

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Макарова Юлия Викторовна

**БОЛЕВЫЕ И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
ПРИ ДЕСЯТИЛЕТНЕМ НАБЛЮДЕНИИ БОЛЬНЫХ
ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Марина Федоровна Осипенко

Новосибирск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 СОСТОЯНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЕЙ, ПРОВЕДЕННОЙ ПО ПОВОДУ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1 Распространенность и варианты течения желчекаменной болезни, подходы к терапии (консервативные и хирургические)	15
1.2 Современные представления о постхолецистэктомном синдроме.	17
1.3 Болевой абдоминальный синдром после холецистэктомии.	18
1.4 Хирургические послеоперационные «дефекты» холецистэктомии.	21
1.5 Абдоминальные болевые и гастроинтестинальные симптомы после холецистэктомии: вопросы частоты, происхождения и диагностики.	24
1.5.1 Синдром диспепсии и холецистэктомия.	24
1.5.2 Различные гастроинтестинальные симптомы после холецистэктомии. .	26
1.5.3 Гастроэзофагеальный рефлюкс после холецистэктомии	27
1.5.4 Патология гастродуоденальной зоны после холецистэктомии.	29
1.5.5 Гастропарез и холецистэктомия.	32
1.5.6 Нарушения пассажа по кишечнику после холецистэктомии.	33
1.5.7 Синдром раздраженного кишечника после холецистэктомии.	35
1.5.8 Холецистэктомия и неалкогольная жировая болезнь печени.	37
1.5.9 Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта и холецистэктомия.	38
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	44
2.1 Дизайн исследования.	44
2.2 Общая характеристика больных включенных в исследование.	47
2.3 Клинические методы исследования.	53
2.4 Исследование качества жизни.	55
2.5 Методы статистического анализа.	56
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	59

3.1 Динамика клинических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта в ходе 10-летнего наблюдения за больными желчнокаменной болезнью.	59
3.1.1 Динамика разных вариантов болевого абдоминального синдрома через 10 лет после холецистэктомии.	59
3.1.2 Динамика и структура абдоминального болевого синдрома после холецистэктомии и у неоперированных больных.	63
3.1.3 Динамика синдрома билиарной боли после оперативного лечения и неоперированных больных.	64
3.1.4 Динамика синдрома эпигастральной боли – варианта синдрома диспепсии – после оперативного лечения и у неоперированных больных. ...	68
3.1.5 Динамика «прочих абдоминальных болей» после оперативного лечения и неоперированных больных.	70
3.2 Динамика гастроинтестинальных симптомов в ходе десятилетнего наблюдения за больными желчнокаменной болезнью после холецистэктомии и у неоперированных больных.	72
3.2.1 Динамика частоты симптома изжоги у больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии и у неоперированных больных.	73
3.2.2 Динамика частоты симптома «горечи во рту» у больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии и у неоперированных больных.	77
3.2.3 Динамика частоты симптома «непереносимости жирной пищи» у больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии и у неоперированных больных.	82
3.2.4 Динамика частоты синдрома нарушения пассажа по кишечнику у больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии и у неоперированных больных.	84
3.2.5 Динамика частоты синдрома диареи у больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии и у неоперированных больных.	86
3.2.6 Динамика частоты синдрома запора у больных желчнокаменной	

болезнью после холецистэктомии и у неоперированных больных.	91
ГЛАВА 4 ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ. . .	96
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	114
ВЫВОДЫ.	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	123
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Заболеваемость желчнокаменной болезнью (ЖКБ) в последнее десятилетие растет в России и в большинстве западных стран, распространенность среди взрослого населения составляет от 10 до 15 %, у лиц пожилого возраста достигает 30 % [20, 26, 116]. Примерно в 80 % случаев ЖКБ обнаруживается случайно и может оставаться бессимптомной в течение многих лет, не требуя лечения. Частота симптоматического течения составляет около 20 % от общего числа больных, имеющих ЖКБ, проявлением которого является болевой абдоминальный синдром и другие клинические проявления, требующие медицинского вмешательства [3, 15, 20, 30, 37, 85].

Отражением роста заболеваемости ЖКБ является увеличение случаев оперативного лечения данной патологии. Основным методом лечения ЖКБ в мире является холецистэктомия (ХЭ) [3, 15, 19, 25, 30, 43, 116, 128, 129].

По данным эпидемиологических исследований в России до 2012 года проводилось около 300 тысяч холецистэктомий в год, в последние годы – более 500 тысяч в год. За последнее десятилетие ЖКБ в России вышла на второе место в ургентной хирургии по частоте оперативного лечения после аппендэктомии [29, 30].

Операцией выбора в настоящее время является лапароскопическая холецистэктомия [52, 86, 149, 179, 182]. Однако в ряде ситуаций проводятся и другие варианты оперативного вмешательства: холецистэктомия через полостной доступ или через мини-доступ [20, 37, 149, 179].

После перенесенной холецистэктомии в различные сроки около 90,5 % пациентов оценивают результаты операции как успешные. Избавление от болевого синдрома отмечают 60,3 % больных [86, 144, 155, 161]. У 46,7 % больных наступает стойкое купирование различных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [123]. По результатам многочисленных исследований не менее чем у четверти больных операция не купирует симптомы,

а в 28 % случаев после оперативного лечения возникают новые гастроинтестинальные симптомы [75, 99, 109, 121, 143, 161, 155, 156].

Симптомы после холецистэктомии весьма вариабельны, они могут носить как органический, так и функциональный характер, могут быть непосредственным осложнением оперативного вмешательства или проявлением заболеваний ЖКТ, ранее не диагностируемых, либо впервые возникающих после холецистэктомии. Патология может касаться как билиарного тракта, так и других органов пищеварительной системы. Различные варианты болевых и гастроинтестинальных симптомов после холецистэктомии принято называть постхолецистэктомическим синдромом (код по МКБ – К 91.5) [20, 21, 30, 41]. Частота его, по литературным данным, колеблется от 4,3 до 79,2 % [9, 10, 19, 158, 226].

Несмотря на крайнее разнообразие симптомов после холецистэктомии, а также на разнообразные причины их происхождения и патогенез, термин «постхолецистэктомический синдром» используется очень широко [3, 15, 19, 30, 37, 88, 143, 156].

Выявление факторов риска болевых и различных гастроинтестинальных симптомов может стать основой выработки мероприятий по ведению больных после холецистэктомии.

Степень разработанности темы диссертации

По данным многочисленных отечественных и зарубежных исследований выявлены болевые и разнообразные гастроинтестинальные симптомы, впервые диагностированные после оперативного лечения по поводу ЖКБ [15, 74, 107, 156, 165]. В основном данные работы освещают последствия холецистэктомии в ранние сроки и/или в первые несколько лет после операции, либо независимо от сроков оперативного лечения. Только немногочисленные исследования касаются анализа данной проблемы на более поздних сроках, преимущественно с формированием небольших и/или неоднородных выборок, часто с отсутствием группы сравнения. На сегодняшний день неизученными остаются факторы,

ассоциированные с возникновением болевых и гастроинтестинальных симптомов в отдаленный период после ХЭ [47, 52, 75, 161].

Цель исследования

Оценить болевые, гастроинтестинальные проявления и качество жизни при 10-летнем наблюдении больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и у неоперированных больных).

Задачи исследования:

1. Проанализировать структуру клинических симптомов больных желчнокаменной болезнью через 10 лет после холецистэктомии.
2. Проанализировать структуру клинических симптомов у неоперированных больных, не менее 10 лет страдающих желчнокаменной болезнью.
3. Выявить прогностические факторы наличия болевых и гастроинтестинальных симптомов в отдаленные сроки после холецистэктомии.
4. Оценить динамику качества жизни больных, перенесших 10 лет назад холецистэктомию.

Научная новизна

Проведенный сравнительный анализ клинических проявлений при 10-летнем наблюдении больных ЖКБ выявил различия в динамике абдоминальных болевых и гастроинтестинальных симптомов, ассоциированных с тактикой ведения (оперированные и неоперированные больные), вариантом течения ЖКБ (симптомное или бессимптомное течение), а у оперированных больных – с ранним появлением симптомов в течение первых 6 месяцев после оперативного лечения и некоторыми другими анамнестическими параметрами.

Так через 10 лет после холецистэктомии возросла частота абдоминальных болей как билиарного типа, так и эпигастральных болей (варианта синдрома диспепсии) при исходно бессимптомном течении заболевания соответственно на

54,2 % ($p < 0,001$) и на 33,4 % ($p = 0,039$), тогда как у неоперированных больных ЖКБ возросла частота только билиарных болей на 70 % ($p < 0,001$). Впервые выявлены прогностические факторы болей различного характера через 10 лет после холецистэктомии, к которым относятся женский пол, наличие данного болевого синдрома и гастроинтестинальных симптомов (тошнота, «непереносимость жирной пищи») уже через 6 месяцев после операции.

Впервые выявлено более значительное увеличение частоты таких гастроинтестинальных симптомов как изжога и «горечь во рту», нарушение пассажа по кишечнику через 10 лет после холецистэктомии, по сравнению с неоперированными больными ЖКБ, также наблюдаемыми в течение 10 лет. После холецистэктомии частота изжоги возросла на 47,8 % ($p = 0,001$), «горечи во рту» – на 22,1 % ($p = 0,001$), диареи – на 29 % ($p = 0,046$), запоров – на 25,6 % ($p < 0,001$); у неоперированных больных частота изжоги возросла на 22,8 % ($p = 0,001$), «непереносимости жирной пищи» – на 15,2 % ($p = 0,006$).

В результате многофакторного регрессионного анализа определены независимые факторы наличия гастроинтестинальных симптомов через 10 лет наблюдения. Симптомное течение ЖКБ, возраст проведения оперативного лечения от 45 до 59 лет – факторы риска наличия изжоги; тошнота через 6 месяцев после холецистэктомии – фактор риска симптома «горечи во рту»; увеличение массы тела после оперативного лечения увеличивает шансы наличия синдрома диареи; проведение холецистэктомии в возрасте старше 60 лет и отягощенная наследственность по ЖКБ – факторы риска появления синдрома запора.

По результатам проспективного наблюдения через 10 лет после холецистэктомии выявлено статистически значимое снижение уровня качества жизни по основным шкалам, отражающим сферы физического и психического здоровья независимо от исходного характера течения ЖКБ. Наиболее низкие показатели качества жизни среди больных с симптомным течением ЖКБ по шкале «физическое функционирование» ассоциированы с абдоминальным болевым синдромом ($r = 0,331$, $p = 0,002$). В группе с бессимптомным течением выявлены ассоциации между болями билиарного характера диагностированными

через 10 лет после ХЭ и показателями «общее здоровье» ($r = 0,603$, $p = 0,002$), между показателями «физическая боль» и абдоминальным болевым синдромом ($r = 0,663$, $p = 0,001$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Анализ частоты болевых и гастроинтестинальных симптомов при 10-летнем наблюдении больных ЖКБ выявил увеличение абдоминальных болей в целом, болей билиарного характера, эпигастральных болей (варианта синдрома диспепсии), наиболее значимо ассоциированных со снижением качества жизни больных после холецистэктомии. У неоперированных больных возросла частота только билиарных болей. Через 10 лет после холецистэктомии продемонстрировано более значительное увеличение частоты таких гастроинтестинальных симптомов как изжога и «горечь во рту», нарушения пассажа по кишечнику, по сравнению с неоперированными больными ЖКБ, также наблюдаемыми в течение 10 лет, что требует своевременной коррекции. Увеличение частоты «непереносимости жирной пищи» было зафиксировано только у больных с неоперированной ЖКБ в группе с исходно симптомным течением. Результаты проведенного исследования доказывают необходимость строгого отбора пациентов для оперативного лечения в соответствии с вариантом течения ЖКБ, информирования пациентов о возможных последствиях холецистэктомии, проведения ранних профилактических мероприятий, а также медикаментозной коррекции, при возникновении данных болевых и гастроинтестинальных симптомов в ранние периоды после холецистэктомии.

Методология и методы диссертационного исследования

Данная диссертационная работа выполнена в качестве фрагмента (3-го раздела) многолетнего открытого проспективного обсервационного исследования больных ЖКБ после холецистэктомии.

На 1 этапе проводился анализ частоты и выявление факторов риска гастроинтестинальных и абдоминальных болевых симптомов/синдромов, впервые

возникших или сохраняющихся через 10 лет после оперативного лечения, а также качества жизни в сравнении с исходными данными.

На 2 этапе проводился ретроспективный анализ данных частоты гастроинтестинальных и болевых абдоминальных симптомов/синдромов у больных ЖКБ без оперативного лечения, с давностью установленного диагноза ЖКБ не менее 10 лет. Использовалась база данных историй болезней гастроэнтерологического стационара, в котором больные находились хотя бы двукратно на лечении в отделении – первый раз в 2003–2005 годах и повторно в 2013–2015 годах.

Все больные подразделялись на две группы в зависимости от течения ЖКБ: симптомное и бессимптомное. За симптомное течение принимали случаи наличия у пациентов билиарных болей, приступов желчной колики, осложненное течение болезни (механическая желтуха, холангит, острый холецистит и др.). Под бессимптомным течением ЖКБ понималось наличие камней при отсутствии симптомов, которые можно было бы связать с ЖКБ, то есть объяснить наличием конкрементов в желчном пузыре. Для диагностики основных гастроэнтерологических симптомов/синдромов использованы Международные рекомендации по функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта (Римские критерии III, 2006) [96]; рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни (2015) [21].

Объект исследования

Группа пациентов ($n = 113$) с ЖКБ через 10 лет после холецистэктомии и группа больных ($n = 92$), имеющих в анамнезе ЖКБ не менее 10 лет без оперативного лечения, анализируемые ретроспективно.

Предмет исследования

Данные клинических симптомов, анамнестические данные, показатели качества жизни, полученные через 10 лет после холецистэктомии у больных ЖКБ,

в сравнении с результатами опроса, исходно полученными перед оперативным лечением и в более ранние сроки после оперативного вмешательства (через 6 месяцев и 3 года), а также данные из медицинской документации неоперированных больных ЖКБ, наблюдавшихся в лечебном учреждении на протяжении 10 лет.

Исследование проводилось сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России с 2003 года. Исходно, методом сплошной выборки (ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 12») и случайной выборки (ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 25») по вторникам и пятницам, была сформирована группа больных ЖКБ до проведения ХЭ. Далее опрос и оценку состояния больных повторяли в промежуточные временные точки: через 6 месяцев (диссертация доцента кафедры пропедевтики внутренних болезней Литвиновой Н. В.), через 3 года (диссертация ассистента кафедры пропедевтики внутренних болезней Фролова Я. А.), через 10 лет – часть работы, выполненная автором диссертации. Полученные данные сравнивались с данными группы неоперированных больных ЖКБ, полученными при анализе историй болезни больных ретроспективно на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7» (в настоящее время ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1»).

Положения, выносимые на защиту

1. Через 10 лет при бессимптомном течении желчнокаменной болезни после холецистэктомии появилась билиарная боль у 54 % больных, возросла частота синдрома эпигастральной боли на 33,4 %, а у больных желчнокаменной болезнью без оперативного лечения возросла только частота билиарной боли на 70 %; болевой синдром был ассоциирован со снижением качества жизни больных после холецистэктомии.

2. Основными независимыми факторами риска наличия болей различного характера после холецистэктомии являются: женский пол, болевой

синдром и гастроинтестинальные симптомы (тошнота, «непереносимость жирной пищи») уже через 6 месяцев после операции.

3. У всех больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения возросла частота изжоги, особенно после холецистэктомии, в этой же группе возросла частота «горечи во рту», нарушений пассажа по кишечнику, а у неоперированных больных – частота «непереносимости жирной пищи».

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов исследования, обоснованность выводов и положений, выносимых на защиту, основана на достаточном объеме выборки наблюдаемых больных, продуманном дизайне, логично поставленных цели и задачах исследования, а также на всестороннем анализе данных литературы. Обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы SPSS-17.0.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 56 от 10.05.2013).

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 26-м Российском национальном конгрессе «Человек и Лекарство» (Москва, 2019); на 44-й научной сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии «Персонализированная медицина в эпоху стандартов» (Москва, 2018); на 26-й и 27-й Российских научно-практических конференциях «Достижения современной гастроэнтерологии» (Томск, 2018, 2019); на научно-практических конференциях «Вместе преодолеваем сложности в диагностике и лечении заболеваний печени и билиарного тракта» (Новосибирск, 2013, 2017).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный

медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2022).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках темы «Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и эпигенетические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний в терапевтической клинике», номер государственной регистрации 121061700029-5.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты настоящей работы внедрены в клиническую практику ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 12», ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1». Рекомендации и материалы исследования используются в проведении семинаров для врачей города Новосибирска, в лекционных материалах для врачей терапевтов и гастроэнтерологов, а также в лекциях для студентов 3-го курса лечебного факультета по пропедевтике внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 – в журналах, входящих в международную реферативную базу данных Scopus.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2-х глав

собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 228 источниками, из которых 185 в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 26 таблиц и 35 рисунков.

Личный вклад автора

Весь материал диссертации (фрагмент проспективного наблюдения за больными ЖКБ через 10 лет после холецистэктомии), а также весь материал ретроспективного когортного исследования собран, обработан и проанализирован лично автором.

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, д-ру мед. наук, профессору Осипенко Марине Федоровне; доценту кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России канд. мед. наук, доценту Литвиновой Н. В.; профессору кафедры медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России д-ру мед. наук, профессору Максимову В. Н.; сотрудникам ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 12».

ГЛАВА 1 СОСТОЯНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЕЙ, ПРОВЕДЕННОЙ ПО ПОВОДУ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Распространенность и варианты течения желчнокаменной болезни, подходы к терапии (консервативные и хирургические).

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – многофакторное и многостадийное заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием камней в желчном пузыре и/или желчных протоках [10, 17, 32, 49, 137]. Заболеваемость ЖКБ в последнее десятилетие значительно увеличилась и продолжает расти. За последние четверть века она возросла в нашей стране в 2,8 раза, а в мире в 2,5 раза (от 3 до 32 %) [23, 49, 129, 203]. Примерно у 80 % людей ЖКБ обнаруживается случайно и может оставаться бессимптомной в течение многих лет, не требуя лечения [77, 127, 152].

По данным многочисленных эпидемиологических исследований течение ЖКБ является доброкачественным, с низкой смертностью (менее 1 %) и относительно низкой частотой прогрессирования клиники заболевания от бессимптомного к симптомному и осложненному [85, 143, 152]. 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 8,7 лет) [152]. Частота симптоматического течения составляет около 20 % от общего числа больных, имеющих ЖКБ, проявлением которого является болевой абдоминальный синдром и другие клинические проявления, требующие медицинского вмешательства [44, 67, 103, 127, 131, 137, 143, 218, 226].

На сегодняшний день самым частым методом лечения ЖКБ остается хирургический. В последние годы в России проводилось более 500 тысяч холецистэктомий (ХЭ) ежегодно. В последние годы она выходит на первое место по частоте операция в ургентной хирургии, оставляя позади аппендэктомию [25,

29, 30, 85, 86]. 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 ХЭ по сравнению с открытой группой методов лечения ЖКБ [27, 44, 52, 54, 86, 111, 129, 132, 136, 179, 182, 183, 217, 218].

Новые приемы и методики в проведении ЛХЭ апробируются в мире с целью уменьшения негативных последствий оперативного лечения ЖКБ. Хорошие результаты показала методика ЛХЭ с одиночным проколом брюшной стенки, которая зарекомендовала себя как экономически более выгодная, набирающая популярность во всем мире в последнее десятилетие, демонстрирующая значительное улучшение показателей КЖ, большую мобильность пациентов, лучший косметический результат и возможность устранения послеоперационных осложнений в сравнении с традиционной методикой хирургического вмешательства [49, 84, 85, 199].

Однако ретроспективный анализ, проведенный M. Casaccia, F. S. Paradia и соавт. в Италии по оценке результатов двух вариантов ЛХЭ, показал более частое образование грыж области послеоперационного рубца у пациентов, прооперированных методикой одиночного доступа в сравнении с классической ЛХЭ [49]. Mahabaleshwar V. с соавторами предложили методику ультразвукового рассечения тканей в качестве более безопасной и эффективной альтернативы монополярной электрокоагуляции [150]. В последние годы растет интерес к роботизированной холецистэктомии; встречаются работы, в которых сообщают о превосходстве роботизированной холецистэктомии над ЛХЭ в связи с более низким процентом перехода к открытой холецистэктомии, особенно у пациентов с интраоперационным диагнозом острого или гангренозного холецистита [85, 177, 191]. Методики чрескожного дренирования желчного пузыря, экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии, чрескожных радиологических вмешательств, электрогидравлической литотрипсии и лазерной литотрипсии рассматриваются как альтернативные метод лечения калькулезного холецистита

[49, 159, 162, 217]. У пациентов пожилых, ослабленных, с повышенным риском послеоперационных осложнений ряд исследователей предлагают рассмотреть вариант консервативного лечения калькулезного холецистита без значимого влияния на КЖ больных в перспективе [4, 156, 180]. Медикаментозные нехирургические подходы к лечению ЖКБ в большинстве случаев не показали высокой эффективности на калькулезной стадии болезни, их применение в настоящее время весьма ограничено и рассматривается как вариант терапии при холецистите легкой степени тяжести [90, 137].

1.2 Современные представления о постхолецистэктомном синдроме

При опросах больных после перенесенной ХЭ в различные сроки до 90,5 % пациентов оценивают результаты как успешные. До 60,3 % больных отмечают избавление от болевого синдрома [46, 54, 67, 144, 155, 165, 194, 216]. Анкетирование пациентов в сроки от 6 месяцев до 5 лет после операции выявило значимое повышение качества жизни по шкалам, определяющим физическое и психическое здоровье. Одновременно с этим выявлено увеличение распространенности желудочно-кишечных симптомов [13, 15, 33, 107, 131, 165, 181, 202, 226, 227]. Результаты наблюдения за больными показывают, что только у 46,7 % оперированных больных по поводу ЖКБ наступает улучшение симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [40, 46, 67, 123, 143]. У 25 % больных операция не приносит облегчения симптомов, а у 28 % фиксируется возврат различных гастроинтестинальных симптомов [75, 143].

Из различных источников литературы известно, что у 4,3–79,2 % больных, прооперированных по поводу ЖКБ, в различные сроки диагностируется многообразная симптоматика (разные варианты болевых и гастроинтестинальных симптомов). Симптомы, беспокоящие больных после ХЭ, с 80-х годов принято относить к постхолецистэктомическому синдрому (ПХЭС) (код по МКБ – К 91.5) [13, 17, 19, 30, 40, 60, 131, 158, 202, 227].

1.3 Болевой абдоминальный синдром после холецистэктомии

Согласно современным представлениям [19, 30, 156] частота абдоминального синдрома после ХЭ составляет 4,3–79,2 %. Абдоминальная боль после перенесенной ХЭ, может быть органического или функционального происхождения, являться проявлением нераспознанной до операции патологии или впервые возникшей, то есть спровоцированной оперативным вмешательством, иметь отношение к билиарному тракту или возникать вследствие патологии других органов и систем [7, 10, 12, 15, 18, 49, 101, 123, 202].

К функциональным заболеваниям билиарного тракта после ХЭ (составляет 30,0–65,7 %), согласно Международным рекомендациям по функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта (Римские критерии IV, 2016 г) [13, 95, 202], можно отнести:

- Е1в. Функциональные расстройства сфинктера Одди билиарного типа (составляет от 2,2 до 40 %);
- Е2. Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа (до 18,8 %) [14].

Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа возникает в основном после ХЭ при исключении наличия желчных камней или другой структурной патологии, характеризуется подъемом аминотрансфераз или дилатацией билиарных протоков. Клинически проявляется наличием билиарной боли – боль в эпигастрии или верхнем квадранте живота, длящаяся не менее 30 минут, периодически повторяющаяся, устойчивая и мешающая полноценной жизнедеятельности, требующая неотложной помощи, которые могут сочетаться с тошнотой или рвотой, иррадиировать в спину под лопатку, начинаться после еды, будить больного ото сна. Билиарная боль незначительно связана с моторикой кишечника (менее 20 %), а также с изменением положения тела и кислотосупрессией (менее 20 %). Согласно поддерживающим критериям, отмечаются нормальный уровень амилазы/липазы, изменения по результатам манометрии и гепатобилиарной сцинтиграфии.

Функциональные расстройства панкреатического отдела сфинктера Одди, диагностируются на основании следующих критериев:

- подтвержденный острый рецидивирующий (эпизоды) панкреатит (боли с повышенным уровнем амилазы или липазы более чем в 3 раза и объективные доказательства панкреатита);
- исключение другой этиологии процесса (алкоголь, опиаты и др.);
- отсутствие патологии по данным эндосонографии;
- повышение давления сфинктера при манометрии [7, 95, 202].

Известно, что после удаления желчного пузыря изменяется динамика сфинктера Одди вследствие разрыва холецисто-сфинктерного рефлекса, что меняет ответ сфинктера Одди на холецистокинин. При гипертонусе сфинктера повышается риск билиарной гипертензии. При гипотонусе – создаются условия для непрерывного поступления желчи в просвет двенадцатиперстной кишки, что в свою очередь провоцирует рефлюкс ее содержимого в общий желчный и панкреатический протоки, что в дальнейшем может привести к развитию воспалительных изменений в поджелудочной железе и желчевыводящих путях [19, 23, 88, 95, 127, 202]. Это подтверждает тот факт, что у пациентов с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом дисфункция сфинктера Одди диагностируется с частотой от 39 до 90 % [150, 186, 202]. Частота развития билиогенного панкреатита в разные сроки после перенесенной ХЭ, по результатам работ отечественных и зарубежных авторов достигает от 2,9 до 18,8 % [13, 14, 27, 88, 209].

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. Этот факт подтверждается тем, что проведение сфинктеротомии привело к значительному уменьшению и в 15 % случаев к полному исчезновению болевого синдрома [71]. Однако последние данные показывают более сложные механизмы развития боли после ХЭ. 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. Также выявлено, что до 50 % ноцицептивных нейронов поджелудочной железы иннервируют двенадцатиперстную кишку, т. о. при сохранении их активации после операции любые физиологические процессы, связанные с двенадцатиперстной кишкой, могут провоцировать боль [88, 95, 209].

Thistle J. L., Longstreth G. F. и соавторы выявили факторы, ассоциированные с сохранением абдоминального болевого синдрома после ХЭ: нарушение стула, тошнота чаще 1 раза в неделю, вздутие живота, наличие гастроэзофагеального рефлюкса, симптомы синдрома раздраженного кишечника на дооперационном этапе. Mertens M. C. с соавторами в своей работе показали, что метеоризм в дооперационном периоде у женщин является предиктором появления билиарных симптомов после ХЭ (ОШ 3,33), синдрома диспепсии (ОШ 3,27), сохранения желчных симптомов (ОШ 4,21). Синдром диспепсии (ОШ 6,60) и неприятный привкус во рту (ОШ 3,55), наличие висцеральной боли в течение первой послеоперационной недели стали независимым фактором наличия билиарных болей после операции [97, 177]. Выявлено, что купирование болевого абдоминального синдрома после ХЭ ассоциировано с относительно легким течением ЖКБ на дооперационном этапе, дебютом боли менее чем за 1 год до операции, частотой возникновения боли реже 1 раз в месяц, длительностью болевого синдрома менее 30 минут, интенсивностью болей выше 5 по 10-балльной шкале [216]. Zhang J., Lu и соавторы проанализировали исход ХЭ у 1 714 пациентов с симптомным течением ЖКБ через 3 года после операции. Женский пол, абдоминальная боль, возникшая более, чем за 24 часа до госпитализации, и каждый эпизод болей продолжительностью больше 30 минут были независимо связаны с персистирующим течением ПХЭС в виде абдоминальной боли (все $p < 0,05$). Меньшая продолжительность предоперационного болевого абдоминального синдрома (возникающая в течение

24 часов до поступления), меньшая частота абдоминальных болей после операции (менее 1 эпизода в сутки) и прием желчегонных препаратов независимо ассоциировались с купированием болевого абдоминального синдрома (все $p < 0,05$) [103].

1.4 Хирургические послеоперационные «дефекты» холецистэктомии

Несмотря на часто встречающуюся функциональную патологию после ХЭ, 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 [27, 34, 36, 85, 147, 188, 213].

По данным различных источников отечественной и зарубежной литературы, частота осложнений при ЛХЭ в последние годы варьирует от 0,1 до 3,1 % [27, 213]. Клинические проявления данных осложнений диагностируются, как правило, в ранний послеоперационный период: до 50 % случаев – в течение первой недели, остальные – в последующие 2 месяца (не позднее 90 дней) [12, 154, 157, 184, 226].

Высокие риски ятрогенных повреждений при проведении ХЭ связывают с техническими трудностями в связи с ограниченным доступом к рабочей зоне вследствие наличия спаек, воспалительного инфильтрата в области желчного пузыря и гепатодуоденальной связки. К факторам риска интраоперационных осложнений относят ожирение, наличие избыточного отложения жировой ткани в области lig. Hepatoduodenale, плохую визуализацию в области треугольника Кало, возможные аномалии билиарной системы и двенадцатиперстной кишки, анатомические изменения внепеченочных желчных протоков, пожилой возраст. Важную роль играет уровень квалификации хирурга, осуществляющего ХЭ [24, 27, 34, 45, 50, 129, 213, 218].

На долю диагностических и/или технических тактических ошибок на до/и операционном этапах приходится от 7,0 до 38,9 % от числа всех

послеоперационных осложнений [154, 157, 188]. Среди них обсуждаются нижеприведенные:

- оставление культи пузырного протока длиной более 1 см (от 0,1 до 1,9 % больных), что приводит к возникновению билиарной гипертензии и упорным болям, купирующимся при устранении данной ошибки [144, 212, 225];
- формирование стриктур желчевыводящих путей в 5–20% случаев, из них на папиллярный стеноз приходится 8,6–14,0 % случаев [84]. Частота поздних стриктур внепеченочных протоков существенно возросла, возможно – в результате широкого распространения лапароскопической термической травмы легкой степени, следствием которой является развитие фиброза и формирование стриктур желчевыводящих путей (ЖВП) [36, 65, 84];
- оставление конкрементов в желчевыводящих путях составляет по разным данным от 10,0 до 38,9 % случаев [84, 201, 212, 220]. Предполагаемое оставление конкрементов в длинной культе пузырного протока составляет менее 2,5 % [168, 188, 206, 212];
- синдром Мириззи (до 2,8 %): вклинивание конкремента в просвет холедоха, приводящий к формированию стриктур, пролежней, свищей желчевыводящих путей;
- гнойные осложнения (подпеченочный и межкишечный абсцессы, гнойный и желчный перитонит) составляют от 0,2 до 2,5 % [154, 157];
- излитие желчи и конкрементов в брюшную полость при перфорации желчного пузыря выявляется с частотой до 3,8 % [157, 224];
- повреждение желчевыводящих путей от 0,22 до 10,50 %, ранение крупных сосудов брюшной полости и ворот печени до 7 %, чаще всего повреждается правая печеночная артерия [65, 84, 133, 224];
- повреждение полых органов от 0,07 до 0,70 % [198, 219];
- холецисто-толстокишечные свищи составляют от 8 % до 26 %, чаще их диагностируют на фоне продолжительного анамнеза ЖКБ, и вероятно вследствие интраоперационного ранения желчевыводящих путей [119];
- резидуальный холедохолитиаз возникает у 1,9–20,0 % больных, в том

числе холестериновыми камнями [114]. Ряд исследователей доказали, что гомо- и гетерозиготы ABCG8 и ABCG5 D19H генотипа имеют повышенный риск развития ЖКБ и являются предиктором рецидива камнеобразования [113, 160, 186];

- конверсия к лапаротомии после начала операции лапароскопическим доступом составляет 3–7 %, частыми причинами называют крупные одиночные конкременты в желчном пузыре, спаечный процесс в области ворот печени, а также каменистой плотности инфильтраты и рубцово-склеротические изменения в области шейки желчного пузыря [24, 27];

- ряд авторов, проследив последствия реконструктивных операций по устранению хирургических ошибок после проведения ХЭ, обнаружили высокую частоту стенозирования ЖВП, холелитиаза, что повышает вероятность рецидивирующих холангитов, развития вторичного склерозирующего холангита и, в некоторых случаях, на более поздних сроках вторичного билиарного цирроза печени [64, 65, 146];

- для верификации причин ПХЭС первичным методом диагностики является трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) в сочетании с оценкой печеночных показателей крови (билирубин, щелочная фосфатаза, трансаминазы). При наличии изменений в общем желчном протоке показана эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), обладающая наибольшей диагностической чувствительностью и специфичностью (соответственно 100 % и 95,2 %) [120, 129]. По результатам метаанализа не было выявлено значимой разницы с точки зрения чувствительности, специфичности и точности для диагностики холедохолитиаза между эндоскопической ультрасонографией (ЭУС) и ЭРХПГ. Учитывая высокие риски осложнений после проведения ЭРХПГ (6–15 %), включение ЭУС, компьютерной томографии в перечень диагностических мероприятий снижает риск неблагоприятных последствий от проведения инвазивного вмешательства, помогает установить истинные причины симптомов после ХЭ [74, 151, 167, 184, 196]. Ding G. Q., Cai W. не обнаружили значимых различий в интраоперационном выявлении конкрементов, последствий поражения желчных протоков при проведении ЛХЭ в

сочетании с ретроградной холангиографией в сравнении с классической ЛХЭ. Учитывая увеличение времени операции и большую инвазивность вмешательства, исследователи не рекомендуют использовать подобные сочетания в рутинной практике [74, 92, 129].

1.5 Абдоминальные болевые и гастроинтестинальные симптомы после холецистэктомии: вопросы частоты, происхождения и диагностики

1.5.1 Синдром диспепсии и холецистэктомия

Одним из проявлений ПХЭС является синдром диспепсии. К симптомам диспепсии относят симптомы боли в эпигастрии; чувство жжения (жара) в эпигастрии; чувство переполнения в эпигастрии после еды; чувство раннего насыщения [95, 96].

Согласно Международным рекомендациям по функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта (Римские критерии IV, 2016) критериями функциональной диспепсии (ФД) является наличие хотя бы одного из вышеперечисленных симптомов, беспокоящих больных в последние 3 месяца, при общей их продолжительности не менее 6 месяцев и при исключении вторичного их генеза или диспепсии, ассоциированной с хеликобактерной (Hр) инфекцией [95]. В зависимости от преобладающей симптоматики выделяют 2 варианта ФД: синдром эпигастральной боли (СЭБ) и постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС) [95]. Частота ФД в общей популяции составляет 20–30 % [13, 18, 130].

По данным клинических наблюдений пациентов с ЖКБ до и после ХЭ, синдром диспепсии диагностируется достоверно чаще после операции. Анализ данных 207 больных после ХЭ выявил, что частота симптомов, характерных для синдрома диспепсии, через 7 дней после операции составила 55,56 %, а через 6 месяцев наблюдения снизилась до 13 %. [169, 227]. В дальнейшем с увеличением сроков давности операции прослеживается тенденция к учащению появления симптомов диспепсии [47, 126]. В проспективном исследовании

Т. Berhane с соавторами выяснили, что вторым по интенсивности болевым синдромом у больных, прооперированных по поводу симптомной ЖКБ, был синдром эпигастральной боли, которую отмечали 41 % больных. У 66 % больных наблюдались непереносимость жирной пищи и ряд других функциональных расстройств ЖКТ [158]. Спектр клинических проявлений диспепсического синдрома существенно не различается у Нр-положительных и Нр-отрицательных больных ЖКБ до и после ХЭ. После проведения эрадикационной терапии отмечено купирование диспепсических нарушений у 56,3 % больных [28].

Madácsy L. с соавторами в динамике проследили выраженность боли у пациентов с ПХЭС – дисфункцией сфинктера Одди – до и после проведения эндоскопической сфинктеротомии. Полное купирование болей было показано только у 43 % пациентов, у остальных наблюдалось сохранение болевого синдрома, характерного для синдрома функциональной диспепсии [71].

Получить точные цифры распространенности синдрома ФД среди больных, перенесших холецистэктомию, сложно. С одной стороны причина этого в меняющихся критериях диагноза ФД, с другой – в разных взглядах на причину возникновения симптомов. Так, Gwee K. A. и Chua A. S. в метаанализе показали высокую частоту перекреста ФД и СРК, которая колеблется от 29 до 87 %. У некоторых пациентов с СРК, перенесших холецистэктомию, кишечные симптомы могли неправильно трактоваться и расценивались как диспептические симптомы [145]. Так было продемонстрировано, что болевые ощущения в эпигастральной области, трактуемые как ФД, были вызваны растяжением стенок поперечноободочной кишки при проведении колоноскопии [130], а употребление продуктов, обычно провоцирующих симптомы ФД, вызывает боль и у пациентов с СРК. Таким образом, с высокой частотой 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). Общность патофизиологических процессов различных функциональных расстройств ЖКТ (висцеральная гиперчувствительность, замедление пассажа по

ЖКТ, связь с перенесенной инфекцией) подтверждает высокий риск диагностических ошибок [95, 96, 126].

Функциональная диспепсия довольно часто сочетается с другими функциональными нарушениями, такими как неспецифическая избыточная отрыжка (до 80 % случаев), хроническая идиопатическая тошнота, функциональная рвота. Частота их вариабельна в разные сроки после ХЭ, а также 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 3 лет [23, 181]. Многоцентровое проспективное обсервационное исследование (PERFECT) показало, что у трети пациентов, которым показана холецистэктомия, болевой синдром соответствует критериям ФД и СРК. После ХЭ небилиарная боль в животе сохранялась более чем у 40 % больных, в основном у пациентов с диагнозом ФД/СРК до холецистэктомии [110].

Учитывая, высокую частоту – до 80 % – сочетания ЖКБ с другими заболеваниями органов пищеварения, симптомы диспепсии могут принадлежать и части органических изменений верхних отделов ЖКТ, особенно у недостаточно обследованных больных [13]. Ряд авторов пришли к выводу о высокой значимости психологических факторов, которые оказывают влияние на сохранение симптомов диспепсии после ХЭ [93, 106, 163].

1.5.2 Различные гастроинтестинальные симптомы после холецистэктомии

В 60–80 % случаев возникновение других симптомов после ХЭ связано с другими заболеваниями органов пищеварения, в том числе гастродуоденобилиарной зоны, развившимися до оперативного лечения ЖКБ или после ХЭ [13, 19]. По данным авторов отечественной и зарубежной литературы, одной из наиболее частых причин развития гастроинтестинальных симптомов

являются невыявленные ранее экстрабилиарные расстройства, такие как рефлюкс-эзофагит, рефлюкс-гастрит, язвенная болезнь, СРК, острый и хронический панкреатит [13, 164].

