

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

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Осипенко Марина Федоровна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

член-корреспондент РАН

**Ливзан Мария Анатольевна**

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии)

доктор медицинских наук, профессор

**Буеверов Алексей Олегович**

(Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), профессор кафедры медико-социальной экспертизы и неотложной и поликлинической терапии)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург)

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в «\_\_\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35); <http://ngmu.ru/dissertation/531>)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета

**В. П. Дробышева**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** 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 % (Лазебник Л. Б., Ильченко А. А., 2011; Ильченко А. А., 2012; Lammert F., Gurusamy K. et al., 2016). Примерно в 80 % случаев ЖКБ обнаруживается случайно и может оставаться бессимптомной в течение многих лет, не требуя лечения. Частота симптомного течения составляет около 20 % от общего числа больных, имеющих ЖКБ, проявлением которого является болевой абдоминальный синдром, требующий медицинского вмешательства (Ильченко А. А., 2012; Осипенко М. Ф. и соавт., 2013; Ивашкин В. Т. и др., 2016; Cianci P., Restini E. et al., 2021).

Отражением роста заболеваемости ЖКБ является увеличение случаев оперативного лечения данной патологии. Основным методом лечения ЖКБ является холецистэктомия (ХЭ) (Ильченко А. А., 2012; Кучерявый Ю. А., 2013; Ливзан М. А., 2020; Бакулин И. Г., 2021; Lammert F., Gurusamy K. et al., 2016; Ferkingstad E., Oddsson A. и др., 2018; Gutt C., Schläfer S. et al., 2020).

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 (Мечетина Т. А., Быстровская Е. В., Ильченко А. А., 2011; Минушкин О. Н., 2015).

Операцией выбора в настоящее время является лапароскопическая холецистэктомия (Pitiakoudis M. et al., 2011; Matovic E. et al., 2012; Maxwell D. et al., 2012; Mesquita A. R., Iglesias A. C., 2018; Joshi H. N., Singh A. K. et al., 2020). Однако в ряде ситуаций проводятся и другие варианты оперативного вмешательства: холецистэктомия через полостной доступ или через мини-доступ (Ильченко А. А., 2012; Ивашкин В. Т., 2016; Maxwell D. et al., 2012; Mesquita A. R., Iglesias A. C., 2018).

После перенесенной холецистэктомии в различные сроки около 90,5 % пациентов оценивают результаты операции как успешные. Полное избавление от болевого синдрома отмечают 60,3 % больных (Niranjan B. et al., 2000; Parmar A.K., Khandelwal R. G. et al., 2013; Lamberts M. P. et al., 2014; Joshi H. N., Singh A. K. et al.,

2020). У 46,7 % больных наступает стойкое купирование различных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Vignolo M. C. et al., 2008). 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 (Niranjan B. et al., 2000; Spsychalski M. et al., 2008; Fisher M. et al., 2008; Bor S. et al., 2008; Parkman H. P. et al., 2013; Lamberts M. P. et al., 2014, 2018; Obertop H., 2019).

Симптомы после холецистэктомии 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 возникающих после холецистэктомии. Патология может касаться как билиарного тракта, так и других органов ЖКТ. Различные варианты болевых и гастроинтестинальных симптомов после холецистэктомии принято называть постхолецистэктомическим синдромом (код по МКБ – К 91.5) (Ильченко А. А., 2012; Минушкин О. Н., 2015; Ивашкин В. Т., 2016). Частота его, по литературным данным, колеблется от 4,3 до 79,2 % (Ильченко А. А., 2011; Буеверов А. О., 2019, 2022; Berhane T. et al., 2006; Zackria R., Lopez R. A., 2021).

Несмотря на крайнее разнообразие симптомов после холецистэктомии, а также разные причины их происхождения и патогенез, термин «постхолецистэктомический синдром» используется очень широко (Ильченко А. А., 2011; Осипенко М. Ф. и соавт., 2013; Минушкин О. Н., 2015; Ивашкин В. Т. и др., 2016; Бордин Д. С., 2019; Costa D., Schepers N. J. et al., 2018; Lamberts M. P. et al., 2018; Obertop H., 2019).

