

Состояния и заболевания, ассоциированные с холецистэктомией, проведенной по поводу желчнокаменной болезни. Системный обзор

Ю.В. Макарова, М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф., Н.В. Литвинова, к.м.н.,
В.П. Дробышева, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Юлия Викторовна Макарова, yusil@yandex.ru

Для цитирования: Макарова Ю.В., Осипенко М.Ф., Литвинова Н.В., Дробышева В.П. Состояния и заболевания, ассоциированные с холецистэктомией, проведенной по поводу желчнокаменной болезни. Системный обзор. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 76–83.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-8-76-83

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – одно из часто встречающихся заболеваний билиарного тракта. Распространенность ее составляет от 10 до 15%, а среди лиц пожилого возраста достигает 30%. Растущая частота ЖКБ в популяции, неизбежное увеличение частоты хирургического лечения делают актуальным изучение последствий холецистэктомии (ХЭ) – наиболее часто применяемого способа лечения. При краткосрочной оценке хирургическое лечение значительно облегчает симптомы со стороны билиарного тракта, предотвращает возможные осложнения – холангит, желтуху и др. Большинство больных оценивают результаты оперативного лечения ЖКБ как успешные, исключая случаи рецидивов камнеобразования, хирургических/тактических ошибок, развития осложнений. Однако проспективные наблюдения за больными в отдаленные сроки после ХЭ демонстрируют немалую частоту случаев снижения качества жизни вследствие появления или прогрессирования болевых и гастроинтестинальных симптомов. У 40% больных в результате операции не происходит купирования симптомов, у 30% прооперированных возникают новые гастроинтестинальные симптомы. В литературе описано множество эффектов ХЭ на организм в целом и в более отсроченный период, в том числе развитие многообразной симптоматики со стороны органов ЖКТ, оказывающее влияние на качество жизни. В связи с отсутствием единого мнения о последствиях ХЭ для органов ЖКТ выявление факторов, влияющих на развитие гастроинтестинальных симптомов, будет способствовать расширению и углублению знаний о механизмах и причинах их возникновения и поможет сформировать профилактические подходы в работе терапевта, гастроэнтеролога и хирурга после холецистэктомии. Цель – систематизировать данные литературы, объединяющие отсроченные последствия холецистэктомии.

Ключевые слова: холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром, симптомы после холецистэктомии, последствия холецистэктомии

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – одно из часто встречающихся заболеваний билиарного тракта. Распространенность составляет от 10 до 15%, а среди лиц

пожилого возраста достигает 30%. Примерно у 80% людей ЖКБ протекает бессимптомно [1, 2]. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, течение ЖКБ является доброкачественным,

с низкой смертностью (менее 1%) и относительно низкой частотой прогрессирования клиники заболевания от бессимптомного к симптоматическому и осложненному [1–3]. В недавнем популяционном исследовании выявлено, что общая частота развития симптомов у больных с исходно бессимптомным течением составила около 20% в течение длительного периода наблюдения (в среднем 8,5 лет) [3, 4].

На сегодняшний день самым частым методом лечения ЖКБ остается хирургический. Предпочтительной является лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ), которая, по многочисленным данным литературы, провоцирует менее выраженную воспалительную реакцию на хирургическую травму и показывает более высокий уровень качества жизни (КЖ) в короткие сроки после холецистэктомии (ХЭ) по сравнению с открытыми методами лечения ЖКБ [5, 6]. Анкетирование пациентов в сроки от шести месяцев до пяти лет после операции выявило значимое повышение КЖ по шкалам, определяющим физическое и психическое здоровье [2–7]. Одновременно с этим выявлено увеличение распространенности желудочно-кишечных симптомов [8, 9]. У каждого четвертого больного операция не купирует симптомы, у каждого третьего после ХЭ возникают новые гастроинтестинальные симптомы [3, 10]. Исследования, изучающие проблему последствий ХЭ, гетерогенны по срокам наблюдения, дизайну, формированию группы сравнения. Симптомы, беспокоящие больных после ХЭ, принято относить к постхолецистэктомическому синдрому (ПХЭС) (код по МКБ – K91.5) [11–14].

Болевой абдоминальный синдром после холецистэктомии

У 4,3–79,2% больных, прооперированных по поводу ЖКБ, в различные сроки диагностируется многообразная симптоматика (разные варианты болевых и гастроинтестинальных симптомов). Причинами возникновения или сохранения симптомов (в основном болевого абдоминального синдрома) после оперативного лечения ЖКБ считаются технические и тактические ошибки, допущенные при проведении операции и/или ее планировании, – от 7,0 до 38,9% от числа всех послеоперационных осложнений. Частота хирургических осложнений при ЛХЭ в последние годы варьирует от 0,1 до 3,1% [15–18]. Клинические проявления данных осложнений диагностируются, как правило, в раннем послеоперационном периоде: до 50% случаев – в течение первой недели, остальные – в последующие два месяца (не позднее 90 дней) [9, 15–18, 19]. Абдоминальная боль после перенесенной ХЭ может иметь органическое или функциональное происхождение, быть проявлением не распознанной до операции патологии или впервые возникшей, то есть спровоцированной оперативным вмешательством, иметь отношение к билиарному тракту или возникать вследствие патологии других органов и систем [1, 9, 1–14, 20–22]. К функциональным заболеваниям билиарного тракта после ХЭ (составляет 30,0–65,7%), согласно Международным рекомендациям по функцио-

нальным заболеваниям желудочно-кишечного тракта [21–23], можно отнести: функциональные расстройства сфинктера Одди билиарного типа (составляет от 2,2 до 40%); функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа (до 18,8%) [24].