В ходе наблюдения за больными ЖКБ выявлены сниженные показатели качества жизни до и после холецистэктомии, у лиц, жалующихся на тошноту и рвоту после приема пищи еще на дооперационном этапе. Несмотря на уменьшение у ряда пациентов частоты и выраженности симптомов после операции, уровень качества жизни приблизился к контрольным лишь после медикаментозной коррекции данных состояний [183]. В более раннем наблюдении за пациентами в среднем через 18 месяцев после ХЭ при уменьшении частоты таких симптомов как тошнота (98 %), рвота (96 %), среди вновь приобретенных симптомов выявлены: диарея 20 %, изжога 6 %, отрыжка в 3,5 %, кислая отрыжка в 1 % [155]. Проанализировав компоненты диеты больных с проявлениями ПХЭС через 3 месяца после оперативного лечения, Shin Y, Choi D и соавторы выявили положительную связь наличия симптомов с потреблением холестеринсодержащих продуктов, животных белков и яиц, и отрицательную связь с потреблением овощей, которая позволяет предположить, что диета играет определенную роль в развитии постхолецистэктомического синдрома [55].

1.5.3 Гастроэзофагеальный рефлюкс после холецистэктомии

Накоплены данные о связи изжоги с развитием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) после оперативного лечения ЖКБ. Высказано предположение о нейрогуморальных изменениях вследствие удаления желчного пузыря, которые приводят к нарушению моторики верхних отделов ЖКТ. При отсутствии желчного резервуара желчь активирует дуоденогастральный рефлюкс и может привести к гастроэзофагеальному рефлюксу [43, 125, 155, 164, 227]. В ряде исследований после ХЭ через 3–4 месяца причиной появления симптомов ГЭРБ называют дисфункцию нижнепищеводного сфинктера [99, 125]. В многоцентровом исследовании «GORHEN», проведенном в Турции, при

эндоскопии верхних отделов ЖКТ у больных после ХЭ в 65 % ГЭР была обнаружена неэрозивная рефлюксная болезнь [99]. McNamara D. A. и соавторы проанализировали частоту пищеводной симптоматики у лиц, перенесших ХЭ. Несмотря на то, что большая часть (57,1 %) опрошенных были довольны результатами операции (не удовлетворены только 4,3 % больных), изжога возникла у 19,3 % больных, дисфагия у 11,3 % пациентов [207]. 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 %) [155].

Имеются работы, авторы которых оспаривают связь ХЭ по поводу ЖКБ с учащением гастроэзофагеального или дуоденогастрального рефлюкса [181, 210,]. В небольшом исследовании с участием 63 больных ЖКБ после ХЭ проводилась оценка корреляции частоты гастроэзофагеального рефлюкса с ЛХЭ. На основании суточной рН-метрии в до и послеоперационном периоде показана низкая частота ($n = 4$) симптомов ГЭРБ. При этом не обнаружено изменений в состоянии нижнего пищеводного сфинктера и физических свойствах рефлюктата [102].

В большинстве исследований заключение о патологии нижнепищеводного сфинктера и развитии ГЭРБ часто делается на основании анкетирования, эндоскопических методов, суточной рН-метрии. Однако данные методы обладают низкой чувствительностью в диагностике ГЭР, особенно при смешанном составе рефлюктата. Считается, что рефлюктат имеет преимущественно кислый характер лишь у 50 % больных ГЭРБ, тогда как в 39,7 % случаев имеет место кислый рефлюкс с желчным компонентом и у 10,3–41,0 % больных имеется желчный рефлюкс [48, 125].

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 [100, 187]. Результаты других исследователей демонстрируют более высокую частоту щелочного

дуоденогастроэзофагеального рефлюкса после ХЭ по сравнению с неоперированными больными [100, 125, 211]. Характер рефлюкса важен для формирования групп риска, поскольку ряд авторов считает их ведущими в развитии стриктур пищевода и пищевода Баррета, известного как предраковое состояние слизистой оболочки пищевода [48, 125].

1.5.4 Патология гастродуоденальной зоны после холецистэктомии

Длительно существует спор о доминировании этиопатогенетической роли либо *Helicobacter Pylori* (Нр) инфекции, либо щелочного дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) в воспалительных изменениях слизистой оболочки желудка у больных ЖКБ. Stathopoulos P. с соавторами продемонстрировали превалирование Нр инфекции у больных (74 %) с умеренно выраженным гастритом (Сиднейская классификация), против 2 % пациентов, не имевших изменений слизистой без обсеменения Нр, не обнаружив при этом ассоциации воспалительных изменений с дуоденогастральным рефлюксом желчи [125, 187]. Частота Нр инфекции у пациентов, перенесших ХЭ, достаточно высока – 78,3 % до оперативного лечения и 50,2 % после него. Через 1–3 года после операции частота Нр инфекции составляла 20,2 %, более 3 лет – 18,9 % против 35,3 % при ЖКБ без оперативного лечения [10, 211]. Таким образом, большая частота органических заболеваний верхних отделов ЖКТ при отсутствии желчного пузыря подтверждается ассоциацией между морфофункциональными изменениями слизистой и наличием Нр инфекцией (Таблица 1) [13, 28, 47, 164]. В недавней работе E. Mercan, U. Duman и соавторы выявили положительную корреляцию между послеоперационной инфекцией Нр, активностью воспаления слизистой оболочки желудка, ее атрофией и кишечной метаплазией [10, 76, 211].

По данным многочисленных исследований, при детальном обследовании больных с ХЭ в анамнезе было установлено, что достоверно чаще происходят нарушения моторики эзофагогастродуоденальной области (от 33,3 до 78,0 %) и появления дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов в сравнении с группой

пациентов, не подвергавшихся оперативному лечению (до 48 %) (Таблица 1) [13, 50, 28, 22, 14, 76, 125].

Таблица 1 – Эндоскопические признаки патологии слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки у больных с холецистэктомией в анамнезе по данным разных авторов

Признак/синдром	После ХЭ (%)			при ЖКБ (%)	
	после ХЭ более 3 лет (n = 51) Козлова И. В., 2010	после ХЭ Лопатина Е. Ю., 2007		Al-Azawi D. et al., 2006	Tomtitchong P. et al., 2014
		НР+	Нр–		
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	—	—	—	21	—
Эзофагит катаральный	9,8	—	—	3,6 (всего)	—
Эзофагит эрозивный	0	—	—	—	—
Пищевод Баррета	—	—	—	0,4	—
Гастрит смешанный	52,9	антр. отд.	—	—	—
Гастрит поверхностный	9,8	ассоц с нр– 95	—	—	—
Гастрит атрофический очаговый	13,7	фунд. отд. 21,4 антр. отд. 50	7,7	—	—
Гастрит атрофический диффузный	5,9	5	10	—	—
Рефлюкс-гастрит	21,6	77,8	—	—	—
Полипы желудка	7,8	—	—	—	—
Язва желудка	0	—	—	0,4	3
Эрозии острые	3,9	25	25	—	21,2
Эрозии хронические	7,8	—	—	—	—
Дуоденит	21,6	—	—	—	—

Продолжение таблицы 1

Признак/синдром	После ХЭ (%)			при ЖКБ (%)	
	после ХЭ более 3-х лет (n = 51)	после ХЭ Лопатина Е. Ю., 2007		Al-Azawi D. at al., 2006	Tomtitchong P. et al., 2014
	Козлова И. В., 2010	НР+	НР–	—	—
Папиллит	17,6	—	—	—	—
Дуоденогастральный рефлюкс	35,3	12	15	—	—
Эрозии и язвы двенадцатиперстной кишки	7,8	5 и 10	—	3,6	Язвы 15,1
Рубцовая деформация превратника и двенадцатиперстной кишки	9,8	—	—	—	—

В одной из работ выявлены корреляции между установленным гастропарезом и ДГР желчи у больных после ХЭ по сравнению с группой контроля [124].

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 [100]. В результате описанных выше моторных нарушений верхних отделов ЖКТ, у большинства пациентов уже через 6 месяцев после операции, обнаруживается присутствие желчи в желудочном соке натощак. У 8,5 % больных впервые диагностируется реактивный гастрит [211]. В недавней работе показано, что частота рефлюкс-гастрита после ХЭ достигает 61,8 %, также А. А. Othman, А. А. Dwedar и соавторы выявили ассоциацию данной патологии с ожирением и диабетом [164].

В ряде исследований по результатам эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ и суточной рН-метрии на фоне нормальной и пониженной кислотопродукции желудочного сока возрастает частота рефлюкс-гастрита,

атрофического и эрозивного гастрита, дуоденита и папиллита (см. таблицу 1) Исходя из этого, можно полагать, что агрессивное действие содержимого двенадцатиперстной кишки с высокой концентрацией преждевременно деконъюгированных желчных кислот, является одним из важных факторов риска развития и поддержания воспалительных, дистрофических изменений слизистой оболочки желудка. Оценка иммунных и биохимических показателей крови показала, что воспалительные и эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки эзофагогастродуоденальной зоны у пациентов после ХЭ возникают и прогрессируют на фоне дисбаланса цитокинов и метаболитов соединительной ткани в сыворотке крови [13, 14, 23, 28, 50].

1.5.5 Гастропарез и холецистэктомия

В ряде работ при обследовании больных перенесших ХЭ, были получены статистически значимые показатели замедления опорожнения желудка в сравнении с контрольной группой и группой пациентов без ХЭ [124]. Полученные данные по результатам проспективного наблюдательного исследования с участием 391 пациента с симптомами гастропареза диабетической (1 и 2 типа) или идиопатической этиологии свидетельствовали о более тяжелом проявлении гастропареза у лиц, перенесших ХЭ, в сравнении с пациентами, не имевшими в анамнезе оперативного лечения по поводу ЖКБ [75]. При ретроспективном анализе пациентов с установленным диагнозом гастропареза выявлено, что частота перенесенной ХЭ составила 45 % и встречалась чаще у женщин. Учитывая присутствие у большинства пациентов этой группы симптомов диспепсии, авторы предполагают наличие пропущенных симптомов гастропареза еще до ХЭ [81]. Однако анализ литературы последних лет показал, что не было получено статистически значимых значений изменения клиренса опорожнения желудка у больных до и после ЛХЭ [98, 123]. Таким образом, анализируя данные литературы, сложно сделать однозначные выводы о патогенетической связи гастропареза и перенесенной ХЭ.

1.5.6 Нарушения пассажа по кишечнику после холецистэктомии

Данные о частоте кишечной симптоматики после холецистэктомии разнятся, это объясняется различием сроков давности оперативного лечения и исходных данных среди больных. У пациентов, прооперированных по поводу ЖКБ, наиболее частыми кишечными симптомами являются избыточное газообразование с частотой от 62,00 % до 93,75 %, диарея с частотой от 17 до 85 %, запоры – до 76 % [122, 155, 181, 227].

Выделяют ряд причин для развития диареи у пациентов после ХЭ. Одна из них – мальабсорбция желчных солей и кислот. Увеличение поступления неконцентрированной желчи в просвет тонкой кишки у пациентов после ХЭ приводит к мальабсорбции желчных кислот по данным исследователей более чем в 3 раза в сравнении со здоровыми. Желчные кислоты повышают активность аденилатциклазы в кишечной стенке с образованием цАМФ, которые активируют секрецию ионов Na^+ и воды в просвет кишки, провоцируя развитие секреторной диареи [38, 108]. Эффективность лечения препаратами, связывающими ЖК в просвете кишечника, доказывает природу хологенной диареи при различной степени тяжести мальабсорбции [61, 73].

Последнее десятилетие для диагностики хологенной диареи используется тест (SeHCAT-тест) с применением ^{75}Se -гомохолилтаурина (гамма-излучающей желчной кислоты с радиоактивной меткой), подвергающегося кишечно-печеночной рециркуляции аналогично природным желчным кислотам, что дает возможность отслеживать их сохранение и потери. Оценка теста производится на 7 день после приема капсулы содержащей SeHCAT, рассчитывается уровень задержки препарата. Нормальный показатель 7-дневной ретенции SeHCAT более 15 %. [185]. В недавнем исследовании в Великобритании с участием 118 пациентов с ХЭ в анамнезе с установленным диагнозом СРК с диареей (Международные рекомендации по функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта, Римские критерии III, 2016) в 23,7 % случаев этиологией диареи стала идиопатическая мальабсорбция желчных кислот [135].

При исследовании оценки мальабсорбции ЖК в ранние сроки через 4 и 12 недель после ХЭ одновременно со снижением ретенции SeHCAT произошло значимое увеличение числа пациентов с диареей с 22 % до 51 % ($p < 0,001$) через 1 месяц и составило 45 % ($p < 0,005$) через 3 месяца [38, 68]. Gracie D. J. с соавторами провели SeHCAT-тест у больных, наблюдавшихся по поводу ПХЭС, с диареей в среднем через 7 лет после ХЭ. Нарушение всасывания желчных кислот было доказано в 68 % ($p = 0,003$). Мальабсорбция легкой и средней степени выявлена у 60 % обследованных, тяжелая – у 40,3 % [174]. Похожие результаты получены при проведении теста у больных в разные сроки после ХЭ с диарейным синдромом, у 62,8 % обследованных была диагностирована мальабсорбция желчных кислот [185, 223].

Еще одной причиной жидкого стула и целого ряда гастроэнтерологических симптомов, таких как вздутие живота, повышенное газообразование, мальабсорбция, потеря веса и потеря аппетита и других является синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке [30]. Нарушение баланса микробиоты кишечника приводит к серьезным последствиям для макроорганизма и облигатной флоры кишечника, в том числе в виде развития СИБР [30, 204, 210].

Существует точка зрения, что при ЖКБ в 91,7 % случаев возникает синдром билиарной недостаточности (БН), то есть снижение количества желчи, а также дебита желчных кислот после поступления раздражителя в кишечник [30]. Билиарная недостаточность в сочетании с дисфункцией сфинктера Одди создает условия для развития СИБР [174]. Более выраженные нарушения происходят после ХЭ, когда за счет нарушений энтерогепатической циркуляции практически вдвое снижается пул желчных кислот, снижается концентрация желчных кислот, 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 [201]. Имеются работы, демонстрирующие у пациентов после ХЭ высокую частоту СИБР – от 58 до 76 %, – значительно большую в сравнении с больными ЖКБ без оперативного

лечения [29], а также в сравнении с больными, имеющими функциональные заболевания ЖКТ. Sung H. J., Paik C. с соавторами выявили, что ХЭ сама по себе стала независимым фактором развития СИБР. У больных после ХЭ, имевших положительные лабораторные тесты СИБР такие симптомы как дискомфорт в животе, вздутие живота, раннее насыщение, тошнота, тенезмы встречались чаще, чем у больных после ХЭ с отрицательными результатами теста [201].

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*), преобладали протеобактерии, а также увеличение вредной микробиоты (*Prevotella* и *Sutterella*). Авторы предполагают возможную связь между повышенным содержанием протеобактерий с хронической болью в животе и диареей у пациентов с ПХЭС [70, 115].

1.5.7 Синдром раздраженного кишечника после холецистэктомии

В последнее время появилось множество публикаций, авторы которых полагают, что после холецистэктомии такие симптомы как диарея и запоры, в большинстве случаев, являются проявлением функциональных нарушений ЖКТ, а именно СРК. [66, 155, 167]. 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 [66, 118]. По данным крупных эпидемиологических исследований распространенность СРК среди больных, перенесших ХЭ, варьирует от 4,6 до 34,6 % (Таблица 2) [66, 138, 174].

Таблица 2 – Частота синдрома раздраженного кишечника с диареей среди больных, перенесших холецистэктомию (по данным разных авторов)

Авторы	Частота (%)
Kennedy T. M. et al., 2000	4,6
Minocha A. et al., 2008	5,3
Rumessen J. J. et al., 2005	20
Gracie D. J. et al., 2012	30
McNally M. A. et al., 2008	28,6
Longstreth G. F. et al., 2004	12,4

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 %, с метеоризмом до 6,1 %. Перекрест более двух функциональных расстройств у больных после ХЭ обнаружен в 19,2 %, сочетание запоров и диареи – в 15,2 % [15, 66, 173].

По результатам крупного когортного исследования G. F. Longstreth и J. F. Yao выявили, что 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. По оценкам экспертов, на основании данных популяционных исследований в США до 8 % пациентов, страдающих СРК, в течение жизни подвергаются ненужной ХЭ [118, 138, 145].

При исследовании пролиферации нервных окончаний в гистологическом материале после ХЭ R. Hennig с соавторами выявили, что желчный пузырь, резецированный при неосложненном калькулезном холецистите, имеет большую иннервацию по сравнению с желчным пузырем при остром некалькулезном холецистите. Авторы предполагают, что данный факт может быть причиной абдоминальных болей, имитирующих СРК [56].

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 холецистэктомий ($p = 0,02$) [173]. При оценке уровня качества жизни пациенты, имеющие симптомы СРК еще до ХЭ, после оперативного вмешательства демонстрировали меньшее улучшение качества жизни после ЛХЭ по поводу ЖКБ [172, 216].

1.5.8 Холецистэктомия и неалкогольная жировая болезнь печени

В литературе встречается множество сообщений о влиянии ХЭ на обменные процессы. В крупном исследовании с участием более 5 тысяч человек проанализировали связь между ХЭ и метаболическим синдромом. Распространенность метаболического синдрома была значительно выше у пациентов с ХЭ в анамнезе в сравнении с теми, кто не имел ЖКБ, – 63,5 % и 30,3 % соответственно [39, 55]. В поперечном исследовании 2011 г. у больных после ХЭ выявлена более высокая распространенность впервые диагностированного сахарного диабета (СД) по сравнению с группой контроля (20,5 % против 10,6 %, $p < 0,001$), ОШ 1,546 (95 % ДИ 1,168–2,046) ($p = 0,002$), характеризующегося более низкой периферической чувствительностью к инсулину и более высоким общим выбросом инсулина [80]. Несмотря на данные В. Niranjan и соавторов о том, что у 13,5 % больных после ЛХЭ происходит увеличение веса в среднем более чем на 5 кг [220], в недавнем популяционном исследовании в Китае, включающем 4 909 больных, в среднем через 7 лет после ХЭ выявлено, что больные после оперативного лечения ЖКБ чаще имели низкую мышечную массу, низкую мышечную силу и саркопению, независимо от того, определялось ли ожирение, холецистэктомия была положительно связана с саркопеническим ожирением [195].

При обследовании пациентов после ХЭ в ряде работ отечественных и зарубежных авторов было выявлено значительное увеличение уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности. Данные обменные нарушения на фоне измененной энтерогепатической циркуляции желчных кислот и активации рецепторов фанезоид Х-рецептора, приводящие к нарушению липидного и

углеводного обмена, авторы рассматривают как возможные факторы риска развития жировой дистрофии печени [9, 11, 39, 80]. В работе F. Nervi и соавторов доказана ассоциация НАЖБП с холецистэктомией, но не с наличием желчных камней [153].

Ye Lu, Lili Hu и соавторы провели ретроспективный анализ данных 4 325 пациентов с диабетом 2 типа, ЖКБ и НАЖБП. Результаты показали, что частота холецистэктомии была выше у пациентов с НАЖБП, чем у пациентов без НАЖБП (15,8 % против 9,3 %, $p < 0,001$), независимо от наличия СД 2 типа. Многофакторный логистический регрессионный анализ выявил, что ЖКБ (ОР 1,241, 95 % ДИ: 1,036–1,488, $p = 0,002$) и холецистэктомия (ОР 1,946, 95 % ДИ: 1,546–2,445, $p < 0,001$) были тесно связаны с НАЖБП и бессимптомным течением ЖКБ (ОШ 0,663, 95 % ДИ: 0,513–0,856, $p = 0,002$) [112]. По результатам данных УЗИ у 18,5 % больных достоверно ухудшились признаки стеатоза, фиброза печени [11, 39, 80]. Данные отечественных исследований, проведенных среди молодых больных с НАЖБП и ЖКБ, позволили выявить ассоциацию гистологической активности стеатогепатита после ХЭ с наличием избыточного бактериального роста в тонкой кишке ($p = 0,026$), а также длительностью послеоперационного периода ($r = 0,32$; $p < 0,050$) [8]. Эти факты позволяют предположить, что ХЭ, особенно среди женщин [138], может стать самостоятельным фактором риска для неалкогольной жировой болезни печени, стеатогепатита, раннего развития фиброза печени, иметь большое влияние на обменные процессы, в том числе на развитие метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа в сравнении с неоперированными больными ЖКБ [6, 8, 9, 11, 16, 39, 43, 62, 77, 80, 112, 138, 153].

1.5.9 Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта и холецистэктомия

В последние годы растет интерес к влиянию ЖКБ и ХЭ как пускового фактора канцерогенеза органов ЖКТ [5, 119]. Рак желчного пузыря, как правило,

ассоциирован с хроническим воспалением вследствие калькулезного холецистита. Об этом говорит тот факт, что у страдающих раком желчного пузыря в 95 % случаев обнаруживают конкременты в его просвете [57, 171, 134]. В структуре онкологических заболеваний, поражающих ЖКТ, рак желчного пузыря занимает пятое место с частотой от 2,2 до 5,5 %. Нередко (до 0,1–2,0 %) диагноз злокачественного процесса в желчном пузыре устанавливается случайно по результатам гистологии при плановой ХЭ [72, 134, 171, 193, 194, 208].

Сам факт холецистолитиаза повышает риск развития рака желчного пузыря в 4–5 раз, чаще у больных, более 10 лет страдающих ЖКБ. Alshahria T. M. и Abounozha S. по результатам метаанализа, объединяющего 6 крупных работ, пришли к выводам, что крупные конкременты (размером более 3 см) и симптоматическое течение ЖКБ увеличивают шансы развития рака желчного пузыря [51]. По данным анализа Шведского регистра хирургии 215 пациентов перенесших ХЭ, в результате которой случайно выявлен рак желчного пузыря. Muszynska C., Lundgren L. и соавторы выявили предикторы опухолевого процесса: пожилой возраст (ОШ 1,08; $p < 0,001$), женский пол (ОШ 3,58; $p < 0,001$), предшествующий холецистит (ОШ 1,37; $p = 0,045$), сочетание острого холецистита без желтухи (ОШ 1,39; $p = 0,041$) и желтухи без острого холецистита (ОШ 2,02; $p = 0,009$) [171]. Shabanzadeh D. M., Sørensen L. T. и соавторы наряду с ЖКБ выявили ассоциацию наличия карциномы желчного пузыря в 48 % случаев с мутацией p53 в гене 12 [57].

В ряде крупных работ показано увеличение риска рака печени не только при наличии ЖКБ (ОШ 2,35; 95 % ДИ: 2,18–2,54), но и после перенесенной ХЭ (ОШ 1,26; 95 % ДИ: 1,12–1,41) [148]. Риск возникновения внутри- и внепеченочной холангиокарциномы увеличиваются в первые годы (от 1 до 4 лет) после ХЭ, однако риск постепенно снижается к популяционному через 10 лет после ХЭ [117]. В недавнем метаанализе, проведенном исследователями из Китая, включавшем в себя четыре исследования случай-контроль и 10 когорт, объединенное ОШ риска рака печени составило 2,66 (95 % ДИ: 2,05–3,28) для камней в желчном пузыре и 1,47 (95 % ДИ: 1,24–1,71) для холецистэктомии [74]. По результатам масштабного

проспективного исследования, начатого в 2006 г. в Китае, в которое было включено 79 809 мужчин, исследователи пришли к выводу, что ЖКБ увеличивает риск рака печени с ОР 2,28 (95 % ДИ: 1,20–4,33; $p = 0,012$) [197].

В литературе широко обсуждается роль хронического воспаления и эпизодов острого панкреатита в возникновении рака поджелудочной железы у больных ЖКБ [5]. Zhao X., Wang N. и соавторы в работе 2020 г. выявили положительную связь между раком поджелудочной железы и желчнокаменной болезнью (ОР 2,60; 95 % ДИ: 1,12–6,01; $p = 0,026$) после исключения из анализа больных с диабетом [197]. По результатам нескольких крупных работ последних лет не было получено убедительных доказательств связи между ХЭ и раком поджелудочной железы [57, 83].

Учитывая прогрессирующее увеличение частоты воспалительных изменений в слизистой оболочке верхних отделов ЖКТ после ХЭ, многие авторы в своих работах пытались установить связь между перенесенной операцией на желчном пузыре и развитием опухолевых заболеваний ЖКТ. Из ряда этиологических факторов решающую роль в развитии дисплазии, как пусковому моменту для канцерогенеза в верхних отделах ЖКТ, отдают ДГР и дуоденогастроэзофагеальному рефлюксу желчи [23, 73, 76, 83, 100, 115, 211]. Данные популяционного когортного наблюдения пациентов с холецистэктомией в Швеции (в период между 1965 и 2008 годами) показали повышенный риск развития аденокарциномы пищевода (ОШ 1,23) у больных перенесших ХЭ, который повышался по мере увеличения длительности наблюдения. Не установлено связи между оперативным лечением ЖКБ и плоскоклеточным раком пищевода (ОШ 0,9) в сравнении с больными ЖКБ, у которых операция не проводилась. Подобные данные получены в результате нескольких крупных метаанализов и ретроспективных исследований с участием больных ЖКБ после ХЭ. [73, 83, 141, 174].

В одной из отечественных работ была проанализирована частота выявляемой атрофии и метапластических процессов в слизистой оболочке желудка у больных ЖКБ. Все случаи кишечной метаплазии (7,1 %) в данном

исследовании были ассоциированы с наличием *Нр* инфекции [28]. В другой аналогичной работе показано значимое увеличение частоты кишечной метаплазии в биоптатах слизистой оболочки желудка после ХЭ: с 7,3 % исходно до 24,3 % после операции. На базе Шведского национального регистра заболеваний рака были проанализированы результаты наблюдения более 250 тысяч человек после ХЭ с 1970 по 1997 год и оценены все случаи заболевания рака желудка. В результате было выявлено, что частота дистального рака желудка на 11 % выше по сравнению с заболеваемостью раком населения в Швеции в целом. Увеличение риска наблюдалось только среди мужчин через 10 лет после операции. По мере удлинения сроков наблюдения после ХЭ риск приближался к популяционному. В данном исследовании, а также по результатам крупного метаанализа, однозначной связи между ХЭ и раком желудка авторам установить не удалось [104, 174]. В недавнем ретроспективном исследовании логистический регрессионный анализ показал, что заболеваемость раком желудка была выше в группах больных ЖКБ и у перенесших ХЭ ($p = 0,003$), а также больные данных групп показали более низкую выживаемость после операции по поводу рака желудка в сравнении с группой контроля (ОШ 6,66; $p = 0,003$) [97]. В работе, включающей в себя регистры опухолевых заболеваний США, охватывающих около 26 % населения, показано увеличение риска возникновения некардиального рака желудка при наличии ЖКБ (ОШ 1,21; 95 % ДИ: 1,11–1,32) и холецистэктомии в анамнезе (ОШ 1,26; 95 % ДИ: 1,13–1,40) [119].

Данные о связи колоректального рака (КРР) и ХЭ противоречивы. Встречаются публикации, в которых авторы утверждают наличие повышенного риска развития рака правых отделов толстой кишки, особенно у женщин в отдаленные сроки после операции – через 10–15 и более лет [19, 130]. Эти данные были подтверждены результатами метаанализа, объединяющего 10 когортных исследований, в которых выявлен повышенный риск развития КРР среди лиц, перенесших холецистэктомию (ОШ 1,22). Риск (ОШ) развития рака ободочной кишки составил 1,30, рака восходящего отдела толстой кишки 1,18. Не было получено связи между ХЭ и раком прямой кишки [80, 104]. Однако в другом

крупном обзоре, в который были включены 75 однотипных исследований и 5 метаанализов, не было получено убедительных доказательств связи между ХЭ и раком правых отделов толстой кишки. Для левых отделов ободочной кишки, дистального отдела толстой кишки показано отсутствие связи с ХЭ [83]. В исследовании, включающем 5 847 случаев КРР из реестров раковых заболеваний населения Австралии, Канады и США в период между 1997 и 2012 годами, методом логистической регрессии не было получено доказательств связи между ХЭ и КРР независимо от пола, семейного анамнеза, анатомического расположения или типа опухоли [78]. В когортном исследовании, опубликованном в 2017 г., было обследовано 5 928 жителей Копенгагена с 1982 по 1992 годы, и далее наблюдаемых до 2014 года при помощи национальных регистров, была выявлена связь между желчнокаменной болезнью и объединённым раком желудочно-кишечного тракта (ОР 1,50; 95 % ДИ: 1,12–2,01), а также с раком правой половины толстой кишки (ОР 2,04; 95 % ДИ: 1,10–3,78), связи рака с проведенной ХЭ не выявлено [57].

На сегодняшний день в литературе описано две теории влияния холецистэктомии на развитие КРР [176]: это влияние измененного состава, концентрации и ритма выделения желчных кислот, которые стимулируют клетки кишечника путем повреждения ДНК и активации сигнальных путей, включая пути рецептора эпидермального фактора роста, Wnt-β-катенина и протеинкиназы C, тем самым способствуя возникновению и развитию КРР [63]; а также влияние изменения в составе кишечной микробиоты в кале. Основными проявлениями дисбиоза после ХЭ являются: уменьшение полезных бактерий и увеличение количества патогенных бактерий [143], в том числе канцерогенных бактерий, таких как *Fusobacterium nucleatum*, энтеротоксигенных *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* и *Escherichia coli*, которые способствуют развитию КРР [89, 105, 214]. Подтверждением данной теории стали результаты недавнего исследования, в котором выявлены различия микробиоты кишечника пациентов, перенесших холецистэктомию, от микробиоты здоровых людей, но сходство с таковой у пациентов с КРР [60].

Данные по частоте опухолевых заболеваний у больных ЖКБ после холецистэктомии в реферируемой литературе весьма неоднозначны, они отличаются в зависимости от периода проведения исследований, от когорты, на которой исследовалась проблема, от дизайна исследований. Таким образом, сложно сделать однозначный вывод о связи между перенесенной ХЭ и канцерогенезом органов ЖКТ, что требует дополнительного изучения данной проблемы.

Резюме. Растущая частота ЖКБ в популяции и неизбежно сопровождающий ее рост частоты хирургического лечения делает актуальным изучение последствий ХЭ. Из приведенного обзора литературы видно, что большинство больных оценивают результаты ХЭ 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 за счет появления или прогрессирования гастроинтестинальной симптоматики. Как показывают приведенные выше данные литературы, 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 последствия ХЭ со стороны разных органов ЖКТ, выявление факторов, имеющих значение на развитие гастроинтестинальных симптомов, расширят и углубят наши знания о механизмах и причинах их возникновения и помогут сформировать профилактические подходы в работе терапевта, гастроэнтеролога и хирурга с данной когортой больных.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

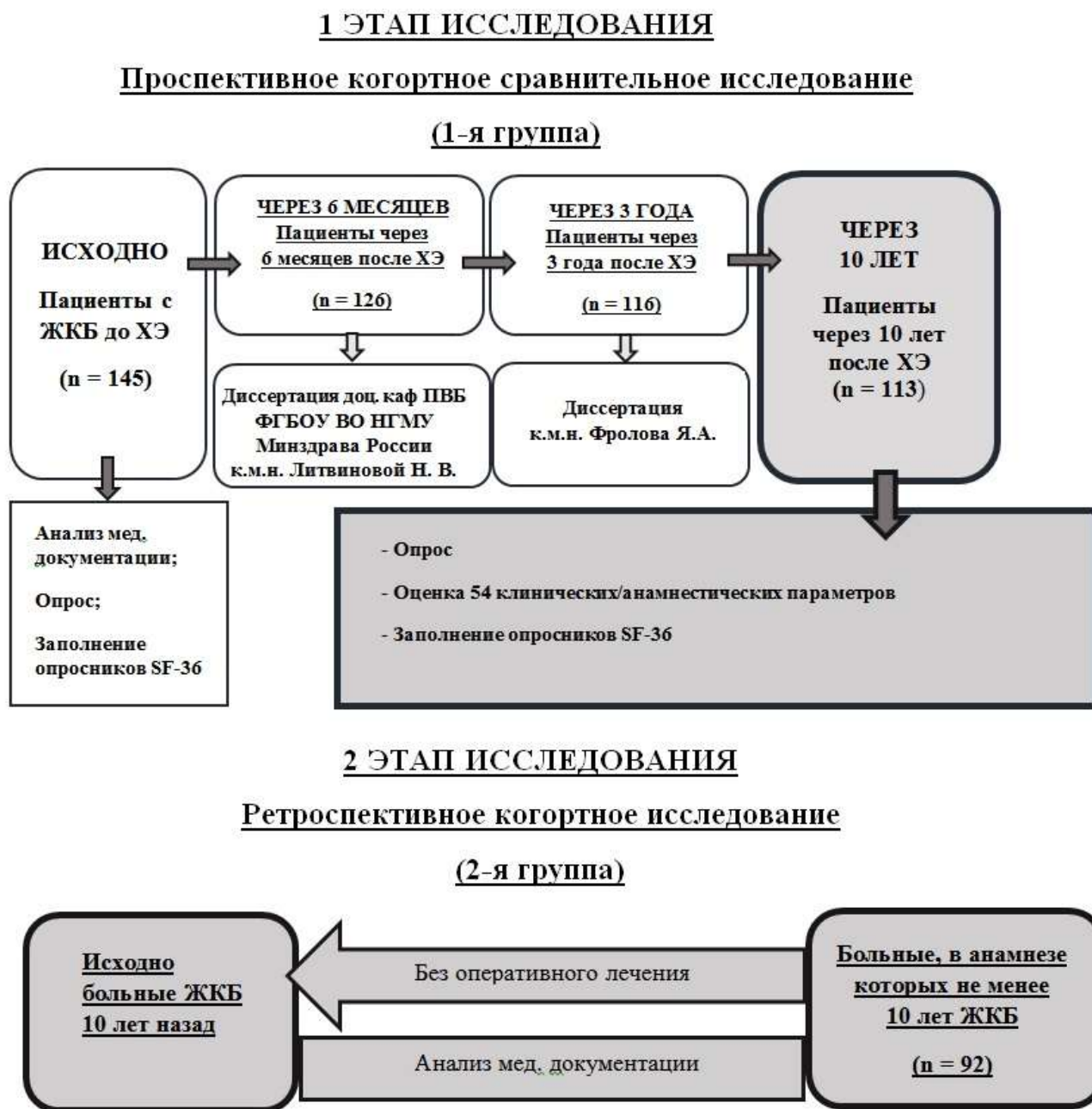


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Проведенное исследование состояло из двух этапов:

Первый этап – проспективное когортное сравнительное исследование за больными после ХЭ по поводу ЖКБ, которое ведется на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России с 2003 года.

Дизайн исследования.

Методом сплошной выборки (ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 12») и случайной выборки (ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 12», по вторникам и пятницам) сотрудниками кафедры была сформирована группа пациентов с ЖКБ, находившихся на оперативном лечении ХЭ (1-я группа).

Критерии включения в 1-ю группу:

- подписание информированного согласия на участие в исследовании;
- возраст 18 и более лет;
- установленный диагноз ЖКБ до оперативного лечения;
- отсутствие сопутствующей патологии в стадии обострения/декомпенсации;
- отсутствие беременности на этапе включения в исследование;
- отсутствие постоянного приема сопутствующей терапии.

Все больные подверглись клиническому исследованию, проводилась детальная оценка имеющихся симптомов, анамнеза (54 параметра), проведена оценка качества жизни. Исходно в исследование было включено 145 человек. Далее методом опроса выяснялись жалобы пациентов, наличие гастроинтестинальных, болевых симптомов/синдромов, оценка качества жизни в следующих временных точках:

а) через 6 месяцев опрос был проведен у 126 человек, что составляло 86,8 % от оперированных (диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук, Литвиновой Н. В., 2012);

б) через 3 года после оперативного лечения ЖКБ удалось опросить 117 больных (80,7 %) (диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук, Фролова Я. А., 2012);

в) через 10 лет после ХЭ (работа, выполненная автором) отклик составил 77,93 % от первоначальной группы больных (113 человек).

За весь период наблюдения больных выбыло 28 человек. В связи со смертью, не связанной с ЖКБ, выбыло 7 человек, из них 4 – от опухолевых заболеваний разной локализации (рак легкого, рак толстой кишки, рак желудка, лимфома); 3 – в связи со смертью, обусловленной сердечно-сосудистой патологией. С 21 больным не удалось возобновить контакт по разным причинам (смена места жительства, изменение телефона).

Второй этап – ретроспективное когортное исследование (см. рисунок 1), формировалась 2-я группа.

Критерии включения во 2-ю группу:

- возраст 28 и более лет;
- установленный диагноз ЖКБ без оперативного лечения;
- госпитализация в гастроэнтерологический стационар на лечение хотя бы двукратно: первый раз в 2003–2005 гг. и повторно в 2013–2015 гг.;
- отсутствие сопутствующей патологии в стадии обострения/декомпенсации;
- отсутствие постоянного приема сопутствующей терапии;
- отсутствие длительного (более 3 месяцев) приема терапии по поводу ЖКБ.

Формирование 2-й группы проводилось с использованием базы данных историй болезни методом сплошной выборки среди больных, находившихся хотя бы двукратно на лечении в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 7» (в настоящее время ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1»): первый раз в 2003–2005 гг. и повторно в 2013–2015 гг. На основании имеющихся архивных документов выяснялись анамнестические, клинические данные, лабораторные, инструментальные результаты исследований с интервалом в 10 лет.

2.2 Общая характеристика больных включенных в исследование

Сравнительная характеристика распределения больных обеих групп по гендерному принципу через 10 лет наблюдения представлена в таблице 3. Большинство больных в обеих группах были женского пола: 87,6 % (n = 99) в группе перенесших ХЭ и 90,2 % (n = 83) в группе неоперированных больных. Статистически значимых различий по половой принадлежности между группами получено не было.

Таблица 3 – Гендерные различия больных в группе после холецистэктомии и неоперированных больных желчнокаменной болезнью

Признак Группа	Больные через 10 лет после ХЭ (n = 113)	Неоперированные больные через 10 лет наблюдения (n = 92)	p
Жен. кол-во/% от n	99/87,6 %	83/90,2 %	0,228
Муж. кол-во/% от n	14/12,4 %	9/9,8 %	0,559

Деление на возрастные периоды в работе осуществлялось согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2012 года: 18–44 лет – молодой возраст, 45–59 лет – средний возраст; 60–74 лет – пожилой возраст, 75–90 лет – старческий возраст; старше 90 лет – долгожители. Большая часть больных в обеих группах были пожилого возраста (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение больных желчнокаменной болезнью на возрастные периоды (классификация Всемирной организации здравоохранения, 2012 г.)

Возраст (в годах) n/ % Группы больных	Молодой возраст (18–44 лет)	Средний возраст (45–59 лет)	Пожилой возраст (60–74 лет)	Старческий возраст (75–90 лет)
Через 10 лет после ХЭ (n = 113)	9/8 %	19/16,8 %	54/47,7 %	31/27,4 %
Неоперированные больные ЖКБ (n = 92)	2/2,1 %	20/21,7 %	47/51 %	23/25 %

При оценке среднего возраста больных через 10 лет наблюдения в обеих группах не получено статистически значимых различий. В группе после проведения оперативного лечения средний возраст больных составил $(66,7 \pm 12,95)$ лет, в группе неоперированных больных ЖКБ – $(66,9 \pm 10,74)$ лет, $p = 0,888$ (Таблица 5.)