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

**Степень разработанности темы диссертации.** По данным отечественных и зарубежных исследований выявлены болевые и разнообразные гастроинтестинальные симптомы, впервые диагностированные после оперативного лечения по поводу ЖКБ (Осипенко М. Ф. и соавт., 2013; Shi H. Y. et al., 2009; Dong J. H. et al., 2015; Wanjura V. et al., 2016; Obertop H., 2019). 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 холецистэктомии (Pitiakoudis M. et al., 2011; Parkman H. P. et al., 2013; Lamberts M. P. et al., 2014; Kunnuru S. K. R., Kanmaniyan V. et al., 2021).

**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 желчнокаменной болезнью 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 более 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 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 холецистэктомии, 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 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 через 6 месяцев и 3 года. 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: симптомного и бессимптомного. 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) (Drossman D. A., 2006); рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни (2015) (Ивашкин В. Т., 2015).

### **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 более 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, частота «горечи во рту» и 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 поставленной цели и задачам 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 Новосибирского государственного медицинского университета (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» Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 2022).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета 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 Городской клинической больницы № 12 и Городской инфекционной клинической больницы № 1 (Новосибирск). 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 Новосибирского государственного медицинского университета.

**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 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 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.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Проведенное исследование состояло из двух этапов:

1 этап – проспективное когортное сравнительное исследование больных после холецистэктомии (ХЭ) по поводу ЖКБ, которое ведется на кафедре пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета с 2003 года.

### 1 ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное когортное сравнительное исследование  
(1 группа)



## 2 ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективное когортное исследование

(2 группа)

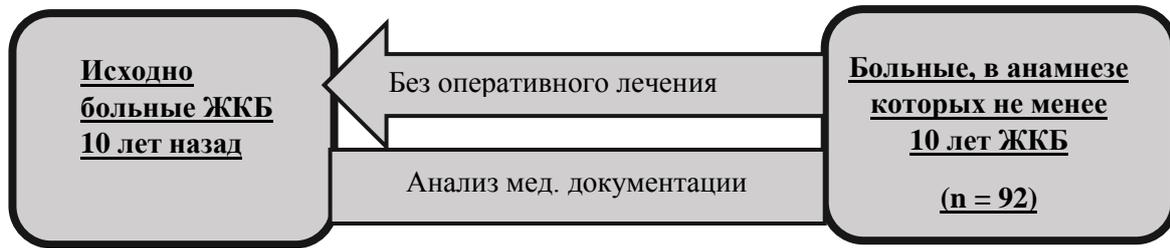


Рисунок 1 – Дизайн исследования

1 этап: методом сплошной выборки (ГБУЗ НСО ГKB № 12) и случайной выборки (ГБУЗ НСО ГKB № 25, по вторникам и пятницам) 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, данных анамнеза (54 параметра), проведена оценка качества жизни (КЖ). Исходно в исследование было включено 145 человек. Далее методом опроса выяснялось наличие гастроинтестинальных, болевых симптомов/синдромов, производилась оценка качества жизни в следующих временных точках: через 6 месяцев опрос был проведен у 126 человек, что составляло 86,8 % от оперированных (диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Литвиновой Н. В., 2012); через 3 года после оперативного лечения ЖКБ удалось опросить 117 больных (80,7 %) (диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Фролова Я. А., 2012); через 10 лет после ХЭ (работа, выполненная автором) – отклик составил 77,93 % от первоначальной группы больных (113 человек).

За весь период наблюдения выбыло 28 человек. В связи со смертью, не связанной с ЖКБ, 7 человек. Четверо умерло от опухолевых заболеваний разной локализации (рак легкого, рак толстой кишки, рак желудка, лимфома); трое в связи со

смертью, обусловленной сердечно-сосудистой патологией. С 21 больным по разным причинам (смена места жительства, изменение телефона) не удалось возобновить контакт.