После удаления желчного пузыря изменяется динамика сфинктера Одди вследствие разрыва холецисто-сфинктерного рефлекса, что меняет ответ сфинктера Одди на холецистокинин. Так, у пациентов с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом дисфункция сфинктера Одди диагностируется с частотой от 39 до 90% [23–25]. Частота развития билиогенного панкреатита в разные сроки после перенесенной ХЭ достигает от 2,9 до 18,8% [26].

В проспективном исследовании с участием 85 пациентов с ПХЭС показана высокая частота упорных билиарных болей, связанных с дисфункцией сфинктера Одди по гипертоническому типу, доказанных манометрией. Проведение сфинктеротомии привело к значительному уменьшению и в 15% случаев к полному исчезновению болевого синдрома [27]. Согласно концепции ноцицептивной сенситизации, в период активного воспаления происходит активация ноцицептивных нейронов и меняется чувствительность в дуоденобилиарнопанкреатической зоне. У большинства больных оперативное лечение устраняет ноцицептивную стимуляцию и система приходит в исходное состояние, но у части больных она остается на высоком уровне, что вызывает выраженный болевой синдром при физиологических колебаниях давления в билиарной системе. До 50% ноцицептивных нейронов поджелудочной железы иннервируют двенадцатиперстную кишку, таким образом, при сохранении их активности после операции любые физиологические процессы, связанные с двенадцатиперстной кишкой, могут провоцировать боль [22, 28, 29].

Среди факторов появления билиарных симптомов после ХЭ выявлены метеоризм в дооперационном периоде у женщин (отношение шансов (ОШ) 3,33), синдром диспепсии (ОШ 3,27) [30]. Независимыми факторами наличия билиарных болей после операции явились синдром диспепсии (ОШ 6,60), неприятный привкус во рту (ОШ 3,55), наличие висцеральной боли в течение первой послеоперационной недели [31]. Такие факторы, как женский пол, абдоминальная боль, возникшая более чем за 24 часа до госпитализации, и каждый эпизод болей продолжительностью больше 30 минут до ХЭ, а также симптомы на дооперационном этапе: нарушение стула, тошнота чаще одного раза в неделю, вздутие живота, наличие гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), симптомы синдрома раздраженного кишечника (СРК), – были независимо связаны с сохранением абдоминальной боли через три года после ХЭ (все $p < 0,05$) [32]. Купирование болевого абдоминального синдрома после ХЭ ассоциировано с относительно легким течением ЖКБ на дооперационном этапе, дебютом боли менее чем за год до операции, частотой возникновения боли реже одного раза в месяц, длительностью болевого синдрома менее 30 минут, интенсивностью болей выше пяти баллов по 10-балльной шкале [32], а также

меньшей продолжительностью предоперационного болевого абдоминального синдрома (возникающего в течение 24 часов до поступления), меньшей частотой абдоминальных болей после операции (менее одного эпизода в сутки), а также приемом желчегонных препаратов (все $p < 0,05$) [33].

В результате проспективного 10-летнего наблюдения больных ЖКБ, проведенного на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета, была выявлена ассоциация абдоминальной и билиарной боли с исходным вариантом течения заболевания. У больных ЖКБ в группе с исходно симптомным течением заболевания через 10 лет после ХЭ частота синдрома абдоминальной боли уменьшилась на 32,6% ($p < 0,001$), до 67,4%, синдром билиарной боли стал выявляться на 47,2% ($p < 0,001$) реже, он был диагностирован у 52,8% больных. При исходно бессимптомном течении ЖКБ абдоминальный болевой синдром за 10 лет после ХЭ диагностирован чаще на 37,5% ($p = 0,035$) и составил 62,5%; синдром билиарной боли впервые выявлялся у 54,2% ($p < 0,001$) больных. В группе неоперированных больных с исходно симптомным течением абдоминального болевого синдрома через 10 лет выявлялся у 95,2% больных; билиарная боль стала выявляться реже на 16,1%, ее частота составила 83,9% ($p = 0,002$). У больных с исходно бессимптомным течением ЖКБ, не подвергавшихся оперативному лечению, абдоминальный болевой синдром появился у 30% ($p = 0,005$), что составило 93,3% ($p = 0,005$), среди которых билиарная боль диагностирована впервые в 70% ($p < 0,001$) случаев. Выявлены факторы риска сохранения абдоминального болевого синдрома после ХЭ: женский пол (ОШ 6,8; $p = 0,047$), наличие абдоминальных болей через шесть месяцев после ХЭ (ОШ 3,7; $p = 0,042$), а также наличие билиарной боли, шансы которой увеличиваются при диагностировании синдрома билиарной боли через шесть месяцев после ХЭ в 2,9 раза ($p = 0,011$), при наличии непереносимости жирной пищи через шесть месяцев после ХЭ – в 3,75 раза ($p = 0,035$). Болевой синдром был ассоциирован со снижением КЖ больных после ХЭ [34].