Таблица 5 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование на разных этапах

Признак Группа	Больные через 10 лет после ХЭ (n = 113)	Неоперированные больные через 10 лет наблюдения	p
Возраст (годы): $M \pm m$	$66,7 \pm 12,95$	$66,9 \pm 10,74$	0,888

Для оценки росто-весовых отношений рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) = индекс Кетле: масса тела (кг) / рост² (м²) (классификация ВОЗ, 1997 г., 2003 г.), согласно которому показатель 18,5–24,9 равен нормальной массе тела, индекс менее 18,5 соответствовал «недостаточной массе тела», от 25,0–29,9 – избыточной массе тела. Индекс массы тела 30,0–34,9 кг/м² соответствует ожирению 1-й степени, 35,0 – 39,9 кг/м² – ожирению 2-й степени, ИМТ 40 и более соответствует морбидному ожирению.

Исходно в группе больных, подвергшихся ХЭ, до проведения оперативного лечения в 77 % (n = 87) случаев выявлялась избыточная масса тела и разные степени ожирения, у 22,1 % (n = 25) больных индекс массы тела соответствовал нормативным показателям. Через 10 лет после ХЭ количество больных, имеющих избыточную массу тела, снизилось на 18,6 % (n = 21) ($p = 0,001$), но при этом на 16 % (n = 18) возросла частота больных, имеющих ожирение 1-й ($p = 0,023$) и 2-й степени ($p = 0,006$) (Таблица 6).

Во второй группе больных ЖКБ исходно избыточную массу тела и ожирение имели 66 % (n = 61) больных, нормальный индекс массы тела был у 32,6 % (n = 30). Через 10 лет снизилось число больных с нормальным весом

на 12 % ($n = 11$) ($p = 0,021$), количество лиц, имеющих избыточную массу тела, возросла на 6,6 % ($n = 6$) ($p = 0,012$), частота больных с ожирением не изменилась. Однако при сопоставлении частоты разных категорий роста-веса показателя за 10 лет наблюдения в 2-х группах больных ЖКБ статистически значимых изменений не выявлено (Таблица 6.).

Таблица 6 – Характеристика распределения больных исходно и через 10 лет наблюдения (после холецистэктомии и неоперированные) по категориям роста-веса показателя.

Группы больных \ Категории роста-веса показателя	Недостаточная масса тела	Нормальный вес	Избыточная масса тела	Ожирение 1-й степени	Ожирение 2-й степени	Ожирение 3-й степени
Больные ЖКБ до ХЭ ($n = 113$)	1/0,9 %	25/22,1 %	56/49,6 %	24/21,2 %	6/5,3 %	1/0,9 %
Через 10 лет после ХЭ ($n = 113$)	2/1,8 %	23/20,4 %	35/31 %	35/31 %	13/11,5 %	5/4,4 %
p (сравнение с исходными данными) 1-я группа	1,000	0,405	0,001	0,023	0,006	1,000
Неоперированные больные ЖКБ исходно ($n = 92$)	1/1,08 %	30/32,6 %	32/34,7 %	23/25 %	5/5,4 %	1/1,08 %
Неоперированные больные ЖКБ через 10 лет наблюдения ($n = 92$)	3/3,2 %	19/20,6 %	38/41,3 %	24/26 %	6/6,5 %	2/2,2 %
p (сравнение с исходными данными) 2-я группа	1,000	0,021	0,012	0,250	0,125	1,000
p (сравнение между группами через 10 лет наблюдения)	0,491	0,958	0,124	0,442	0,221	0,337

У женщин обеих групп оценивался гинекологический анализ, который представлен в таблице 7. В группе больных после ХЭ: у 12,3 % (n = 14) в анамнезе 1 беременность, у 36,2 % (n = 41) женщин 2 беременности, у 13,2 % (n = 15) было 3 беременности; у 34,5 % (n = 39) женщин по 4 и более беременности в анамнезе, у 3,5 % (n = 4) – отсутствовали беременности. Таким образом, число женщин, имеющих в анамнезе 2 и более беременности, составляет 83,9 %. Большая часть опрошенных женщин имели в анамнезе 1-2 родов (25,7 % и 26,5 % соответственно).

Таблица 7 – Количество беременностей в анамнезе больных желчнокаменной болезнью (после холецистэктомии и у неоперированных)

Признак Группа	Отсутствие беременностей	1 беременность	2 беременности	3 беременности	4 беременности и более
Больные после ХЭ (n = 113)	4/3,5 %	14/12,3 %	41/36,2 %	15/13,2 %	39/34,5 %
Неоперированные больные ЖКБ (n = 92)	2/2,17 %	13/14,1 %	36/39,1 %	7/7,6 %	34/36,9 %

В группе больных ЖКБ без оперативного лечения: у 14,1 % (n = 13) была 1 беременность, у 39,1 % (n = 36) женщин в анамнезе было 2 беременности, у 7,6 % (n = 7) женщин – 3 беременности; у 36,9 % (n = 34) женщин в анамнезе от 4 и более беременностей, у двух пациенток беременности отсутствовали. Таким образом, число женщин, имеющих в анамнезе 2 и более беременности, составляет 83,6 % (см. таблицу 7). Большая часть опрошенных женщин имели в анамнезе 1-2 родов (24 % и 33,7 % соответственно).

Вредные привычки (курение, прием алкоголя) через 10 лет наблюдения в группе после ХЭ, отмечали 15 человек (13,3 %). Курение отмечали 13 больных (11,5 %), частый прием алкоголя – 7 человек (6,2 %). В группе неоперированных

больных вредные привычки (курение, прием алкоголя) отмечали 14 человек (15,2 %), из них курили 10 пациентов (10,8 %).

При анализе анамнестических данных выяснялось наличие сопутствующих заболеваний в 2-х группах больных ЖКБ. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний сердечнососудистой системы, органов дыхания, мочевыделительной, опорно-двигательной системы сопоставимы в обеих группах, результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика сопутствующей патологии в группах оперированных и неоперированных больных за 10 лет наблюдения

Нозологические формы	Больные (n = 113) через 10 лет после ХЭ (n/% от n)	Больные (n = 92) группы сравнения (n/% от n)
Гипертоническая болезнь	76/67,2 %	58/63 %
Ишемическая болезнь сердца	30/26,5 %	29/31,5 %
Сахарный диабет	15/13,3 %	10/10,9 %
Заболевания органов дыхания (ХОБЛ, БА)	12/10,6 %	6/6,52 %
Заболевания мочевыделительной системы	18/15,9 %	12/13,0 %
Заболевания опорно-двигательной системы	36/31,8 %	31/33,6 %

Диагноз ЖКБ в обеих группах верифицирован по данным ультразвунографического исследования органов брюшной полости (УЗИ) и подтвержден интраоперационно во всех случаях среди больных 1-й группы. При макроскопическом исследовании и интраоперационно одиночный камень был выявлен у 20 человек (17,6 %), у 93 человек (82,3 %) в желчном пузыре выявлялась группа камней. Документально подтвержденная продолжительность анамнеза ЖКБ в среднем с момента впервые установленного диагноза до оперативного лечения среди больных 1-й группы составила $(4,1 \pm 1,8)$ лет.

Наследственная отягощенность по ЖКБ прослеживалась у 79,6 % (n = 90) оперированных больных.

Среди неоперированных больных ЖКБ документально подтвержденная продолжительность ЖКБ с момента впервые установленного диагноза до момента обследования пациентов в среднем составила $(9,84 \pm 1,20)$ лет. При ультразвуковом исследовании желчного пузыря, изначально одиночный конкремент был выявлен у 41 человека (44,5 %), у 51 пациента (55,4 %) в желчном пузыре была группа конкрементов. В течение 10-летнего наблюдения произошло увеличение выявления группы конкрементов на 9,8 % (n = 9), в сравнении с первичной диагностикой одиночного конкремента, множество конкрементов было выявлено у 65,2 % (n = 60) больных. Наследственная отягощенность по ЖКБ прослеживалась у 62 % (n = 57) больных.

В 1-й группе больных ЖКБ оперативное лечение в плановом порядке выполнено у 58 человек (51,3 %), у 55 (48,7 %) больных – по экстренным показаниям, в связи с механической желтухой, острым холециститом, водянкой и эмпиемой желчного пузыря, холедохолитиазом. ХЭ из мини-доступа была выполнена 89 пациентам (78,8 %); лапароскопическая ХЭ проведена у 13 человек (11,5 %) и открытая ХЭ у 11 больных (9,7 %) (Таблица 9).

Таблица 9 – Варианты хирургических вмешательств у больных желчнокаменной болезнью в исследовании через 10 лет

Вид хирургического вмешательства	Больные ЖКБ после ХЭ (n = 113)	
	абс.	%
Открытая ХЭ	11	9,7
ХЭ из мини-доступа	89	78,8
Лапароскопическая ХЭ	13	11,5

В ранний послеоперационный период (до 6 месяцев) после ХЭ осложнения отмечались у 6 человек, что составляет 5,3 %, среди них нераспознанные камни в общем желчном протоке, серома подкожно-жировой клетчатки, желчный

перитонит, паравезикальный инфильтрат с абсцедированием, панкреатит. Все пациенты были женщинами старше 60 лет, имеющими симптомное течение ЖКБ, оперированные в экстренном порядке.

Постоянной терапии в отношении ЖКБ в обеих группах больных не было. В периоды обострения на этапах амбулаторного или стационарного лечения проводились короткие курсы терапии (не более 3 месяцев) препаратами урсодезоксихолевой кислоты, желчегонными средствами, спазмолитиками. Пациенты постоянно или длительными курсами получавшие терапию по поводу ЖКБ в исследование включены не были (критерий исключения).

Таким образом, можно заключить, что обе группы имеют однородные характеристики по полу, возрасту, росту-весовым показателям, некоторым анамнестическим данным.

2.3 Клинические методы исследования

В ходе 10-тилетнего наблюдения в обеих группах больных ЖКБ была проанализирована динамика и характеристика болевого абдоминального синдрома, в том числе билиарной боли, эпигастральной боли (варианта синдрома диспепсии), «прочих абдоминальных болей»; гастроинтестинальных симптомов – изжога, «горечь во рту», симптом «непереносимости жирной пищи», нарушения пассажа по кишечнику (диарея и запоры).

Для диагностики основных гастроэнтерологических симптомов/ синдромов использованы рекомендации Международного консенсуса по функциональным заболеваниям (Римские критерии III, 2006) [95], клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни (2016) [37]. Под диареей понимали количество дефекаций более 3 раз в день при жидком характере стула. Под запорами понимали наличие у пациента 2 или более из следующих признаков: стул реже 3 раз в неделю, при этом более чем в четверти случаев дефекация сопровождалась сильным натуживанием, выделением сухого, твердого кала, чувством неполного

опорожнения, ощущением аноректальной обструкции или мануальными манипуляциями для опорожнения прямой кишки. Под симптомом «непереносимости жирной пищи» понимали появление болей или чувства тяжести в области правого подреберья после приема жирной пищи.

Под термином «билиарные боли» понимали боли в эпигастрии или в правом подреберье, которые могут сочетаться с тошнотой или рвотой, иррадиировать в спину под лопатку, начинаться после еды, будить больного ото сна, длиться не менее 30 минут; периодически повторяться; быть устойчивыми и мешать полноценной жизнедеятельности; требующие консультации. «Эпигастральные боли» – вариант синдрома диспепсии, который характеризуется болями или дискомфортом в центре верхней части эпигастрия, чувством раннего насыщения после приема пищи независимо от объема пищи, чувством переполнения (наличие пищи в желудке независимо от приема пищи). «Прочие абдоминальные боли» – боли, не соответствующие критериям билиарных или характерных для синдрома диспепсии.

В данном исследовании все больные подразделялись на две группы в зависимости от течения ЖКБ: симптомное и бессимптомное.

Под симптомным течением ЖКБ принимали случаи наличия у пациентов билиарных болей, приступов желчной колики, осложненное течение болезни (механическая желтуха, холангит, острый холецистит).

Под бессимптомной ЖКБ понимается наличие камней при отсутствии симптомов, которые можно было бы связать с ЖКБ, то есть которые можно объяснить наличием камней.

Среди больных, перенесших ХЭ с которыми удалось установить контакт ($n = 113$), у 89 больных (78,8 %) исходно диагностировалось симптомное течение, бессимптомное течение наблюдалось у 24 больных (21,2 %). За 10-летний период частота больных с симптомным течением снизилась на 25,7 % ($n = 29$): в группе больных с исходно симптомным течением у 52,8 % ($n = 47$) больных наблюдалась длительная клиническая ремиссия, у больных с исходно бессимптомным течением в 54,2 % ($n = 13$) случаев появились проявления со стороны билиарного

тракта (билиарные боли, желчная колика, холангит).

Исходно во 2-ой группе больных ЖКБ симптомное течение ЖКБ отмечалось у 62 (67,4 %) больных против 30 (32,6 %) больных с исходно бессимптомным течением. Через 10-летний период симптомное течение выявлено у 73 больных (79,3 %), это на 11 человек (12 %) больше от исходного. Среди них у 8 пациентов в различные сроки выявлялись приступы желчной колики, обострение хронического калькулезного холецистита, у 3 больных желчная колика сопровождалась признаками обтурационной желтухи. Во всех случаях по разным причинам (отказ от оперативного лечения, противопоказания из-за сопутствующей патологии и т. д.) хирургическое лечение больным не проводилось, все получали консервативную терапию.

2.4 Исследование качества жизни

Оценка качества жизни у больных после ХЭ осуществлялась с помощью стандартизованной анкеты SF-36, которая включает в себя восемь шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевые ограничения, связанные с физическим состоянием (РОФ), физическая боль (ФБ), общее здоровье (ОЗ), витальность (ВИТ), социальное функционирование (СФ), ролевые ограничения, связанные с эмоциональным состоянием (РОЭ), психическое здоровье (ПЗ).

Первые четыре шкалы отражают параметры физического здоровья, последующие шкалы выражают параметры психического благополучия:

- физическое функционирование (ФФ) – шкала, определяющая уровень здоровья и способность выполнения различных физических нагрузок от тяжелого физического труда до возможности самообслуживания;
- ролевые ограничения, связанные с физическим состоянием (РОФ), – баллы по данной шкале указывают на степень влияния физического здоровья в целом на повседневную деятельность;
- физическая боль (ФБ) – оценка уровня болевого синдрома и его влияние на различные аспекты повседневной деятельности;

- общее здоровье (ОЗ) – уровень здоровья в настоящее время и вероятность изменений его в будущем, оцениваемый больным;
- витальность (ВИТ) – шкала оценки собственных сил, энергичности;
- социальное функционирование (СФ) – оценка степени влияния физического или эмоционального состояния на социальную активность;
- ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) – шкала оценки степени влияния эмоционального состояния в повседневной деятельности на качество выполнения работы;
- психическое здоровье (ПЗ) – характеризует различные аспекты психологического здоровья (изменения настроения, наличие депрессии, тревожности, уровень положительных эмоций).

После сбора данных вопросы и шкалы обрабатывались в три этапа.

Обработка проводилась при помощи специально разработанных алгоритмов в программе Microsoft Office Excel, а также стандартного пакета программного обеспечения SPSS Statistics 17.0. Минимальное значение 0, максимальное – 100 баллов. Результаты по разным шкалам оцениваются индивидуально, например в шкалах, характеризующих физическую боль, высокий балл говорит о более выраженном болевом синдроме. А в шкалах, характеризующих физическое, психологическое здоровье, наоборот, более низкий балл указывает на выраженность проблемы в этих сферах.

2.5 Методы статистического анализа

Статистический анализ осуществлялся с применением пакетов программ Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17.0).

Оценка нормальности распределения исследуемых количественных показателей в группах проводилось с использованием критерия согласия Колмогорова – Смирнова.

Количественные показатели представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения среднего (SD) ($M \pm SD$). Сравнение количественных

признаков оценивалось по критерию Стьюдента. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем доверительной вероятности 95 % и выше. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принимался равным 0,05.

Показатели, характеризующие качественные признаки, представлены в виде абсолютных чисел и/или относительной величины в процентах (%).

Качественные признаки сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона, теста Уилкоксона.

Для определения линейной связи между изучаемыми признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона, для определения нелинейной связи (для количественных и порядковых признаков) коэффициент корреляции Спирмана. При положительной (прямой) связи, когда изменение одного какого-либо явления идет в том же направлении, что и другого, коэффициент корреляции может принимать любое значение в пределах от 0 до ± 1 . В случае отрицательной (обратной связи), когда изменение одного из изучаемых явлений сопровождается изменением другого в обратном направлении, коэффициент корреляции выражается отрицательным числом в пределах от 0 до -1 . Малая (слабая) корреляция при коэффициенте корреляции 0–0,29, средняя (умеренная) корреляция при коэффициенте корреляции 0,3–0,69 и $(-0,3)$ – $(-0,69)$, большая (сильная) корреляция при коэффициенте корреляции 0,7–1,0 и $(-0,7)$ – $(-1,0)$.

Отношение шансов (ОШ) определяется как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или как отношение шансов, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. Отношение шансов с доверительными интервалами (ДИ) = 95 % рассчитывали по таблицам сопряженности. Для исключения влияния кофакторов проводили множественный логистический регрессионный анализ.

Мощность выборки рассчитывалась при помощи специальной формулы:

$$N_{\min} = 15,4 \times (p \times (1 - p)) / W^2$$

где p – ожидаемое значение вероятности случайного события;

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

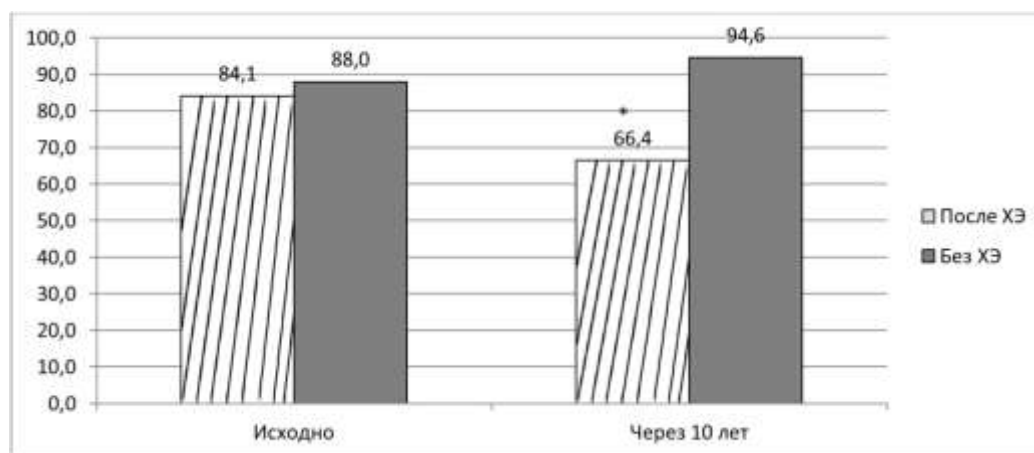
Минимальный объём выборки больных с желчнокаменной болезнью составил 197 человек [31].

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Динамика клинических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта в ходе 10-летнего наблюдения за больными желчнокаменной болезнью

3.1.1 Динамика разных вариантов болевого абдоминального синдрома через 10 лет после холецистэктомии

За 10-летний период в группе больных после оперативного лечения ЖКБ выявлено, что исходно абдоминальные боли различного характера беспокоили 84,1 % ($n = 95$) больных, через 10 лет болевой абдоминальный синдром диагностирован статистически значимо реже на 17,7 %, то есть у 66,4 % ($n = 75$) пациентов ($p = 0,003$) (Рисунок 2).

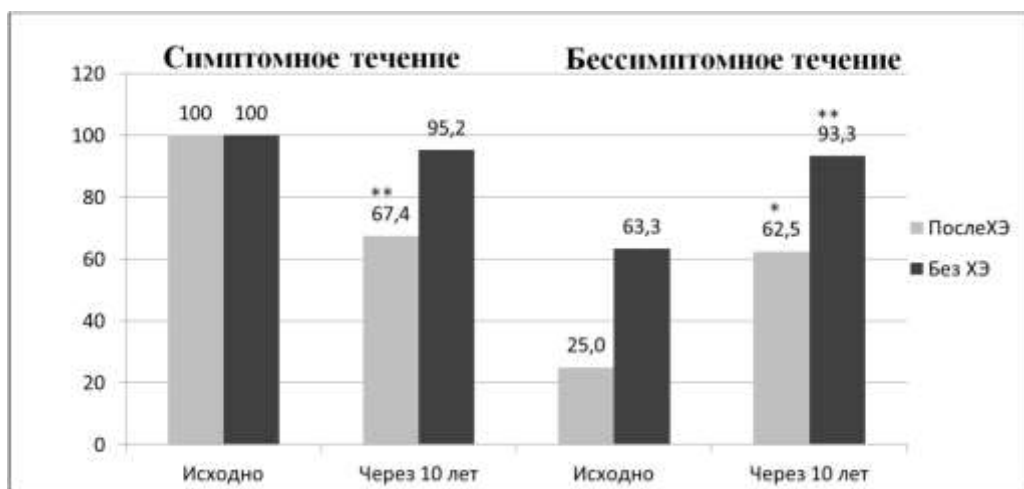


Примечание: * $p < 0,05$ – сравнение с показателями исходных данных.

Рисунок 2 – Динамика абдоминального болевого синдрома в целом за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (больные после холецистэктомии и неоперированные) (%)

В группе больных ЖКБ, не подвергшихся оперативному лечению, болевой синдром в целом беспокоил 88,0 % ($n = 81$) больных исходно, через 10 лет боли беспокоили чаще на 6,6%, что составило 94,6 % ($n = 87$) больных, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,134$) (см. рисунок 2).

Нами был проведен анализ частоты абдоминального болевого синдрома за 10 лет наблюдения в зависимости от исходного варианта течения у оперированных и неоперированных больных ЖКБ. При рассмотрении болевого синдрома в группе с исходно симптомным течением ($n = 89$) ЖКБ после оперативного лечения выявлена следующая динамика. Исходно болевой абдоминальный синдром в общем выявлялся у всех больных, через 10-летний период его частота статистически значимо снизилась на 32,6 % до 67,4 % ($n = 60$) больных ($p < 0,001$) (Рисунок 3). Отношение шансов купирования болей через 10 лет после ХЭ при исходно симптомном течении заболевания составило 9,5 (95 % ДИ: 2,74–32,90; $\chi^2 = 16,84$; $p < 0,001$).



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,001$ – сравнение с показателями исходных данных.

Рисунок 3 – Динамика абдоминального болевого синдрома за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от варианта течения патологии и тактики ведения (больные после холецистэктомии и неоперированные) (%)

В группе неоперированных больных с исходно симптомным течением ЖКБ ($n = 62$) различные абдоминальные боли выявлялись у всех больных, через 10 лет наблюдения частота абдоминальных болей уменьшилась на 4,8 % до 95,2 % ($n = 59$) ($p = 0,083$) (см. рисунок 3).

В группе перенесших оперативное лечение с исходно бессимптомным течением ЖКБ ($n = 24$) до оперативного лечения абдоминальный болевой синдром в целом (исключая билиарные боли) выявлялся у 25 % ($n = 6$) больных, через 10-летний период частота возникновения болей статистически значимо выросла на 37,5 %, до 62,5 % ($n = 15$) ($p = 0,035$) (см. рисунок 3). Шансы появления болевого абдоминального синдрома через 10 лет после ХЭ у больных с исходно бессимптомным течением ЖКБ увеличиваются в 1,8 раза (95 % ДИ: 1,12–3,07; $\chi^2 = 22,22$; $p < 0,001$).

В группе неоперированных больных ($n = 30$) с исходно бессимптомным течением заболевания (отсутствие болей билиарного характера) исходно абдоминальный болевой синдром беспокоил 63,3 % ($n = 19$) больных, а через 10 лет наблюдался статистически значимо чаще на 30 %, что составило 93,30 % ($n = 28$) больных ($p = 0,005$) (см. рисунок 3). Шансы появления болей в группе с исходно бессимптомным течением у неоперированных больных с ЖКБ за 10 лет наблюдения увеличиваются в 1,5 раза (95 % ДИ: 1,20–2,07; $\chi^2 = 25,82$; $p < 0,001$).

При проведении унивариантного логистического регрессионного анализа выявлена ассоциация наличия болевого абдоминального синдрома среди всех больных через 10 лет после операции с его присутствием через 6 месяцев после холецистэктомии. В этом случае шансы наличия болевого синдрома через 10 лет после операции увеличиваются в 5,5 раза (95 % ДИ: 1,97–15,83; $\chi^2 = 10,50$, $p = 0,001$). Также выявлена ассоциация с симптомом изжоги (ОШ 4,8, $p = 0,042$), «непереносимости жирной пищи» (ОШ 3,7, $p = 0,016$) исходно (до оперативного лечения) и появлением билиарных болей через 6 месяцев после ХЭ (ОШ 2,5, $p = 0,23$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Факторы, с которыми ассоциировано наличие абдоминального болевого синдрома через 10 лет после холецистэктомии (унивариантная логистическая регрессия)

Переменная	χ^2 Вальда	p	ОШ	95 % ДИ
Абдоминальный болевой синдром через 6 месяцев после ХЭ	10,506	0,001	5,59	1,975–15,830
Изжога	4,139	0,042	4,88	1,060–22,482
«Непереносимость жирной пищи»	2,806	0,016	3,73	1,245–11,186
Билиарные боли через 6 месяцев после ХЭ	3,152	0,023	2,51	1,124–5,613

При проведении многофакторного регрессионного анализа независимых факторов риска наличия абдоминального болевого синдрома через 10 лет после ХЭ не было получено.

Логистический регрессионный анализ выявил следующие факторы, с которыми ассоциировано сохранение абдоминального болевого синдрома: симптом изжоги исходно (ОШ 8,1, $p = 0,002$), женский пол (ОШ 6,3; $p = 0,003$), наличие абдоминального болевого синдрома через 6 месяцев после ХЭ (ОШ 4,1; $p = 0,004$), непереносимость жирной пищи (ОШ 2,9; $p = 0,045$) и симптом вздутия исходно (ОШ 2,65; $p = 0,012$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Факторы, с которыми ассоциировано сохранение абдоминального болевого синдрома через 10 лет после холецистэктомии (унивариантная логистическая регрессия)

Переменная	χ^2 Вальда	p	ОШ	95 % ДИ
Изжога исходно	7,008	0,002	8,1	1,706–35,959
Женский пол	8,531	0,003	6,3	1,836–21,890
Абдоминальный болевой синдром через 6 месяцев после операции	8,641	0,004	4,1	1,655–12,419
Непереносимость жирной пищи через 6 месяцев после операции	4,437	0,045	2,9	1,085–9,663
Симптом вздутия исходно	6,247	0,012	2,6	1,234–5,696

На втором этапе многофакторным логистическим регрессионным анализом определяли связи между сохранением синдрома абдоминальной боли через 10-летний период после ХЭ с факторами, выявленными на первом этапе. Независимыми факторами риска стали женский пол (ОШ 6,8; $p = 0,047$) и абдоминальный болевой синдром, выявленный через 6 месяцев после ХЭ (ОШ 3,7; $p = 0,042$) (Таблица 12).

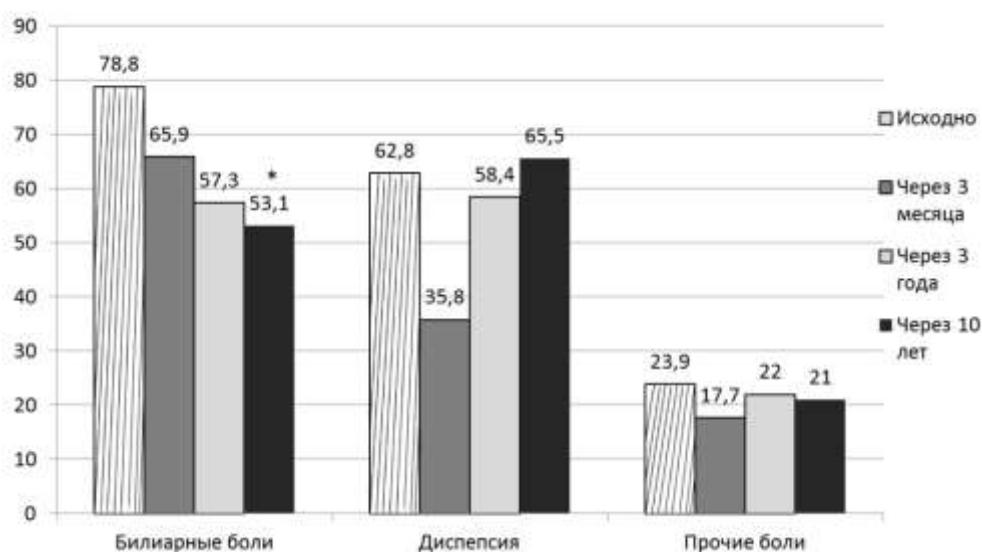
Таблица 12 – Независимые факторы риска сохранения абдоминального болевого синдрома через 10 лет после холецистэктомии (многофакторный регрессионный анализ)

Переменная	χ^2 Вальда	p	ОШ	95 % ДИ
Женский пол	3,955	0,047	6,8	1,028–45,315
Абдоминальный болевой синдром через 6 месяцев после операции	4,127	0,042	3,7	1,048–13,366

3.1.2 Динамика и структура абдоминального болевого синдрома после холецистэктомии и у неоперированных больных

Абдоминальные боли, имеющиеся у пациентов, включенных в данное исследование, подразделяли на боль билиарного характера, эпигастральную боль, характерную для синдрома диспепсии, прочие варианты абдоминальной боли. Под билиарной болью понимали боли в эпигастрии или в правом подреберье, которые могут сочетаться с тошнотой или рвотой, иррадиировать в спину под лопатку, начинаться после еды, будить больного ото сна, длиться не менее 30 минут, периодически повторяться, быть устойчивыми и мешать полноценной жизнедеятельности, а также требовать консультации врача (Международные рекомендации по функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта Римские критерии III, 2006) [96]. На рисунке 4 представлена характеристика болевого синдрома в динамике 10-летнего наблюдения у больных после

оперативного лечения исходно, через 6 месяцев, 3 года и 10 лет после ХЭ (данные Литвиновой Н. В., 2012; Фролова Я. А., 2012).



Примечание: * $p < 0,001$ – сравнение с показателями дооперационного периода (исходно).

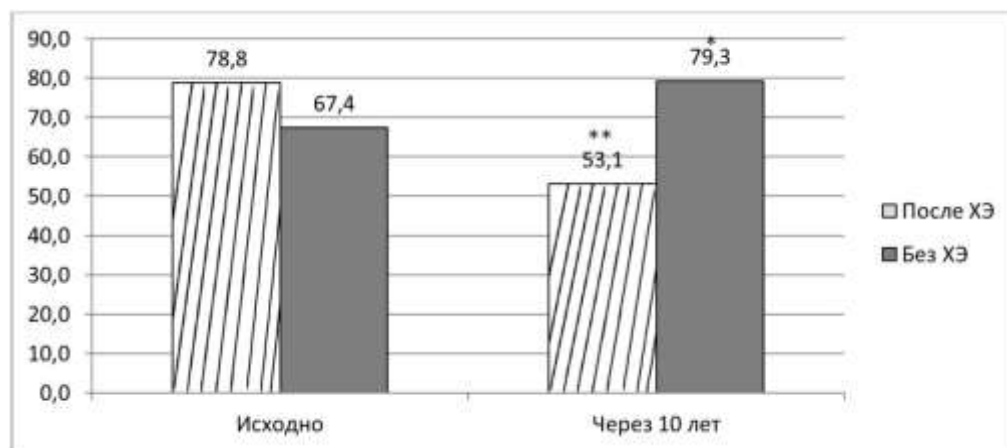
Рисунок 4 – Динамика и структура болевого абдоминального синдрома среди больных желчнокаменной болезнью в различные периоды после холецистэктомии (%)

3.1.3 Динамика синдрома билиарной боли после оперативного лечения и неоперированных больных

Исходно билиарные боли в группе больных с оперативным лечением ЖКБ выявлялись у 78,8 % ($n = 89$), в то время как через 10 лет диагностировались статистически значимо реже на 25,7 % – у 53,1 % ($n = 60$) случаев ($p < 0,001$) (Рисунок 5) ОШ купирования билиарной боли после ХЭ составило 4,8 (95 % ДИ: 2,27–10,36; $\chi^2 = 18,526$; $p = 0,000$); соответственно отношение шансов сохранения билиарных болей через 10 лет после ХЭ равно 0,5 (95 % ДИ: 0,31–0,95; $\chi^2 = 4,526$; $p = 0,033$).

Боли билиарного характера в группе больных ЖКБ, не подвергшихся оперативному лечению, за 10-летний период стали встречаться статистически значимо чаще на 11,9 % – с 67,4 % ($n = 62$) исходно до 79,3 % ($n = 73$) ($p = 0,048$)

(Рисунок 5). Таким образом при сравнении частоты билиарной боли в 2 группах наблюдается разнонаправленная динамика: удержание частоты у оперированных на 25,7 %, учащение – на 11,9 % среди неоперированных ($p = 0,0001$).

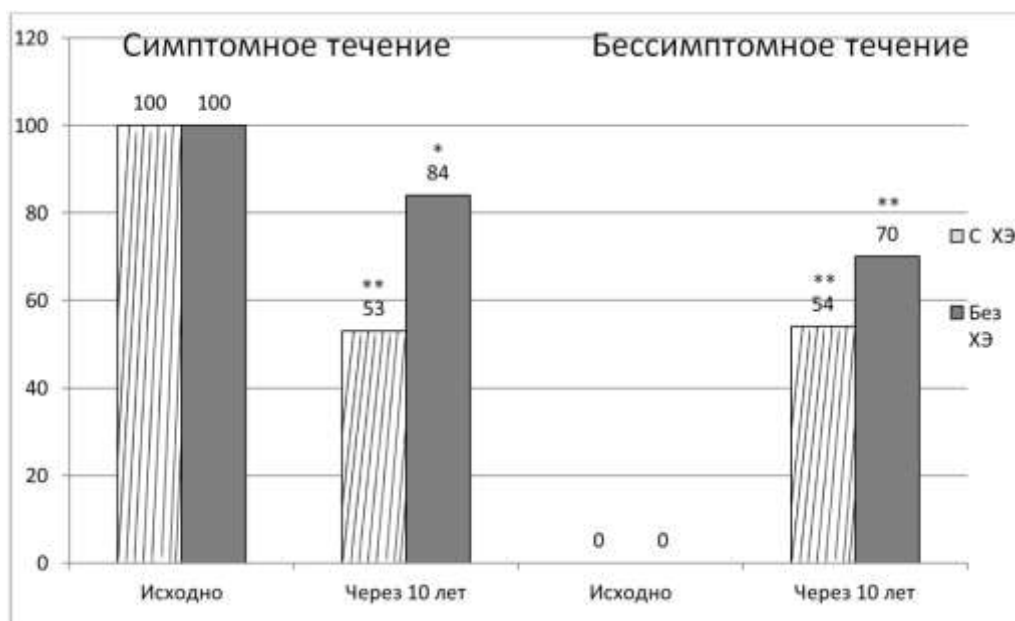


Примечание: * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,001$ – сравнение с показателями исходных данных.

Рисунок 5 – Динамика билиарных болей за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (больных после холецистэктомии и неоперированных) (%)

В группе больных с исходно симптомным течением, перенесших оперативное лечение по поводу ЖКБ, боли билиарного характера за 10-летний период стали выявляться достоверно реже, только у 52,8 % ($n = 47$) больных, против 100 % ($n = 89$) исходно ($p < 0,001$). Таким образом, у 47,2 % ($n = 42$) больных оперативное лечение привело к стойкому купированию билиарных болей. Отношение шансов наличия билиарных болей через 10 лет после ХЭ среди больных с исходно симптомным течением составило 0,6 (95 % ДИ: 0,53–0,76; $\chi^2 = 21,70$; $p = 0,0001$).

В группе неоперированных больных ЖКБ с исходно симптомным течением билиарные боли диагностировались в 100 % ($n = 62$) случаев исходно, через 10-летний период течения ЖКБ они сохранялись у 83,9 % ($n = 52$) больных, у 16,1 % ($n = 10$) пациентов наблюдалась стойкая клиническая ремиссия длительностью более 3 лет ($p = 0,002$) (Рисунок 6).



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,001$ сравнение с показателями исходных данных.

Рисунок 6 – Динамика частоты синдрома билиарной боли за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от исходного варианта течения и тактики ведения (после оперативного лечения и неоперированных больных) (%)

В группе больных с исходно бессимптомным течением боли билиарного характера возникли за 10-летний период наблюдения после ХЭ у 54,2 % ($n = 13$) больных ($p < 0,001$) (см. рисунок 6). Отношение шансов появления билиарных болей через 10 лет после ХЭ среди больных с исходно бессимптомным течением составило 2,1 (95 % ДИ: 1,20–3,89; $\chi^2 = 26,462$; $p = 0,000$).

В группе неоперированных больных с исходно бессимптомным течением ЖКБ через 10 лет билиарные боли впервые были выявлены у 70,0 % ($n = 21$) больных ($p < 0,001$) (см. рисунок 6). Отношение шансов появления билиарных болей в течение 10 лет у неоперированных больных, с исходно бессимптомным течением ЖКБ составило 3,3 (95 % ДИ: 1,93–5,75; $\chi^2 = 56,237$; $p = 0,000$). То есть шанс иметь боли больным с ЖКБ выше без оперативного лечения.

При проведении унивариантного логистического регрессионного анализа выявлены факторы, с которыми ассоциировано наличие билиарной боли через

10 лет после ХЭ, – наличие синдрома билиарной боли (ОШ 3,08; $p = 0,008$); «непереносимость жирной пищи» (ОШ 4,86; $p = 0,008$) через 6 месяцев после ХЭ, симптом изжоги исходно (ОШ 3,42; $p = 0,023$) (Таблица 13).

Таблица 13 – Факторы, с которыми ассоциировано наличие билиарной боли через 10 лет после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни (унивариантная логистическая регрессия)

Переменная	χ^2 Вальда	p	ОШ	95 % ДИ
Наличие билиарной боли через 6 месяцев после ХЭ	7,057	0,008	3,080	1,343–7,064
Изжога исходно	5,142	0,023	3,429	1,182–9,945
«Непереносимость жирной пищи»	7,060	0,008	4,863	1,514–15,618

При построении модели многофакторного регрессионного анализа выявлены независимые факторы риска наличия синдрома билиарной боли через 10 лет после ХЭ – наличие синдрома билиарной боли через 6 месяцев после ХЭ (ОШ 2,9; $p = 0,011$), «непереносимость жирной пищи» через 6 месяцев после ХЭ (ОШ 3,75; $p = 0,035$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Независимые факторы риска наличия билиарной боли через 10 лет после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни (многофакторный регрессионный анализ)

Переменная	χ^2 Вальда	p	ОШ	95 % ДИ
Билиарная боль через 6 месяцев после ХЭ	6,525	0,011	2,9	1,289–6,886
«Непереносимость жирной пищи» через 6 месяцев после ХЭ	4,428	0,035	3,7	1,095–12,847

3.1.4 Динамика синдрома эпигастральной боли – варианта синдрома диспепсии – после оперативного лечения и у неоперированных больных

Под синдромом диспепсии понимали боли или дискомфорт в центре верхней части эпигастрия, чувство раннего насыщения после приема пищи, независимо от объема пищи, чувство переполнения (наличие пищи в желудке независимо от приема пищи) (Международные рекомендации по функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта, Римские критерии III, 2016). Синдром эпигастральной боли включает в себя вариант боли или дискомфорта в эпигастрии.

