протоковой системы поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования составила 9,5%, а повышение эхогенности структуры железы – 93%. До выполнения холецистэктомии подобных изменений не отмечалось.

Заключение

Таким образом, после холецистэктомии отмечаются значительные изменения в плазме крови содержания желчных кислот как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. Выраженность подобных изменений наиболее значительна в течение первых 3 лет

после операции. В дальнейшем их содержание в определенной степени стабилизируется. Однако выявленная диспропорция сохраняется. Это сопровождается повышением в течение 5 лет после операции внутрипросветного давления в проксимальном и дистальном отделе двенадцатиперстной кишки. Максимальные показатели отмечались через 10 лет после операции в области связки Трейтца. Полученные данные дают основание считать, что изменение спектра желчных кислот в плазме крови и давления в двенадцатиперстной кишке, по-видимому, является одним из факторов в патогенезе хронического панкреатита после холецистэктомии. Представленные результаты в определенной степени можно рассматривать в качестве критериев медикаментозной коррекции возникших нарушений в отдаленном послеоперационном периоде.

Список литературы

1. Еременко В.П., Майстренко Н.А., Нечай А.И. и др. Гепатобилиарная хирургия: руководство для врачей. Санкт-Петербург 1999; 268.
2. Ермолов А.С., Шулуток А.М., Прудков М.И. Хирургическое лечение острого холецистита у больных пожилого и старческого возраста. Хирургия 1998; 2: 11—13.
3. Галлингер Ю.И., Тимошин А.Д., Мовчун А.А., Карпенкова В.И. Лапароскопическая холецистэктомия (результаты 350 операций). Анналы НЦХ РАМН 1993; 2: 44—51.
4. Галимов О.В., Нуртдинов М.А., Сендерович Е.И. и др. Сочетанные лапароскопические вмешательства при желчнокаменной болезни. Вестник хирургии 2002; 1: 82—86.
5. Ветшев П.С., Шкроб О.С., Бельцевич Д.Г. Желчнокаменная болезнь. М 1998; 137.
6. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуток А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. М: изд. Дом Видар-М 2000; 139.
7. Ермолов А.С., Дасаев Н.А., Юрченко С.В. и др. Диагностика и лечение холангиолитиаза после холецистэктомии. Хирургия 2002; 4: 4—10.
8. Савельев В.С., Васильев В.Е., Куликов В.М., Мишакина Н.Ю. Выбор способа холецистэктомии при остром холецистите. Вестник Российского государственного медицинского университета. М 2006; 4: 51: 44—46.
9. Страхов А.В., Градусов В.П., Теремов С.А. и др. Сравнительная оценка ближайших исходов холецистэктомии по поводу хронического калькулезного холецистита. Хирургия 2006; 2: 10—13.
10. Бебуришвили А.Г., Зюбина Е.Н. Миниинвазивные операции при остром холецистите у больных с высоким операционным риском. Анналы хирургической гепатологии 2002; 1: 87.
11. Parris N.A. J. Chromatogr. 133,273, 1977;
12. Rhodes J., Barnardo D. Increased reflux of bile into the stomach in patients with gastric ulcer. Gastroenterology. 1969; 57; 241-52.
13. Shefer, S., Hauser S., Bekersky I. Feedback regulation of bile acid biosynthesis in the rat. J. lipid Res. 11; 404-411.
14. Nilsell K., Angelin B., Leijd B. Comparative effects of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid on bile acid kinetics and biliary lipid secretion in humans. Gastroenterology, 85; 1248-1256;

References

1. Eremenko V.P., Maistrenko N.A., Nechai A.I. *Gepatobiliarnaia khirurgiia: rukovodstvo dlia vrachei* [Hepatobiliary Surgery: A Guide for Physicians]. St. Petersburg. 1999; 268. (in Russ.).
2. Ermolov A.S., Shulutko A.M., Prudkov M.I. Surgical treatment of acute cholecystitis in elderly and senile age patients. *Khirurgiia*. 1998; 2: 11—13. (in Russ.).
3. Gallinger Iu.I., Timoshin A.D., Movchun A.A., Karpenkova V.I. Laparoscopic cholecystectomy (results of 350 operations). *Annaly NTsKh RAMN*. 1993; 2: 44—51. (in Russ.).
4. Galimov O.V., Nurtidinov M.A., Senderovich E.I. Combined laparoscopic procedures for cholelithiasis. *Vestnik khirurgii*. 2002; 1: 82—86. (in Russ.).
5. Vetshev P.S., Shkrob O.S., Bel'tsevich D.G. *Zhelchnokamennaia bolezni'* [Cholelithiasis]. Moscow. 1998; 137. (in Russ.).
6. Dadvani S.A., Vetshev P.S., Shulutko A.M., Prudkov M.I. *Zhelchnokamennaia bolezni'* [Cholelithiasis]. Moscow: Dom Vidar-M Publ., 2000; 139. (in Russ.).
7. Ermolov A.S., Dasaev N.A., Iurchenko S.V. Diagnostics and treatment of holangiolithiasis after cholecystectomy. *Khirurgiia*. 2002; 4: 4—10. (in Russ.).
8. Savel'ev B.C., Vasil'ev V.E., Kulikov V.M., Mishakina N.Iu. Selecting the method of cholecystectomy for acute cholecystitis. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2006; 4: 51: 44—46. (in Russ.).
9. Strakhov A.V., Gradusov V.P., Teremov S.A. Comparative evaluation of outcomes of the next cholecystectomy for chronic calculous cholecystitis. *Khirurgiia*. 2006; 2: 10—13. (in Russ.).
10. Beburishvili A.G., Ziubina E.N. Minimally invasive surgery for acute cholecystitis in patients with high surgical risk. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*. 2002; 1: 87. (in Russ.).
11. Parris N.A. *J. Chromatogr.* 133,273, 1977.
12. Rhodes J., Barnardo D. Increased reflux of bile into the stomach in patients with gastric ulcer. *Gastroenterology*. 1969; 57; 241-52.
13. Shefer, S., Hauser S., Bekersky I. Feedback regulation of bile acid biosynthesis in the rat. *J. lipid Res.* 11; 404-411.
14. Nilsell K., Angelin B., Leijd B. Comparative effects of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid on bile acid kinetics and biliary lipid secretion in humans. *Gastroenterology*. 85; 1248-1256.

Сведения об авторах

1. Рыбачков Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Ярославской государственной медицинской академии, заслуженный врач России, действительный член РАЕН
2. Медведев Алексей Маркович - аспирант кафедры госпитальной хирургии Ярославской государственной медицинской академии; e-mail: lukaleon2009@gmail.com

Information about the authors

1. Rybachkov V. – MD, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Yaroslavl State Medical Academy, Honored Doctor of Russia, member of the Russian Academy of Natural Sciences. E-mail: julia311@mail.ru
2. Medvedev A. – MD, postgraduate student, Department of Hospital Surgery, Yaroslavl State Medical Academy. E-mail: Lukaleon2009@gmail.com