Синдром диспепсии и холецистэктомия

По данным клинических наблюдений пациентов с ЖКБ до и после ХЭ, синдром диспепсии диагностируется достоверно чаще после операции [14]. Анализ данных 207 больных после ХЭ выявил, что частота симптомов, характерных для синдрома диспепсии, через семь дней после операции составила 55,56%, а через шесть месяцев наблюдения снизилась до 13%. В дальнейшем с увеличением сроков давности операции прослеживается тенденция к учащению появления симптомов диспепсии [35–37]. L. Madácsy и соавт. в динамике показали, что полное купирование боли отметили 43% пациентов, у остальных наблюдалось сохранение болевого синдрома, характерного для синдрома функциональной диспепсии [27].

К.А. Gwee и А.С. Chua в метаанализе показали высокую частоту перекреста функциональной диспепсии

(ФД) и СРК, которая колеблется от 29 до 87%. У некоторых пациентов с СРК, перенесших ХЭ, кишечные симптомы могли неправильно трактоваться и расценивались как диспепсические симптомы [38]. Так, было продемонстрировано, что болевые ощущения в эпигастральной области, трактуемые как ФД, были вызваны растяжением стенок поперечноободочной кишки при проведении колоноскопии [39], а употребление продуктов, обычно провоцирующих симптомы ФД, вызывает боль и у пациентов с СРК. Причинами боли при ФД и СРК являются прием жирной пищи (19 и 28% соответственно), употребление перца чили (47 и 45% соответственно), кофе (36 и 41% соответственно). Общности патологических процессов различных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (висцеральная гиперчувствительность, замедление пассажа по ЖКТ, связь с перенесенной инфекцией) подтверждает высокий риск диагностических ошибок [22, 37, 40–42]. Многоцентровое проспективное обсервационное исследование PERFECT показало, что у трети пациентов, которым показана ХЭ, болевой синдром соответствует критериям ФД и СРК. После ХЭ билиарная боль в животе сохранялась более чем у 40% больных, в основном у пациентов с диагнозом ФД/СРК до ХЭ [42]. По результатам проведенного нами проспективного 10-летнего наблюдения за больными ЖКБ, через 10 лет после ХЭ частота эпигастральной боли (варианта синдрома диспепсии) возросла только у больных с исходно бессимптомным течением ЖКБ на 33,4% ($p = 0,039$), составив 66,7%. В группе больных без оперативного лечения частота эпигастральной боли (варианта синдрома диспепсии) не претерпела статистически значимых изменений за 10 лет наблюдения. Выявлен независимый фактор риска наличия эпигастральной боли (варианта синдрома диспепсии) через 10 лет после ХЭ – наличие симптома тошноты исходно (ОШ 20,6; $p = 0,001$) [34].

По данным литературы, ФД после ХЭ довольно часто сочетается с другими функциональными нарушениями, такими как неспецифическая избыточная отрыжка (до 80% случаев), хроническая идиопатическая тошнота, функциональная рвота, и отмечается тенденция к прогрессированию их выявления с увеличением срока давности ХЭ (тошноты – до 43,1%, рвоты – до 9,8%, горечи во рту – до 66,7%, отрыжки – до 39,2%, отсутствия аппетита – до 17,7%) среди пациентов с давностью оперативного лечения ЖКБ более трех лет [40, 41].

Гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс после холецистэктомии

Высказано предположение о нейрогуморальных изменениях вследствие удаления желчного пузыря, которые приводят к нарушению моторики верхних отделов ЖКТ. При отсутствии желчного резервуара желчь активизирует дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) и может привести к ГЭР [42–43]. В многоцентровом исследовании GORHEN, проведенном в Турции, у больных после ХЭ в 65% случаев ГЭР была

обнаружена неэрозивная рефлюксная болезнь [44]. D.A. McNamara и соавт. показали, что изжога возникла у 19,3% больных, дисфагия – у 11,3% пациентов после ХЭ [45]. В более позднем исследовании после ЛХЭ в среднем через 18 месяцев больные жаловались на появление новых симптомов, таких как изжога (6%), отрыжка (3,5%), кислая отрыжка (1%) и рвота (0,5%) [46].

По данным целого ряда исследований, после ХЭ увеличивается частота возникновения кислых рефлюксов, рефлюкса газовых болюсов в целом, особенно в вертикальном положении ($p=0,037$ и $p=0,028$). Общее время с рН выше 4 ($p=0,021$) в пищеводе статистически значимо выше у больных после ХЭ по сравнению с результатами дооперационного периода [46, 47]. Результаты других исследователей демонстрируют более высокую частоту щелочного дуоденогастроэзофагеального рефлюкса после ХЭ по сравнению с неоперированными больными [46, 44, 48]. Выявлено, что достоверно чаще происходят нарушения моторики эзофагогастроуденальной области (от 33,3 до 78,0%) и появления дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов после ХЭ в сравнении с группой пациентов, не подвергавшихся оперативному лечению (до 48%) [44, 41, 26, 49–50]. Установлено, что прогрессирующие воспалительные изменения в слизистой оболочке пищевода вследствие ДГР являются фактором риска развития дисплазии и пусковым моментом канцерогенеза [49, 50]. Данные крупного метаанализа в Китае [51], а также популяционного когортного исследования в Швеции показали увеличение риска развития аденокарциномы пищевода (ОШ 1,23) у больных, перенесших ХЭ, который повышался по мере увеличения длительности наблюдения [52].