В группе больных, подвергшихся ХЭ, исходно синдром диспепсии беспокоил 62,8 % ($n = 71$) больных. Через 10 лет частота его возросла на 2,7 % – до 65,5 % ($n = 74$) ($p = 0,770$) (Рисунок 7). Отношение шансов наличия синдрома диспепсии в группе больных после ХЭ составило 3,1 (95 % ДИ: 1,62–6,06; $\chi^2 = 12,208$; $p = 0,001$).

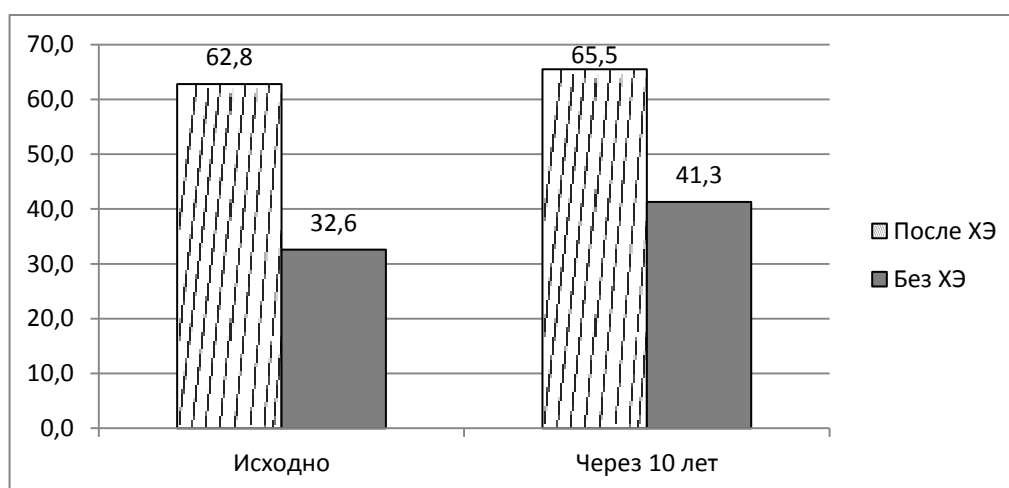
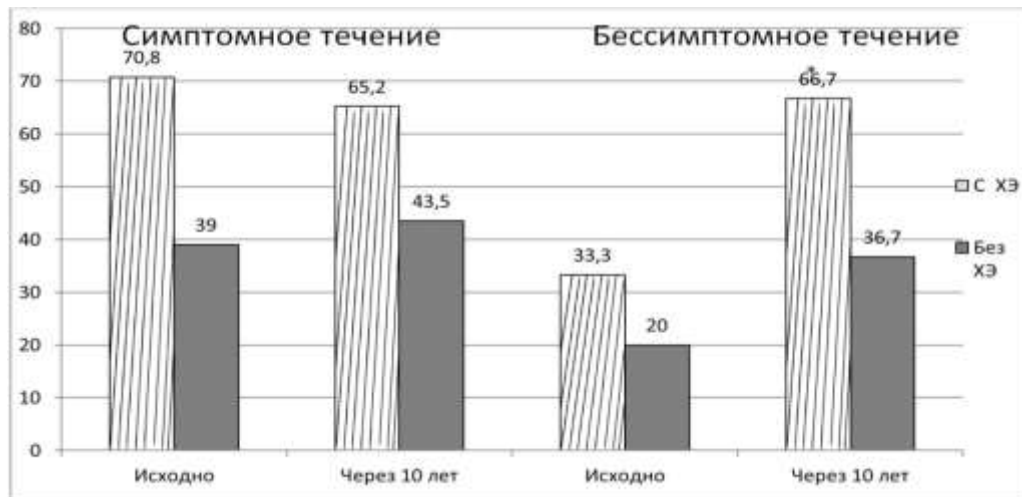


Рисунок 7 – Динамика синдрома эпигастральной боли, характерного для синдрома диспепсии, за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

В группе неоперированных больных ЖКБ различия в частоте возникновения синдрома диспепсии за 10-летний период наблюдения исходно и через 10 лет также не достигли статистической значимости и составили 32,6 % ($n = 30$) и 41,3 % ($n = 38$) случаев, что соответствует возрастанию частоты на 7,6 %, ($p = 0,358$) (см. рисунок 7).

Обращает на себя внимание увеличение частоты синдрома эпигастральной боли в обеих группах больных с бессимптомным течением ЖКБ. Достоверное увеличение частоты эпигастральной боли на 33,4 %, характерной для синдрома диспепсии, выявлено у лиц, перенесших ХЭ, с 33,3 % ($n = 8$) исходно до 66,7 % ($n = 16$) через 10-летний период ($p = 0,039$). В группе неоперированных больных с бессимптомным течением ЖКБ частота синдрома диспепсии возросла на 16,7 % с 20 % ($n = 6$) исходно до 36,7 % ($n = 11$) ($p = 0,252$) (Рисунок 8)

В обеих группах больных с исходно симптомным течением ЖКБ частота синдрома диспепсии изменилась разнонаправленно за 10-летний период, но статистически не значимо с 70,8 % ($n = 63$) до 65,2 % ($n = 58$) в группе больных после оперативного лечения ЖКБ ($p = 0,499$) и с 38,7 % ($n = 24$) до 43,5 % ($n = 27$) в группе неоперированных больных ($p = 0,715$) (Рисунок 8).



Примечание: * $p \leq 0,05$ – сравнение показателей исходных данных.

Рисунок 8 – Частота синдрома диспепсии среди больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения в зависимости от исходного варианта течения и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

Однофакторный регрессионный анализ показал, что наиболее высокая вероятность наличия синдрома диспепсии по типу эпигастральной боли выявляется при наличии симптомов тошноты (ОШ 5,7; $p = 0,0001$), рвоты (ОШ 2,8; $p = 0,019$), изжоги (ОШ 2,8; $p = 0,050$) до оперативного лечения, а также при проведении ХЭ по экстренным показаниям (ОШ 2,5; $p = 0,020$) (Таблица 15).

Таблица 15 – Факторы, с которыми ассоциирован синдром диспепсии (эпигастральной боли) через 10 лет после холецистэктомии (унивариантная логистическая регрессия)

Переменная	χ^2 Вальда	p	ОШ	95 % ДИ
Тошнота до ХЭ	16,920	0,0001	5,7	2,499–13,232
Рвота до ХЭ	5,541	0,019	2,8	1,190–6,743
Изжога до ХЭ	3,843	0,050	2,8	1,000–7,947
ХЭ по экстренным показаниям	5,388	0,020	2,5	1,153–5,424

При проведении многофакторного регрессионного анализа, независимым фактором риска наличия синдрома диспепсии через 10 лет после ХЭ стал симптом тошноты исходно (ОШ 20,69; 95 % ДИ: 3,64–117,42; $\chi^2 = 11,703$, $p = 0,001$).

3.1.5 Динамика «прочих абдоминальных болей» после оперативного лечения и неоперированных больных

Частота абдоминальной боли, не соответствующей признакам билиарной боли или диспепсии, в дальнейшем именуемая «прочая абдоминальная боль», за 10-летний период после ХЭ практически не изменилась с 23,9 % ($n = 27$) исходно, до 21,2 % ($n = 24$) после ($p = 0,742$). В группе неоперированных больных частота данного синдрома возросла с 35,9 % ($n = 33$) исходно до 45,7 % случаев ($n = 42$) через 10 лет, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,230$) (Рисунок 9).

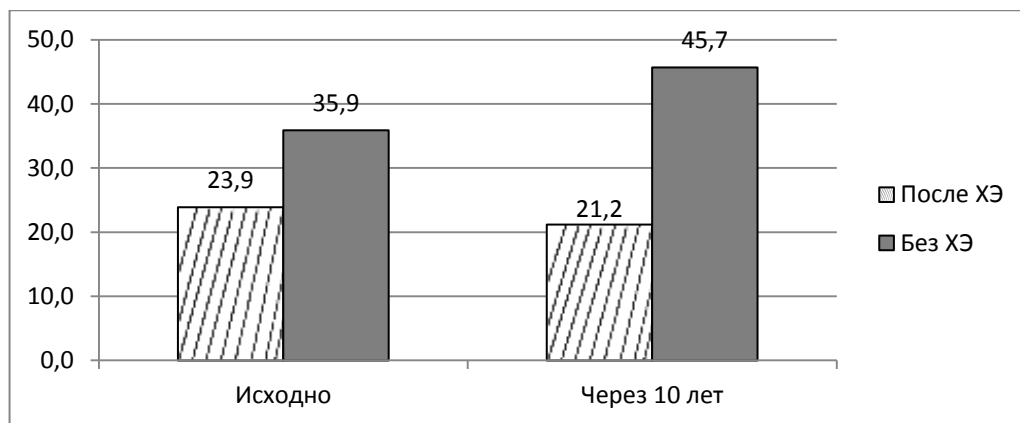


Рисунок 9 – Частота «прочей абдоминальной боли» у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

При оценке динамики данного болевого синдрома в зависимости от исходного варианта течения статистически значимых изменений получено не было (Рисунок 10).

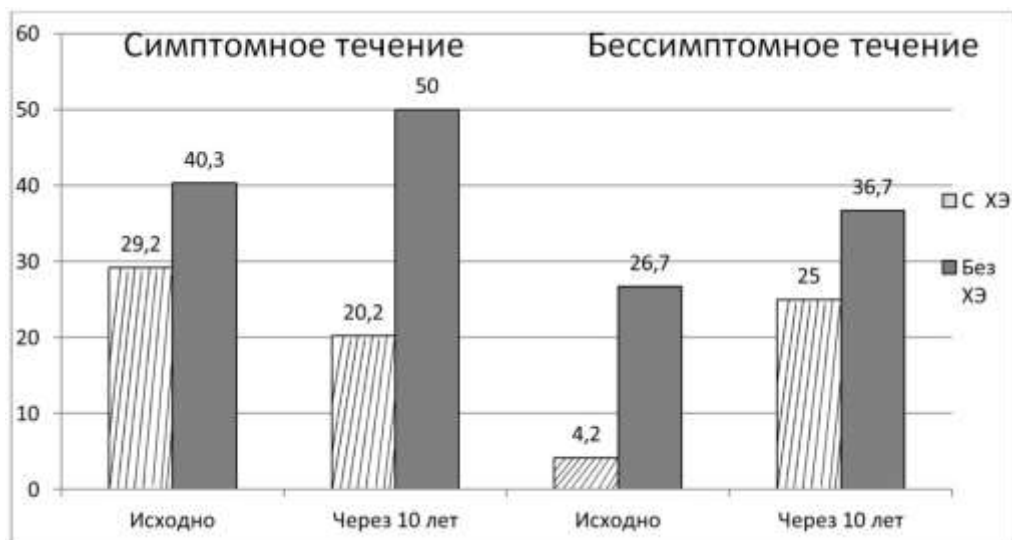


Рисунок 10 – Частота «прочей абдоминальной боли» у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от исходного варианта течения и способа лечения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

Унивариантный логистический анализ выявил ассоциацию наличия одиночного конкремента с появлением прочих абдоминальных болей через 10 лет после ХЭ (ОШ 3,6; $p = 0,027$), а также с наличием нарушений пассажа по кишечнику (ОШ 8,7; $p = 0,012$), наличием синдрома запора (ОШ 13,0; $p = 0,0001$) (Таблица 16).

Таблица 16 – Факторы, с которыми ассоциировано наличие «прочих абдоминальных болей» через 10 лет после холецистэктомии (унивариантная логистическая регрессия)

Переменная	χ^2 Вальда	p	ОШ	95 % ДИ
Одиночный конкремент до ХЭ	7,361	0,027	3,6	1,12–12,11
Нарушение пассажа по кишечнику исходно	9,465	0,012	8,7	1,77–43,35
Запоры исходно	4,145	0,0001	13,0	2,34–78,08

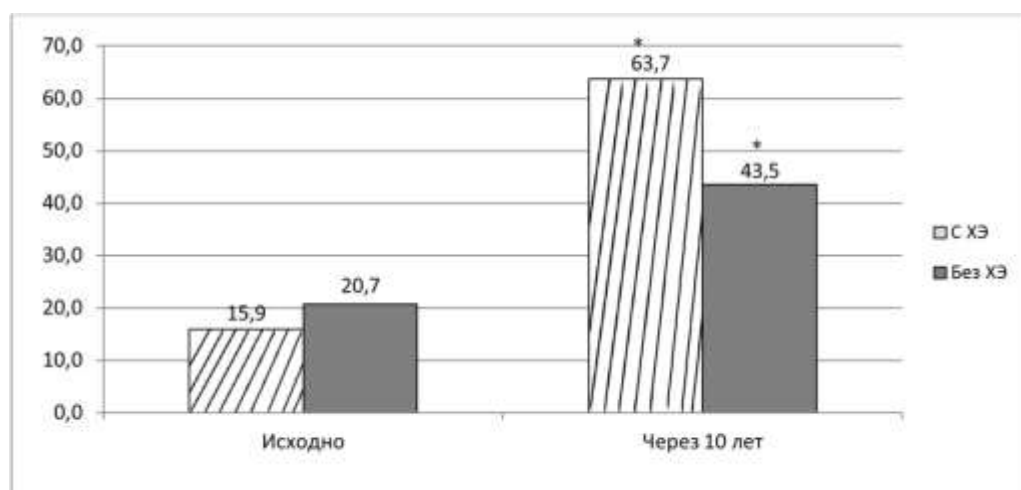
При построении модели регрессионного многофакторного анализа выявлен независимый фактор риска наличия прочих абдоминальных болей через 10 лет после ХЭ – синдром запора исходно (ОШ 9,7; 95 % ДИ: 1,42–47,11; $\chi^2 = 5,36$, $p = 0,021$).

3.2 Динамика гастроинтестинальных симптомов в ходе десятилетнего наблюдения за больными желчнокаменной болезнью после холецистэктомии и у неоперированных больных

В течение 10 лет после холецистэктомии оценивались различные гастроинтестинальные симптомы: изжога, «горечь во рту», «непереносимость жирной пищи», нарушения пассажа по кишечнику (диарея и запоры). Проводилось сравнение с динамикой различных гастроинтестинальных симптомов у больных, страдающих ЖКБ не менее 10 лет, ретроспективно.

3.2.1 Динамика частоты симптома изжоги у больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии и у неоперированных больных

Среди всех больных ($n = 113$) за 10-летний период наблюдения выявлено повышение частоты симптома изжоги. Наиболее значимо частота данного симптома возросла после ХЭ – на 47,8 %, с 15,9 % ($n = 18$) исходно до 63,7 % ($n = 72$) через 10 лет ($p < 0,001$), в то время как в группе пациентов с неоперированной ЖКБ с 20,7 % ($n = 19$) исходно до 43,5 % ($n = 40$) через 10 лет, всего на 22,8 % ($p < 0,001$). Таким образом, в группе больных после перенесенной ХЭ симптом изжоги выявлялся через 10-летний период на 25 % чаще, в сравнении с неоперированными больными ($p = 0,005$) (Рисунок 11).

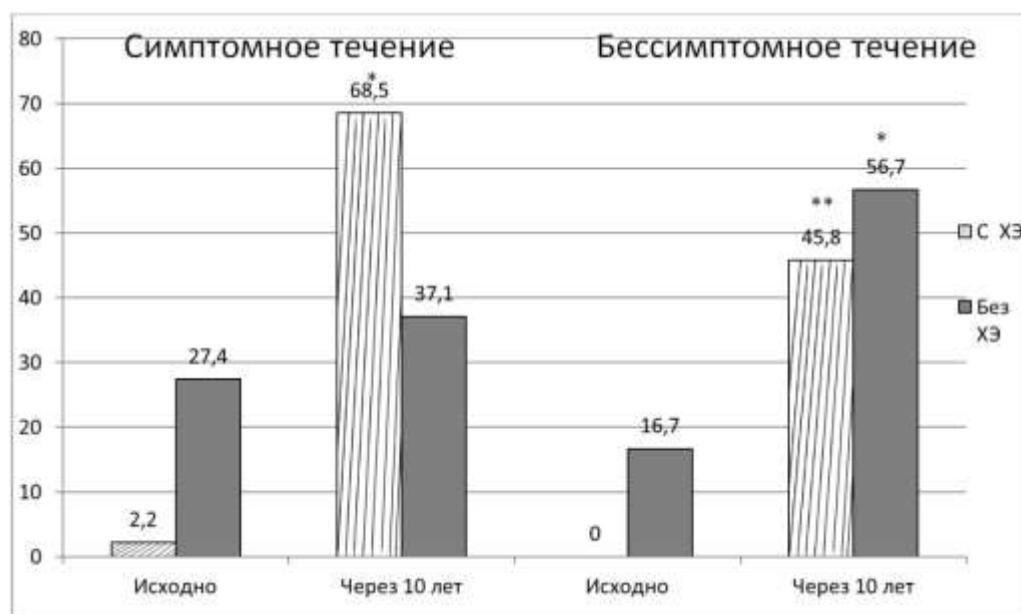


Примечание: * $p \leq 0,001$ – сравнение с исходными данными.

Рисунок 11 – Частота симптома изжоги среди больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

В группе с исходно симптомным течением заболевания за 10-летний период наблюдения после ХЭ произошло более статистически значимое увеличение (на 66,3 %) частоты данного симптома с 2,2 % ($n = 2$) до 68,5 % ($n = 61$) ($p = 0,037$), в то время как у лиц с бессимптомным течением на 45,8 % ($p = 0,001$)

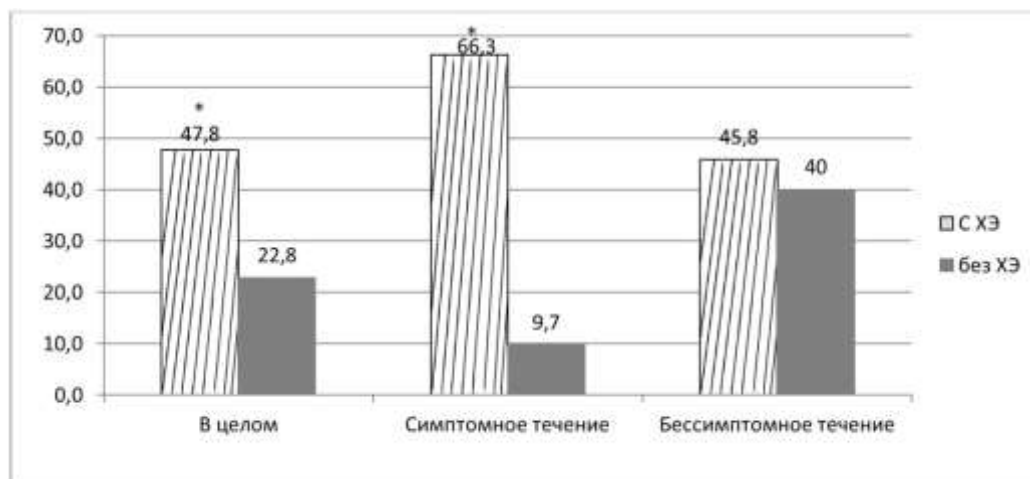
исходно изжога не выявлялась ни у одного пациента. В группе больных, не перенесших ХЭ, значимые различия выявлены в группе с бессимптомным течением ЖКБ, изжога изначально выявлялась у 16,7 % ($n = 5$) больных, за 10 лет наблюдения частота изжоги увеличилась до 56,7 % ($n = 17$) случаев ($p = 0,003$). Среди больных с симптомным течением ЖКБ изжога исходно беспокоила 27,4 % ($n = 17$), через 10 лет наблюдения частота данного симптома увеличилась до 37,1 % ($n = 23$) больных ($p = 0,083$) (Рисунок 12).



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,001$ – сравнение с исходными данными.

Рисунок 12 – Частота симптома изжоги в процессе 10-летнего наблюдения в зависимости от исходного варианта течения заболевания и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

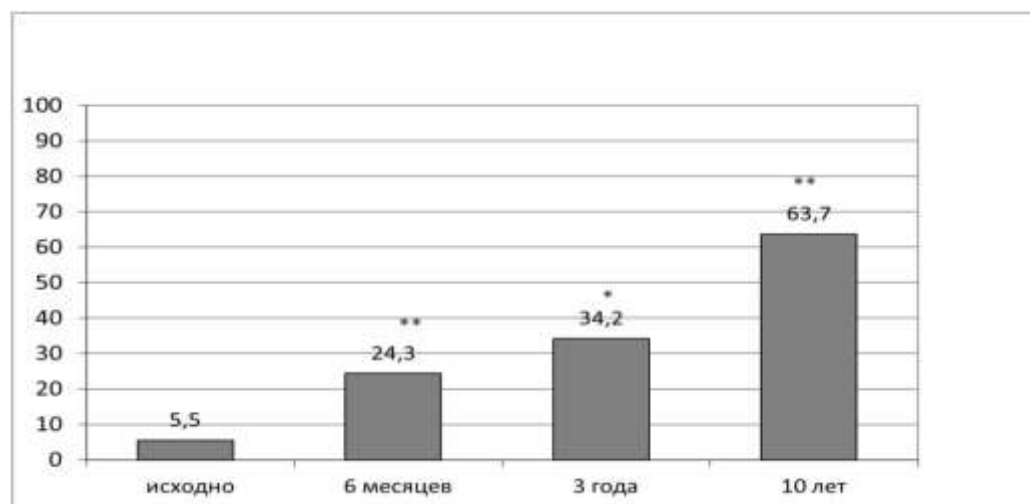
Как показано на рисунке 13, частота симптома изжоги за 10 лет наблюдения среди больных, перенесших оперативное лечение ЖКБ, возросла на 25 % больше по сравнению с группой пациентов без оперативного лечения ($p = 0,005$). Наиболее значимыми различия оказались у пациентов с исходно симптомным течением ЖКБ и достигли 46,6 % ($p < 0,001$).



Примечание: * $p \leq 0,001$ – сравнение показателей двух групп.

Рисунок 13 – Изменение частоты симптома изжоги за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от варианта течения патологии и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

В ходе наблюдения за больными исходно, через 6 месяцев, 3 года (данные Литвиновой Н. В, 2012; Фролова Я. А., 2012) и через 10 лет после оперативного лечения ЖКБ выявлено постепенное увеличение частоты симптома изжоги год от года (Рисунок 14).



Примечание: ** $p \leq 0,001$, * $p \leq 0,05$ сравнение с исходными данными.

Рисунок 14 – Динамика частоты симптома изжоги исходно, через 6 месяцев, 3 года и 10 лет после оперативного лечения желчнокаменной болезни (%)

При проведении унивариантного логистического регрессионного анализа для оценки прогностической значимости отдельных факторов получены следующие результаты. Отношение шансов появления изжоги впервые в период 10 лет после ХЭ составляет 2,7 (95 % ДИ: 1,53–5,04; $\chi^2 = 11,74$; $p = 0,001$). Шансы иметь изжогу через 10 лет после ХЭ возрастают в 5,5 раза при наличии изжоги исходно среди всех больных (95 % ДИ: 1,21–25,62; $\chi^2 = 0,22$; $p = 0,027$), в группе среди женщин ОШ возрастает до 9,4 раза (95 % ДИ: 1,18–74,73; $\chi^2 = 6,299$; $p = 0,018$). Выявлено влияние возраста проведения оперативного лечения ЖКБ. Так средний возраст (классификация ВОЗ 2014 г.) – от 44 до 59 лет – является фактором наличия симптома изжоги через 10-летний период после ХЭ (ОШ 2,5; 95 % ДИ: 1,12–5,92; $\chi^2 = 4,994$; $p = 0,025$).

Выявлена статистически значимая взаимосвязь симптомного течения ЖКБ исходно с наличием симптома изжоги через 10-летний период после оперативного лечения ЖКБ (ОШ 2,5; 95 % ДИ: 1,02–6,45; $\chi^2 = 4,06$; $p = 0,044$), а также с сохранением симптома изжоги через 10 лет после ХЭ (ОШ 1,2; 95 % ДИ: 1,10–1,34; $\chi^2 = 5,02$; $p = 0,022$). Для группы пациентов с исходно бессимптомным течением болезни такой связи выявлено не было (Таблица 17).

Таблица 17 – Отношение шансов наличия симптома изжоги через 10 лет после холецистэктомии в зависимости от исходного варианта течения желчнокаменной болезни (симптомное и бессимптомное течение)

Вариант течения ЖКБ исходно	χ^2 Вальда	p	ОШ	95 % ДИ
Симптомное течение ЖКБ	4,215	0,050	2,57	1,027–6,455
Бессимптомное течение ЖКБ	1,035	0,316	0,66	0,299–1,467
Примечание: * – $p \leq 0,05$ – показатель достоверности фактора.				

На втором этапе пошаговым логистическим регрессионным анализом определяли связи между наличием симптома изжоги через 10-летний период после ХЭ с факторами риска, выявленными на первом этапе: симптомом «горечи во рту», симптомом изжоги исходно, симптомным течением ЖКБ до

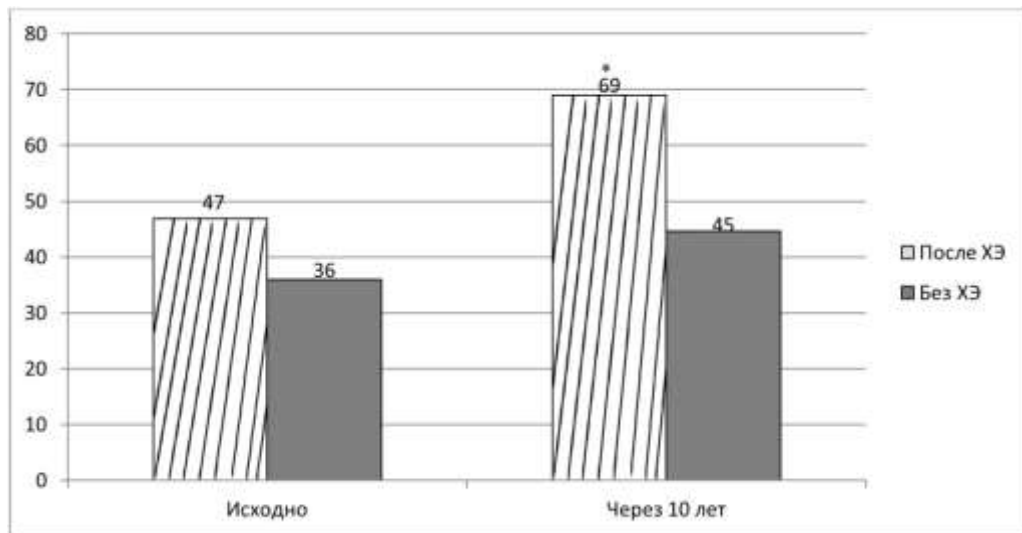
оперативного лечения. Факторами риска, не зависимыми от кофакторов, имеющих статистическую значимость, стали средний возраст проведения оперативного лечения и симптомное течение ЖКБ исходно (Таблица 18).

Таблица 18 – Факторы риска симптома изжоги через 10 лет после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни (результаты многофакторного регрессионного анализа)

Переменная	χ^2 Вальда	p	ОШ	95 % ДИ
Симптомное течение ЖКБ исходно	4,171	0,041	2,8	1,044–7,956
Средний возраст оперативного лечения ЖКБ (от 45 до 59 лет)	4,299	0,038	2,6	1,054–6,513

3.2.2 Динамика частоты симптома «горечи во рту» у больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии и у неоперированных больных

Горечь во рту можно рассматривать как проявление дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Частота симптома «горечи во рту» за 10 лет после ХЭ статистически значимо увеличилась на 22,1 % ($p < 0,001$) с 46,9 % ($n = 53$) до 69 % ($n = 78$). В группе неоперированных больных ЖКБ симптом «горечи во рту» за этот период так же стал выявляться чаще на 8,7 % ($p = 0,157$) с 35,9 % ($n = 33$) исходно до 44,6 % ($n = 41$). Таким образом, в группе после ХЭ «горечь во рту» выявлялась чаще на 13,4 % ($p = 0,001$) (Рисунок 15).

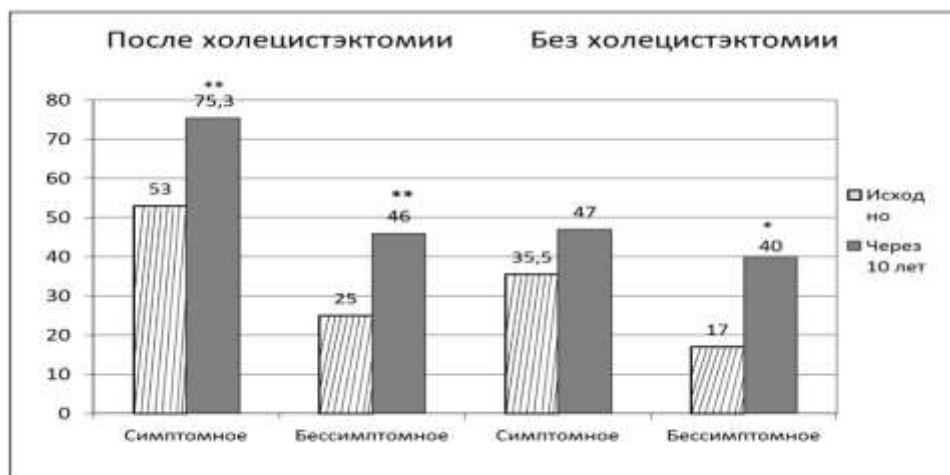


Примечание: * $p \leq 0,001$ – сравнение достоверности с исходными показателями.

Рисунок 15 – Частота симптома «горечи во рту» среди больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

В обеих группах с исходно симптомным и с бессимптомным течением ЖКБ выявлен статистически значимый прирост частоты симптома «горечи во рту» через 10 лет после ХЭ с 52,8 % ($n = 47$) до 75,3 % ($n = 67$) ($p < 0,001$) и с 25 % ($n = 6$) до 45,8 % ($n = 11$) ($p = 0,002$), соответственно.

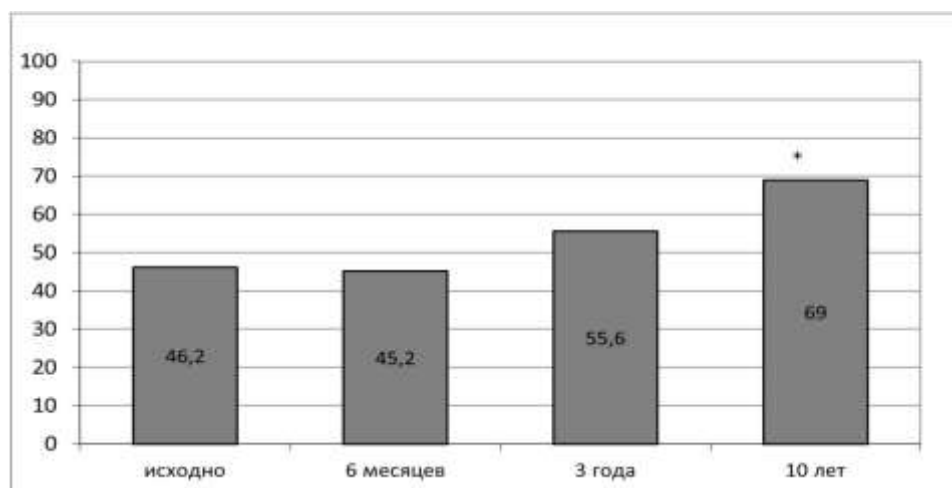
Среди больных ЖКБ без оперативного лечения статистически значимые различия увеличения частоты «горечи во рту» получены среди больных с бессимптомным течением заболевания с 16,7 % ($n = 5$) исходно до 40 % ($n = 12$) через 10 лет наблюдения ($p = 0,035$). В группе с исходно симптомным течением ЖКБ частота симптома «горечи во рту» возросла за 10 лет наблюдения с 35,5 % ($n = 22$) до 46,8 % ($n = 29$) ($p = 0,090$) (Рисунок 16).



Примечание: * $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,05$ – сравнение достоверности с исходными показателями.

Рисунок 16 – Динамика частоты симптома «горечи во рту» за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от исходного варианта течения патологии и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

В ходе наблюдения за больными исходно, через 6 месяцев, 3 года (данные Литвиновой Н. В, 2012; Фролова Я. А., 2012) и через 10 лет после оперативного лечения ЖКБ также наблюдается постепенное прогрессирование частоты симптома «горечи во рту» (Рисунок 17).



Примечание: * – $p \leq 0,001$, сравнение с исходными данными.

Рисунок 17 – Динамика частоты симптома «горечи во рту» исходно, через 6 месяцев, 3 года и 10 лет после оперативного лечения желчнокаменной болезни (%)

Таким образом, из полученных нами данных видно, что изменение частоты симптома «горечи во рту» в динамике 10-летнего наблюдения у больных ЖКБ выявляется достоверно чаще в группе больных после оперативного лечения ЖКБ, независимо от исходного варианта течения патологии.

Методом унивариантного логистического регрессионного анализа для оценки прогностической значимости отдельных факторов получены следующие результаты. Шансы наличия симптома «горечи во рту» после ХЭ через 10 лет возрастают при наличии группы конкрементов в желчном пузыре в 4,6 раза (95 % ДИ: 1,27–17,27; $\chi^2 = 6,183$; $p = 0,013$). Шансы сохранения симптома «горечи во рту» через 10 лет после операции возрастают в 4,8 раза при проведении ХЭ открытым методом (95 % ДИ: 1,46–16,20; $\chi^2 = 7,596$; $p = 0,006$); при проведении ХЭ по экстренным показаниям в 2,3 раза (95 % ДИ: 1,02–5,39; $\chi^2 = 4,106$; $p = 0,043$), а также при наличии исходно различных гастроэнтерологических симптомов: «горечи во рту» до операции в 3,1 раза (95 % ДИ: 2,25–4,31; $\chi^2 = 44,7$; $p = 0,000$), тошноты до оперативного лечения в 3,4 раза (95 % ДИ: 1,44–8,05; $\chi^2 = 7,813$; $p = 0,005$); рвоты – в 8,7 раза (95 % ДИ: 1,946–39,211; $\chi^2 = 8,003$; $p = 0,005$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Факторы риска симптома «горечи во рту» через 10 лет после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни (результаты логистического регрессионного анализа)

Переменная	χ^2 Вальда	p	ОШ	95 % ДИ
Наличие группы конкрементов в желчном пузыре исходно	6,183	0,013	4,6	1,275–17,270
ХЭ открытым методом	7,596	0,006	4,8	1,461–16,201
Операция проведенная по экстренным показаниям	4,106	0,043	2,3	1,028–5,392
Симптом «горечи во рту» до ХЭ	44,70	0,001	3,1	2,25–4,31
Симптом тошноты до ХЭ	7,813	0,005	3,4	1,443–8,056
Симптом тошноты через 6 месяцев после ХЭ	6,558	0,10	6,4	1,551–27,169
Рвота до ХЭ	8,003	0,005	8,7	1,946–39,211

При проведении статистического анализа в зависимости от исходного варианта течения болезни выявлена статистически значимая связь симптомного течения ЖКБ исходно с наличием симптома «горечи во рту» через 10 лет после оперативного лечения ЖКБ (ОШ 3,59; 95% ДИ: 1,411–9,180; $\chi^2 = 7,667$; $p = 0,007$), а также с сохранением симптома «горечи во рту» через 10 лет после ХЭ (ОШ 3,2; 95% ДИ: 1,16–8,83, $\chi^2 = 5,419$; $p = 0,022$). Для группы пациентов с исходно бессимптомным течением болезни подобной связи не прослеживается (Таблица 20).

Таблица 20 – Отношение шансов наличия симптома «горечи во рту» через 10 лет после холецистэктомии в зависимости от исходного варианта течения желчнокаменной болезни (симптомное и бессимптомное течение)

Исходный вариант течения (симптомное и бессимптомное)	χ^2 Вальда	p	ОШ	95 % ДИ
Симптомное течение ЖКБ	7,667	0,007*	3,59	1,411–9,180
Бессимптомное течение ЖКБ	0,470	0,528	0,75	0,329–1,710
Примечание: * $p \leq 0,05$ – показатель достоверности фактора.				

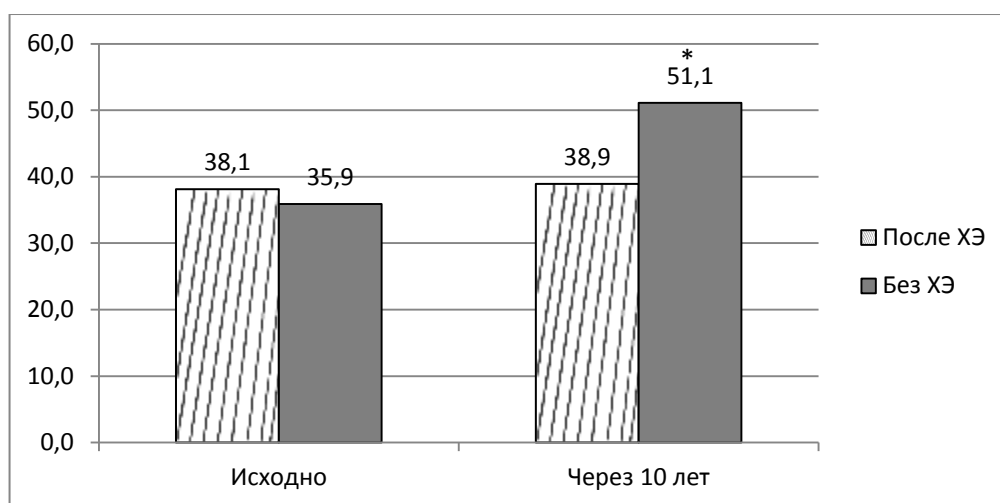
При построении модели многофакторного логистического регрессионного анализа выявлен независимый фактор риска наличия симптома «горечи во рту» через 10 лет после ХЭ – наличие тошноты через 6 месяцев после оперативного лечения ЖКБ (Таблица 21).

Таблица 21 – Фактор риска наличия симптома «горечи во рту» через 10 лет после холецистэктомии (многофакторный регрессионный анализ)

Переменная	χ^2 Вальда	p	ОШ	95 % ДИ
Тошнота через 6 месяцев после ХЭ	3,997	0,046	6,3	1,037–38,285

3.2.3 Динамика частоты симптома «непереносимости жирной пищи» у больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии и у неоперированных больных

Симптом «непереносимости жирной пищи» – появление болей или чувства тяжести в области правого подреберья после приема жирной пищи через 10 лет среди всех больных ($n = 113$) после ХЭ отмечали 38,9 % ($n = 44$) пациентов, исходно – 38,1 % ($n = 43$) ($p = 0,891$) (Рисунок 18).