2 этап – ретроспективное когортное исследование (см. Рисунок 1); формировалась 2-я группа больных ЖКБ без оперативного лечения.

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 годах и повторно в 2013–2015 годах; 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 Городской клинической больнице № 7 (в настоящее время Городская инфекционная клиническая больница № 1). На основании имеющихся архивных документов выяснялись анамнестические, клинические данные, лабораторные, инструментальные результаты исследований с интервалом в 10 лет.

Учитывался вариант 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 бессимптомным течением ЖКБ понимается наличие конкрементов при отсутствии симптомов, которые можно было бы связать с ЖКБ (Ивашкин В. Т. и соавт., 2015).

В обеих группах больных ЖКБ были проанализированы динамика и характеристика болевого абдоминального синдрома, в том числе билиарной боли, эпигастральной боли (варианта синдрома диспепсии), «прочих абдоминальных болей», и гастроинтестинальных симптомов (изжоги, «горечи во рту», симптома «непереносимости жирной пищи», нарушения пассажа по кишечнику (диарея и запоры). Для диагностики основных гастроэнтерологических симптомов/синдромов использованы Международные рекомендации по функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта (Римские критерии III, 2006) (Drossman D. A., 2006), рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и

лечению жёлчнокаменной болезни (Ивашкин В. Т. и соавт., 2015). 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, длящиеся не менее 30 минут, периодически повторяющиеся, устойчивые и мешающие полноценной жизнедеятельности, требующие консультации. «Эпигастральные боли» – вариант синдрома диспепсии, 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). 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.

Сопутствующая терапия в обеих группах проводилась непродолжительными курсами (не более 3 месяцев), при обострении симптоматики, среди которой медикаменты следующих групп: спазмолитики, прокинетики, препараты урсодезоксихолевой кислоты, ингибиторы протонной помпы, желчегонные препараты, антациды, антибактериальные препараты и др.

Оценка качества жизни осуществлялась с помощью стандартизованной анкеты SF-36, которая включает в себя восемь шкал: физическое функционирование, ролевые ограничения, связанные с физическим состоянием, физическая боль, общее здоровье, витальность, социальное функционирование, ролевые ограничения, связанные с эмоциональным состоянием, психическое здоровье. Минимальное значение 0, максимальное – 100 баллов.

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

Количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) и стандартное отклонение среднего (SD) ( $M \pm SD$ ). Сравнение количественных признаков оценивалась 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  $\chi^2$  Пирсона, теста Уилкоксона.

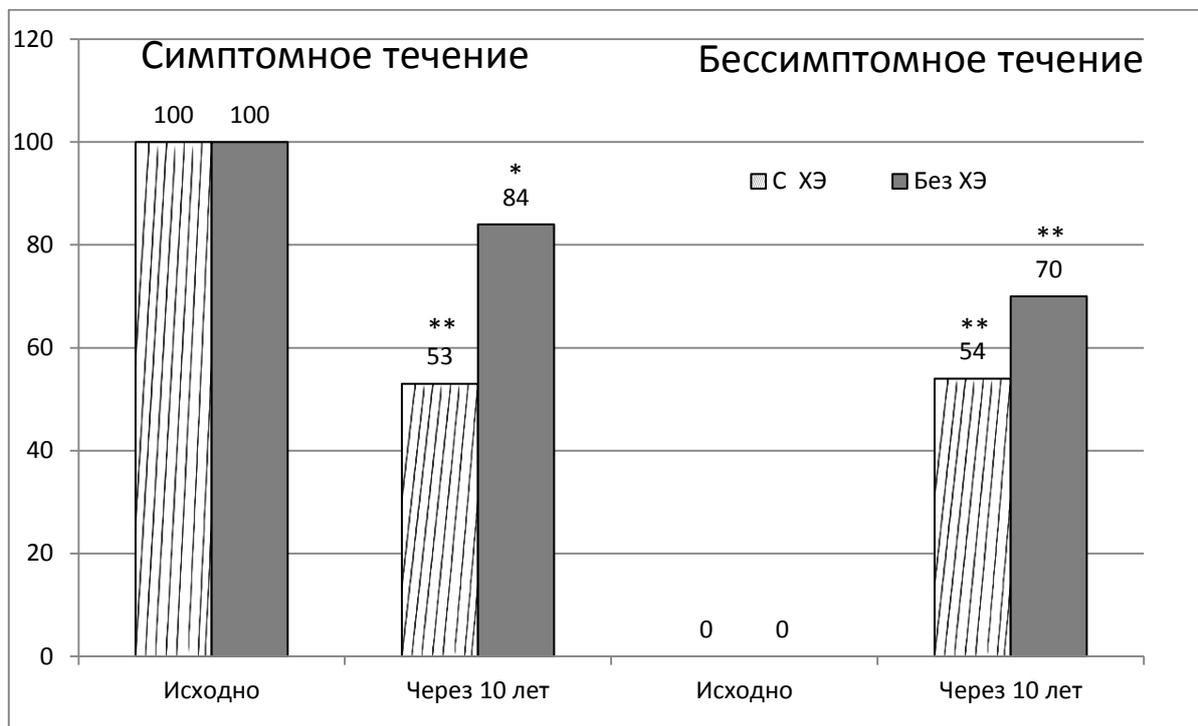
Для определения линейной связи между изучаемыми признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона, для определения нелинейной связи (для количественных и порядковых признаков) коэффициент корреляции Спирмана.