В одной из работ выявлены корреляции между установленным гастропарезом и ДГР желчи у больных после ХЭ по сравнению с группой контроля [53, 54]. При проведении дуоденоюнальной манометрии среди пациентов после ХЭ зафиксировано отсутствие прогрессивного торможения постпрандиальной двигательной реакции в дуоденоюнальной зоне, которое обычно регистрируется в норме, в сравнении с дооперационным периодом [47]. При ретроспективном анализе пациентов с установленным диагнозом гастропареза выявлено, что частота перенесенной ХЭ составила 45% и встречалась чаще у женщин. Авторы не исключают наличие пропущенных симптомов гастропареза у больных еще до ХЭ [54].

В результате описанных выше моторных нарушений верхних отделов ЖКТ у большинства пациентов уже через шесть месяцев после операции обнаруживается присутствие желчи в желудочном соке натошак. У 8,5% больных впервые диагностируется реактивный гастрит или рефлюкс-гастрит [48]. В недавней работе показано, что частота рефлюкс-гастрита после ХЭ достигает 61,8% [43]. Кроме того, подтверждена ассоциация между морфофункциональными изменениями слизистой и наличием *Helicobacter pylori*-инфекции при органических заболеваниях верхних отделов ЖКТ при отсутствии желчного пузыря [21, 36, 43].

Частота кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка возрастает после ХЭ с 7,3% исходно до 24,3% после операции [55]. По данным Шведского регистра заболеваний рака, частота дистального рака желудка на 11% выше по сравнению с заболеваемостью раком населения в Швеции в целом (только среди мужчин через 10 лет после ХЭ) [50]. При анализе регистра опухолевых заболеваний США, охватывающего до 26% населения, показано увеличение риска возникновения некардиального рака желудка при наличии ЖКБ (ОШ 1,21; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,11–1,32) и ХЭ в анамнезе (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,13–1,40) [56].

Нарушения пассажа по кишечнику после холецистэктомии

У пациентов, прооперированных по поводу ЖКБ, наиболее частыми кишечными симптомами являются избыточное газообразование с частотой от 62,0 до 93,7%, диарея с частотой от 17 до 85%, запоры – до 76% [14, 46, 57, 40].

Выделяют ряд причин развития диареи у пациентов после ХЭ. Одна из них – мальабсорбция желчных кислот (ЖК). Увеличение поступления неконцентрированной желчи в просвет тонкой кишки у пациентов после ХЭ приводит к мальабсорбции ЖК, по данным исследователей, более чем в три раза в сравнении со здоровыми. ЖК повышают активность аденилатциклазы в кишечной стенке с образованием циклического аденозинмонофосфата, которые активируют секрецию ионов Na^+ и воды в просвет кишки, провоцируя развитие секреторной диареи [58, 59]. Эффективность лечения препаратами, связывающими ЖК в просвете кишечника, доказывает природу хологенной диареи при различной степени тяжести их мальабсорбции [60]. В недавнем исследовании в Великобритании с участием 118 пациентов с ХЭ в анамнезе с установленным диагнозом СРК с диареей [22] в 23,7% была диагностирована идиопатическая мальабсорбция ЖК [61]. При исследовании оценки мальабсорбции ЖК в ранние сроки – через четыре и 12 недель после ХЭ одновременно со снижением ретенции SeHCAT (метод диагностики нарушения всасывания ЖК) произошло значимое увеличение числа пациентов с диареей с 22 до 51% ($p<0,001$) через месяц и составило 45% ($p<0,005$) через три месяца [60]. D.J. Gracie и соавт. провели SeHCAT-тест у больных, наблюдавшихся по поводу ПХЭС, с диареей в среднем через семь лет после ХЭ. Нарушение всасывания ЖК было доказано в 68% случаев ($p=0,003$). Мальабсорбция легкой и средней степени выявлена у 60% обследованных, тяжелая – у 40,3% [62].

Еще одной причиной диареи и целого ряда гастроэнтерологических симптомов, таких как вздутие живота, повышенное газообразование, мальабсорбция, потеря веса, потеря аппетита и другие, является синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке вследствие нарушения баланса микробиоты кишечника [63].

Предполагают, что при ЖКБ в 91,7% случаев возникает синдром билиарной недостаточности (БН), то есть снижение количества желчи, а также дебита ЖК после их поступления в кишечник [2]. БН в сочетании с дисфункцией сфинктера Одди создает условия для развития СИБР [62]. Более выраженные нарушения происходят после ХЭ, когда за счет нарушений энтерогепатической циркуляции практически вдвое снижаются пул и концентрация ЖК, а также в условиях отсутствия желчного пузыря происходит их преждевременная деконъюгация. В сочетании с описанными выше изменениями на дооперационном этапе данные условия способствуют развитию СИБР в тонкой кишке [63]. Имеются работы, демонстрирующие у пациентов после ХЭ высокую частоту СИБР – от 58 до 76%, – значительно большую в сравнении с больными ЖКБ без оперативного лечения [64], а также в сравнении с больными, имеющими функциональные заболевания ЖКТ. Н.И. Sung и соавт. выявили, что ХЭ сама по себе стала независимым фактором развития СИБР. У больных после ХЭ, имевших положительные лабораторные тесты наличия СИБР, такие симптомы, как дискомфорт в животе, вздутие живота, раннее насыщение, тошнота, тенезмы, встречались чаще, чем у больных после ХЭ с отрицательными результатами теста [63].