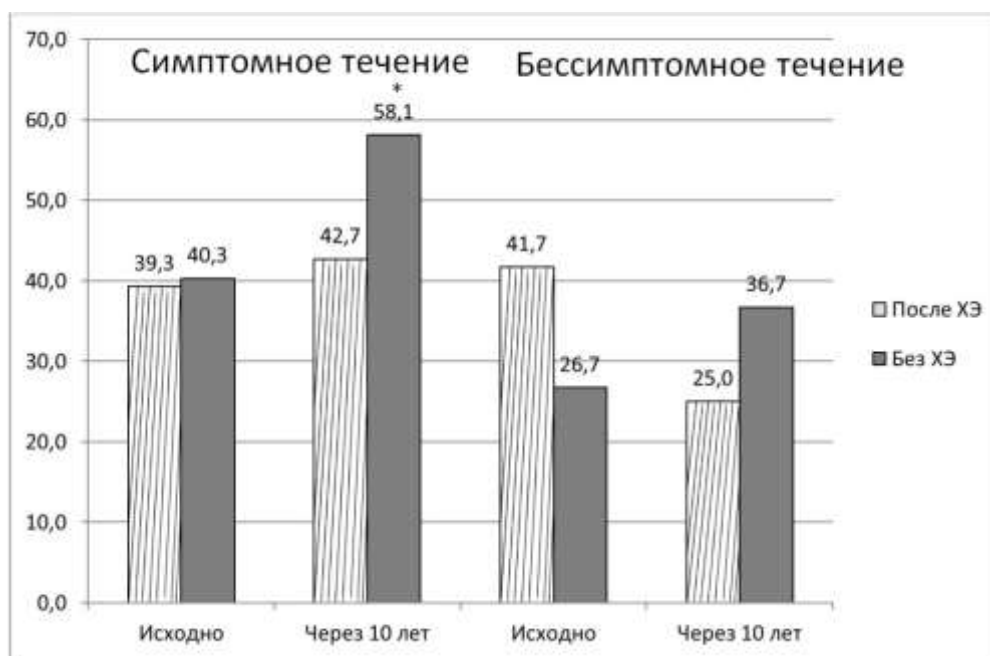
Примечание: * – $p \leq 0,001$ – сравнение достоверности с исходными показателями.

Рисунок 18 – Частота симптома «непереносимости жирной пищи» среди больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

В группе оперированных больных ЖКБ с исходно симптомным течением заболевания частота симптома «непереносимости жирной пищи» увеличилась статистически незначимо – на 3,4 % с 39,3 % ($n = 35$) исходно до 42,7 % ($n = 38$) через 10 лет после ХЭ ($p = 0,655$). В группе с исходно бессимптомным течением частота симптома уменьшилась на 17 % с 42 % ($n = 10$) исходно до 25 % ($n = 6$) через 10 лет после ХЭ ($p = 0,157$).

В группе неоперированных больных частота симптома «непереносимости

жирной пищи» статистически значимо увеличилась с 35,9 % ($n = 33$) до 51,1 % ($n = 47$) случаев ($p = 0,006$) (см. рисунок 18). Преимущественно частота симптома увеличилась в группе с исходно симптомным течением заболевания на 17,8 % ($p = 0,012$), где симптом «непереносимости жирной пищи» беспокоил исходно 40,3 % ($n = 25$) больных, спустя 10 лет выявлялся в 58,1 % ($n = 36$) случаев. В группе неоперированных больных с исходно бессимптомным течением заболевания частота симптома увеличилась с 26,7 % ($n = 8$) исходно до 36,7 % ($n = 11$), однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,257$) (Рисунок 19).



Примечание: * – $p < 0,05$ – сравнение с исходными данными.

Рисунок 19 – Частота симптома «непереносимости жирной пищи» у больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения в зависимости от исходного варианта течения заболевания и тактики ведения (холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

Шансы наличия симптома «непереносимости жирной пищи» через 10 лет после ХЭ возрастают в 4,62 раз при наличии «вредных» привычек (курение и употребление алкоголя) (95 % ДИ: 1,196–17,881; $\chi^2 = 5,633$; $p = 0,018$).

3.2.4 Динамика частоты синдрома нарушения пассажа по кишечнику у больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии и у неоперированных больных

На рисунке 20 изображена динамика изменений частоты всех нарушений пассажа по кишечнику, включающих диарею, запоры и сочетанные нарушения. В группе больных, перенесших ХЭ, исходно частота нарушений пассажа по кишечнику составляла 15,04 % ($n = 17$), спустя 10 лет данные нарушения выявлялись чаще – у 38,93 % ($n = 44$) больных, хотя увеличение частоты данного синдрома оказалось статистически незначимым ($p = 0,606$). В группе без оперативного лечения частота нарушений пассажа по кишечнику увеличилась на 11,9 % с 28,3 % ($n = 26$) до 40,2 % ($n = 37$) ($p = 0,071$). Данные изменения также не достигли статистической значимости.

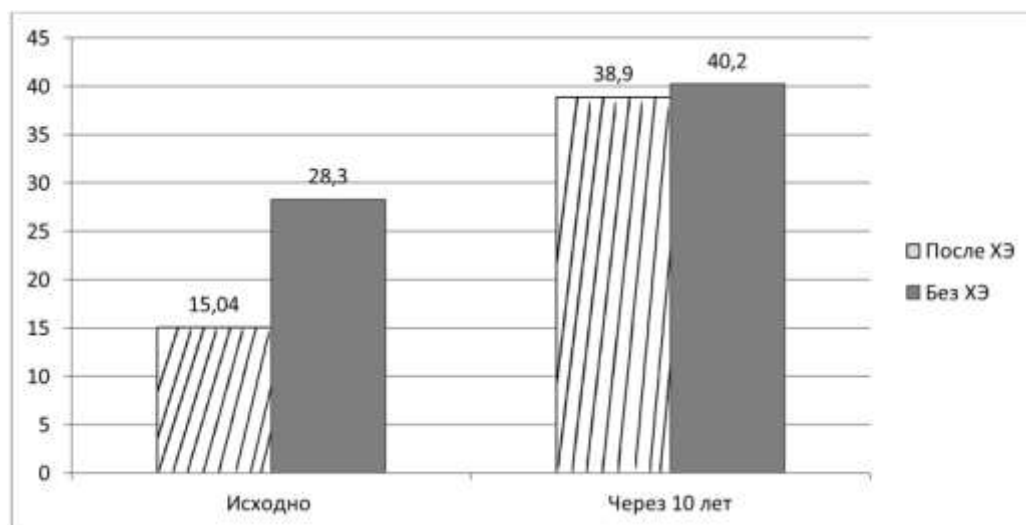


Рисунок 20 – Динамика частоты нарушения пассажа по кишечнику у больных желчнокаменной болезнью в группах в зависимости от тактики ведения перенесших (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

При оценке различий частоты данного симптома в обеих группах, в зависимости от исходного варианта течения, также не было выявлено статистически значимых изменений (Рисунок 21).

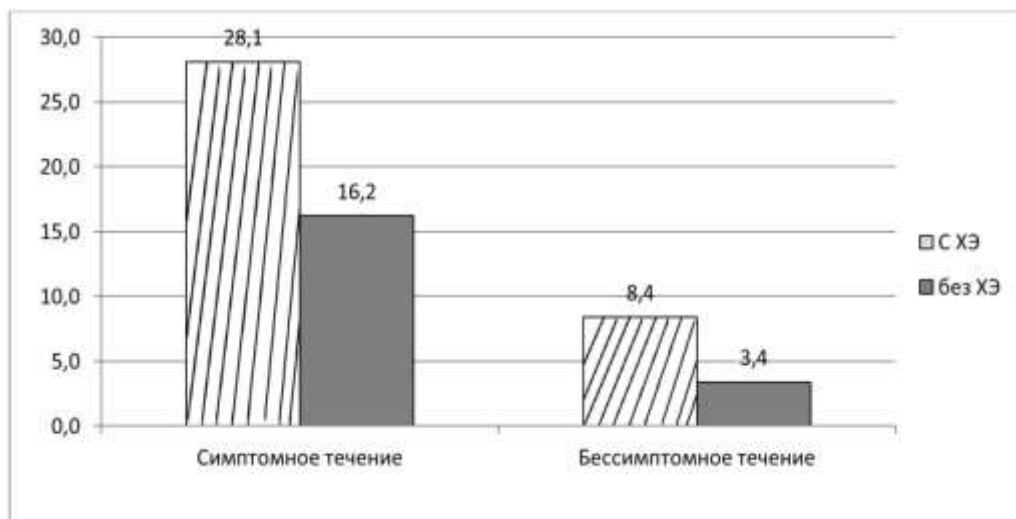


Рисунок 21 – Изменение частоты симптома нарушения пассажа по кишечнику за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от варианта течения патологии и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

Как видно на рисунке 22, частота нарушений пассажа по кишечнику чаще выявляется через 10-летний период наблюдения в группе больных после ХЭ, однако, данные изменения не достигли статистической значимости.

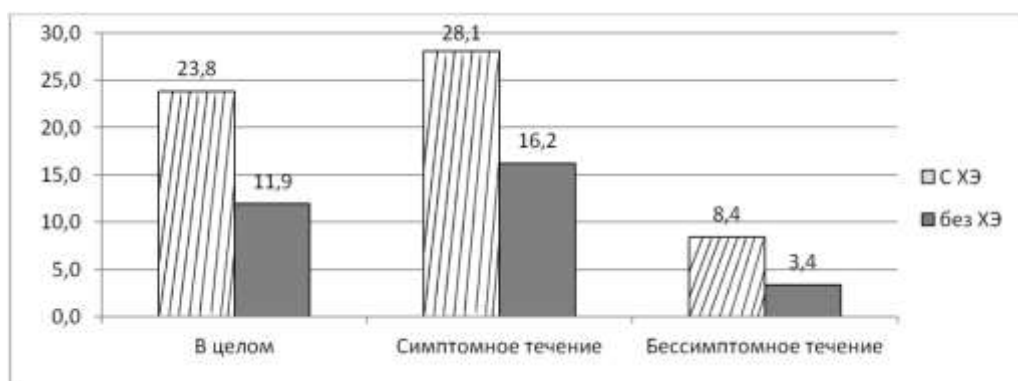
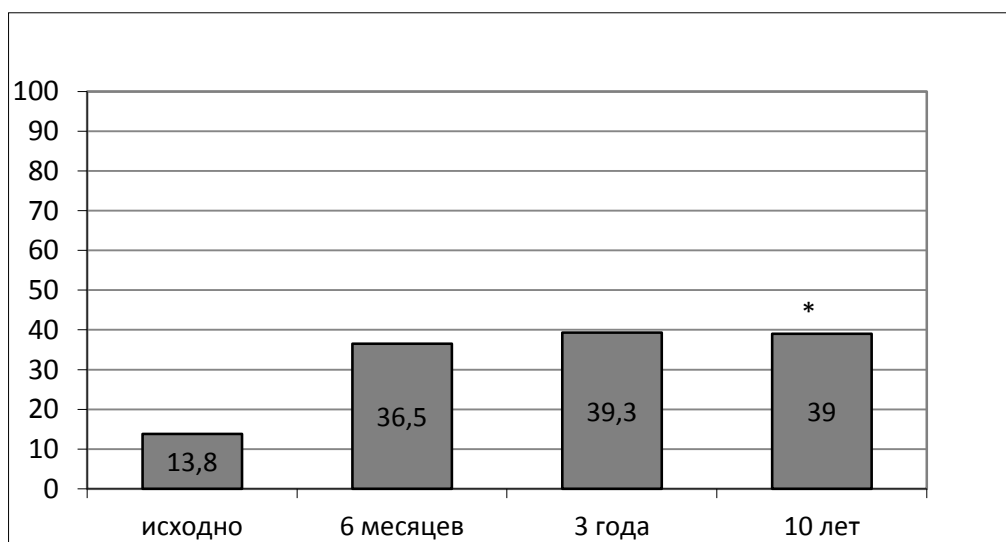


Рисунок 22 – Изменение частоты синдрома нарушения пассажа по кишечнику за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от варианта течения патологии и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

В ходе наблюдения за больными исходно, через 6 месяцев, 3 года (данные Литвиновой Н. В, 2012; Фролова Я. А., 2012) и через 10 лет после оперативного лечения ЖКБ обращает на себя внимание то, что увеличение частоты нарушений пассажа по кишечнику выявляется уже через 6 месяцев и продолжает персистировать на протяжении 10 лет (Рисунок 23).



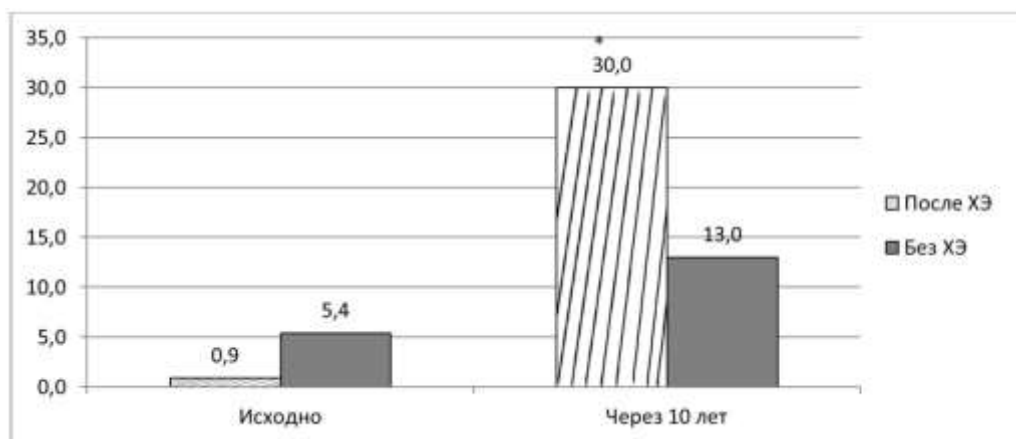
Примечание: * – $p < 0,05$ – сравнение с исходными данными.

Рисунок 23 – Динамика частоты нарушений пассажа по кишечнику исходно, через 6 месяцев, 3 года и 10 лет после оперативного лечения желчнокаменной болезни (%)

3.2.5 Динамика частоты синдрома диареи у больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии и у неоперированных больных

Под диареей понимали количество дефекаций более 3 раз в день при жидком характере стула и объеме более 250 мл. При оценке частоты диарейного синдрома через 10 лет после оперативного лечения ЖКБ получен статистически значимый его прирост среди всех больных на 29,1 % с 0,8 % ($n = 1$) до 30 % ($n = 34$) ($p = 0,046$). В группе неоперированных больных ЖКБ частота диареи статистически не изменилась за 10 лет наблюдения (с 5,4 % ($n = 5$) до 13 % ($n = 12$)) ($p = 0,511$) (Рисунок 24). Диарейный синдром через 10-летний период

наблюдения на 21,5 % чаще выявлялся в группе прооперированных больных в сравнении с неоперированными больными ЖКБ ($p = 0,004$).



Примечание: * – $p < 0,05$, сравнение достоверности с показателями исходного периода.

Рисунок 24 – Изменение частоты диареи за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

В группе оперированных больных с исходно симптомным течением ЖКБ частота диареи возросла через 10 лет после оперативного лечения ЖКБ на 28 % случаев с 1,1 % ($n = 1$) до 29,2 % ($n = 26$) ($p = 0,039$). В группе бессимптомного течения изначально диарея не была зафиксирована ни у одного больного, через 10 лет после ХЭ, диарейный синдром развился у 33,3 % ($n = 8$) больных ($p = 0,005$). В группе неоперированных больных ЖКБ достоверные различия выявлены только в группе с исходно симптомным течением заболевания: частота диареи возросла на 12,9 % – с 4,8 % ($n = 3$) исходно до 17,7 % ($n = 11$) ($p = 0,021$). В группе больных с бессимптомным течением заболевания частота диареи уменьшилась с 6,7 % ($n = 2$) до 3,3 % ($n = 1$), однако данные изменения не достигли статистической значимости ($p = 0,564$) (Рисунок 25).

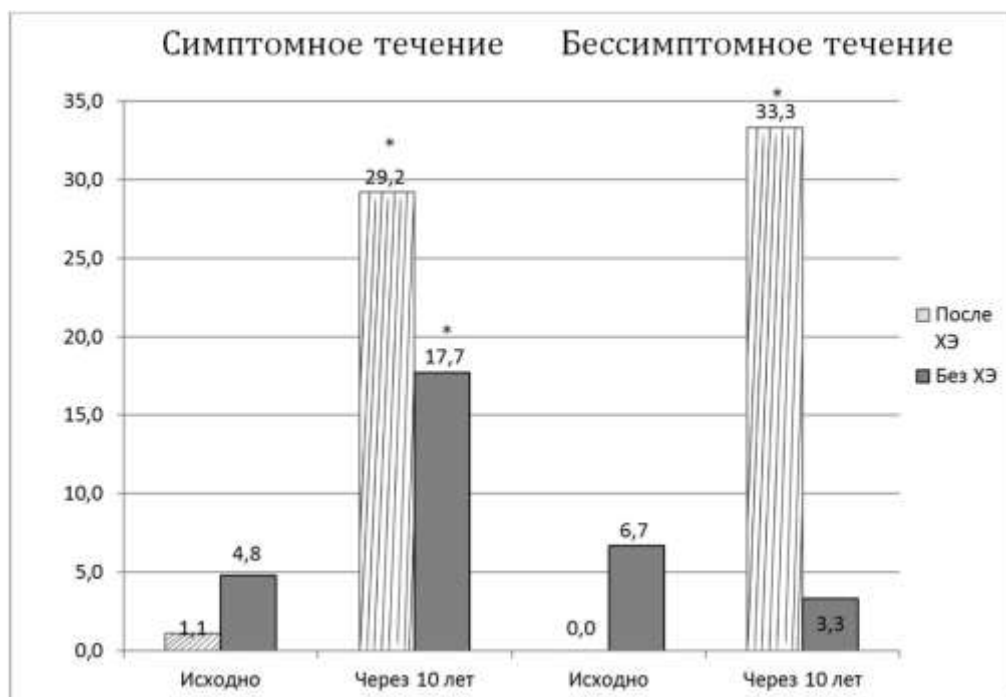


Рисунок 25 – Динамика частоты диареи у больных желчнокаменной болезнью в группах исходно симптомного и бессимптомного течения, в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

Как видно из данных представленных на рисунках 24 и 26 синдром диареи в ходе 10-летнего наблюдения стал встречаться чаще среди больных перенесших ХЭ.

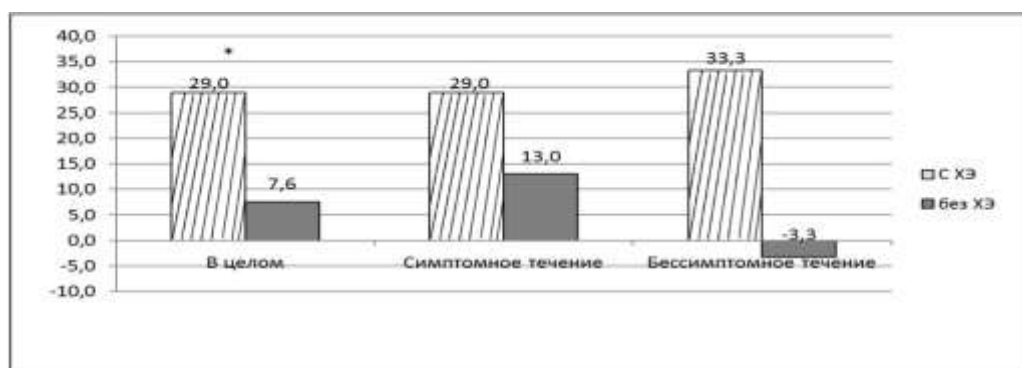
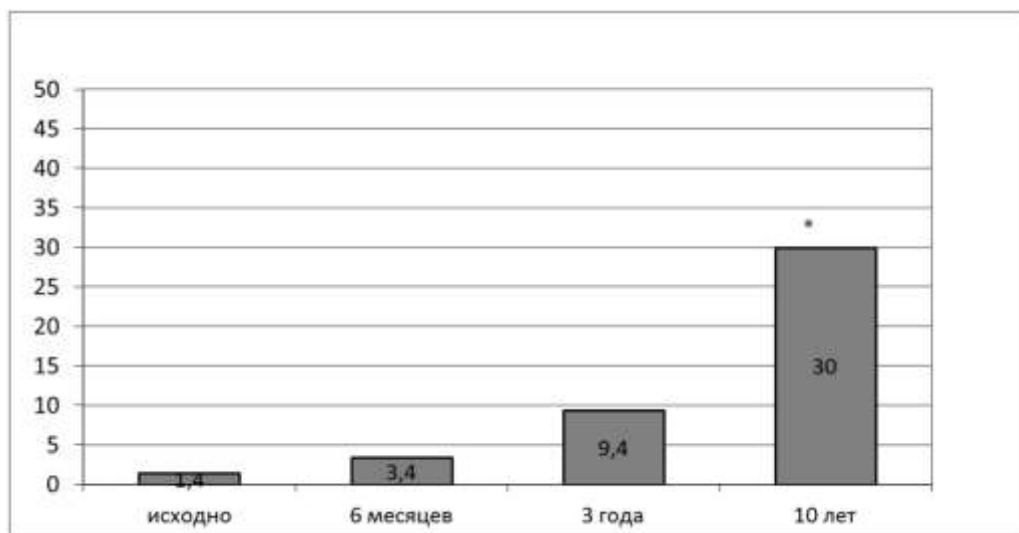


Рисунок 26 – Изменение частоты симптома диареи за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от варианта течения патологии и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные)

Динамика увеличения частоты симптома диареи в ходе наблюдения за больными исходно, через 6 месяцев, 3 года (данные Литвиновой Н. В, 2012; Фролова Я. А., 2012) и 10 лет после оперативного лечения ЖКБ представлена на рисунке 27.



Примечание: * – $p < 0,05$ – сравнение с исходными данными.

Рисунок 27 – Динамика частоты симптома диареи исходно, через 6 месяцев, 3 года и 10 лет после оперативного лечения желчнокаменной болезни (%)

При проведении унивариантного логистического регрессионного анализа для оценки прогностической значимости отдельных факторов получены следующие результаты. Шансы наличия симптома диареи через 10 лет после оперативного лечения составляют 7,5 при наличии диареи исходно (95 % ДИ: 0,756–75,373; $\chi^2 = 0,188$, $p = 0,046$), а также в 2,3 раза при увеличении массы тела больных, спустя 10-летний период после ХЭ, (95 % ДИ: 1,002–5,617; $\chi^2 = 0,187$; $p = 0,047$). Шансы появления диареи впервые в течение 10 лет после ХЭ возрастают в 3,5 раза при проведении оперативного лечения в молодом возрасте (ВОЗ, 2014) от 18 до 44 лет (95 % ДИ: 1,021–12,210; $\chi^2 = 4,448$; $p = 0,050$) (Таблица 22).

Таблица 22 – Факторы, с которыми ассоциировано наличие синдрома диареи через 10 лет после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни (результаты унивариантного логистического регрессионного анализа)

Переменная	χ^2 Вальда	p	ОШ	95 % ДИ
Диарея исходно	0,188	0,046	7,5	0,756–75,373
ХЭ в молодом возрасте (ВОЗ, 2014) от 18 до 44 лет	4,448	0,050	3,5	1,021–12,210
Ожирение после ХЭ	0,187	0,047	2,8	1,002–5,517

При проведении статистического анализа выявления симптома диареи через 10 лет после ХЭ статистически значимой связи с исходным вариантом течения получено не было (Таблица 23).

Таблица 23 – Отношение шансов наличия (появления, сохранения) симптома диареи через 10 лет после холецистэктомии в зависимости от исходного варианта течения желчнокаменной болезни (симптомное и бессимптомное течение)

Исходный вариант течения ЖКБ	χ^2 Вальда	ОШ	p	95 % ДИ
Симптомное течение ЖКБ до оперативного лечения	0,153	0,825	0,803	0,315–2,164
Бессимптомное течение ЖКБ до оперативного лечения	0,171	1,19	0,675	0,518–2,744

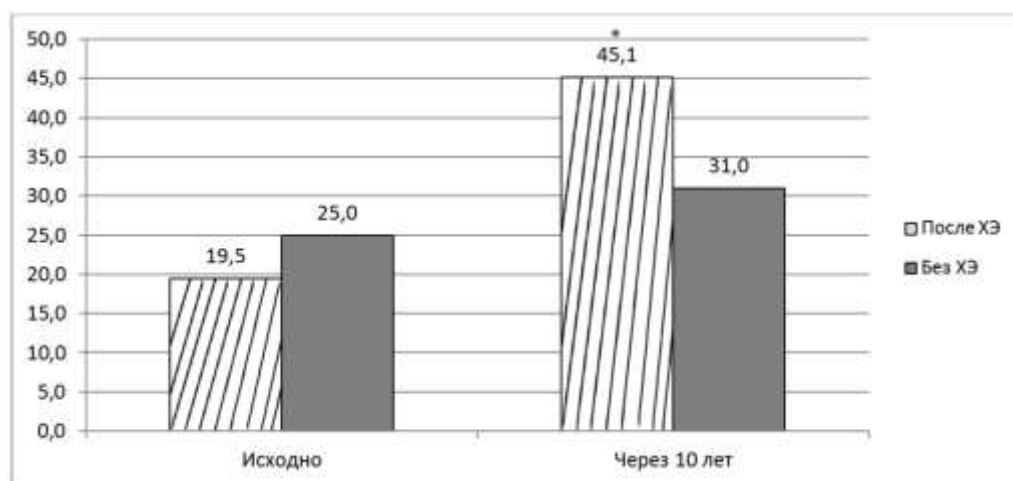
На втором этапе многофакторным пошаговым логистическим регрессионным анализом определяли связи между наличием синдрома диареи через 10-летний период после ХЭ с факторами, выявленными на первом этапе: диарея исходно, появление избыточного веса на протяжении 10-летнего периода наблюдения после операции. В таблице 24 представлены факторы риска, независимые от кофакторов, имеющие статистическую значимость.

Таблица 24 – Факторы риска наличия синдрома диареи через 10 лет после ХЭ (многофакторный регрессионный анализ)

Переменная	χ^2 Вальда	p	ОШ	95 % ДИ
Появление избыточного веса за 10 лет	3,862	0,049	2,422	1,002–5,854

3.2.6 Динамика частоты синдрома запора у больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии и у неоперированных больных

За десятилетний период наблюдения частота запоров в общей группе больных после оперативного лечения ЖКБ увеличилась статистически значимо на 25,6 % с 19,5 % (n = 22) до 45,1 % (n = 51) (p < 0,001) (Рисунок 28).

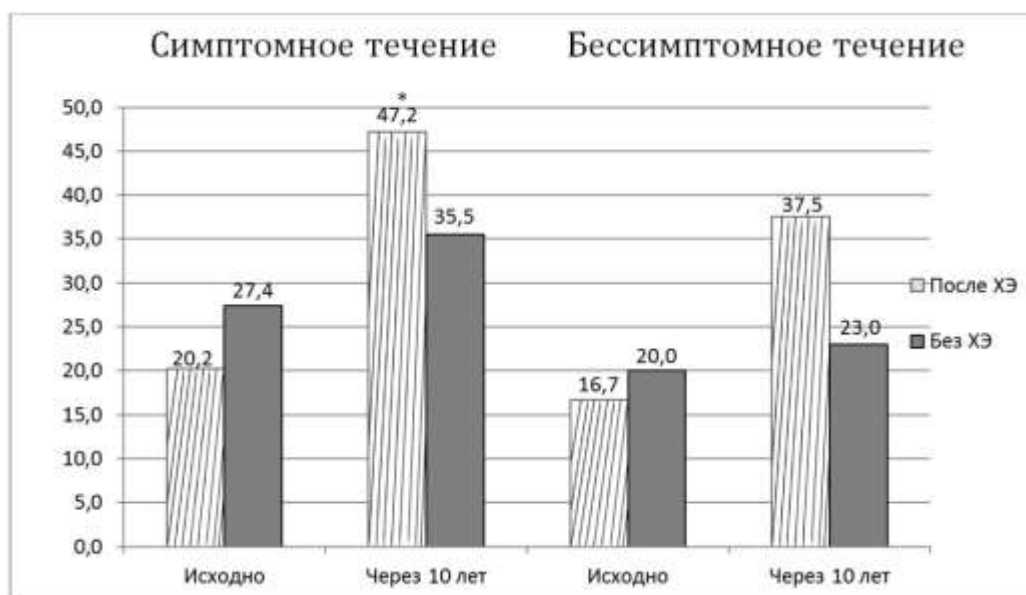


Примечание: * – p ≤ 0,001 – сравнение достоверности с показателями исходного периода.

Рисунок 28 – Изменение частоты запоров за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

В основном изменения произошли в группе больных с исходно симптомным течением заболевания, где до оперативного лечения ЖКБ запоры выявлялись у 20,2 % (n = 18), через 10 лет после ХЭ – на 27 % больше, у 47,2 % (n = 42) больных (p < 0,001). В группе с исходно бессимптомным течением ЖКБ

частота запоров увеличилась без статистической значимости с 16,7 % ($n = 4$) до 37,5 % ($n = 9$) ($p = 0,132$) (Рисунок 29).



Примечание: * – $p < 0,001$ – сравнение достоверности с показателями исходного периода.

Рисунок 29 – Динамика частоты запоров у больных желчнокаменной болезнью в группах исходно симптомного и бессимптомного течения, в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

В группе неоперированных больных ЖКБ исходно синдром запора беспокоил 25 % ($n = 23$) больных, за 10-летний период частота данного синдрома увеличилась без статистической значимости до 31,5 % ($n = 29$) ($p = 0,317$) (см. рисунок 28). При оценке динамики частоты данного синдрома в группах в зависимости от исходного варианта течения также не было получено статистически значимой разницы: в группе с исходно симптомным течением с 27,4 % ($n = 17$) до 35,5 % ($n = 22$) ($p = 0,405$); в группе с исходно бессимптомным течением с 20 % ($n = 6$) до 23,3 % ($n = 7$) ($p = 0,782$) (см. рисунок 29). При оценке отношения шансов наличия симптома запора в зависимости от исходного варианта течения болезни статистически значимых результатов не получено (Таблица 25).

Таблица 25 – Отношение шансов наличия симптома запора через 10 лет после холецистэктомии в зависимости от исходного варианта течения желчнокаменной болезни (симптомное и бессимптомное течение)

Исходный вариант течения ЖКБ	χ^2 Вальда	ОШ	p	95 % ДИ
Симптомное течение ЖКБ до оперативного лечения	0,717	1,48	0,490	0,590–3,557
Бессимптомное течение ЖКБ до оперативного лечения	0,671	0,67	0,490	0,266–1,694

Таким образом, среди больных ЖКБ, спустя 10 лет наблюдения после оперативного лечения, синдром запора выявляется чаще, чем у неоперированных больных ЖКБ (Рисунок 30).

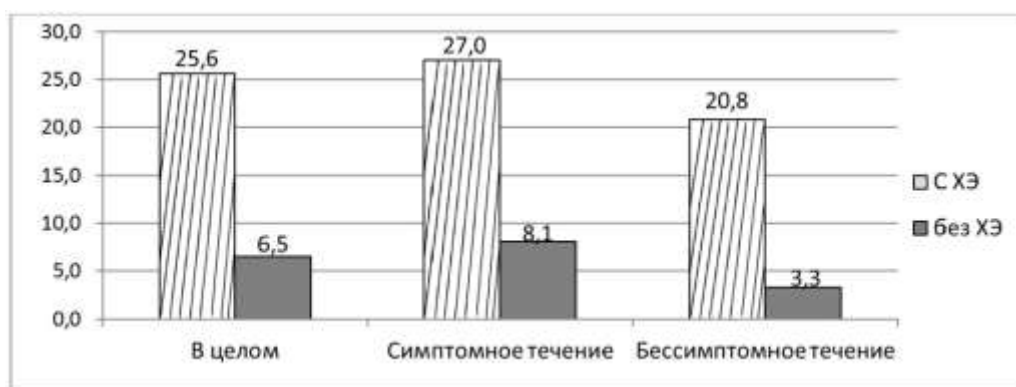
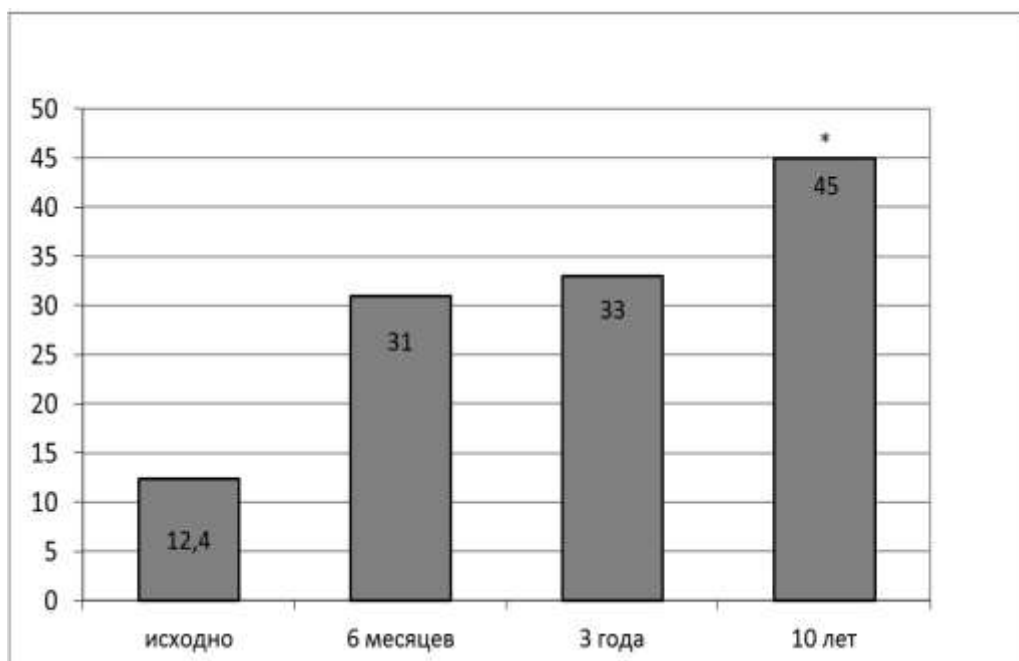


Рисунок 30 – Изменение частоты синдрома запора за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от варианта течения патологии и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

При прослеживании динамики изменения частоты запоров исходно, через 6 месяцев, 3 года (данные Литвиновой Н. В, 2012; Фролова Я. А., 2012) и 10 лет после оперативного лечения ЖКБ, обращает на себя внимание увеличение частоты синдрома запора, которая выявляется уже через 6 месяцев и продолжает нарастать на протяжении 10 лет (Рисунок 31).



Примечание: * – $p < 0,001$ – сравнение с исходными данными.

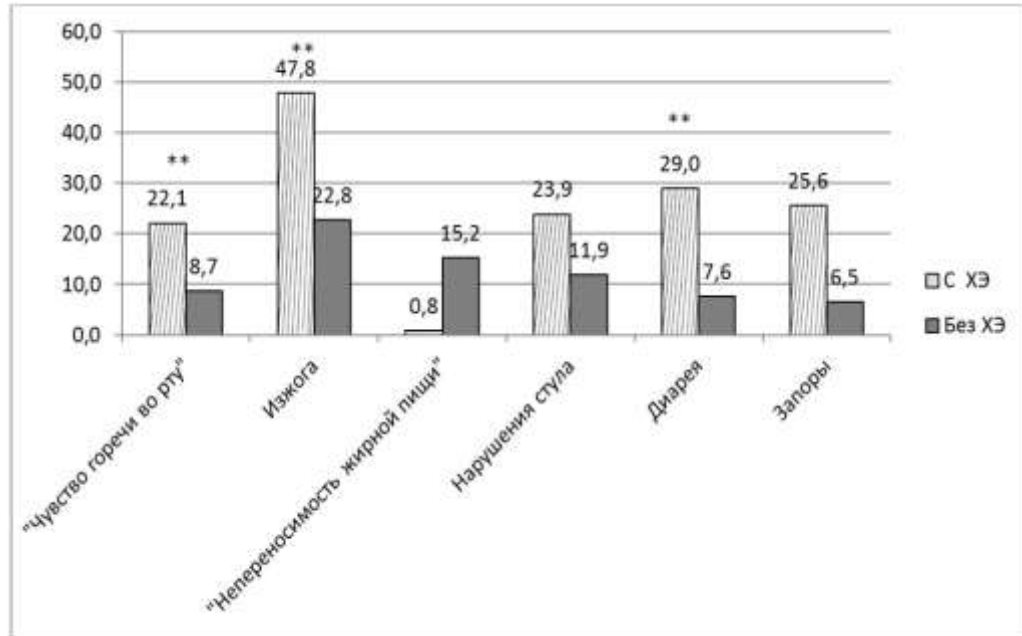
Рисунок 31 – Динамика частоты запоров исходно, через 6 месяцев, 3 года и 10 лет после оперативного лечения желчнокаменной болезни (%)

Методом унивариантного логистического регрессионного анализа выявлены факторы, с которыми ассоциировано наличие синдрома запора через 10-летний период после ХЭ. Наследственная отягощенность по ЖКБ увеличивает шансы наличия запоров через 10-летний период после ХЭ в 2,8 раза (95 % ДИ: 1,023–7,844; $\chi^2 = 4,018$; $p = 0,045$), в 2,2 раза при проведении ХЭ пациентам старше 60 лет (95 % ДИ: 1,049–4,764; $\chi^2 = 4,401$; $p = 0,040$) (Таблица 26).

Таблица 26 – Факторы с которыми ассоциировано наличие синдрома запора у больных через 10 лет после холецистэктомии

Переменная	χ^2 Вальда	p	ОШ	95 % ДИ
Наследственная отягощенность по ЖКБ	4,018	0,045	2,8	1,023–7,844
ХЭ, проведенная в возрасте старше 60 лет	4,401	0,040	2,2	1,049–4,764

На рисунке 32 отображается динамика изменений частоты гастроинтестинальных симптомов в динамике 10-летнего наблюдения за больными после оперативного лечения и неоперированных больных ЖКБ.



Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ сравнение между двумя группами.