Отношение шансов (ОШ) с доверительными интервалами (ДИ), равными 95 %, рассчитывали по таблицам сопряженности. Для исключения влияния кофакторов проводили множественный логистический регрессионный анализ (Петри А., Сабин К., и соавт., 2009; Ланг Т. А., Сесик М. и соавт., 2011).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате проспективного 10-летнего наблюдения за больными после перенесенной холецистэктомии (ХЭ) выявлена ассоциация абдоминальной и билиарной боли с исходным вариантом течения заболевания. У больных ЖКБ в группе с исходно симптомным течением заболевания через 10 лет после ХЭ частота синдрома абдоминальной боли уменьшилась на 32,6 % ( $p < 0,001$ ) и составила 67,4 % ( $n = 60$ ); синдром билиарной боли стал выявляться на 47,2 % ( $p < 0,001$ ) реже, он был диагностирован у 52,8 % ( $n = 47$ ) больных. При исходно бессимптомном течении ЖКБ абдоминальный болевой синдром за 10 лет после ХЭ диагностирован чаще на 37,5 % ( $p = 0,035$ ) и составил 62,5 % ( $n = 15$ ); синдром билиарной боли впервые выявлялся у 54,2 % ( $n = 13$ ) ( $p < 0,001$ ) больных. 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 %, ее частота составила 83,9 % ( $n = 52$ ) ( $p = 0,002$ ). У больных с исходно бессимптомным течением ЖКБ, не подвергавшихся оперативному лечению, абдоминальный болевой синдром появился у 30 % ( $p = 0,005$ ), что составило 93,3 %

(n = 28) (p = 0,005), среди которых билиарная боль диагностирована впервые в 70 % (n = 21) (p < 0,001) случаев (Рисунок 2).



Примечания: \*p < 0,05; \*\*p ≤ 0,001 сравнение с показателями исходных данных.