В работах последних лет проведена оценка кишечного микробиома методом ПЦР-секвенирования у пациентов с ПХЭС и у больных после ХЭ. У пациентов с ПХЭС в кале наблюдалось значительное снижение микробного разнообразия, соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* и богатства пробиотической микробиоты (*Bifidobacterium* и *Lactococcus*), преобладание протеобактерий, с которыми ассоциированы хроническая боль в животе и диарея у пациентов с ПХЭС [65, 66]. Выявлено увеличение микробиоты (*Prevotella* и *Sutterella*), в том числе канцерогенных бактерий, с которыми ассоциированы различные варианты неблагоприятия со стороны ЖКТ, в том числе *Fusobacterium nucleatum*, энтеротоксигенных *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* и *Escherichia coli*, которые способствуют развитию колоректального рака (КРР) [66]. По данным крупного метаанализа, риск развития КРР среди лиц, перенесших ХЭ, – 1,22. Риск развития рака ободочной кишки составил 1,30, рака восходящего отдела толстой кишки – 1,18 [67].

Синдром раздраженного кишечника после холецистэктомии

В последнее время появилось множество публикаций, авторы которых полагают, что после ХЭ такие симптомы, как диарея и запоры, в большинстве случаев являются проявлением функциональных нарушений ЖКТ, а именно СРК [46, 61, 68–70]. Эти данные подтверждают результаты исследований, где частота СРК у лиц с ХЭ достоверно выше в сравнении с контрольной группой. Подобных результатов для больных с ЖКБ не обнаружено [49, 60, 68–70]. По данным крупных эпидемиологических исследований, распространенность СРК среди больных, перенесших ХЭ, варьирует

от 4,6 до 34,6% [49, 60, 62, 68–70]. После ХЭ определялась следующая частота различных клинических вариантов СРК: с преобладанием запоров – от 8,1 до 14,0% больных, с диареей – от 1,5 до 14%. Перекрест более двух функциональных расстройств у больных после ХЭ обнаружен в 19,2%, сочетание запоров и диареи – в 15,2% [61, 68–70]. По результатам крупного когортного исследования G.F. Longstreth и J.F. Yao, пациенты с СРК в три раза чаще ($p < 0,0001$) подвергались ХЭ, чем пациенты без таковой. По мнению авторов, это случается из-за ошибочного трактования симптомов СРК как проявлений ЖКБ [38]. По оценкам экспертов, на основании данных популяционных исследований в США до 8% пациентов, страдающих СРК, в течение жизни подвергаются ненужной ХЭ [68, 69, 38]. В недавнем исследовании у пациентов с СРК выявлены более высокий уровень тревожности и/или наличие депрессии ($p < 0,01$), большая частота проведенных колоноскопий в анамнезе и большая частота ХЭ ($p = 0,02$) [61]. Пациенты, имеющие симптомы СРК исходно, после оперативного вмешательства демонстрировали меньшее улучшение КЖ после ЛХЭ по поводу ЖКБ [1, 32].

По результатам наших наблюдений за больными ЖКБ в течение 10 лет, выявлено нарастание частоты гастроинтестинальных симптомов наиболее значимо в группе после ХЭ. У больных после ХЭ в сравнении с неоперированными больными возросла частота изжоги соответственно на 47,8 и 22,8%, особенно в группе оперированных больных ($p = 0,005$), и составила 63,7 и 43,5%. За 10 лет произошло увеличение частоты симптома горечи во рту с 46,9 до 69% ($p < 0,001$), симптома диареи с 0,88 до 30,0% ($p = 0,046$), частота симптома запора возросла с 19,5 до 45,1% ($p < 0,001$). Симптом непереносимости жирной пищи статистически значимо увеличился у неоперированных больных ЖКБ с 35,9 до 51,1% ($p = 0,006$), преимущественно в группе с симптомным течением с 40,3 до 58,1% ($p = 0,012$). Выявлены независимые факторы риска наличия гастроинтестинальных симптомов: симптомное течение ЖКБ исходно (ОШ 2,8; $p = 0,041$), средний возраст проведения оперативного лечения ЖКБ (45–59 лет) (ОШ 2,6; $p = 0,038$) для симптома изжоги; наличие симптома тошноты через шесть месяцев после ХЭ (ОШ 6,3; $p = 0,046$) для симптома горечи во рту через 10 лет после ХЭ; появление избыточного веса за 10 лет наблюдения после ХЭ (ОШ 2,4; $p = 0,049$) для симптома диареи [71].