Рисунок 32 – Изменение частоты гастроинтестинальных симптомов за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезни в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%)

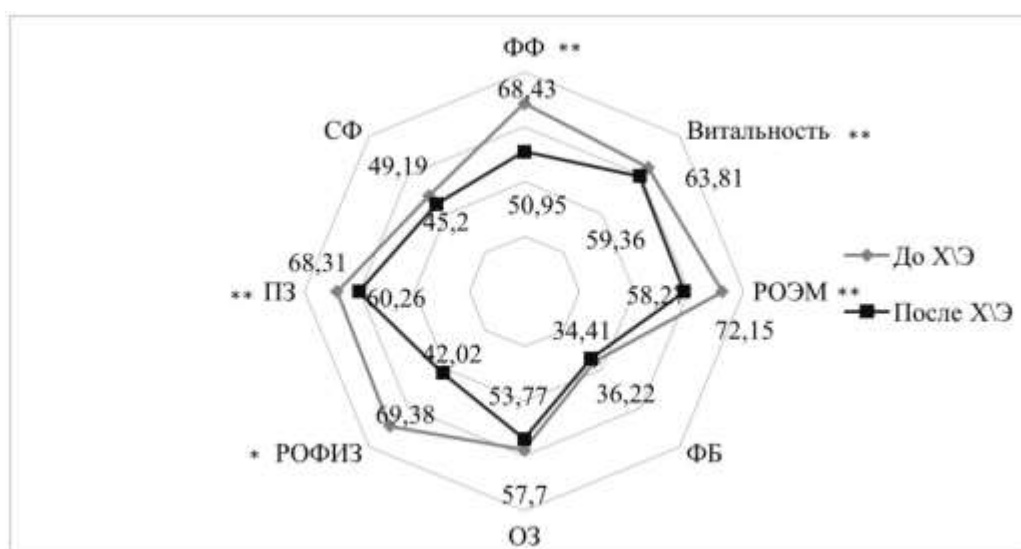
ГЛАВА 4 ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Качество жизни (КЖ) по определению ВОЗ – это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. Качество жизни больных определяется различными параметрами, имеющими для них важное значение и на них влияющими: физическими, социальными и эмоциональными факторами жизни человека. Качество жизни – интегративный показатель, меняющийся в процессе жизни из-за естественных возрастных процессов в результате изменения социального статуса, перемен в обществе и прочего.

Качество жизни определяли путем анкетирования пациентов с использованием русифицированного опросника SF-36. Модель, лежащая в основе конструкции шкал и суммарных измерений опросника SF-36, имеет три уровня: вопросы, 8 шкал, половина из которых коррелирует с физическим и половина – с психическим здоровьем, 2 суммарных измерения. Наибольшее значение в шкалах указывает на лучшее состояние здоровья. Опросник заполнялся пациентами самостоятельно. При помощи SF-36 производилась оценка физического и психологического (социального) здоровья. Физическое здоровье оценивалось по 4 шкалам – физического функционирования (ФФ), ролевого физического функционирования (РФФ), физической боли (ФБ) и общего здоровья (ОЗ). Психологическое здоровье оценивалось по шкалам жизнеспособности (Ж), социального функционирования (СФ), ролевого эмоционального функционирования (РЭ) и психологического здоровья (ПЗ) [35]. Результаты представлены в виде среднего рассчитанного показателя $\pm$ стандартное отклонение.

Показатели качества жизни оценивались у пациентов до оперативного лечения, а затем, путем анкетирования, через 10 лет после ХЭ. При определении

параметров качества жизни в общей группе больных, перенесших оперативное лечение, было выявлено снижение показателей практически по всем шкалам: физическое функционирование – с 68,43 до 50,95 (95 % ДИ: 12,20–22,77, $p < 0,001$); витальность – с 63,81 до 59,36 (95 % ДИ: 1,89–6,98, $p = 0,001$); ролевые ограничения, связанные с эмоциональным состоянием, – с 72,15 до 58,27 (95 % ДИ: 5,56–22,18, $p = 0,001$); психическое здоровье – с 68,31 до 60,00 (95 % ДИ: 5,36–11,22, $p < 0,001$); ролевые ограничения, связанные с физическим состоянием, – с 69,38 до 42,02 (95 % ДИ: 1,46–53,26, $p = 0,039$) (Рисунок 33).



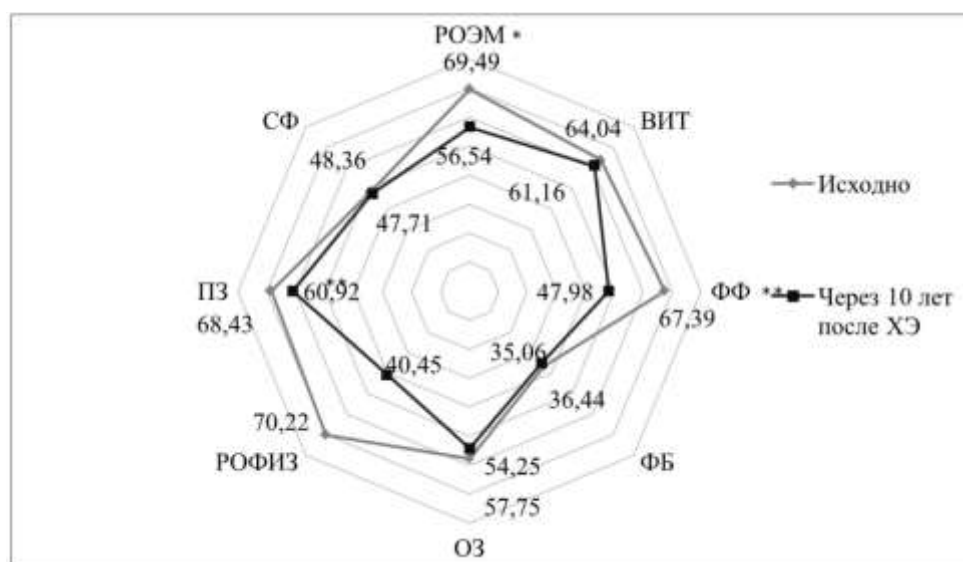
Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p \leq 0,001$ – сравнение достоверности с показателями дооперационного периода.

Рисунок 33 – Динамика показателей качества жизни у пациентов исходно и через 10 лет после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни

Корреляционный анализ выявил ассоциации данных шкалы «физическая боль» с болевым абдоминальным синдромом ($r = 0,326$, $p < 0,001$), а также с билиарными болями ($r = 0,235$, $p = 0,013$) через 10 лет после оперативного лечения ЖКБ.

При оценке динамики показателей качества жизни в зависимости от исходного варианта течения ЖКБ, в обеих группах выявлено её значимое снижение по основным шкалам. Наиболее низкие показатели качества жизни

в группе с исходно симптомным течением по следующим шкалам: «физическое функционирование» снизилось с 67,39 до 47,98 (95 % ДИ: 13,27–25,55, $p < 0,001$); «ролевые ограничения, связанные с эмоциональным состоянием» – с 69,49 до 56,54 (95 % ДИ: 3,22–22,68, $p = 0,010$); «психологическое здоровье» – с 68,43 до 60,92 (95 % ДИ: 4,33–10,67, $p = 0,006$) (Рисунок 34).



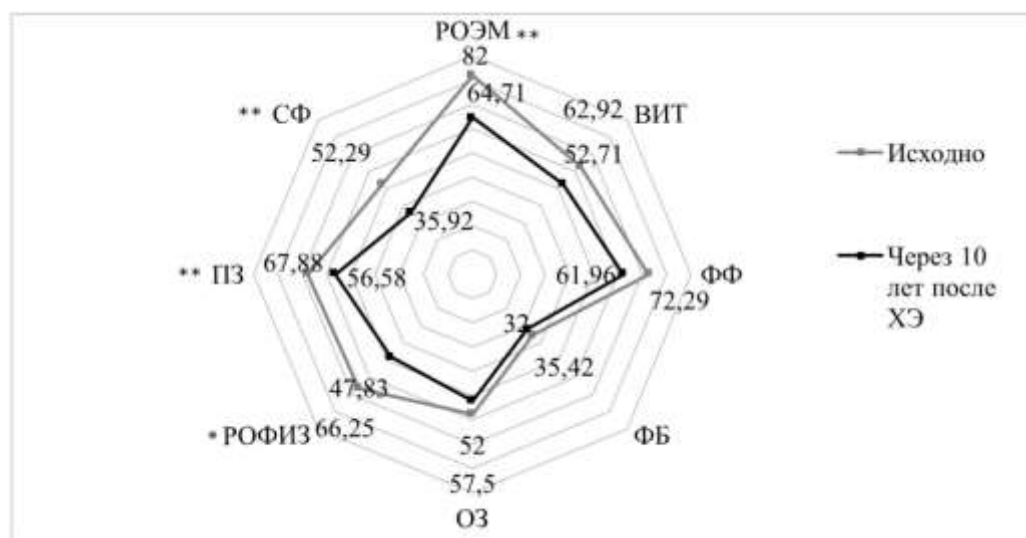
Примечание: * – $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение достоверности с показателями дооперационного периода.

Рисунок 34 – Динамика показателей качества жизни у больных с исходно симптомным течением желчнокаменной болезни через 10 лет после оперативного лечения

Корреляционный анализ выявил ассоциации показателей шкалы «физическое функционирование» с абдоминальным болевым синдромом через 10 лет после оперативного лечения ЖКБ ($r = 0,331$, $p = 0,002$). Выявлены корреляционные связи между возрастом больных, перенесших ХЭ до 35 лет, и показателями шкал: «физическое функционирование» ($r = 0,331$, $p = 0,002$); «ролевые ограничения, связанные с физическим состоянием» ($r = 0,237$, $p = 0,025$), «общее здоровье» ($r = 0,252$, $p = 0,017$).

В группе с исходно бессимптомным течением ЖКБ, наиболее низкие показатели КЖ через 10 лет после оперативного лечения ЖКБ выявлены

по шкалам: «ролевые ограничения, связанные с физическим состоянием» – снижение с 70,22 до 40,45 (95 % ДИ: 2,23–34,59, $p = 0,027$); «социальное функционирование» – с 52,29 до 35,92 (95 % ДИ: 10,22–22,52, $p < 0,001$); «витальность» – с 62,92 до 52,71 (95 % ДИ: 3,38–17,03, $p = 0,005$); «психологическое здоровье» – с 67,88 до 56,58 (95 % ДИ: 3,51–19,06, $p < 0,001$) (Рисунок 35).



Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – сравнение достоверности с показателями дооперационного периода.

Рисунок 35 – Динамика изменений качества жизни у больных с исходно бессимптомным течением желчнокаменной болезни через 10 лет после оперативного лечения

Выявлены корреляционные связи умеренной силы между болями билиарного характера, диагностированными через 10 лет после ХЭ, и показателями шкалы «общее здоровье» ($r = 0,603$, $p = 0,002$); между показателями шкалы «физическая боль» и абдоминальным болевым синдромом в общем ($r = 0,663$, $p = 0,001$). Также выявлена положительная корреляционная связь средней силы между бессимптомным течением ЖКБ и показателями шкал «физическое функционирование» ($r = 0,488$, $p < 0,021$) и «ролевые ограничения, связанные с эмоциональным состоянием» ($r = 0,442$, $p = 0,035$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно данным литературы частота возникновения различных гастроинтестинальных симптомов после оперативного лечения ЖКБ варьирует от 4,3 % до 79,2 % [19, 30, 158]. Такая разница результатов связана с различием в подборе групп для проведения исследований. Это и ранний послеоперационный период после ХЭ, и объединённые группы с различной давностью оперативного лечения, и группы больных имеющие различные осложнения во время или после операции на желчном пузыре, ретроспективный анализ данных историй болезни и прочее. В нашем исследовании сочетание разных гастроинтестинальных симптомов через 10 лет после ХЭ диагностировались у 86,7 % больных.

Согласно современным представлениям [19, 30] частота возникновения абдоминального болевого синдрома достигает 80 % в различные сроки после ХЭ [3, 19, 158]. Наиболее частой причиной абдоминальных болей в послеоперационный период считают технические и тактические ошибки, допущенные при проведении ХЭ и/или ее планировании, – от 12 до 39 % от числа всех послеоперационных осложнений [154, 157, 188]. К хирургическим осложнениям ХЭ также относят оставление конкрементов в желчевыводящих путях (ЖВП) (по разным данным от 10 до 38,9 % случаев) [84, 205, 212, 220], формирование стриктур желчевыводящих путей в 5–20 % случаев (на папиллярный стеноз приходится 8,6–14 %) [65, 84], повреждение желчевыводящих путей диагностируется с частотой от 0,22 до 10,50 % [44, 93, 107, 204, 208, 223], оставление культи пузырного протока длиной более 1 см – у 0,1–1,9 % больных [144, 168, 212]. Однако, диагностируются данные осложнения, как правило, в ранний послеоперационный период, не позднее 90 дней послеоперационного периода [12, 154, 157, 184, 226].

Через 10 лет после ХЭ симптомы весьма вариабельны, они могут носить как органический, так и функциональный характер, могут быть непосредственными осложнениями оперативного вмешательства или проявлением заболеваний ЖКТ, ранее не диагностируемых, либо впервые возникать после ХЭ.

Одной из причин абдоминальных болей после ХЭ согласно Международным рекомендациям по функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта (Римские критерии IV, 2016) являются функциональные нарушения сфинктера Одди, частота которых среди пациентов, перенесших ХЭ, достигает 40 %. К ним можно отнести: функциональные расстройства сфинктера Одди билиарного типа (составляет от 2,2 до 40 %), функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа (по результатам работ отечественных авторов, достигает 18,8 %) [14, 95]. Известно, что после удаления желчного пузыря изменяется динамика сфинктера Одди вследствие разрыва холецисто-сфинктерного рефлекса, что меняет ответ сфинктера Одди на холецистокинин. При гипертонусе сфинктера повышается риск билиарной гипертензии. При гипотонусе – создаются условия для непрерывного поступления желчи в просвет двенадцатиперстной кишки, что в свою очередь провоцирует рефлюкс ее содержимого в общий желчный и панкреатический протоки, и в дальнейшем может привести к развитию воспалительных изменений в поджелудочной железе и желчевыводящих путях [7, 19, 23, 95, 127].

По результатам нашей работы (проспективное 10-летнее наблюдение за больными после перенесенной ХЭ) выявлены разные результаты по частоте абдоминальной и билиарной боли в зависимости от исходного варианта течения болезни. У больных ЖКБ в группе с исходно симптомным течением заболевания через 10 лет после ХЭ частота синдрома абдоминальной боли уменьшилась на 32,6 % ($p < 0,001$) и составила 67,4 % ($n = 60$); синдром билиарной боли стал выявляться на 47,2 % ($p < 0,001$) меньше, диагностирован у 52,8 % ($n = 47$) больных. В то время как при бессимптомном течении ЖКБ исходно, абдоминальный болевой синдром диагностирован чаще на 37,5 % ($p = 0,035$) и составил через 10 лет после ХЭ 62,5 % ($n = 15$), синдром билиарной боли впервые выявлен у 54,2 % ($n = 13$) больных ($p < 0,001$). В группе неоперированных больных с исходно симптомным течением абдоминальный болевой синдром через 10 лет выявлялся у 95,2 % ($n = 59$) больных, билиарная боль стала выявляться реже на 16,1 % и составила 83,9 % ($n = 52$) ($p = 0,002$). В группе пациентов с

исходно бессимптомным течением ЖКБ, не подвергавшихся оперативному лечению, абдоминальный болевой синдром появился у 30 % ($p = 0,005$) и составил 93,3 % ($n = 28$) ($p = 0,005$) больных, среди которых билиарная боль диагностирована впервые в 70 % ($n = 21$) ($p < 0,001$) случаев.

В проспективном исследовании с участием 85 пациентов с ПХЭС Madácsy L. с соавт. показали высокую частоту упорных билиарных болей, связанных с дисфункцией сфинктера Одди по гипертоническому типу, доказанной манометрией. Этот факт подтверждается тем, что проведение сфинктеротомии привело к значительному уменьшению и в 15 % случаев к полному исчезновению болевого синдрома [71]. Однако последние данные демонстрируют более сложные механизмы развития боли после ХЭ. 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. Также выявлено, что до 50 % ноцицептивных нейронов поджелудочной железы иннервируют двенадцатиперстную кишку, таким образом, при сохранении их активации после операции любые физиологические процессы, связанные с двенадцатиперстной кишкой, могут провоцировать боль [95].

В нашем исследовании логистический регрессионный анализ показал, что наличие болевого абдоминального синдрома среди всех больных через 10 лет после операции ассоциировано с его присутствием через 6 месяцев после ХЭ (ОШ 5,5; $p = 0,001$), симптомом изжоги (ОШ 4,8; $p = 0,042$), симптомом «непереносимости жирной пищи» (ОШ 3,7; $p = 0,016$) исходно (до оперативного лечения) и появлением билиарных болей через 6 месяцев после ХЭ (ОШ 2,5; $p = 0,23$). Также увеличиваются шансы сохранения абдоминального болевого синдрома у больных ЖКБ через 10 лет после ХЭ при выявлении у больных симптома изжоги (ОШ 8,1; $p = 0,002$), «непереносимости жирной пищи» (ОШ 2,9;

$p = 0,045$), наличием симптома вздутия живота (ОШ 2,6; $p = 0,012$) до оперативного лечения, принадлежности к женскому полу (ОШ 6,3; $p = 0,003$), наличии абдоминального болевого синдрома через 6 месяцев после ХЭ (ОШ 4,1; $p = 0,004$). При проведении многофакторного регрессионного анализа выявлены независимые факторы риска сохранения абдоминального болевого синдрома после ХЭ: женский пол (ОШ 6,8; $p = 0,047$) и наличие абдоминальных болей через 6 месяцев после ХЭ (ОШ 3,7; $p = 0,042$).

Похожие результаты получены в отношении билиарной боли через 10 лет после оперативного лечения ЖКБ, шансы для наличия которой увеличиваются при диагностировании синдрома билиарной боли (ОШ 3,08; $p = 0,008$), «непереносимости жирной пищи» (ОШ 4,86; $p = 0,008$) через 6 месяцев после ХЭ, а также симптома изжоги исходно (ОШ 3,42; $p = 0,023$). При построении модели многофакторного регрессионного анализа выявлен независимый фактор риска наличия билиарной боли в отдаленный период после ХЭ – «непереносимость жирной пищи» (ОШ 3,75; $p = 0,035$) и синдрома билиарной боли (ОШ 2,9; $p = 0,011$) через 6 месяцев после ХЭ.

При анализе литературы на данную тему встречаются работы, в которых получены схожие результаты. Thistle J. L., Longstreth G. F. и соавт. выявили, что сохранение абдоминального болевого синдрома после ХЭ ассоциировано с нарушением стула, тошнотой чаще одного раза в неделю, вздутием живота, наличием гастроэзофагеального рефлюкса, синдромом раздраженного кишечника (СРК) на дооперационном этапе [181]. Mertens M. C. с соавторами определили, что синдром диспепсии (ОШ 6,60), метеоризм (ОШ 3,33), неприятный привкус во рту (ОШ 3,55), наличие висцеральной боли в течение первой послеоперационной недели стали независимыми факторами наличия билиарных болей после операции [97, 177].

По данным клинических наблюдений за пациентами с ЖКБ до и после ХЭ, синдром диспепсии диагностируется достоверно чаще после операции [95] до 13 % через 6 месяцев наблюдения [169, 227]. В дальнейшем с увеличением сроков давности операции прослеживается тенденция к учащению появления симптомов

диспепсии [47, 126]. Согласно Международным рекомендациям по функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта (Римские критерии IV, 2016), критериями диспепсии является наличие хотя бы одного из вышеперечисленных симптомов, беспокоящих больных в последние 3 месяца, при общей их продолжительности не менее 6 месяцев и при исключении вторичного их генеза или диспепсии, ассоциированной с хеликобактерной (Hр) инфекцией. В зависимости от преобладающей симптоматики выделяют 2 варианта диспепсии: синдром эпигастральной боли (СЭБ) и постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС) [95].

В проспективном исследовании Verhane T. с соавторами выяснили, что вторым по интенсивности болевым синдромом у больных, прооперированных по поводу симптомной ЖКБ, был синдром эпигастральной боли, которую отмечали у себя 41 % больных. В работе Madácsy L. с соавторами в динамике оценивалась выраженность боли у пациентов с ПХЭС – дисфункцией сфинктера Одди – до и после проведения эндоскопической сфинктеротомии. Полное купирование болей было показано только у 43 % пациентов, у остальных наблюдалось сохранение болевого синдрома, характерного для синдрома диспепсии [71].

Получить точные цифры частоты диспепсии среди больных, перенесших холецистэктомию, сложно. С одной стороны, причина лежит в меняющихся критериях диагноза, с другой – из-за разных взглядов на причину возникновения симптомов. Так Gwee K. A. и Chua A. S. в метаанализе показали высокую частоту перекреста синдрома диспепсии и СРК, которая колеблется от 29 до 87 %. У некоторых пациентов с СРК, перенесших ХЭ, кишечные симптомы могли неправильно трактоваться и расценивались как диспептические симптомы [145]. Так было продемонстрировано, что болевые ощущения в эпигастральной области, трактуемые как ФД, были вызваны растяжением стенок поперечноободочной кишки при проведении колоноскопии [130], а употребление продуктов, обычно провоцирующих симптомы ФД, с высокой частотой вызывает боль и у пациентов с СРК–(прием жирной пищи (19 % и 28 %), употребление перца чили (47 % и 45 %), кофе (36 % и 41 %) соответственно). Общность патофизиологических

процессов различных функциональных расстройств ЖКТ (висцеральной гиперчувствительности, замедления пассажа по ЖКТ, связи с перенесенной инфекцией) подтверждает высокий риск диагностических ошибок [95, 96, 126].

В ряде работ при обследовании больных, перенесших ХЭ, были получены статистически значимые показатели замедления опорожнения желудка в сравнении с контрольной группой и с группой пациентов без ХЭ. K ksoy F. N. с соавторами пришли к заключению, что синдром диспепсии при ЖКБ и после ХЭ имеет тесную связь с задержкой опорожнения желудка [124]. Nusrat S. и соавторы пришли к выводу, что наряду с симптомами диспепсии у большинства пациентов этой группы присутствует наличие пропущенных симптомов гастропареза еще до ХЭ [81]. В проспективном наблюдательном исследовании с участием 391 пациента с симптомами гастропареза различной этиологии получили данные о более тяжелом проявлении гастропареза у лиц, перенесших ХЭ [75]. Кроме того, ряд авторов пришли к выводу о высокой значимости психологических факторов, которые оказывают влияние на сохранение симптомов диспепсии после ХЭ [106, 163].

Симптомы диспепсии могут также быть следствием органической патологии верхних отделов ЖКТ. Частота Нр инфекции у пациентов, перенесших ХЭ, достаточно высока и достигает 64 %, в то время как при ЖКБ без оперативного лечения – 35,3 % [9, 45]. Таким образом, большая частота органических заболеваний верхних отделов ЖКТ при отсутствии желчного пузыря подтверждается ассоциацией между морфофункциональными изменениями слизистой и наличием Нр инфекции. В недавней работе Mercan E., Duman U. и соавторы выявили положительную корреляцию между послеоперационной инфекцией Нр, активностью воспаления слизистой оболочки желудка, ее атрофией и кишечной метаплазией [14, 76, 211].

Нами была проведена оценка симптомов неопределенной диспепсии у пациентов через 10 лет после ХЭ. Частота синдрома диспепсии сопоставима с описанными в литературе данными. Однако обращает на себя внимание, что частота эпигастральной боли (вариант синдрома диспепсии) через 10 лет после ХЭ в нашей работе возросла только у больных с исходно бессимптомным

течением ЖКБ на 33,4 % ($p = 0,039$) и составила 66,7 % ($n = 16$). Единственным симптомом-предиктором появления синдрома диспепсии, описанным в реферируемой литературе, стал симптом метеоризма в дооперационном периоде у женщин (ОШ 3,27) [97].

По результатам нашей работы выявлена ассоциация наличия эпигастральной боли (синдрома диспепсии) через 10 лет после ХЭ с наличием исходно симптомов тошноты (ОШ 5,7; $p = 0,0001$), рвоты (ОШ 2,8; $p = 0,019$), изжоги (ОШ 2,8; $p = 0,050$) до оперативного лечения, а также проведении ХЭ по экстренным показаниям (ОШ 2,5; $p = 0,020$); независимым фактором риска наличия эпигастральной боли (синдрома диспепсии) через 10 лет после ХЭ является наличие симптома тошноты исходно (ОШ 20,69; $p = 0,001$).

В нашей работе оценивалась частота «прочих абдоминальных болей», не имеющих признаков билиарных, и синдрома диспепсии, статистически значимых изменений частоты выявлено не было независимо от тактики ведения больных ЖКБ. Однако, это единственный вариант болевого синдрома в нашей работе, с которым ассоциированы нарушения пассажа по кишечнику до оперативного лечения (ОШ 8,7; $p = 0,012$), симптом запора (ОШ 13,0; $p = 0,0001$), наличие одиночного конкремента до оперативного лечения (ОШ 3,6; $p = 0,027$). При проведении многофакторного регрессионного анализа выявлен независимый фактор риска наличия «прочих абдоминальных болей» через 10 лет после ХЭ – синдром запора исходно (ОШ 9,7; $p = 0,021$).

Таким образом, полученные нами данные по частоте абдоминального болевого синдрома и билиарной боли, факторам риска их возникновения, сходны с результатами, описанными в литературе. В нашей работе были выявлены независимые факторы риска различных вариантов болевого абдоминального синдрома через 10 лет после ХЭ, не описанные в литературе ранее: женский пол и появление абдоминальных болей через 6 месяцев после ХЭ для болевого абдоминального синдрома в целом; симптом «непереносимости жирной пищи» и билиарная боль через 6 месяцев после ХЭ для его наличия через 10 лет; синдром запора исходно для сохранения «прочих абдоминальных болей» через 10 лет

после ХЭ. Впервые описано в нашей работе статистически значимое повышение частоты синдрома диспепсии (эпигастральной боли) исключительно в группе больных с исходно бессимптомным течением ЖКБ, независимым фактором риска для наличия которой через 10 лет после ХЭ стал симптом тошноты исходно.

По результатам нашей работы у больных ЖКБ через 10 лет после ХЭ возросла частота гастроинтестинальных симптомов: изжоги на 47,8 % ($p = 0,005$) и составила 63,7 % ($n = 72$); симптома «горечи во рту» на 22,1 % ($p < 0,001$) и достигла 69,02 % ($n = 78$). У неоперированных больных ЖКБ за 10 лет возросла частота изжоги на 22,8 % ($p = 0,001$), диагностирована у 43,5 % ($n = 40$) больных, а также увеличилась частота симптома «непереносимости жирной пищи» на 17,8 % ($p = 0,012$) и составила 58,1 % ($n = 36$) среди пациентов с исходно симптомным течением ЖКБ.

Во многих источниках литературы описано увеличение распространенности желудочно-кишечных симптомов [13, 15, 33, 107, 131, 165, 181, 202, 226, 227]. Vignolo M. с соавторами по результатам наблюдения за больными выявили, что только у 46,7 % оперированных больных по поводу ЖКБ наступает уменьшение выраженности и частоты симптомов со стороны ЖКТ [123]. У 25 % больных операция не приносит облегчения симптомов, а у 28 % фиксируется возврат различных гастроинтестинальных симптомов [75].

В 60–80 % случаев возникновение гастроинтестинальных симптомов после ХЭ связано с другими заболеваниями органов пищеварения, в том числе гастродуоденальной и панкреатобилиарной зон развившихся до оперативного лечения ЖКБ или после ХЭ [14, 19]. По данным авторов отечественной и зарубежной литературы, одной из наиболее частых причин развития подобных симптомов являются не выявленные ранее экстрабилиарные расстройства, такие как рефлюкс-эзофагит, язвенная болезнь, хронический панкреатит [1, 9].

Накоплены данные о связи изжоги с развитием гастроэзофагельной рефлюксной болезни (ГЭРБ) после оперативного лечения ЖКБ. 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 и может привести к гастроэзофагеальному рефлюксу [155]. В ряде исследований через 3-4 месяца после ХЭ причиной появления симптомов ГЭРБ называют дисфункцию нижнепищеводного сфинктера. При детальном обследовании больных с ХЭ в анамнезе было установлено, что достоверно чаще происходит нарушение моторики гастродуоденальной области – дуоденогастральный рефлюкс (78 %) – в сравнении с группой пациентов, не подвергавшихся оперативному лечению (до 48 %) [14, 22, 28, 50, 76]. В многоцентровом исследовании «GORHEN», проведенном в Турции, при эндоскопии верхних отделов ЖКТ у больных после ХЭ в 65 % случаев была обнаружена неэрозивная рефлюксная болезнь [99]. McNamara D. A. и соавторы проанализировали частоту пищеводной симптоматики у лиц, перенесших ХЭ. Несмотря на то, что большая часть опрошенных была довольна результатами операции – 57,1 % (не удовлетворены только 4,3 % больных), – изжога возникла у 19,3 % больных, дисфагия – у 11,3 % пациентов [207]. Ряд исследований показывают высокую частоту функциональных нарушений у больных после перенесенной ХЭ, таких как неспецифическая избыточная отрыжка (до 80 % случаев), хроническая идиопатическая тошнота, функциональная рвота. Частота их вариабельна в разные сроки после ХЭ, отмечается тенденция к прогрессированию их выявления с увеличением срока после перенесенной ХЭ. Так среди пациентов с давностью оперативного лечения ЖКБ более 3 лет частота функциональных нарушений составила: тошноты – 43,1 %, рвоты – 9,8 %, «горечи во рту» – до 66,7 %, отрыжки – 39,2 %, отсутствия аппетита – 17,7 % [23, 181].

В нашем исследовании методом многофакторного регрессионного анализа выявлены независимые факторы наличия симптома изжоги через 10 лет после ХЭ у больных ЖКБ: симптомное течение ЖКБ исходно (ОШ 2,8; $p = 0,041$), возраст проведения оперативного лечения 45–59 лет (ОШ 2,6, $p = 0,038$). Наличие симптома «горечи во рту» через 10 лет после оперативного лечения ЖКБ ассоциировано с наличием группы конкрементов в желчном пузыре (ОШ 4,6; $p = 0,013$), симптомным течением болезни (ОШ 3,5; $p = 0,007$), оперативным

лечением открытым методом (ОШ 4,8; $p = 0,006$), проведением ХЭ по экстренным показаниям (ОШ 2,3; $p = 0,043$), исходным наличием гастроинтестинальных симптомов до оперативного лечения («горечи во рту» (ОШ 3,1; $p = 0,001$), тошноты (ОШ 3,4; $p = 0,005$), рвоты (ОШ 8,7; $p = 0,005$). Единственным независимым фактором риска, полученным при многофакторном регрессионном анализе, стал симптом тошноты через 6 месяцев после ХЭ (ОШ 6,3, $p = 0,046$).

Таким образом, в результате нашего проспективного наблюдения за больными после ХЭ по поводу ЖКБ продемонстрировано увеличение частоты симптомов изжоги и «горечи во рту» через 10 лет после ХЭ. В сравнении с данными других исследований частота симптома изжоги в нашей работе выше, а также вдвое превышает частоту изжоги у неоперированных больных ЖКБ. Увеличение частоты «непереносимости жирной пищи», описанной в литературе у больных с ХЭ в анамнезе, было нами зафиксировано только у больных с неоперированной ЖКБ в группе с исходно симптомным течением. Выявлены независимые факторы риска наличия симптома изжоги через 10 лет после ХЭ (симптомное течение исходно, возраст проведения ХЭ с 45 до 59 лет), «горечи во рту» после ХЭ (наличие тошноты через 6 месяцев после ХЭ).

При анализе нарушений пассажа по кишечнику в целом в группах после ХЭ и у неоперированных больных не получено достоверных изменений их частоты через 10 лет наблюдения, независимо от вариантов течения ЖКБ. При оценке частоты развития диареи и запоров диагностировано увеличение диареи на 37,3 % ($p = 0,046$), что составило 38,2 % ($n = 34$); частота запора возросла на 25,6 % ($p < 0,001$) до 45,13 % ($n = 51$) в группах больных, перенесших ХЭ. У больных без оперативного лечения ЖКБ достоверных изменений частоты нарушений пассажа по кишечнику (диареи и запоров) не выявлено.

По нашим данным диарея через 10 лет после оперативного лечения ЖКБ ассоциирована с наличием диареи исходно (ОШ 7,5; $p = 0,046$), увеличением массы тела за 10 лет (ОШ 2,3; $p = 0,047$), с молодым возрастом проведения ХЭ (18–44 года) (ОШ 3,5; $p = 0,050$). Выявлены независимые факторы риска наличия синдрома диареи через 10 лет после ХЭ – увеличение массы тела на протяжении

10 лет после ХЭ (ОШ 2,4; $p = 0,049$). Наличие синдрома запора после ХЭ ассоциировано с возрастом проведения ХЭ старше 60 лет (ОШ 2,2; $p = 0,040$) и отягощенной наследственностью по ЖКБ (ОШ 2,8; $p = 0,045$).

По данным литературы среди пациентов, прооперированных по поводу ЖКБ, наиболее частыми кишечными симптомами являются избыточное газообразование с частотой от 62,00 % до 93,75 %, диарея с частотой от 17 % до 85 %, запоры до 76 % [122, 155, 181]. Выделяют ряд причин для развития диареи у пациентов после ХЭ. Одна из них – мальабсорбция желчных кислот. Увеличение поступления неконцентрированной желчи в просвет тонкой кишки после ХЭ приводит к мальабсорбции желчных кислот, по данным исследователей, более чем в 3 раза в сравнении со здоровыми. Желчные кислоты повышают активность аденилатциклазы в кишечной стенке с образованием цАМФ, которые активируют секрецию ионов Na^+ и воды в просвет кишки, провоцируя развитие секреторной диареи [38, 42, 108]. Эффективность лечения препаратами, связывающими ЖК в просвете кишечника, доказывает природу хологенной диареи при различной степени тяжести мальабсорбции [61, 73, 221]. В недавнем исследовании в Великобритании с участием 118 пациентов с ХЭ, в анамнезе с установленным диагнозом СРК с диареей (Международные рекомендации по функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта, Римские критерии III, 2016), в 23,7 % случаев этиологией диареи выявлена мальабсорбция желчных кислот [135]. При исследовании оценки мальабсорбции ЖК в ранние сроки, через 4 и 12 недель после ХЭ одновременно со снижением ретенции SeHCAT (метод диагностики нарушения всасывания желчных кислот) произошло значимое увеличение числа пациентов с диареей с 22 % до 51 % ($p < 0,001$) через 1 месяц после ХЭ и составило 45 % ($p < 0,005$) через 3 месяца [38, 68]. Gracie D. J. с соавторами провели SeHCAT-тест у больных, наблюдавшихся по поводу ПХЭС с диареей, в среднем через 7 лет после ХЭ. Нарушение всасывания желчных кислот было доказано в 68 % ($p = 0.003$). Мальабсорбция легкой и средней степени выявлена у 60 % обследованных, тяжелая – у 40,3 % [69, 174].

Еще одной причиной жидкого стула 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 [30]. Существует точка зрения, что при ЖКБ в 91,7 % случаев возникает синдром билиарной недостаточности, то есть снижение количества желчи, а также дебита желчных кислот после поступления раздражителя в кишечник [30]. Билиарная недостаточность в сочетании с дисфункцией сфинктера Одди создает условия для развития СИБР. Более выраженные нарушения происходят после ХЭ, когда за счет нарушений энтерогепатической циркуляции практически вдвое снижается пул желчных кислот. Снижается концентрация желчных кислот, а также в условиях отсутствия желчного пузыря происходит их преждевременная деконъюгация. В сочетании с описанными выше изменениями на дооперационном этапе, данные условия способствует развитию СИБР в тонкой кишке [201].

Имеются работы, демонстрирующие у пациентов после ХЭ высокую частоту СИБР – от 58 до 76 %, – значительно большую в сравнении с больными ЖКБ без оперативного лечения [10, 29], а также в сравнении с больными, имеющими функциональные заболевания ЖКТ. Sung H. J., Paik C. с соавторами выявили, что ХЭ сама по себе стала независимым фактором развития СИБР. У больных после ХЭ, имевших положительные лабораторные тесты СИБР, такие симптомы как дискомфорт в животе, вздутие живота, раннее насыщение, тошнота, тенезмы встречались чаще, чем у больных после ХЭ с отрицательными результатами теста [201].

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 [66, 155]. 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 [66, 118]. По данным крупных эпидемиологических исследований распространенность СРК среди больных, перенесших ХЭ, варьирует от 4,6 до 35 % [66, 138, 145, 174, 226]. 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 %, с метеоризмом до 6,1 %. Перекрест более двух функциональных расстройств у больных после ХЭ обнаружен в 19,2 % случаев, сочетание запоров и диареи – в 15,2 % [15, 66, 173]. По результатам Longstreth G. F. и Yao J. F. в крупном когортном исследовании выявлено, что 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. По оценкам экспертов на основании данных популяционных исследований в США до 8 % пациентов, страдающих СРК, в течение жизни подвергаются ненужной ХЭ [118, 123, 138]. При исследовании пролиферации нервных окончаний в гистологическом материале после ХЭ Hennig R. с соавторами выявили, что желчный пузырь, резецированный при неосложненном калькулезном холецистите, имеет большую иннервацию по сравнению с желчным пузырем при остром не калькулезном холецистите. Авторы предполагают, что данный факт может быть причиной абдоминальных болей, имитирующих СРК [56]. В недавнем исследовании у пациентов с СРК выявлен более высокий уровень тревожности и/или наличие депрессии ($p < 0,01$), большая частота колоноскопий в анамнезе и большая частота ХЭ ($p = 0,02$) [173].

Таким образом, по результатам нашего исследования выявлено увеличение частоты диареи на 22,4 % ($p = 0,004$) и запоров на 19,1 % более в группе больных после ХЭ в сравнении с неоперированными больными, а также ассоциация синдрома диареи с увеличением массы тела. Синдром запора в послеоперационный период ассоциирован с возрастом проведения ХЭ старше 60 лет и отягощенной наследственностью по ЖКБ.

По результатам ряда работ, до 90,5 % больных после перенесенной в различные сроки ХЭ, оценивают результаты оперативного лечения как успешные. Анкетирование пациентов от 6 месяцев до 4 лет после операции выявило значимое повышение качества жизни по шкалам, определяющим физическое и психическое здоровье. До 60,3 % больных основной успех

оперативного лечения определяют благодаря купированию болевого абдоминального болевого синдрома [54, 144, 155, 165, 183, 216]. Часть работ демонстрирует снижение показателей качества жизни после ХЭ у лиц, жалующихся на симптомы диспепсии, тошноту и рвоту, симптомы СРК еще на дооперационном этапе и продолжающих персистировать после операции [55, 130, 178]. В работе 2021 г. оценивалось КЖ в зависимости от исходного варианта течения ЖКБ, авторы выявили, что 94,3 % исходно симптоматических больных пришли к выводу, что их состояние улучшилось, а 5,7 % – что оно осталось без изменений. Среди больных с бессимптомным течением ЖКБ только 53,2 % заявили об улучшении самочувствия после операции, 44,7 % сообщили об отсутствии изменений [183].

По результатам нашей работы, у больных через 10 лет после ХЭ выявлено статистически значимое снижение уровня качества жизни по основным шкалам, отражающим сферы физического и психического здоровья. Наиболее значимое снижение было ассоциировано с наличием болевого абдоминального синдрома среди всех больных после ХЭ, в том числе с билиарными болями, преимущественно среди больных с исходно бессимптомным течением. В сравнении с литературными данными результаты нашей работы отличаются в группе с исходно бессимптомным течением ЖКБ, где выявлено снижение уровня КЖ, ассоциированного с появившимися билиарными болями в течение 10 лет после ХЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной диссертационной работе были оценены болевые, гастроинтестинальные проявления и качество жизни при 10-летнем наблюдении больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и у неоперированных больных). Для этого были проанализированы структура клинических симптомов больных ЖКБ через 10 лет после ХЭ и проведено сравнение с данными у неоперированных больных, не менее 10 лет страдающих ЖКБ. Впервые выявлены прогностические факторы наличия болевых и гастроинтестинальных симптомов в отдаленные сроки после ХЭ. Оценена динамика качества жизни больных, перенесших 10 лет назад ХЭ.