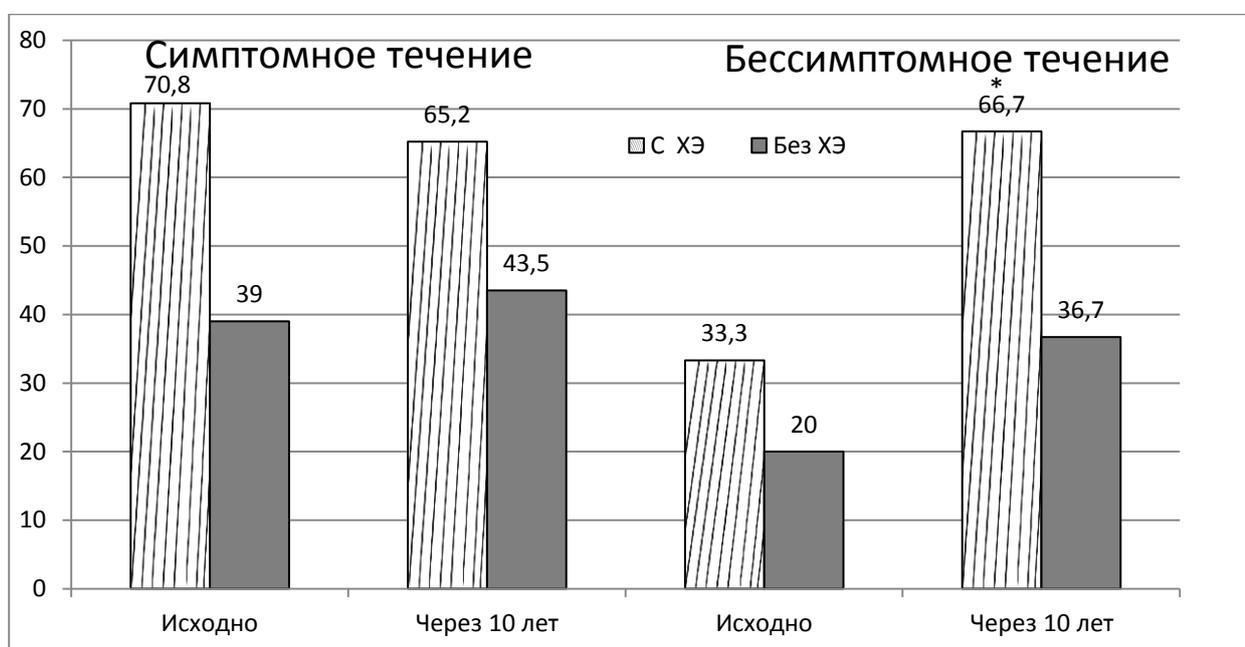
Рисунок 2 – Динамика частоты синдрома билиарной боли за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от исходного варианта течения и тактики ведения (оперированные и неоперированные больные) (%)

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа выявлены 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 наличия которой увеличиваются при диагностировании синдрома билиарной боли через 6 месяцев после ХЭ в 2,9 раза (p = 0,011), при наличии «непереносимости жирной пищи» через 6 месяцев после ХЭ в 3,75 раза (p = 0,035) (Таблица 1).

Таблица 1 – Факторы, с которыми ассоциировано наличие билиарной боли через 10 лет после холецистэктомии (многофакторный регрессионный анализ)

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

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 % ( $p = 0,039$ ), составила 66,7 % ( $n = 16$ ) (Рисунок 3).