Заключение

Из-за растущей частоты ЖКБ в популяции и неизбежно сопровождающего ее роста частоты хирургического лечения становится актуальным изучение последствий ХЭ. Обзор имеющихся результатов исследований показал, что большинство больных оценивают результаты ХЭ как успешные, за исключением случаев рецидивов камнеобразования, хирургических/тактических ошибок, развития осложнений. Однако проспективные наблюдения за больными в отдаленные сроки после ХЭ демонстрируют немалую частоту случаев снижения КЖ вследствие появления или



прогрессирования болевых и гастроинтестинальных симптомов. Патогенез органических и функциональных изменений после ХЭ весьма сложен и включает в себя ряд нейрогуморальных, моторных, обменных нарушений, вызванных удалением желчного пузыря как органа, регулирующего деятельность всего ЖКТ. В связи с отсутствием единых взглядов на последст-

вия ХЭ со стороны разных органов ЖКТ, выявление факторов, играющих роль в развитии гастроинтестинальных симптомов, расширяют и углубляют наши знания о механизмах и причинах их возникновения и помогут сформировать профилактические подходы в работе терапевта, гастроэнтеролога и хирурга с данной когортой больных. ●

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баронская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (3): 64–80.
2. Cianci P, Restini E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: endoscopic and surgical approaches. *World J. Gastroenterol.* 2021; 27 (28): 4536–4554.
3. Lamberts M.P. Indications of cholecystectomy in gallstone disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018; 34 (2): 97–102.
4. Festi D, Reggiani M.L., Attili A.F., et al. Natural history of gallstone disease: expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25: 719–724.
5. Joshi H.N., Singh A.K., Shrestha D., et al. Clinical profile of patients presenting with gallstone disease in university hospital of Nepal. *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ).* 2020; 18 (71): 256–259.
6. Gallaher J.R., Charles A. Acute cholecystitis: a review. *JAMA.* 2022; 327 (10): 965–975.
7. Gach T., Bogacki P., Markowska B., et al. Quality of life in patients after laparoscopic cholecystectomy due to gallstone disease – evaluation of long-term postoperative results. *Pol. Przegl. Chir.* 2021; 93 (0): 19–24.
8. Thunnissen F.M., Drager L.D., Braak B., et al. Healthcare utilisation of patients with cholelithiasis in primary care: a multipractice comparative analysis. *BMJ Open.* 2021; 11 (11): e053188.
9. Zackria R., Lopez R.A. Postcholecystectomy syndrome. StatPearls Publishing LLC, 2021. <https://www.google.com/search?q=gthtdjlxbr&coq=gthtdjlxbr&aqs=chrome..69i57j0i1i10i67j0i10i131i433i512l5j0i10i433i512j0i10i131i433i512l2.2667j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8> (date of access: 12.10.2021).
10. Lamberts M.P., Den Oudsten B.L., Keus F., et al. Patient-reported outcomes of symptomatic cholelithiasis patients following cholecystectomy after at least 5 years of follow-up: a long-term prospective cohort study. *Surg. Endosc.* 2014; 28 (12): 3443–3450.
11. Saleem S., Weissman S., Gonzalez H., et al. Post-cholecystectomy syndrome: a retrospective study analysing the associated demographics, aetiology, and healthcare utilization. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 6: 58.
12. Wanjura V., Sandblom G., Österberg J., et al. Cholecystectomy after gastric bypass-incidence and complications. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2017; 13 (6): 979–987.
13. Минущкин О.Н. Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога. *Лечащий врач.* 2015; 2: 40–46.
14. Zackria R., Lopez R.A. Postcholecystectomy syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
15. Omar I., Hafez A. Readmissions after cholecystectomy in a tertiary UK centre: incidence, causes and burden. *J. Minim. Access. Surg.* 2022; 18 (2): 273–278.
16. Manuel-Vázquez A., Latorre-Fragua R., Ramiro-Pérez C., et al. Ninety-day readmissions after inpatient cholecystectomy: a 5-year analysis. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (16): 2972–2977.
17. Rudasill S.E., Dillon D., Karunungan K., et al. The obesity paradox: underweight patients are at the greatest risk of mortality after cholecystectomy. *Surgery.* 2021; 170 (3): 675–681.
18. Ukegini K., Schmied B.M. Diagnosis and treatment of acute cholecystitis. *Ther. Umsch.* 2020; 77 (4): 133–146.
19. Clout M., Blazeby J., Rogers C., et al. Randomised controlled trial to establish the clinical and cost-effectiveness of expectant management versus preoperative imaging with magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with symptomatic gallbladder disease undergoing laparoscopic cholecystectomy at low or moderate risk of common bile duct stones (the Sunflower Study): a study protocol. *BMJ Open.* 2021; 11 (6): e044281.
20. Буеверов А.О. Дисфункция сфинктера Одди в постхолецистэктомическом периоде. *Медицинский совет.* 2020; 15: 90–95.
21. Митгушева Э.И., Сайфутдинов Р.Г., Шаймарданов Р.Ш. и др. Гепатопанкреатобилиарная система после холецистэктомии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; 121 (9): 19–23.
22. Drossman D., William L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016; 150 (6): 1257–1261.
23. Boivineau G., Gonzalez J.M., Gasmi M., et al. Sphincter of Oddi dysfunction. *J. Visc. Surg.* 2022; 159 (1S): S16–S21.
24. Mahabaleshwar V., Kaman L., Iqbal J., Singh R. Monopolar electrocautery versus ultrasonic dissection of the gallbladder from the gallbladder bed in laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Can. J. Surg.* 2012; 55 (5): 307–311.
25. Schönfels W., Buch S., Wölk M., et al. Recurrence of gallstones after cholecystectomy is associated with ABCG5/8 genotype. *Gastroenterology.* 2013; 48 (3): 391–396.
26. Граушкина Е.В., Козлова И.В., Волков С.В. Особенности диагностики и тактики ведения больных с патологией эзофагогастроуденальной зоны на фоне отсутствия желчного пузыря. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012; 5: 56–61.