В исследовании принимали участие больные ЖКБ: 113 пациентов, 10 лет назад перенесшие ХЭ, и 92 пациента, не менее 10 лет страдающие данным заболеванием и не подвергшиеся оперативному лечению. Все больные подразделялись на две группы в зависимости от течения ЖКБ: симптомное и бессимптомное. За симптомное течение принимали случаи наличия у пациентов билиарных болей, приступов желчной колики, осложненное течение болезни (механическая желтуха, холангит, острый холецистит). Под бессимптомной ЖКБ понимается наличие камней при отсутствии симптомов, которые можно было бы связать с ЖКБ, то есть объяснить наличием камней.

В ходе десятилетнего наблюдения за больными ЖКБ выявлено снижение частоты синдрома абдоминальной боли после оперативного лечения в целом на 17,7 % ($p = 0,003$), преимущественно за счет больных с симптомным течением заболевания. В группе больных с бессимптомным течением ЖКБ частота абдоминальной боли в целом возросла как в группе перенесших ХЭ, так и среди неоперированных больных.

Унивариантный логистический регрессионный анализ выявил следующие факторы, с которыми ассоциировано сохранение абдоминального болевого синдрома: симптом изжоги исходно (ОШ 8,1; $p = 0,002$), женский пол (ОШ 6,3; $p = 0,003$), наличие абдоминального болевого синдрома через 6 месяцев после ХЭ

(ОШ 4,1; $p = 0,004$), непереносимость жирной пищи (ОШ 2,9; $p = 0,045$) и симптом вздутия исходно (ОШ 2,65; $p = 0,012$).

На втором этапе многофакторным логистическим регрессионным анализом определяли связи между сохранением синдрома абдоминальной боли через 10-летний период после ХЭ с факторами риска, выявленными на первом этапе, независимыми факторами риска стали женский пол (ОШ 6,8; $p = 0,047$) и абдоминальный болевой синдром, выявленный через 6 месяцев после ХЭ (ОШ 3,7; $p = 0,042$).

Через 10 лет после оперативного лечения по поводу ЖКБ выявлено уменьшение частоты билиарной боли на 25,7 % ($p < 0,001$). У больных ЖКБ с исходно симптомным течением после ХЭ происходит более значимое уменьшение частоты билиарной боли на 47,2 % (у 52,8 % больных диагностировалась длительная клиническая ремиссия) по сравнению с больными без оперативного лечения ($p < 0,001$). Частота билиарных болей возросла в группе больных без оперативного лечения ЖКБ на 11,9 % ($p = 0,048$), в том числе у больных ЖКБ с исходно бессимптомным течением, где в течение 10 лет у 70 % больных впервые диагностированы билиарные боли ($p < 0,001$).

При проведении логистического регрессионного анализа выявлены факторы, с которыми ассоциировано наличие билиарной боли через 10 лет после ХЭ, – наличие синдрома билиарной боли (ОШ 3,08; $p = 0,008$) «непереносимость жирной пищи» (ОШ 4,86; $p = 0,008$) через 6 месяцев после ХЭ, симптом изжоги исходно (ОШ 3,42; $p = 0,023$).

При построении модели многофакторного регрессионного анализа выявлены независимые факторы риска наличия билиарной боли через 10 лет после операции – синдром билиарной боли через 6 месяцев после ХЭ (ОШ 2,9; $p = 0,011$), «непереносимость жирной пищи» через 6 месяцев после ХЭ (ОШ 3,75; $p = 0,035$).

Частота симптома эпигастральной боли, характерная для синдрома диспепсии, увеличилась в группе больных ЖКБ через 10 лет после оперативного лечения только в группе с исходно бессимптомным течением на 33,4 % ($p = 0,039$).

Однофакторный регрессионный анализ показал, что наиболее высокая вероятность наличия синдрома диспепсии по типу эпигастральной боли выявляется при наличии симптомов тошноты (ОШ 5,7; $p = 0,0001$), рвоты (ОШ 2,8; $p = 0,019$), изжоги (ОШ 2,8; $p = 0,050$) до оперативного лечения, а также проведении ХЭ по экстренным показаниям (ОШ 2,5; $p = 0,020$). Единственным независимым фактором риска наличия синдрома диспепсии через 10 лет после ХЭ стал симптом тошноты исходно (ОШ 20,69; $p = 0,001$).

Статистически значимых изменений частоты «прочих абдоминальных болей», не имеющих критериев характерных для билиарной боли и синдрома диспепсии, выявлено не было независимо от тактики ведения больных ЖКБ.

Логистический регрессионный анализ выявил ассоциацию между наличием одиночного конкремента и появлением прочих абдоминальных болей, через 10 лет после ХЭ (ОШ 3,6; $p = 0,027$), а также с наличием нарушений пассажа по кишечнику (ОШ 8,7; $p = 0,012$), наличием синдрома запора (ОШ 13,0; $p = 0,0001$). Независимым фактором риска при построении модели регрессионного многофакторного анализа стал синдром запора исходно (ОШ 9,7; $p = 0,021$). В процессе проспективного наблюдения за больными ЖКБ, выявлено увеличение частоты всех гастроинтестинальных симптомов как у больных перенесших ХЭ, так и у неоперированных больных. Однако наиболее значимо у больных после ХЭ, где достоверно чаще в сравнении с неоперированными больными выявлялись симптомы: изжоги (47,8 %/22,8 %, $p = 0,005$); «горечи во рту» – с 46,9 % до 69 % ($p < 0,001$); диареи – с 0,88 % до 38,2 % ($p = 0,046$); запора – 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 %, преимущественно в группе с симптомным течением ($p = 0,012$).

Унивариантный логистический регрессионный анализ выявил:

- шансы наличия изжоги через 10 лет после ХЭ увеличиваются в 5,5 раза при выявлении изжоги исходно (среди всех больных) ($p = 0,027$), в группе среди женщин – возрастают до 9,4 раза ($p = 0,018$); с симптомным течением ЖКБ исходно отношение шансов составляет 2,5 ($p = 0,044$); среди лиц

с возрастом проведения ХЭ от 44 до 59 лет отношение шансов составляет 2,5 ($p = 0,025$);

- симптом «горечи во рту» ассоциирован с наличием группы конкрементов в желчном пузыре исходно (ОШ 4,6; $p = 0,013$), симптомным течением болезни до ХЭ (ОШ 3,5; $p = 0,007$), оперативным лечением открытым методом (ОШ 4,8; $p = 0,006$), проведением ХЭ по экстренным показаниям (ОШ 2,3; $p = 0,043$), при наличии исходно различных гастроэнтерологических симптомов – «горечи во рту» (ОШ 3,1; $p = 0,000$); тошноты (ОШ 3,4; $p = 0,005$); рвоты (ОШ 8,7; $p = 0,005$);

- наличие симптома диареи ассоциировано с наличием диареи исходно (ОШ 7,5, $p = 0,046$), с проведением оперативного лечения в молодом возрасте (от 18 до 44 лет) (ОШ 3,5; $p = 0,050$), с увеличением массы тела (ОШ 2,3, $p = 0,047$) через 10 лет после ХЭ;

- наличие синдрома запора после ХЭ ассоциировано с возрастом проведения ХЭ старше 60 лет (ОШ 2,2; $p = 0,040$), наследственной отягощенностью по ЖКБ (ОШ 2,8; $p = 0,045$).

В ходе проведения многофакторного регрессионного анализа выявлены независимые факторы риска наличия гастроинтестинальных симптомов:

- симптомное течение ЖКБ исходно (ОШ 2,8; $p = 0,041$), средний возраст проведения оперативного лечения ЖКБ (от 44 до 59 лет) (ОШ 2,6; $p = 0,038$) для симптома изжоги;

- наличие симптома тошноты через 6 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.

При оценке качества жизни пациентов, перенесших оперативное лечение ЖКБ, через 10-летний период выявлено снижение по всем шкалам, отражающим физическое и психологическое здоровье, особенно по шкалам «физическое функционирование», «ролевые ограничения, связанные с физическим состоянием», «витальность», «ролевые ограничения, связанные с эмоциональным

состоянием», «психическое здоровье», «социальное функционирование». Наиболее низкие показатели КЖ среди всех больных по шкале «физическая боль», через 10 лет после ХЭ коррелируют с болевым абдоминальным синдромом ($r = 0,326$, $p < 0,001$), в том числе с билиарными болями ($r = 0,235$, $p = 0,013$).

В группе исходно симптомного течения ЖКБ показатели «физического функционирования» коррелируют с абдоминальным болевым синдромом через 10 лет после ХЭ ($r = 0,331$, $p = 0,002$). Выявлены корреляционные связи между возрастом больных с исходно симптомным течением ЖКБ, перенесших ХЭ до 35 лет, и показателями шкал: «физическое функционирование» ($r = 0,331$, $p = 0,002$), «ролевые ограничения, связанные с физическим состоянием» ($r = 0,237$, $p = 0,025$), «общее здоровье» ($r = 0,252$, $p = 0,017$).

В группе исходно бессимптомного течения ЖКБ выявлены ассоциации между болями билиарного характера, диагностированными через 10 лет, и показателями шкалы «общее здоровье» ($r = 0,603$, $p = 0,002$); между показателями шкалы «физическая боль» и абдоминальным болевым синдромом в общем ($r = 0,663$, $p = 0,001$).

ВЫВОДЫ

1. У больных желчнокаменной болезнью через 10 лет после холецистэктомии в группе с исходно симптомным течением заболевания уменьшилась частота синдрома абдоминальной боли на 32,6 % ($p < 0,001$), билиарной боли на 47,2 % ($p < 0,001$), в то время как при бессимптомном течении частота абдоминальных болей возросла на 37,5 % ($p = 0,035$), билиарные боли появились у 54,2 % ($p < 0,001$); частота синдрома эпигастральной боли возросла только у больных с исходно бессимптомным течением на 33,4 % ($p = 0,039$). Возросла частота гастроинтестинальных симптомов: изжоги на 47,8 % ($p = 0,005$), симптома «горечи во рту» на 22,1 % ($p < 0,001$), диареи на 29,1 % ($p = 0,046$), запора на 25,6 % ($p < 0,001$).

2. В группе неоперированных больных с исходно бессимптомным течением желчнокаменной болезни частота абдоминальной боли возросла на 30 % ($p = 0,005$), билиарные боли появилась у 70 % ($p < 0,001$) больных; возросла частота изжоги на 22,8 % ($p = 0,001$), «непереносимости жирной пищи» – на 15,2 % ($p = 0,006$).

3. У больных желчнокаменной болезнью через 10 лет после холецистэктомии независимыми факторами риска сохранения абдоминального болевого синдрома являются женский пол (ОШ 6,8; $p = 0,047$) и наличие абдоминальных болей через 6 месяцев после операции (ОШ 3,7; $p = 0,042$); фактором риска наличия билиарной боли – симптом «непереносимость жирной пищи» (ОШ 3,75; $p = 0,035$) и появление билиарной боли через 6 месяцев после холецистэктомии (ОШ 2,9; $p = 0,011$); фактором риска наличия эпигастральной боли – симптом тошноты исходно (ОШ 20,6; $p = 0,001$).

4. Через 10 лет после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни независимыми фактором риска изжоги являются симптомное течение желчнокаменной болезни (ОШ 2,8; $p = 0,041$) и возраст проведения оперативного лечения от 44 до 59 лет (ОШ 2,6; $p = 0,038$); фактором риска «горечи во рту» – тошнота через 6 месяцев после холецистэктомии (ОШ 6,3; $p = 0,046$); фактором

риска диареи – увеличение массы тела после оперативного лечения (ОШ 2,4; $p = 0,049$); фактором риска запора – отягощенная наследственность по желчнокаменной болезни (ОШ 2,8; $p = 0,045$), возраст оперативного лечения старше 60 лет (ОШ 2,2; $p = 0,040$).

5. У больных желчнокаменной болезнью через 10 лет после холецистэктомии качество жизни снизилось по всем шкалам, отражающим физическое и психологическое здоровье. Наиболее низкие показатели качества жизни среди больных с симптомным течением желчнокаменной болезни по шкале «физическое функционирование», которые ассоциированы с абдоминальным болевым синдромом ($r = 0,331$, $p = 0,002$). В группе с бессимптомным течением выявлены ассоциации между болями билиарного характера, диагностированными через 10 лет после холецистэктомии, и показателями шкалы «общее здоровье» ($r = 0,603$, $p = 0,002$), между показателями шкалы «физическая боль» и абдоминальным болевым синдромом ($r = 0,663$, $p = 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется при диагностике желчнокаменной болезни определять вариант течения заболевания (симптомное или бессимптомное), выявлять факторы (тошнота, синдром запора, возраст 44–59 лет, женский пол), которые могут быть факторами риска появления различных вариантов болевого и гастроинтестинальных симптомов/синдромов после холецистэктомии.

2. При выработке тактики ведения больных желчнокаменной болезнью, особенно перед холецистэктомией, рекомендуется разьяснять возможность появления болевых и гастроинтестинальных симптомов после оперативного лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БН	билиарная недостаточность
ГЭР	гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ	гастроэзофагальная рефлюксная болезнь
ДГР	дуоденогастральный рефлюкс
ДИ	доверительный интервал
ЖВП	желчевыводящие пути
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИМТ	индекс массы тела
КЖ	качество жизни
КРР	колоректальный рак
ЛХЭ	лапароскопическая холецистэктомия
НАЖБП	неалкогольная жировая болезнь печени
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ППДС	постпрандиальный дистресс синдром
ПХЭС	постхолецистэктомический синдром
СД	сахарный диабет
СИБР	синдром избыточного бактериального роста
СРК	синдром раздраженного кишечника
СЭБ	синдром эпигастральной боли
УЗИ	трансабдоминальное ультразвуковое исследование
ФД	функциональная диспепсия
ХЭ	холецистэктомия
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЭРХПГ	эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭУС	эндоскопическая ультрасонография
Нр	<i>Helicobacter Pylori</i>
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардатская, М. Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции / М. Д. Ардатская // Медицинский совет. – 2016. – № 14. – С. 88–95.
2. Бактериологическая диагностика синдрома избыточного бактериального роста при хронических панкреатитах / Е. И. Ефимова, А. А. Бокарев, Т. А. Денисенко, К. М. Перфилова // Медицинский альманах. – 2010. – № 2. – С. 239–241.
3. Билиарнозависимый панкреатит (описание клинического случая) / Е. А. Дубцова, К. А. Никольская, Л. В. Винокурова, Д. С. Бордин // Эффективная фармакотерапия. – Т. 15, № 2. – 2019. – С. 22–26.
4. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия / И. Г. Бакулин, Е. Б. Авалуева, М. Ю. Серкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – № 2. – С. 179–186.
5. Болезни билиарного тракта в контексте ассоциации с онкологическими заболеваниями пищеварительной системы / М. А. Осадчук, А. А. Свистунов, Е. Д. Миронова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91; № 12. – С. 98–104.
6. Буеверов, А. О. Гепатобилиарный континуум: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь... что еще? / А. О. Буеверов // Медицинский совет. – 2021. – № 15. – С. 68–76.
7. Буеверов, А. О. Дисфункция сфинктера Одди в постхолецистэктомическом периоде / А. О. Буеверов // Медицинский совет. – 2020. – № 15. – С. 90–95.
8. Буеверов, А. О. Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни / А. О. Буеверов. – DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23. – Текст : электронный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – № 29 (1). – С. 17–23. – URL: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/321/257> (дата обращения : 15.09.2022).

9. Буеверов, А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: новый взгляд на аспекты коморбидности / А. О. Буеверов, К. М. Рощина, П. О. Богомолов // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 6. – С. 32–38.
10. Буеверов, А. О. Холецистэктомия как фактор риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени / А. О. Буеверов // Consilium Medicum. – 2019. – № 21 (8). – С. 93–97.
11. Влияние холецистэктомии в молодом возрасте на течение метаболического синдрома у женщин / О. В. Лебедева, А. О. Буеверов, Е. Л. Буеверова, Л. О. Никитина // Альманах клинической медицины. – 2017. – № 45 (5). – С. 384–391.
12. 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 (1). – С. 26–29.
13. Гепатопанкреатобилиарная система после холецистэктомии Э. И. Митушева, Р. Г. Сайфутдинов, Р. Ш. Шаймарданов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 121; № 9. – С. 19–23.
14. Граушкина, Е. В. Особенности диагностики и тактики ведения больных с патологией эзофагогастродуоденальной зоны на фоне отсутствия желчного пузыря / Е. В. Граушкина, И. В. Козлова, С. В. Волков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 5. – С. 56–61.
15. Динамика гастроинтестинальных симптомов в отдаленные сроки после холецистэктомии по поводу ЖКБ / М. Ф. Осипенко, Н. В. Литвинова, Н. Б. Волошина, Я. А. Фролов // Клиническая медицина. – № 5. – 2013. – С. 49–52.
16. Желчнокаменная болезнь как клинический маркер метаболического синдрома / А. А. Свистунов, М. А. Осадчук, Н. В. Киреева, А. М. Осадчук // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 3; № 15. – С. 3–8.
17. Желчнокаменная болезнь: современные представления об этиологии и патогенезе / С. Г. Дорофеева, Е. Н. Конопля, О. В. Мансимова [и др.] // Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2020. – № 2. – С. 21–25.

18. Ивашкин, В. Т. Функциональная диспепсия: краткое практическое руководство/ В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, В. А. Киприанис. – Москва : Медпресс-информ, 2011. – 112 с.
19. Ильченко, А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей / А. А. Ильченко. – Москва : МИА, 2011. – 880 с.
20. Ильченко, А. А. Почему холецистэктомия не всегда улучшает качество жизни? / А. А. Ильченко // Фарматека. – 2012. – № 17. – С. 23–29.
21. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни 2015 год / В. Т. Ивашкин, Е. К. Баранская, А. В. Охлобыстин, Ю. О. Шульпекова. – Москва, 2015. – 37 с.
22. Козлова, И. В. Клинико-функциональные и структурные нарушения гастродуоденальной зоны после холецистэктомии / И. В. Козлова, Е. В. Граушкина, С. Волков // Врач. – 2010. – № 9. – С. 72–76.
23. Козлова, И. В. Клинические особенности и диагностические критерии патологии эзофагогастродуоденальной зоны у больных желчнокаменной болезнью, перенесших операцию холецистэктомии / И. В. Козлова, Е. В. Граушкина // РЖГГК. – 2010. – Т. 20; № 3. – С. 37–45.
24. Костырной, А. В. Осложнения лапароскопической холецистэктомии / А. В. Костырной, Э. Я. Керимов, Э. Б. Усеинов // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21; № 2-1. – С. 47–51.
25. Кучерявый, Ю. А. Состояние после холецистэктомии / Ю. А. Кучерявый // Медицинский совет. – 2013. – № 6. – С. 39–44.
26. Лазебник, Л. Б. Насколько реальна и эффективна первичная профилактика холецистолитиаза / Л. Б. Лазебник, А. А. Ильченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 4. – С. 3–6.
27. Лапароскопическая холецистэктомия – отдаленные результаты / А. В. Костырной, Э. Я. Керимов, А. В. Косенко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 30.
28. Лопатина, Е. Ю. Роль *Helicobacter pylori* инфекции в формировании

диспептических расстройств у больных желчнокаменной болезнью до и после лапароскопической холецистэктомии : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Лопатина Елена Юрьевна ; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2007. – 29 с. : ил. – Библиогр.: С. 28–29. – Место защиты : Российский гос. мед. ун-т. – Текст : непосредственный.

29. Мечетина, Т. А. Обоснование выделения клинических вариантов постхолецистэктомического синдрома, связанного с бактериального роста в тонкой кишке / Т. А. Мечетина, Е. В. Быстровская, А. А. Ильченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 4. – С. 37–43.

30. Минушкин, О. Н Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога / О. Н. Минушкин // Лечащий врач. – 2015.– № 2. – С. 40–46.

31. Необходимый объем выборки для сравнения средних арифметических в двух независимых группах / А. М. Гржибовский, М. А. Горбатова, А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов // Морская медицина. – 2020.– № 6 (2). – С. 106–113.

32. Никитин, И. Г. Желчнокаменная болезнь: эпидемиологические данные, ключевые аспекты патогенеза и коморбидности, актуальные терапевтические мишени / И. Г. Никитин, А. В. Волнухин // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4; № 5. – С. 290–296.

33. Осипенко, М. Ф. Последствия оперативного лечения желчнокаменной болезни / М. Ф. Осипенко, Н. Б. Волошина, Н. В. Литвинова // Практическая медицина.– 2012. – № 3. – С. 38–43.

34. Осложнения желчнокаменной болезни (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) / В. Ф. Сухарев, Ю. Н. Ульянов, Э. Г. Цветков [и др.]. – Санкт-Петербург : ООО «Фирма Стикс», 2018. – 24 с.

35. Перельман, Н. Л. История и методологические основания представлений о качестве жизни / Н. Л. Перельман. – DOI: 10.12737/article_5d0ad216a56793.64561711ю – Текст : электронный // Бюллетень

физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 72. – С. 112–119. – URL: <https://naukaru.ru/en/nauka/article/29362/view> (дата обращения : 10.10.2020).

36. Подолужный, В. И. Осложнения желчнокаменной болезни / В. И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2; № 1. – С. 102–114.

37. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению жёлчнокаменной болезни / В.Т.Ивашкин, И.В.Маев, Е.К.Баронская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 26 (3). – С. 64–80.

38. Роль желчных кислот в патогенезе хронической диареи / Л. М. Крумс, А. В. Губина, А. И. Парфенов, С. Ю. Сильвестрова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2012. – № 3 С. 23–39.

39. Роль микрофлоры кишечника в развитии желчнокаменной болезни (обзор литературы) / Н. А. Хохлачева, Н. Н. Глазырина, А. П. Лукашевич [и др.]. – DOI 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37. – Текст : электронный // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10; № 1. – С. 31–37. – URL: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/997/871> (дата обращения : 11.03.2021)

40. Скворцов, В. В. Диагностика и лечение желчнокаменной болезни / В. В. Скворцов, У. А. Халилова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 157, № 9. – С. 142–150.

41. Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома (по материалам Экспертного совета, состоявшегося 4 мая 2019 г. в городе Алматы, Казахстан) / А. В. Нерсесов, Д. А. Кайбуллаева, О. С. Васнев [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2020. – № 13 (2). – С. 205–219.

42. Хологенная диарея: некоторые аспекты патогенеза и лечения / Л. Х. Индейкина, Е. А. Сабельникова, Л. М. Крумс [и др.] // Доктор.Ру. – 2018. – № 3 (147). – С. 12–15.

43. Черкащенко, Н. А. Особенности течения желчнокаменной болезни у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Н. А. Черкащенко,

М. А. Ливзан, Т. С. Кролевец // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 2. – С. 48–54.

44. A 24-year controlled follow-up of patients with silent gallstones showed no long-term risk of symptoms or adverse events leading to cholecystectomy / M. Schmidt, T. Hausken, I. Glambek [et al.] // Gastroenterol. – 2011. – Vol. 46 (7-8). – P. 949–54. DOI: 10.3109/00365521.2011.571710.

45. A case report of intrahepatic bile duct confluence anomalies in VACTERL syndrome / Y. Yoon, K. Kim, S. K. Yeom [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97 (39). – P. e12411. DOI: 10.1097/MD.00000000000012411.

46. A Clinical Decision Tool for Selection of Patients With Symptomatic Cholelithiasis for Cholecystectomy Based on Reduction of Pain and a Pain-Free State Following Surgery / C. S. S. Latenstein, G. Hannink, J. D. W. van der Bilt [et. al.] // JAMA Surg. – 2021. – Vol. 156 (10). – P. e213706. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.3706.

47. A Study on Efficacy of UGI Scopy in Cholelithiasis Patients before Laparoscopic Cholecystectomy / S. K. R. Kunnuru, B. Kanmaniyan, M. Thiyagarajan [et al.] // Minim Invasive Surg. – 2021. – Vol. 13 – P. 8849032. DOI: 10.1155/2021/8849032.

48. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring / I. Mainie, R. Tutuian, S. Shay, [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55 (10). – P. 1398–1402. DOI: 10.1136/gut.2005.087668.

49. Advances of recurrent risk factors and management of choledocholithiasis / J. Cai, S. Qiang, Y. Bao-Bing // Scand J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 52 (1). – P. 34–43. DOI: 10.1080/00365521.2016.1224382.

50. Al-Azawi, D. Esophagogastroduodenoscopy prior to laparoscopic cholecystectomy / D. Al-Azawi, A. Rayis, D. J. Hehir // Laparoendosc Adv Surg Tech A. – 2006/ – Vol. 16 (6). – P. 593–7. DOI: 10.1089/lap.2006.16.593.

51. Alshahri, T. M. Best evidence topic: Does the presence of a large gallstone carry a higher risk of gallbladder cancer? / T. M. Alshahri, S. Abounozha // Ann Med Surg (Lond). – 2020. – Vol. 61. – P. 93–96. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.12.023.

52. Alterations in colonic transit time after laparoscopic versus open cholecystectomy: a clinical study / M. Pitiakoudis, S. N. Fotakis, P. Zazos [et al.] // *Tech Coloproctol.* – 2011. – Vol. 15 (1). – P. S37–41. DOI: 10.1007/s10151-011-0729-x.

53. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis / J. L. Buxbaum, S. M. Abbas Fehmi, S. Sultan [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2019. – Vol. 89 (6). – P. 1075–1105. DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.001.

54. Assessing long term quality of life in geriatric patients after elective laparoscopic cholecystectomy / A. Z. Agathis, J. J. Aalberg, A. Garvey, C. M. Divino // *Am J Surg.* – 2019. – Vol. 219 (6). – P. 1039–1044. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.08.021.

55. Association between dietary intake and postlaparoscopic cholecystectomic symptoms in patients with gallbladder disease / Y. Shin, D. Choi, K. G. Lee [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2018. – Vol. 33 (4). – P. 829–836. DOI: 10.3904/kjim.2016.223.

56. Association between gallstone-evoked pain, inflammation and proliferation of nerves in the gallbladder: a possible explanation for clinical differences / R. Hennig, J. Zanli, T. Osman, [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42 (7). – P. 878–84. DOI: 10.1080/00365520701207074.

57. Association Between Screen-Detected Gallstone Disease and Cancer in a Cohort Study / D. M. Shabanzadeh, L. T. Sørensen, T. Jørgensen [et al.] // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 152 (8). – P. 1965–1974. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.013.

58. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population / C. Shen, X. Wu, C. Xu *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (2). – P. 4. DOI: 10.1371/journal.pone.0088189.

59. Association of non-alcoholic fatty liver disease with gallstone disease in the United States hospitalized patient population / A. Kichloo, S. Solanki, K. F. Haq [et al.] // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2021. – Vol. 12 (2). – P. 14–24. DOI: 10.4291/wjgp.v12.i2.14.

60. Bacterial Alterations in Post-Cholecystectomy Patients Are Associated

With Colorectal Cancer / X. Ren, J. Xu, Y. Zhang [et al.] // *Front Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1418. DOI: 10.3389/fonc.2020.01418.

61. Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholic acid taurine ((⁷⁵SeHCAT) scans: causes and treatment responses to cholestyramine in 298 patients with chronic watery diarrhoea / M. K. Borghede, J. M. Schlütter, J. S. Agnholt [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2011. – Vol. 22 (6). – P. e137–40. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.08.013.

62. Bile acid metabolites in serum: intraindividual variation and associations with coronary heart disease, metabolic syndrome and diabetes mellitus / C. Steiner, A. Othman, C. H. Saely [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6 (11). – P. 250. DOI: 10.1371/journal.pone.0025006.

63. Bile Acid: A Potential Inducer of Colon Cancer Stem Cells / L. Farhana, P. Nangia-Makker, E. Arbit [et al.]. // *Stem Cell Res Ther.* – 2016. – 7(1):181. doi: 10.1186/s13287-016-0439-4

64. Bile Duct Injury-from Injury to Repair: an Analysis of Management and Outcome / P. K. Mishra, S. S. Saluja, M. Nayeem [et al.] // *Indian J Surg.* – 2015. – Vol. 77 (2). – P. 536–42. DOI: 10.1007/s12262-013-0915-3.

65. Biliary cirrhosis and sepsis are two risk factors of failure after surgical repair of major bile duct injury post-laparoscopic cholecystectomy / L. Sulpice, S. Garnier, M. Rayar [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2014. – Vol. 399 (5). – P. 601–8. DOI: 10.1007/s00423-014-1205-7.

66. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study / M. A. McNally, G. R. Locke, A. R. Zinsmeister [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 28 (3). – P. 334-43. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03715.x.

67. Biliary hyperkinesia: an indication for cholecystectomy? / B. Nasri, T. Glass, K. Singh, J. Saxe // *Surg Endosc.* – 2021. – Vol. 35 (7). – P. 3244–3248. DOI: 10.1007/s00464-020-07757-4.

68. Bowel habits and bile acid malabsorption in the months after cholecystectomy / G. H. Sauter, A. C. Moussavian, G. Meyer [et al.] // *Am J*

Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97 (7). – P. 1732–5. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05779.x.

69. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline on the Management of Bile Acid Diarrhea/ D. C. Sadowski, M. Camilleri, W. D. Chey [et al.] // J Can Assoc Gastroenterol. – 2020. – Vol. 3 (1). – P. e10–e27. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.062.

70. Changes in gut microbiota composition and diversity associated with post-cholecystectomy diarrhea / Y. D. Li, B. N. Liu, S. H. Zhao [et al.] // World J Gastroenterol. – 2021. – Vol. 27 (5). – P. 391-403. DOI: 10.3748/wjg.v27.i5.391.

71. Characterization of functional biliary pain and dyspeptic symptoms in patients with sphincter of Oddi dysfunction: effect of papillotomy / L. Madácsy, R. Fejes, G. Kurucsai [et al.] // J. World J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12 (42). – P. 6850–6856. DOI: 10.3748/wjg.v12.i42.6850.

72. Cherkassky, L. Selecting treatment sequence for patients with incidental gallbladder cancer: a neoadjuvant approach versus upfront surgery / L. Cherkassky, W. Jarnagin // Updates Surg. – 2019. – Vol. 71 (2). – P. 217–225. DOI: 10.1007/s13304-019-00670-z.

73. Cholagenic diarrhea is a type of postcholecystectomy syndrome / L. M. Krums, A. I. Parfenov, A. V. Gubina [et al.] // Ter Arkh. – 2013. – Vol. 85 (2). – P. 32–5.

74. Cholecystectomy after gastric bypass-incidence and complications / V. Wanjura, G. Sandblom, J. Österberg [et al.] // Surg Obes Relat Dis. – 2017. – Vol. 13 (6). – P. 979–987. DOI: 10.1016/j.soard.2016.12.004.

75. Cholecystectomy and clinical presentations of gastroparesis / H. P. Parkman, K. Yates, W. L. Hasler [et al.] // Dig Dis Sci. – 2013. – Vol. 58 (4). – P. 1062–73. DOI: 10.1007/s10620-013-2596-y.

76. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa / Mercan E, Duman U, Tihan D [et al.] // Springerplus. – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 1970. DOI: 10.1186/s40064-016-3641-z.

77. Cholecystectomy and risk of metabolic syndrome / A. Di Ciaula,

G. Garruti, D. Q. Wang, P. Portincasa // *Eur J Intern Med.* – 2018. – Vol. 53. – P. 3–11. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.04.019.

78. Cholecystectomy and the risk of colorectal cancer by tumor mismatch repair deficiency status / J. Shang, J. C. Reece, D. D. Buchanan [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2016. – Vol. 31 (8). – P. 1451–7. DOI: 10.1007/s00384-016-2615-5.

79. Cholecystectomy and the risk of esophageal and gastric cancer / Z. Ge, C. Zhao, Y. Wang, J. Qian // *Saudi Med J.* – 2012. – Vol. 33 (10). – P. 1073–9.

80. Cholecystectomy Causes Ultrasound Evidence of Increased Hepatic steatosis / S. Yun, D. Choi, K. G. Lee [et al.] // *World J Surg.* – 2016. – Vol. 40 (6). – P. 1412–21. DOI: 10.1007/s00268-015-3396-7.

81. Cholecystectomy for biliary dyskinesia in gastroparesis: mimic or misfortune? / S. Nusrat, S. Mahmood, D. Kastens, K. Bielefeldt // *South Med J.* – 2014. – Vol. 107 (12). – P. 757–61. DOI: 10.14423/SMJ.00000000000000200.

82. Cholecystectomy is an independent factor of enhanced insulin release and impaired insulin sensitivity / Y. Shi, M. Sun, Z. Wang [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – Vol. 162. – P. 108080. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108080.

83. Chuang, S. H. Single-incision laparoscopic surgery for biliary tract disease / S. H. Chuang, C. S. Lin // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22 (2). – P. 736–47. DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.736.

84. Chuang, S. H. Single-incision laparoscopic surgery for biliary tract disease / S. H. Chuang, C. S. Lin // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22 (2). – P. 736–47. DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.736.

85. Cianci, P. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches / P. Cianci, E. Restini // *World J Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 27 (28). – P. 4536–4554. DOI: 10.3748/wjg.v27.i28.4536

86. Clinical Profile of Patients Presenting with Gallstone Disease in University Hospital of Nepal / H. N. Joshi, A. K. Singh, D. Shrestha [et al.] // *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* – 2020. – Vol. 18 (71). – P. 256–259.

87. Coats, M. Cholecystectomy and the risk of alimentary tract cancers: a systematic review / M. Coats, S. M. Shimi // *World J Gastroenterol.* – 2015.

– Vol. 21 (12). – P. 3679–93. DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3679.

88. Colicky pain and related complications after cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis / D. Costa, N. J. Schepers, S. A. Bouwense [et al.] // *Trial HPB* (Oxford). – 2018. – Vol. 20 (8). – P. 745–751. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.02.638.

89. Colonization of the Human Gut by *E. Coli* and Colorectal Cancer Risk. \ M. Bonnet, E. Buc, P. Sauvanet [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2014. – Vol. 20 (4). – P. 859–67. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1343.

90. Conservative treatment of acute cholecystitis: a systematic review and pooled analysis / C. S. Loozen, J. E. Oor, B. Ramshorst [et al.] // *Surg Endosc.* – 2017. – Vol. 31 (2). – P. 504–515. DOI: 10.1007/s00464-016-5011-x.

91. Correction: Cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 10 cohort studies / Y. Zhang, H. Liu, L. Li [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (1). – P. e0191587. DOI: 10.1371/journal.pone.0191587.

92. Ding, G. Q. Is intraoperative cholangiography necessary during laparoscopic cholecystectomy for cholelithiasis? / G. Q. Ding, W. Cai, M. F. Qin // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21 (7). – P. 2147–51. DOI: 10.3748/wjg.v21.i7.2147.

93. Do preoperative depressive symptoms predict quality of life after laparoscopic cholecystectomy: A longitudinal prospective study / H. H. Lee, C. C. Chiu, K. T. Lee [et. al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (8). – P. e0202266. DOI: 10.1371/journal.pone.0202266.

94. Does Cholecystectomy Increase the Esophageal Alkaline Reflux? Evaluation by Impedance-pH Technique / A. Uyanikoglu, F. Akyuz, F. Ermis [et al.] // *J Neurogastroenterol Motil.* – 2012. – Vol. 18 (2). – P. 187–93. DOI: 10.5056/jnm.2012.18.2.187.

95. Drossman, D. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction / D. Drossman, L. William // *Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 150 (6). – P. 1257–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.

96. Drossman, D. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process / D. Drossman // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130 (5). – P. 1377-1390.

DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.

97. Early visceral pain predicts chronic pain after laparoscopic cholecystectomy / M. R. Blichfeldt-Eckhardt, H. Ording, C. Andersen [et al.] // *Pain*. – 2014. – Vol. 155 (11). – P. 2400–7. DOI: 10.1016/j.pain.2014.09.019.

98. Effect of laparoscopic cholecystectomy on gastric emptying and dyspepsia / D. Bagaria, L. Kaman, E. Roger [et al.] // *Surg Endosc*. – 2013. – Vol. 27 (9). – P. 3116–20. DOI: 10.1007/s00464-013-2838-2.

99. Endoscopic findings of gastro-esophageal reflux disease in Turkey: Multicenter prospective study (Gorhen) / S. Bor, R. Vardar, E. Vardar [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134. – P. A600. DOI:10.1016/S0016-5085(08)62804-8.

100. Endoscopical and histological features in bile reflux gastritis / C. C. Vere, S. Cazacu, V. Comănescu [et al.] // *Rom J Morphol Embryol*. – 2005. – Vol. 46 (4). – P. 269–74.

101. Estimation of small intestinal bacterial overgrowth in patients with constipation and diarrhea irritable bowel syndrome / K. Łokieć, G. Klupińska, E. Walecka-Kapica, A. Błońska // *Pol Merkur Lekarski*. – 2014. – Vol. 36 (215). – P. 307–10.

102. Evaluation of gastroesophageal reflux after laparoscopic cholecystectomy using combined impedance-pH monitoring / R. Gupta, G. Kochhar, A. Kumar [et al.] // *Trop Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 35 (4). – P. 222–6. DOI: 10.7869/tg.220.

103. Factors relevant to persistent upper abdominal pain after cholecystectomy / J. Zhang, Q. Lu, Y. F. Ren [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2017. – Vol. 19 (7). – P. 629–637. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.04.003.

104. Fall, K. Risk for gastric cancer after cholecystectomy / K. Fall, W. Ye, O. Nyrén // *Am J Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 102 (6). – P. 1180–4. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01169.x.

105. Fap2 Mediates *Fusobacterium Nucleatum* Colorectal Adenocarcinoma Enrichment by Binding to Tumor-Expressed Gal-GalNAc / J. Abed, J. E. M. Emgård, G. Zamir [et al.] // *Cell Host Microbe*. – 2016. – Vol. 20 (2). – P. 215–25. DOI: 10.1016/j.chom.2016.07.006.