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

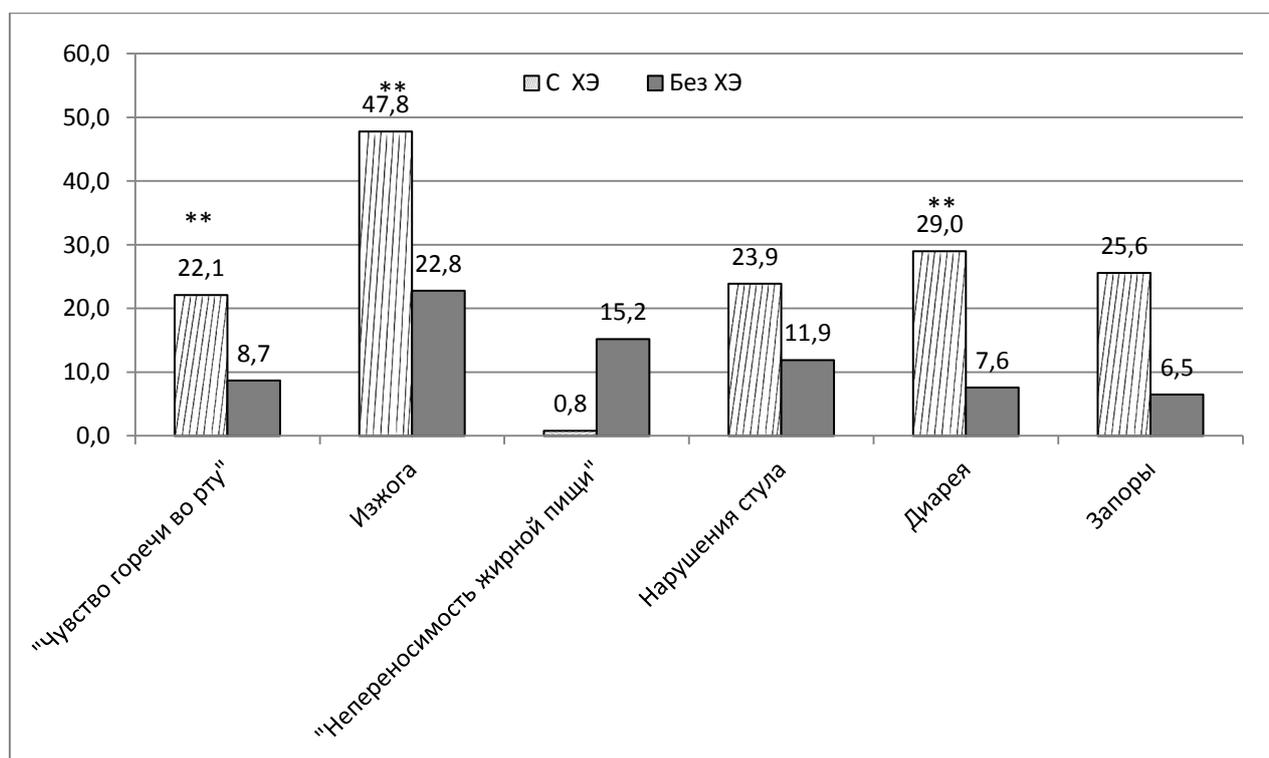
Рисунок 3 – Частота синдрома диспепсии (эпигастральной боли) среди больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения в зависимости от исходного варианта течения и тактики ведения (оперированные и неоперированные больные) (%)

В ходе многофакторного регрессионного анализа выявлен фактор риска наличия эпигастральной боли (синдрома диспепсии) через 10 лет после ХЭ, наличие симптома тошноты исходно (ОШ 20,6;  $p = 0,001$ ).

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. Независимым фактором риска наличия прочих абдоминальных болей при построении модели регрессионного многофакторного анализа стал синдром запора до проведения ХЭ (ОШ 9,7;  $p = 0,021$ ).

В процессе проспективного наблюдения за больными ЖКБ выявлено увеличение частоты всех гастроинтестинальных симптомов, особенно в группе после ХЭ. У больных после ХЭ в сравнении с неоперированными больными возросла частота изжоги на 47,8 % и 22,8 %, особенно в группе оперированных больных ( $p = 0,005$ ) и составила 63,7 % и 43,5 % соответственно. За 10 лет произошло увеличение частоты симптома «горечи во рту» с 46,9 % до 69 % ( $p < 0,001$ ), симптома диареи, частота которой выросла после ХЭ с 0,88 % до 30,0 % ( $p = 0,046$ ), частота симптома запора возросла с 19,5 % до 45,1 % ( $p < 0,001$ ). Симптом «непереносимости жирной пищи» статистически значимо увеличился у неоперированных больных ЖКБ с 35,9 % до 51,1 % ( $p = 0,006$ ), преимущественно в группе с симптомным течением с 40,3 % до 58,1 % ( $p = 0,012$ ) (Рисунок 4).

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 45–59 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 (Таблица 2).



Примечание. \*\* $p < 0,001$  сравнение между двумя группами.