27. Madácsy L., Fejes R., Kurucsai G., et al. Characterization of functional biliary pain and dyspeptic symptoms in patients with sphincter of Oddi dysfunction: effect of papillotomy. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (42): 6850–6856.
28. Costa D., Schepers N.J., Bouwense S.A., et al. Colicky pain and related complications after cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis. *Trial HPB (Oxford)*. 2018; 20 (8): 745–751.
29. Tebala G.D., Nuzzo G. Iatrogenic biliary injury during cholecystectomy: critical review of a historical case and its political consequences. *Dig. Surg.* 2021; 38 (2): 91–103.
30. Mertens M.C., De Vries J., Scholtes V.P., et al. Prospective 6 weeks follow-up post-cholecystectomy: the predictive value of pre-operative symptoms. *J. Gastrointest. Surg.* 2009; 13 (2): 304–311.
31. Blichfeldt-Eckhardt M.R., Ording H., Andersen C., et al. Early visceral pain predicts chronic pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain.* 2014; 155 (11): 2400–2407.
32. Thistle J.L., Longstreth G.F. Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9 (10): 891–896.
33. Zhang J., Lu Q., Ren Y.F., et al. Factors relevant to persistent upper abdominal pain after cholecystectomy. *HPB (Oxford)*. 2017; 19 (7): 629–637.
34. Макарова Ю.Б., Литвинова Н.Б., Волошина Н.Б., Осипенко М.Ф. Динамика абдоминального болевого синдрома у больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2018; (4): 54–66.
35. Berhane T., Vetrhus M., Hausken T., et al. Pain attacks in non-complicated and complicated gallstone disease have a characteristic pattern and are accompanied by dyspepsia in most patients: the results of a prospective study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2006; 41 (1): 93–101.
36. Kunnuru S.K.R., Kanmaniyan B., Thiyagarajan M., et al. A study on efficacy of ugi scopy in cholelithiasis patients before laparoscopic cholecystectomy. *Minim. Invasive Surg.* 2021; 13: 8849032.
37. Di Ciaula A., Molina-Molina E., Bonfrate L., et al. Gastrointestinal defects in gallstone and cholecystectomized patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2019; 49 (3): e13066.
38. Longstreth G.F., Yao J.F., Longstreth G.F. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariate analysis. *Gastroenterology.* 2004; 126 (7): 1665–1673.
39. Gwee K.A., Chua A.S. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter? *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (17): 2708–2712.
40. Talseth A., Edna T.H., Hveem K., et al. Quality of life and psychological and gastrointestinal symptoms after cholecystectomy: a population-based cohort study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017; 4 (1): e000128.
41. Козлова И.В., Граушкина Е.В. Клинические особенности и диагностические критерии патологии эзофагогастродуоденальной зоны у больных желчнокаменной болезнью, перенесших операцию холецистэктомии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010; 20 (3): 37–45.
42. De Jong J.J., Latenstein C.S.S., Boerma D., et al. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome are highly prevalent in patients with gallstones and are negatively associated with outcomes after cholecystectomy: a prospective, multicenter, observational study (PERFECT – trial). *Ann. Surg.* 2022; 275 (6): e766–e772.
43. Othman A.A., Dwedat A.A., ElSadek H.M., et al. Post-cholecystectomy bile reflux gastritis: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Chronic Illn.* 2022; 17423953221097440.
44. Bor S., Vardar R., Vardar E., et al. Endoscopic findings of gastro-esophageal reflux disease in Turkey: multicenter prospective study (GORHEN). *Gastroenterology.* 2008; 134: A600.
45. McNamara D.A., O'Donohoe M.K., Horgan P.G., et al. Symptoms of oesophageal reflux are more common following laparoscopic cholecystectomy than in a control population. *Ir. J. Med. Sci.* 1998; 167 (1): 11–13.
46. Niranjana B., Chumber S., Kriplani A.K., Niranjana B. Symptomatic outcome after laparoscopic cholecystectomy. *Trop. Gastroenterol.* 2000; 21 (3): 144–148.
47. Vere C.C., Cazacu S., Comănescu V., et al. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2005; 46 (4): 269–274.
48. Atak I., Ozdil K., Yücel M. The effect of laparoscopic cholecystectomy on the development of alkaline reflux gastritis and intestinal metaplasia. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59 (113): 59–61.
49. Gilani S.N.S., Bass G.A., Kharytaniuk N., et al. Gastroesophageal mucosal injury after cholecystectomy: an indication for surveillance? *J. Am. Coll. Surg.* 2017; 224 (3): 319–326.
50. Fall K., Ye W., Nyrén O. Risk for gastric cancer after cholecystectomy. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (6): 1180–1184.
51. Ge Z., Zhao C., Wang Y., Qian J. Cholecystectomy and the risk of esophageal and gastric cancer. *Saudi Med. J.* 2012; 33 (10): 1073–1039.
52. Lagergren J., Mattsson F. Cholecystectomy as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2011; 98 (8): 1133–1137.
53. Stavraka A., Madan A.K., Frantzides C.T., et al. Gastric emptying time, not enterogastric reflux, is related to symptoms after upper gastrointestinal/biliary surgery. *Am. J. Surg.* 2002; 184 (6): 596–599.
54. Nusrat S., Mahmood S., Kastens D., Bielefeldt K. Cholecystectomy for biliary dyskinesia in gastroparesis: mimic or misfortune? *South Med. J.* 2014; 107 (12): 757–761.
55. Mercan E., Duman U., Tihan D., et al. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. *SpringerPlus.* 2016; 5 (1): 1970.
56. Nogueira L., Freedman N.D., Engels E.A., et al. Gallstones, cholecystectomy, and risk of digestive system cancers. *Am. J. Epidemiol.* 2014; 179 (6): 731–739.