106. Fate of dyspeptic or colonic symptoms after laparoscopic cholecystectomy / G. H. Kim, H. D. Lee, M. Kim [et al.] // J Neurogastroenterol Motil. – 2014. – Vol. 20 (2). – P. 253–60. DOI: 10.5056/jnm.2014.20.2.253.
107. Feasibility of liver graft procurement with donor gallbladder preservation in living donor liver transplantation / J. H. Dong, S. Ye, W. D. Duan [et al.] // Hepatol Int. – 2015. – Vol. 9 (4). – P. 603–11. DOI: 10.1007/s12072-015-9628-y.
108. Fibroblast Growth Factor 19 and 7 α -Hydroxy-4-Cholesten-3-one in the Diagnosis of Patients With Possible Bile Acid Diarrhea / S. S. Pattni, W. G. Brydon, T. Dew, J. R. Walters // Clin Transl Gastroenterol. – 2012. – Vol. 26 (3). – P. 18. DOI: 10.1038/ctg.2012.10.
109. Fisher, M. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants / M. Fisher, D. C. Spiliadis, L. K. Tong // ANZ J Surg. – 2008. – Vol. 78 (6). – P. 482–6. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2008.04539.x.
110. 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) / J. J. de Jong, C. S. S. Latenstein, D. Boerma [et al.] // Ann Surg. – 2022. – Vol. 275 (6). – P. e766–e772. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004453.
111. Gallaher, J. R. Acute Cholecystitis: A Review / J. R. Gallaher, A. Charles // JAMA. – 2022. – Vol. 327 (10). – P. 965–975. DOI: 10.1001/jama.2022.2350.
112. Gallstone disease and nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study / Y. Lu, L. Hu, J. Song // BMC Endocr Disord. – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 231. DOI: 10.1186/s12902-021-00899-z.
113. Gallstone disease in Swedish twins: risk is associated with ABCG8 D19H genotype / D. Katsika, P. Magnusson, M. Krawczyk [et al.] // Intern Med. – 2010. – Vol. 268 (3). – P. 279–85. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02249.x.
114. Gallstone formation after weight loss following gastric banding in morbidly obese Dutch patients / R. M. Kiewiet, M. F. Durian, M. van Leersum [et al.] // Obes Surg. – 2006. – Vol. 16 (5). – P. 592–6. DOI: 10.1381/096089206776945020.
115. Gallstone, cholecystectomy and risk of gastric cancer / S. H. Kang,

Y. H. Kim, Y. H. Roh [et al.] // *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2017. – Vol. 21 (3). – P. 131–137. DOI: 10.14701/ahbps.2017.21.3.131.

116. Gallstones / F. Lammert, K. Gurusamy, C. W. Ko [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2016. – Vol. 2. – P. 16024. DOI: 10.1038/nrdp.2016.24.

117. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma / H. Nordenstedt, F. Mattsson, H. El-Serag, J. Lagergren // *Br J Cancer.* – 2012. – Vol. 106 (5). – P. 1011–5. DOI: 10.1038/bjc.2011.607.

118. Gallstones, cholecystectomy and irritable bowel syndrome (IBS) MICOL population-based study / E. Corazziari, A. F. Attili, C. Angeletti, A. De Santis // *Dig Liver Dis.* – 2008. – Vol. 40 (12). – P. 944–50. DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.013.

119. Gallstones, cholecystectomy, and risk of digestive system cancers / L. Nogueira, N. D. Freedman, E. A. Engels [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2014. – Vol. 179 (6). – P. 731–739.

120. Gao, M. J. Effects of the timing of laparoscopic cholecystectomy after endoscopic retrograde cholangiopancreatography on liver, bile, and inflammatory indices and cholecysto-choledocholithiasis patient prognoses / M. J. Gao, Z. L. Jiang // *Clinics (Sao Paulo).* – 2021. – Vol. 76. – P. e2189. DOI: 10.6061/clinics/2021/e2189.

121. Gastric complaints or postcholecystectomy syndrome? / M. I. Spychalski, P. J. Galbfach, M. B. Kołacińska [et al.] // *Pol Merkur Lekarski.* – 2008. – Vol. 25 (147). – P. 221–5.

122. Gastric complaints or postcholecystectomy syndrome? / P. J. Galbfach, M. B. Kołacińska, P. A. Flont [et al.] // *Pol Merkur Lekarski.* – 2008. – Vol. 25 (147). – P. 221–5.

123. Gastric emptying before and after cholecystectomy in patients with cholecystolithiasis / M. C. Vignolo, P. R. Savassi-Rocha, L. G. Coelho [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2008. – Vol. 55 (84). – P. 850–4.

124. Gastric emptying time, not enterogastric reflux, is related to symptoms after upper gastrointestinal/biliary surgery / A. Stavrakas, A. K. Madan, C. T. Frantzides [et al.] // *Am J Surg.* – 2002. – Vol. 184 (6). – P. 596–9. DOI: 10.1016/s0002-9610(02)01104-2.

125. Gastroesophageal Mucosal Injury after Cholecystectomy: An Indication for Surveillance? / S. N. S. Gilani, G. A. Bass, N. Kharytaniuk [et al.] // *J Am Coll Surg*. – 2017. – Vol. 224 (3). – P. 319–326. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.003.

126. Gastrointestinal defects in gallstone and cholecystectomized patients / A. Di Ciaula, E. Molina-Molina, L. Bonfrate [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2019. – Vol. 49 (3). – P. e13066. DOI: 10.1111/eci.13066.

127. Genetic Changes of P53 and Kras in Gallbladder Carcinoma in Kumaon Region of Uttarakhand / SK Shukla, G Singh, KS Shahi [et al.] // *J Gastrointest Cancer*. – 2020. – Vol. 51 (2). – P. 552–559. DOI: 10.1007/s12029-019-00283-0.

128. Genome-wide association meta-analysis yields 20 loci associated with gallstone disease / E. Ferkingstad, A. Oddsson, S. Gretarsdottir [et al.] // *Nat Commun*. – 2018. – Vol. 9 (1). – P. 5101. DOI: 10.1038/s41467-018-07460-y.

129. Gutt, C. The Treatment of Gallstone Disease / C. Gutt, S. Schläfer, F. Lammert // *Dtsch Arztebl Int*. – 2020. – Vol. 117 (9). – P. 148–158. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0148.

130. Gwee, K. A. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter? / K. A. Gwee, A. S. Chua // *World J Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 12 (17). – P. 2708–12. DOI: 10.3748/wjg.v12.i17.2708

131. Healthcare utilisation of patients with cholecystolithiasis in primary care: a multipractice comparative analysis / F. M. Thunnissen, L. D. Drager, B. Braak [et al.] // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11 (11). – P. e053188. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053188.

132. Health-related quality of life in patients undergoing cholecystectomy / L. N. Hsueh, H. Y. Shi, T. F. Wang [et al.] // *J Med Sci*. – 2011. – Vol. 27 (7). – P. 280–8. DOI: 10.1016/j.kjms.2011.03.002.

133. Hepatic ductoplasty for iatrogenic Bismuth type 2 bile duct stricture: A case report / O. Hirotaka, K. Takahashi, W. Hiroyuki [et al.] // *Int J Surg Case Rep*. – 2018. – Vol. 51. – P. 161–164. DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.08.025.

134. Hickman, L. Gallbladder Cancer: Diagnosis, Surgical Management, and Adjuvant Therapies / L. Hickman, C. Contreras // *Surg Clin North Am*. – 2019. – Vol. 99 (2). – P. 337–355. DOI: 10.1016/j.suc.2018.12.008.

135. High Prevalence of Idiopathic Bile Acid Diarrhea Among Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Based on Rome III Criteria / I. Aziz, S. Mumtaz, H. Bholah [et all.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 13 (9). – P. 1650–1655. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.03.002.

136. Inflammatory response to surgical trauma in patients with minilaparotomy cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy: a randomised multicentre study / S Aspinen, M Kinnunen, J Harju [et all.] // Scand J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 51 (6). – P. 739–44. DOI: 10.3109/00365521.2015.1129436.

137. Isherwood, J. A systematic review of the aetiology and management of post cholecystectomy syndrome / Isherwood J, Oakland K, Khanna A: // Surgeon. – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 33–42. DOI: 10.1016/j.surge.2018.04.001.

138. Kennedy, T. M. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population / T. M. Kennedy, R. H. Jones // Br J Surg. – 2001. – Vol. 88 (7). – P. 1021. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01596.x.

139. Koloski, N. A. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study / N. A. Koloski, N. J. Talley, P. M. Boyce // Am J Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97 (9). – P. 2290–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05783.x

140. Koloski, N. A. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study / N. A. Koloski, N. J. Talley, P. M. Boyce // Am J Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97 (9). – P. 2290–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05783.x.

141. Lagergren, J. Cholecystectomy and risk of laryngeal and pharyngeal cancer. / J. Lagergren, F. Mattsson // Int J Cancer. – 2012. – Vol. 130 (9). – P. 2211–4. DOI: 10.1002/ijc.26262.

142. Lagergren, J. Cholecystectomy as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma / J. Lagergren, F. Mattsson // Br J Surg. – 2011. – Vol. 98 (8). – P. 1133–7. DOI: 10.1002/bjs.7504.

143. Lamberts, M. P. Indications of cholecystectomy in gallstone disease / M. P. Lamberts // Curr Opin Gastroenterol. – 2018. – Vol. 34 (2). – P. 97–102. DOI:

10.1097/MOG.0000000000000419.

144. Laparoscopic completion cholecystectomy: a retrospective study of 40 cases / A. K. Parmar, R. G. Khandelwal, M. J. Mathew, P. K. Reddy // *Asian J Endosc Surg.* – 2013. – Vol. 6 (2). – P. 96–9. DOI: 10.1111/ases.12012.

145. Longstreth, G. F. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariate analysis / G. F. Longstreth, J. F. Yao // *Gastroenterology.* – 2004 – Vol. 126 (7). – P. 1665–73. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.02.020.

146. Long-term consequences of bile duct injury after cholecystectomy / L. Barbier, R. Souche, K. Slim, P. Ah-Soune // *J Visc Surg.* – 2014. – Vol. 151 (4). – P. 269–79. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2014.05.006.

147. Madura, J. A. Diagnosis and management of sphincter of Oddi dysfunction and pancreas divisum / J. A. Madura, J. A. Madura // *Surg Clin North Am.* – 2007. – Vol. 87 (6). – P. 1417–29. DOI: 10.1016/j.suc.2007.08.011

148. Mechanisms Linking the Gut Microbiome and Glucose Metabolism / K. M. Utzschneider, M. Kratz, C. J. Damman, M. Hullarg // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101 (4). – P. 1445–54. DOI: 10.1210/jc.2015-4251

149. Mesquita, A. R. M. Risk factors for elective laparoscopic cholecystectomy morbimortality in elderly / A. R. M. Mesquita, A. C. Iglesias // *Rev Col Bras Cir.* – 2018. – Vol. 45 (6). – P. e1995. DOI: 10.1590/0100-6991e-20181995.

150. Monopolar electrocautery versus ultrasonic dissection of the gallbladder from the gallbladder bed in laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial / V. Mahabaleshwar, L. Kaman, J. Iqbal, R. Singh // *Can J Surg.* – 2012. – Vol. 55 (5). – P. 307–11. DOI: 10.1503/cjs.000411.

151. MRI evaluation of bile duct injuries and other post-cholecystectomy complications / S. Reddy, C. L. Vendrami, P. Mittal [et al.] // *Abdom Radiol (NY).* – 2021. – Vol. 46 (7). – P. 3086–3104. DOI: 10.1007/s00261-020-02947-z. Epub 2021 Feb 12.

152. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study / D. Festi, M. L. B. Reggiani, A. F. Attili [et al.] // *J. Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 719–24. DOI:

10.1111/j.1440-1746.2009.06146.x.

153. Nervi, F. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? / F. Nervi, M. Arrese // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108 (6). – P. 959–61. DOI: 10.1038/ajg.2013.84.

154. Ninety-day readmissions after inpatient cholecystectomy: A 5-year analysis / A. Manuel-Vázquez, R. Latorre-Fragua, C. Ramiro-Pérez [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23 (16). – P. 2972–2977. DOI: 10.3748/wjg.v23.i16.2972.

155. Niranjan, B. Symptomatic outcome after laparoscopic cholecystectomy / B. Niranjan, S. Chumber, A. K. Kriplani // *Trop Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 21 (3). – P. 144–8.

156. Obertop, H. Preventing ineffective laparoscopic cholecystectomies / H. Obertop // *Ned Tijdschr Geneeskd.* – 2019. – Vol. 24. – P. 163.

157. Omar, I. Readmissions after cholecystectomy in a tertiary UK centre: Incidence, causes and burden / I. Omar, A. Hafez // *J Minim Access Surg.* – 2022. – Vol. 18 (2). – P. 273–278. DOI: 10.4103/jmas.JMAS_296_20.

158. 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 / T Berhane, M Vetrhus, T Hausken [et all.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41 (1). – P. 93–101. DOI: 10.1080/00365520510023990

159. Park, J. H. Change in quality of life between primary laparoscopic cholecystectomy and laparoscopic cholecystectomy after percutaneous transhepatic gall bladder drainage / J. H. Park, D. R. Jin, D. J. Kim // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – Vol. 101 (5). – P. e28794. DOI: 10.1097/MD.00000000000028794.

160. Patel, S. B. ABCG5 and ABCG8: More than a defense against xenosterols / S. B. Patel, G. A. Graf, R. E. Temel // *J Lipid Res.* – 2018. – Vol. 59 (7). – P. 1103–13. DOI: 10.1194/jlr.R084244.

161. Patient-reported outcomes of symptomatic cholelithiasis patients following cholecystectomy after at least 5 years of follow-up: a long-term prospective cohort study / M. P. Lamberts, B. L. Den Oudsten, F. Keus [et al.] // *Surg Endosc.* – 2014. – Vol. 28 (12). – P. 3443–50. DOI: 10.1007/s00464-014-3619-2.

162. Percutaneous Cholecystolithotomy Using Cholecystoscopy / S. K. Kim, N. B. Mani, M. D. Darcy, D. D. Picus // *Tech Vasc Interv Radiol.* – 2019. – Vol. 22 (3). – P. 139–148. DOI: 10.1053/j.tvir.2019.04.006.
163. Persistent dyspepsia after laparoscopic cholecystectomy. The influence of psychological factors / D. Lorusso, P. Porcelli, F. Pezzolla [et al.] // *Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38 (6). – P. 653–8. DOI: 10.1080/00365520310002995.
164. Post-cholecystectomy bile reflux gastritis: Prevalence, risk factors, and clinical characteristics / A. A. Othman, A. A. Dwedar, H. M. ElSadek [et al.] // *Chronic Illn.* – 2022. – Vol. 25. DOI: 10.1177/17423953221097440.
165. Post-cholecystectomy quality of life: a prospective multicenter cohort study of its associations with preoperative functional status and patient demographics / H. Y. Shi, K. T. Lee, H. H. Lee [et al.] // *Gastrointest Surg.* – 2009. – Vol. 13 (9). – P. 1651–8. DOI: 10.1007/s11605-009-0962-z.
166. Post-cholecystectomy symptoms were caused by persistence of a functional gastrointestinal disorder / M. Schmidt, K. Søndena, J. A. Dumot // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1365–72. DOI: 10.3748/wjg.v18.i12.1365.
167. Postcholecystectomy syndrome – an algorithmic approach / M. Filip, A. Saftoiu, C. Popescu [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 18 (1). – P. 67–71.
168. Postcholecystectomy syndrome in the laparoscopic era / Y. W. Lum, M. G. House, A. J. Hayanga, M. Schweitzer // *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* – 2006. – Vol. 16. – P. 482–485. DOI: 10.1089/lap.2006.16.482.
169. Post-cholecystectomy syndrome: a retrospective study analysing the associated demographics, aetiology, and healthcare utilization / S. Saleem, S. Weissman, H. Gonzalez [et al.] // *Transl Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 6. – P. 58. DOI: 10.21037/tgh.2019.11.08.
170. Predicting operative difficulty of laparoscopic cholecystectomy in patients with acute biliary presentations / S. Z. Wennmacker, N. Bhimani, A. H. van Dijk [et al.] // *ANZ J Surg.* – 2019. – Vol. 89 (11). – P. 1451–1456. DOI: 10.1111/ans.15493.
171. Predictors of incidental gallbladder cancer in patients undergoing

cholecystectomy for benign gallbladder disease: Results from a population-based gallstone surgery registry / C. Muszynska, L. Lundgren, G. Lindell [et al.] // *Surgery*. – 2017. – Vol. 162 (2). – P. 256–263. DOI: 10.1016/j.surg.2017.02.009.

172. Preoperative symptoms of irritable bowel syndrome predict poor outcome after laparoscopic cholecystectomy / G. Kirk, R. Kennedy, L. McKie [et al.] // *Surg Endosc*. – 2011. – Vol. 25 (10). – P. 3379-84. DOI: 10.1007/s00464-011-1729-7.

173. Prevalence of functional bowel disorders and faecal incontinence: an Australian primary care survey / K. S. Ng, N. Nassar, K. Hamd [et al.] // *Colorectal Dis*. – 2015. – Vol. 17 (2). – P. 150–9. DOI: 10.1111/codi.12808.

174. Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea / DJ Gracie, JS Kane, S Mumtaz [et al.] // *Neurogastroenterol Motil*. – 2012. – Vol. 24 (11). – P. 983–e538. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01953.x.

175. Prognostic indicators of quality of life after cholecystectomy for biliary dyskinesia / T. M. Geiger, Z. T. Awad, M. Burgard [et al.] // *Am Surg*. – 2008. – Vol. 74 (5). – P. 400–4.

176. Progress in the Study of Colorectal Cancer Caused by Altered Gut Microbiota After Cholecystectomy / Y. Ma, R. Qu, Y. Zhang [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13. – P. 815999. DOI: 10.3389/fendo.2022.815999.

177. Prospective 6 weeks follow-up post-cholecystectomy: the predictive value of pre-operative symptoms / M. C. Mertens, J. De Vries, V. P. Scholtes [et al.] // *J Gastrointest Surg*. – 2009. – Vol. 13 (2). – P. 304-11. DOI: 10.1007/s11605-008-0718-1.

178. Proteobacteria Acts as a Pathogenic Risk-Factor for Chronic Abdominal Pain and Diarrhea in Post-Cholecystectomy Syndrome Patients: A Gut Microbiome Metabolomics Study / Z. Kang, M. Lu, M. Jiang [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2019. – Vol. 25. – P. 7312–7320. DOI: 10.12659/MSM.915984.

179. Quality of life after laparoscopic cholecystectomy for biliary dyskinesia in the pediatric population: a pilot study / D. Maxwell, S. Thompson, B. Richmond // *Am Surg*. – 2012. – Vol. 78 (1). – P. 111–8.

180. Quality of life and pain in patients with acute cholecystitis. Results of a randomized clinical trial / M. Vethrus, O. Søreide, G. E. Eide [et al.] // *Scand J Surg*.

– 2005. – Vol. 94 (1). – P. 34–9. DOI: 10.1177/145749690509400109.

181. Quality of life and psychological and gastrointestinal symptoms after cholecystectomy: a population-based cohort study / A. Talseth, T. H. Edna, K. Hveem [et al.] // *BMJ Open Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 4 (1). – P. e000128. DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000128.

182. Quality of life in patients after laparoscopic and open cholecystectomy / E. Matovic, S. Hasukic, F. Ljuca, H. Halilovic // *Med Arh.* – 2012. – Vol. 66 (2). – P. 97–100.

183. Quality of life in patients after laparoscopic cholecystectomy due to gallstone disease – evaluation of long-term postoperative results / T. Gach, P. Bogacki, B. Markowska [et al.] // *Pol Przegl Chir.* – 2021. – Vol. 93 (0). – P. 19–24. DOI: 10.5604/01.3001.0015.4213.

184. 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 / M. Clout, J. Blazeby, C. Rogers [et al.]. // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11 (6). – P. e044281. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044281.

185. Rates of Bile Acid Diarrhoea After Cholecystectomy: A Multicentre Audit / A. Farrugia, J. A. Attard, S. Hanmer [et al.] // *World J Surg.* – 2021. – Vol. 45 (8). – P. 2447–2453. DOI: 10.1007/s00268-021-06147-8.

186. Recurrence of gallstones after cholecystectomy is associated with ABCG5/8 genotype / W. Schönfels, S. Buch, M. Wölk [et al.] // *Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48 (3). – Vol. 391-6. DOI: 10.1007/s00535-012-0639-3.

187. Relation of gallbladder function and *Helicobacter pylori* infection to gastric mucosa inflammation in patients with symptomatic cholecystolithiasis / P. Stathopoulos, B. Zundt, F. W. Spelsberg *Digestion.* – 2006. – Vol. 73 (2-3). – P. 69–74. DOI: 10.1159/000092746.

188. Residual Gallbladder and Cystic Duct Stump Stone after Cholecystectomy: Laparoscopic Management / R. C. Popescu, N. Leopa, A. Dumitru [et al.] // *Chirurgia*

(Bucur). – 2021. – Vol. 116 (4). – P. 484–491. DOI: 10.21614/chirurgia.116.4.484.

189. Retrospective Analysis of Complications Associated with Laparoscopic Cholecystectomy for Symptomatic Gallstones / F. Amreek, S. Z. M. Hussain, M. H. Mnagi, A. Rizwan // Cureus. – 2019. – Vol. 11 (7)/ – P. 5152. DOI: 10.7759/cureus.5152.

190. Robotic cholecystectomy for acute cholecystitis: Three case reports / M. Milone, S. Vertaldi, U. Bracale [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98 (30). – P. e16010. DOI: 10.1097/MD.00000000000016010.

191. Robotic compared with laparoscopic cholecystectomy: A propensity matched analysis / W. J. Kane, E. J. Charles, J. H. Mehaffey [et al.] // Surgery. – 2020. – Vol. 167 (2). – P. 432–435. DOI: 10.1016/j.surg.2019.07.020.

192. Ros, E. Postcholecystectomy symptoms. A prospective study of gallstone patients before and two years after surgery / E. Ros, D. Zambon // Gut. – 1987. – Vol. 28. – P. 1500–4.

193. Routine Histopathological Examination of the Specimen After Laparoscopic Cholecystectomy: Can We Be Brave Enough to Give Up? / R. Kozan, S. Özaydın, H. Bayhan [et al.] // Turk J Gastroenterol. – 2021. – Vol. 32 (2). – P. 218–224. DOI: 10.5152/tjg.2021.20334.

194. Routine Pathology and Postoperative Follow-Up are Not Cost-Effective in Cholecystectomy for Benign Gallbladder Disease / P. B. Olthof, M. J. H. Metman, R. R. de Krijger [et al.] // World J Surg. – 2018. – Vol. 42 (10). – P. 3165–3170. DOI: 10.1007/s00268-018-4619-5.

195. Sarcopenia and sarcopenic obesity after cholecystectomy: A population-based study / D. Gan, X. Wang, X. Xu [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2022. – Vol. 30 (2). – P. 482–490. DOI: 10.1002/oby.23334.

196. Schofer, J. M. Biliary causes of postcholecystectomy syndrome / J. M. Schofer // J. Emerg Med. – 2010. – Vol. 39 (4). – P. 406–10. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.11.090.

197. Screen-detected gallstone disease and risk of liver and pancreatic cancer: The Kailuan Cohort Study / X. Zhao, N. Wang, Y. Sun [et al.] // Liver Int. – 2020.

– Vol. 40 (7). – P. 1744–1755. DOI: 10.1111/liv.14456.

198. Simpson, W. G. Profound Diarrhea After Cholecystectomy / WG.Simpson // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156 (3). – P. 554–555. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.053.

199. Single-port laparoscopic surgery by use of a surgical glove port: initial experience with 25 cases / E. Orozakunov, C. Akyol, S. I. Kayilioglu [et al.] // Chirurgia (Bucur). – 2013. – Vol. 108 (5). – P. 670–2.

200. Single-Port Versus Conventional Laparoscopic Cholecystectomy: Better Cosmesis at the Price of an Increased Incisional Hernia Rate? / M. Casaccia, F. S. Papadia, D. Palombo [et al.]. // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. – 2019. – Vol. 29 (9). – P. 1163–1167. DOI: 10.1089/lap.2019.0374.

201. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Diagnosed by Glucose Hydrogen Breath Test in Post-cholecystectomy Patients / H. J. Sung, C. N. Paik, W. C. Chung [et al.] // J Neurogastroenterol Motil. – 2015. – Vol. 21 (4). – P. 545–51. DOI: 10.5056/jnm15020.

202. Sphincter of Oddi dysfunction / G Boivineau, JM Gonzalez, M Gasmi [et al.] // J Visc Surg. – 2022. – Vol. 159 (1S). – P. S16–S21. DOI: 10.1016/j.jvisc Surg.2022.01.008.

203. Stinton, L. M. Epidemiology of gallstones // L. M. Stinton, R. P. Myers, E.A. Shaffer // Gastroenterol Clin North Am. – 2010. – Vol. 39. – P. 157–69. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.02.003.

204. Sunny, J. Jr. Interpreting the Lactulose Breath Test for the Diagnosis of Small Intestinal Bacterial Overgrowth / J. Jr. Sunny, C. J. Garcia, R. W. McCallum // Am J Med Sci. – 2016. – Vol. 351 (3). – P. 229–32. DOI: 10.1016/j.amjms.2015.12.008.

205. Surgical and endoscopic management of remnant cystic duct lithiasis after cholecystectomy – a case series / M. R. Phillips, M. Joseph, E. S. Dellon [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2014. – Vol. 18 (7). – P. 1278–83. DOI: 10.1007/s11605-014-2530-4.

206. Surgical management of cystic duct stump calculi causing post-cholecystectomy syndrome: A prospective study / S. Kumar, N. Kurian,

R. K. Singh [et al.] // J Minim Access Surg. – 2022. – Vol. 7. DOI: 10.4103/jmas.jmas_75_22.

207. Symptoms of oesophageal reflux are more common following laparoscopic cholecystectomy than in a control population / DA McNamara, MK O'Donohoe, PG Horgan [et al.] // Ir J Med Sci. – 1998. – Vol. 167 (1). – P. 11–3. DOI: 10.1007/BF02937544.

208. Systematic review of management of incidental gallbladder cancer after cholecystectomy / K. Søreide, R. V. Guest, E. M. Harrison [et al.] // Br J Surg. – 2019. – Vol. 106 (1). – P. 32–45. DOI: 10.1002/bjs.11035.

209. Tebala, G. D. Iatrogenic Biliary Injury during Cholecystectomy: Critical Review of a Historical Case and Its Political Consequences / G. D. Tebala, G. Nuzzo // Dig Surg. – 2021. – Vol. 38 (2). – P. 91–103. DOI: 10.1159/000512176.

210. The association between cholecystectomy and gastroesophageal reflux symptoms: a prospective controlled study / O. S. Lin, R. A. Kozarek, A. Arai [et al.] // Ann Surg. – 2010 – Vol. 251 (1). – P. 40–5.

211. The effect of laparoscopic cholecystectomy on the development of alkaline reflux gastritis and intestinal metaplasia / I. Atak, K. Ozdil, M. Yücel // Hepatogastroenterology. – 2012. – Vol. 59 (113). – P. 59–61. DOI: 10.5754/hge11244.

212. The following term was not found in Residual gallbladder stones after cholecystectomy: A literature review / P. Chowbey, A. Sharma, A. Goswami [et al.]. // J Minim Access Surg. – 2015. – Vol. 11 (4). – P. 223–30.

213. The obesity paradox: Underweight patients are at the greatest risk of mortality after cholecystectomy / S. E. Rudasill, D. Dillon, K. Karunungan [et al.] // Surgery. – 2021. – Vol. 170 (3). – P. 675–681. DOI: 10.1016/j.surg.2021.03.034.

214. The Rate and Importance of in Colorectal Cancer Patients / S. Jahani-Sherafat, M. Azimirad, M. Alebouyeh [et al.] // Gastroenterol Hepatol bed to bench. – 2019. – Vol. 12 (4). – P. 358–63.

215. The risk of developing a mismatch repair deficient colorectal cancer after undergoing cholecystectomy / M. O. Halldorsson, M. Hauptmann, P. Snaebjornsson [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 53 (8). – P. 972–975. DOI:

10.1080/00365521.2018.1481997.

216. Thistle, J. L. Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy / J. L. Thistle, G. F. Longstreth // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2011. – Vol. 9 (10). – P. 891–6.

217. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis / K. Okamoto, K. Suzuki, T. Takada [et. al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2018. – Vol. 25 (1). – P. 55–72. DOI: 10.1002/jhbp.516.

218. Ukegjini, K. Diagnosis and treatment of acute cholecystitis / K. Ukegjini, B. M. Schmied // Ther Umsch. – 2020. – Vol. 77 (4). – P. 133–146. DOI: 10.1024/0040-5930/a001168.

219. Unusual cause of cholangitis and diarrhoea after cholecystectomy. / V. Lekharaju, J. Iqbal, O. Noorullah, R. Sturgess // BMJ Case Rep. – 2006. – Vol. 72. – P. 347–50. DOI: 10.1136/bcr.12.2011.5340.

220. Utility of endoscopic ultrasound to diagnose remnant stones in symptomatic patients after cholecystectomy / M. Mohamadnejad, S. J. Hashemi, F. Zamani [et al.] // Endoscopy. – 2014. – Vol. 46 (8). – P. 650–5. DOI: 10.1055/s-0034-1365721.

221. Walters, J. R. F. Diagnosis and management of bile acid diarrhoea: a survey of UK expert opinion and practice / J. R. F. Walters, R. Arasaradnam, H. J. N. Andreyev // Gastroenterol. – 2019. – Vol. 11 (5). – P. 358–363. DOI: 10.1136/flgastro-2019-101301.

222. Wang, Y. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of liver cancer / Y. Wang, L. F. Xie, J. Lin // Eur J Cancer Prev. – 2019. – P. 61–67. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000421.

223. Wenzel, H. Primary bile acid diarrhea in a community gastroenterology practice / H. Wenzel // Z Gastroenterol. – 2019. – Vol. 57 (6). – P. 734–739. DOI: 10.1055/a-0825-2437.

224. What Should be Done for Perforation of the Gallbladder During Laparoscopic Cholecystectomy: Prophylaxis or Treatment? / Z. Karabulut, Y. Güler, P. Doğan [et al.] // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. – 2021. – Vol. 31 (1). – P. 54–60.

DOI: 10.1089/lap.2020.0322.

225. Xu, S. Remnant Cystic Duct Disease After Cholecystectomy: A Case Series / S. Xu, S. Zou // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. – 2020. – Vol. 30 (5). – P. 467–470. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000818.

226. Zackria, R. Postcholecystectomy Syndrome / R. Zackria, R. A. Lopez. – StatPearls Publishing LLC, 2021. – Text : electronic. – URL: <https://www.google.com/search?q=gthtdjlxbr&oq=gthtdjlxbr&aqs=chrome..69i57j0i1i10i67j0i10i131i433i512l5j0i10i433i512j0i10i131i433i512l2.2667j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8> (date of access: 12.10.2021).

227. Zackria, R. Postcholecystectomy Syndrome / R. Zackria, R. A. Lopez. –Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022.

228. Koichev, A. Comparative analysis of the four-port and the three-port trocar access and the single port access in laparoscopic cholecystectomy-review of the literature / A. Koichev // Khirurgiia (Sofiia). – 2014. – Vol. 4. – P. 47–56.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 44
2. Рисунок 2 – Динамика абдоминального болевого синдрома в целом за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (больные после холецистэктомии и неоперированные) (%). С. 59
3. Рисунок 3 – Динамика абдоминального болевого синдрома за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от варианта течения патологии и тактики ведения (больные после холецистэктомии и неоперированные) (%). С. 60
4. Рисунок 4 – Динамика и структура болевого абдоминального синдрома среди больных желчнокаменной болезнью в различные периоды после холецистэктомии (%). С. 64
5. Рисунок 5 – Динамика билиарных болей за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (больных после холецистэктомии и неоперированных) (%). С. 65
6. Рисунок 6 – Динамика частоты синдрома билиарной боли за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от исходного варианта течения и тактики ведения (после оперативного лечения и неоперированных больных) (%). С. 66
7. Рисунок 7 – Динамика синдрома эпигастральной боли, характерного для синдрома диспепсии, за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). . . С. 68
8. Рисунок 8 – Частота синдрома диспепсии среди больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения в зависимости от исходного варианта течения и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 69

9. Рисунок 9 – Частота «прочей абдоминальной боли» у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 71
10. Рисунок 10 – Частота «прочей абдоминальной боли» у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от исходного варианта течения и способа лечения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 71
11. Рисунок 11 – Частота симптома изжоги среди больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 73
12. Рисунок 12 – Частота симптома изжоги в процессе 10-летнего наблюдения в зависимости от исходного варианта течения заболевания и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 74
13. Рисунок 13 – Изменение частоты симптома изжоги за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от варианта течения патологии и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 75
14. Рисунок 14 – Динамика частоты симптома изжоги исходно, через 6 месяцев, 3 года и 10 лет после оперативного лечения желчнокаменной болезни (%). С. 75
15. Рисунок 15 – Частота симптома «горечи во рту» среди больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 78
16. Рисунок 16 – Динамика частоты симптома «горечи во рту» за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от исходного варианта течения патологии и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 79

17. Рисунок 17 – Динамика частоты симптома «горечи во рту» исходно, через 6 месяцев, 3 года и 10 лет после оперативного лечения желчнокаменной болезни (%). С. 79
18. Рисунок 18 – Частота симптома «непереносимости жирной пищи» среди больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 82
19. Рисунок 19 – Частота симптома «непереносимости жирной пищи» у больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения в зависимости от исходного варианта течения заболевания и тактики ведения (холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 83
20. Рисунок 20 – Динамика частоты нарушения пассажа по кишечнику у больных желчнокаменной болезнью в группах в зависимости от тактики ведения перенесших (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 84
21. Рисунок 21 – Изменение частоты симптома нарушения пассажа по кишечнику за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от варианта течения патологии и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 85
22. Рисунок 22 – Изменение частоты синдрома нарушения пассажа по кишечнику за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от варианта течения патологии и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 85
23. Рисунок 23 – Динамика частоты нарушений пассажа по кишечнику исходно, через 6 месяцев, 3 года и 10 лет после оперативного лечения желчнокаменной болезни (%). С. 86

24. Рисунок 24 – Изменение частоты диареи за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 87
25. Рисунок 25 – Динамика частоты диареи у больных желчнокаменной болезнью в группах исходно симптомного и бессимптомного течения, в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 88
26. Рисунок 26 – Изменение частоты симптома диареи за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от варианта течения патологии и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные). С. 88
27. Рисунок 27 – Динамика частоты симптома диареи исходно, через 6 месяцев, 3 года и 10 лет после оперативного лечения желчнокаменной болезни (%). С. 89
28. Рисунок 28 – Изменение частоты запоров за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 91
29. Рисунок 29 – Динамика частоты запоров у больных желчнокаменной болезнью в группах исходно симптомного и бессимптомного течения, в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 92
30. Рисунок 30 – Изменение частоты синдрома запора за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от варианта течения патологии и тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 93
31. Рисунок 31 – Динамика частоты запоров исходно, через 6 месяцев, 3 года и 10 лет после оперативного лечения желчнокаменной болезни (%). С. 94

32. Рисунок 32 – Изменение частоты гастроинтестинальных симптомов за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (после холецистэктомии и неоперированные больные) (%). С. 95
33. Рисунок 33 – Динамика показателей качества жизни у пациентов исходно и через 10 лет после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни. С. 97
34. Рисунок 34 – Динамика показателей качества жизни у больных с исходно симптомным течением желчнокаменной болезни через 10 лет после оперативного лечения. С. 98
35. Рисунок 35 – Динамика изменений качества жизни у больных с исходно бессимптомным течением желчнокаменной болезни через 10 лет после оперативного лечения. С. 99
36. Таблица 1 – Эндоскопические признаки патологии слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки у больных с холецистэктомией в анамнезе по данным разных авторов. С. 30
37. Таблица 2 – Частота синдрома раздраженного кишечника с диареей среди больных, перенесших холецистэктомию (по данным разных авторов). С. 36
38. Таблица 3 – Гендерные различия больных в группе после холецистэктомии и неоперированных больных желчнокаменной болезнью. С. 47
39. Таблица 4 – Распределение больных желчнокаменной болезнью на возрастные периоды (классификация Всемирной организации здравоохранения, 2012 г.). С. 47
40. Таблица 5 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование на разных этапах. С. 48
41. Таблица 6 – Характеристика распределения больных исходно и через 10 лет наблюдения (после холецистэктомии и неоперированные) по категориям роста-веса показателя. С. 49

42. Таблица 7 – Количество беременностей в анамнезе больных желчнокаменной болезнью (после холецистэктомии и у неоперированных). С. 50
43. Таблица 8 – Характеристика сопутствующей патологии в группах оперированных и неоперированных больных за 10 лет наблюдения. . С. 51
44. Таблица 9 – Варианты хирургических вмешательств у больных желчнокаменной болезнью в исследовании через 10 лет. С. 52
45. Таблица 10 – Факторы, с которыми ассоциировано наличие абдоминального болевого синдрома через 10 лет после холецистэктомии (унивариантная логистическая регрессия). С. 62
46. Таблица 11 – Факторы, с которыми ассоциировано сохранение абдоминального болевого синдрома через 10 лет после холецистэктомии (унивариантная логистическая регрессия). С. 62
47. Таблица 12 – Независимые факторы риска сохранения абдоминального болевого синдрома через 10 лет после холецистэктомии (многофакторный регрессионный анализ). С. 63
48. Таблица 13 – Факторы, с которыми ассоциировано наличие билиарной боли через 10 лет после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни (унивариантная логистическая регрессия). С. 67
49. Таблица 14 – Независимые факторы риска наличия билиарной боли через 10 лет после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни (многофакторный регрессионный анализ). С. 67
50. Таблица 15 – Факторы, с которыми ассоциирован синдром диспепсии (эпигастральной боли) через 10 лет после холецистэктомии (унивариантная логистическая регрессия). С. 70
51. Таблица 16 – Факторы, с которыми ассоциировано наличие «прочих абдоминальных болей» через 10 лет после холецистэктомии (унивариантная логистическая регрессия). С. 72
52. Таблица 17 – Отношение шансов наличия симптома изжоги через 10 лет после холецистэктомии в зависимости от исходного варианта течения желчнокаменной болезни (симптомное и бессимптомное течение). С. 76

53. Таблица 18 – Факторы риска симптома изжоги через 10 лет после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни (результаты многофакторного регрессионного анализа). С. 77
54. Таблица 19 – Факторы риска симптома «горечи во рту» через 10 лет после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни (результаты логистического регрессионного анализа). С. 80
55. Таблица 20 – Отношение шансов наличия симптома «горечи во рту» через 10 лет после холецистэктомии в зависимости от исходного варианта течения желчнокаменной болезни (симптомное и бессимптомное течение). С. 81
56. Таблица 21 – Фактор риска наличия симптома «горечи во рту» через 10 лет после холецистэктомии (многофакторный регрессионный анализ). С. 81
57. Таблица 22 – Факторы, с которыми ассоциировано наличие синдрома диареи через 10 лет после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни (результаты унивариантного логистического регрессионного анализа). С. 90
58. Таблица 23 – Отношение шансов наличия (появления, сохранения) симптома диареи через 10 лет после холецистэктомии в зависимости от исходного варианта течения желчнокаменной болезни (симптомное и бессимптомное течение). С. 90
59. Таблица 23 – Факторы риска наличия синдрома диареи через 10 лет после холецистэктомии (многофакторный регрессионный анализ). . . С. 91
60. Таблица 24 – Отношение шансов наличия симптома запора через 10 лет после холецистэктомии в зависимости от исходного варианта течения желчнокаменной болезни (симптомное и бессимптомное течение). С. 93
61. Таблица 25 – Факторы, с которыми ассоциировано наличие синдрома запора у больных через 10 лет после холецистэктомии. . . . С. 94