Рисунок 4 – Сравнение частоты гастроинтестинальных симптомов за 10-летний период наблюдения у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от тактики ведения (оперированные и неоперированные больные) (%)

Таблица 2 – Факторы риска гастроинтестинальных симптомов через 10 лет после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни (результаты многофакторного регрессионного анализа)

Симптом/ синдром	Факторы риска	ОШ	$\chi^2$ Вальда	p	95 % ДИ
Изжога	Симптомное течение ЖКБ исходно	2,8	4,171	0,041	1,044–7,956
	Возраст оперативного лечения ЖКБ (от 45 до 59 лет)	2,6	4,299	0,038	1,054–6,513
«Горечь во рту»	Тошнота через 6 месяцев после ХЭ	6,3	3,997	0,046	1,03–38,28
Диарея	Появление избыточного веса за 10 лет	2,4	3,862	0,049	1,002–5,854

При оценке КЖ пациентов, перенесших оперативное лечение ЖКБ, через 10-летний период выявлено снижение показателей 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 с исходно симптомным течением 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 «общее здоровье» ( $r = 0,603$ ;  $p = 0,002$ ); между показателями «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;  $p = 0,042$ ); факторами 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 факторами риска изжоги являются симптомное течение желчнокаменной болезни (ОШ 2,8;  $p = 0,041$ ) и возраст проведения оперативного лечения от 45 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;  $p = 0,049$ ); факторами риска запора – отягощенная наследственность по желчнокаменной болезни (ОШ 2,8;  $p = 0,045$ ) и 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 45–59 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 разяснять возможность появления болевых и гастроинтестинальных симптомов после оперативного лечения.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гастроэнтерологические симптомы и качество жизни пациентов в отдаленный период после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни / **Ю. В. Макарова**, Н. В. Литвинова, Н. Б. Волошина, М. Ф. Осипенко // **Доказательная гастроэнтерология**. – Москва. – 2014. – № 4. – С. 3–7. SK
2. Частота диспептических расстройств у перенесших холецистэктомию больных по данным 10-летнего исследования / **Ю. В. Макарова**, М. Ф. Осипенко, Н. Б. Волошина [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2016. – № 9. – С. 48–53. SK
3. Абдоминальный болевой синдром и качество жизни у больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии при 10-летнем наблюдении / **Ю. В. Макарова**, Н. В. Литвинова, М. Ф. Осипенко, Н. Б. Волошина // **Терапевтический архив**. – 2017. – Т. 89. – № 2. – С. 70–75. SK
4. Гастроинтестинальные симптомы у больных желчнокаменной болезнью в динамике 10-летнего наблюдения / **Ю. В. Макарова**, М. Ф. Осипенко, Н. В. Литвинова, Н. Б. Волошина // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2018. – № 7 (155). – С. 30–36. SK
5. Динамика абдоминального болевого синдрома у больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения / **Ю. В. Макарова**, Н. В. Литвинова, Н. Б. Волошина, М. Ф. Осипенко // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2019. – № 4. – С. 54–66.
6. Динамика гастроинтестинальных симптомов у больных через 3 года после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни / **Ю. В. Макарова**, Н. Б. Волошина, Н. В. Литвинова // Авиценна-2012 : 3-я Российская (итоговая) научно-практическая конкурс-конференция студентов и молодых учёных, посвященная 110-летию со дня рождения Г. Д. Залесского : сборник тезисов. – Новосибирск, 2012. – С. 60–61.
7. Характеристика больных через 10 лет после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни / **Ю. В. Макарова**, Н. Б. Волошина, М. Ф. Осипенко, Н. В. Литвинова // Медицина завтрашнего дня : 12-я научная конференция студентов и молодых ученых : сборник тезисов. – Чита, 2013. – Часть 1. – С. 28.
8. Функциональные расстройства билиарного тракта после холецистэктомии и способы их лечения / М. Ф. Осипенко, Н. Б. Волошина, Н. В. Литвинова [и др., в том числе **Ю. В. Макарова**] // **Гастроэнтерология**. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2013. – № 1. – С. 27–31.
9. Оценка состояния больных в отдаленный период после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни / **Ю. В. Макарова**, Н. Б. Волошина, М. Ф. Осипенко, Н. В. Литвинова // **Гепатология сегодня** : сборник тезисов 18-го Российского конгресса. – Москва, 2013. – С. 88.
10. Оценка качества жизни в отдаленный период после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни / **Ю. В. Макарова**, А. В. Титенко, А. Н. Яшкина, Н. Б. Волошина // Авиценна-2013 : материалы 4-й Российской (итоговой) конкурс-конференции студентов и молодых ученых, посвященной 140-летию со дня рождения академика АМН СССР В. М. Мыша. – Новосибирск. – 2013. – Т. 1. – С. 86–87.
11. Основные симптомы у пациентов ЖКБ через 10 лет после холецистэктомии и у неоперированных больных / **Ю. В. Макарова**, И. Ю. Безуглая, Н. Б. Волошина,