57. Galbfach P.J., Kołacińska M.B., Flont P.A., et al. Gastric complaints or postcholecystectomy syndrome? Pol. Merkur. Lekarski. 2008; 25 (147): 221–225.
58. Крумс Л.М., Губина А.В., Парфенов А.И., Сильвестрова С.Ю. Роль желчных кислот в патогенезе хронической диареи. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 3: 23–39.
59. Pattni S.S., Brydon W.G., Dew T., Walters J.R. Fibroblast growth factor 19 and 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one in the diagnosis of patients with possible bile acid diarrhea. Clin. Transl. Gastroenterol. 2012; 26 (3): 18.
60. Krums L.M., Parfenov A.I., Gubina A.V., et al. Cholagenic diarrhea is a type of postcholecystectomy syndrome. Ter. Arkh. 2013; 85 (2): 32–35.
61. Aziz I., Mumtaz S., Bholah H., et al. High prevalence of idiopathic bile acid diarrhea among patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 13 (9): 1650–1655.
62. Gracie D.J., Kane J.S., Mumtaz S., et al. Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea. Neurogastroenterol. Motil. 2012; 24 (11): 983–e538.
63. Sung H.J., Paik C.N., Chung W.C., et al. Small intestinal bacterial overgrowth diagnosed by glucose hydrogen breath test in post-cholecystectomy patients. J. Neurogastroenterol. Motil. 2015; 21 (4): 545–551.
64. Мечетина Т.А., Быстровская Е.В., Ильченко А.А. Обоснование выделения клинических вариантов постхолецистэктомического синдрома, связанного с синдромом бактериального роста в тонкой кишке. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 37–43.
65. Li Y.D., Liu B.N., Zhao S.H., et al. Changes in gut microbiota composition and diversity associated with post-cholecystectomy diarrhea. World J. Gastroenterol. 2021; 27 (5): 391–403.
66. Abed J., Emgård J.E.M., Zamir G., et al. Fap2 mediates fusobacterium nucleatum colorectal adenocarcinoma enrichment by binding to tumor-expressed Gal-GalNAc. Cell Host. Microbe. 2016; 20 (2): 215–25.
67. Zhang Y., Liu H., Li L., et al. Correction: cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 10 cohort studies. PLoS One. 2018; 13 (1): e0191587.
68. Kennedy T.M., Jones R.H. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. Br. J. Surg. 2001; 88 (7): 1021.
69. Corazzari E., Attili A.F., Angeletti C., De Santis A. Gallstones, cholecystectomy and irritable bowel syndrome (IBS) MICOL population-based study. Dig. Liver Dis. 2008; 40 (12): 944–950.
70. Kirk G., Kennedy R., McKie L., et al. Preoperative symptoms of irritable bowel syndrome predict poor outcome after laparoscopic cholecystectomy. Surg. Endosc. 2011; 25 (10): 3379–3384.
71. Макарова Ю.В., Осипенко М.Ф., Литвинова Н.В., Волошина Н.Б. Гастроинтестинальные симптомы у больных желчнокаменной болезнью в динамике 10-летнего наблюдения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 155 (7): 30–36.

Conditions and Associated Diseases with Cholecystectomy Caused by Cholelithiasis. System Review

Y.V. Makarova, M.F. Osipenko, PhD, Prof., N.V. Litvinova, PhD, V.P. Drobysheva, PhD, Prof.

Novosibirsk State Medical University

Contact person: Yulia V. Makarova, yusil@yandex.ru

Gallstone disease (GSD) is one of the most common diseases of the biliary tract. Its prevalence is from 10 to 15%, among the elderly – 30%. The increasing frequency of cholelithiasis in the population, accompanied by its increase in the frequency of surgical treatment, is the most common in cholecystectomy (CE). In the short-term assessment of significant surgical treatment, symptoms from the biliary tract are noted, possible complications – cholangitis, jaundice, etc. Most patients evaluate the results of surgical treatment of cholelithiasis as successful, excluding cases of recurrence of stone formation, surgical/tactical errors, and the development of complications. However, prospective follow-up of patients in the long term after CE demonstrate a significant frequency of cases of a decrease in the quality of life due to the appearance or progression of pain and gastrointestinal symptoms. In 40% of patients, the operation does not stop the symptoms; in 30% of those operated on, new gastrointestinal symptoms develop. The literature describes many effects of CE on the body as a whole and in a more delayed period, including the development of a variety of symptoms from the gastrointestinal tract that affect the quality of life. Due to the lack of common views on the consequences of CE on the part of different organs of the gastrointestinal tract, the identification of factors that are important for the development of gastrointestinal symptoms will expand and deepen our knowledge of the mechanisms and causes of their occurrence and help form preventive approaches in the work of a general practitioner, gastroenterologist and surgeon with this cohort of patients.

The purpose – to systematize the literature data that combine the delayed consequences of cholecystectomy.

Key words: cholecystectomy, postcholecystectomy syndrome, symptoms after cholecystectomy, consequences of cholecystectomy