Н. В. Литвинова // Авиценна-2013 : материалы 4-й Российской (итоговой) конкурс-конференции студентов и молодых ученых, посвященной 140-летию со дня рождения академика АМН СССР В. М. Мыша. – Новосибирск, 2013. – Т. 1. – С. 88.

12. Качество жизни, связанное со здоровьем (фрагмент проспективное наблюдение больных после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни) / **Ю. В. Макарова**, Н. Б. Волошина, М. Ф. Осипенко [и др.] // Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам : сборник тезисов 39-й сессии ЦНИИ гастроэнтерологии. – Москва, 2013. – С. 78.

13. Динамика специфических симптомов со стороны билиарного тракта через 3 года после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни / Я. А. Фролов, Н. Б. Волошина, М. Ф. Осипенко [и др., в том числе **Ю. В. Макарова**] // Профилактика заболеваний органов пищеварения и междисциплинарная гастроэнтерология : сборник тезисов Выездного пленума Научного общества гастроэнтерологов России – Рязань, 2013 – С. ?

14. Динамика симптомов со стороны желудочнокишечного тракта у пациентов с холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни в отдаленный период / **Ю. В. Макарова**, Н. В. Литвинова, Н. Б. Волошина, М. Ф. Осипенко // Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии : сборник тезисов 40-й сессии ЦНИИ гастроэнтерологии, посвященной 40-летию образования ЦНИИГ и 90-летию со дня рождения академика Анатолия Сергеевича Логинова. – Москва, 2014. – С. 82.

15. Динамика гастроинтестинальных симптомов у пациентов с холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни в отдаленный период // **Ю. В. Макарова**, М. Ф. Осипенко, Н. В. Литвинова, Н. Б. Волошина // Гепатология сегодня : сборник тезисов 19-го Российского конгресса. – Москва, 2014. – С. 82.

16. Динамика показателей качества жизни в отдаленный период после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни / **Ю. В. Макарова**, М. Ф. Осипенко, Н. Б. Волошина, Н. В. Литвинова // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины : сборник тезисов. – Санкт- Петербург, 2016. – С. 24.

17. Динамика гастроэнтерологических симптомов в отдаленный период после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни / **Ю. В. Макарова**, М. Ф. Осипенко, Я. А. Фролов, А. Н. Яшкина // АВИЦЕННА-2016 : сборник тезисов 4-й Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых, посвященной 125-летию профессора К. В. Ромодановского. – Новосибирск, 2016. – С. 160–161.

18. Динамика абдоминального болевого синдрома у больных с желчнокаменной болезнью / **Ю. В. Макарова**, М. Ф. Осипенко, Н. Б. Волошина, Н. В. Литвинова // Научные труды ФГБУЗ Сибирский окружной медицинский центр федерального медико-биологического агентства. Под общей редакцией О. В. Стрельченко. Том 5. – Новосибирск, 2017. – С. 214–218.

19. Билиарная боль в ходе 10-летнего наблюдения после холецистэктомии по поводу ЖКБ / **Ю. В. Макарова**, М. Ф. Осипенко, Я. А. Фролов, Н. В. Литвинова // 23-я Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя : тезисы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Том 27, № 5. – С. 73.