

КАЗАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ -  
ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Митушева Эльвина Ильнуровна**

СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ И  
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Сайфутдинов Рафик Галимзянович

Научный консультант:

кандидат медицинских наук, доцент

Шаймарданов Равиль Шамилович

Казань – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Состояние органов желудочно-кишечного тракта после холецистэктомии.....	13
1.2. Состояние поджелудочной железы после холецистэктомии.....	20
1.3. Качество жизни у больных после холецистэктомии.....	23
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Дизайн исследования.....	32
2.2. Клиническая характеристика больных.....	33
2.3. Методы диагностики.....	39
2.4. Исследование качества жизни.....	41
2.5. Исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы на разных сроках после холецистэктомии.....	44
2.6. Статистическая обработка данных.....	45
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	46
3.1. Состояние органов гепатопанкреатобилиарной системы у больных 1,2,3 групп до и через 5 лет после холецистэктомии.....	46
3.2. Динамика показателей КЖ у больных 1 группы .....	68
3.3. Динамика показателей КЖ у больных 2 группы.....	71
3.4. Динамика показателей КЖ у больных 3 группы.....	74
3.5. Сравнение показателей КЖ у больных 1,2,3 групп.....	79
3.6. Состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы после холецистэктомии .....	89

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	96
ВЫВОДЫ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспарагинаминотрансфераза

БДС – большой дуоденальный сосочек

ВИП – вазоактивный интестинальный пептид

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДГР - дуоденогастральный рефлюкс

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДСО - дисфункция сфинктера Одди

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖП - желчный пузырь

КЖ – качество жизни

ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия

МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра

ОБП – органы брюшной полости

ПЖ – поджелудочная железа

ПХЭС – постхолецистэктомический синдром

ПЭ-1К – панкреатическая эластаза-1 в кале

ПЭ-С – панкреатическая эластаза в сыворотке

СИБР - синдром избыточного бактериального роста

СО – сфинктер Одди

СРК – синдром раздражённого кишечника

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХЦК-ПЗ - холецистокинин-панкреозимин

ХЭ – холецистэктомия

ц-АМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЭПСТ - эндоскопическая папиллосфинктеротомия

H.pylori – Helicobacter pylori

GIC – Gallstone Impact Checklist

GIQLI – Gastrointestinal Quality of Life Index

GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale

MOS SF-36 - Medical Outcomes Study-Short Form

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Желчнокаменная болезнь занимает третье место по распространённости среди всех заболеваний ЖКТ. В связи с этим проводится большое количество холецистэктомий. В России ежегодно проводится около 500 тыс. холецистэктомий в год [59]. Общеизвестно, что после удаления поражённого органа возникшие вследствие ХЭ нарушения в органах ЖКТ в 5-40% случаев возникают под названием постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС) [31-35, 107, 108]. Однако, в связи с разнообразностью этио-патогенетических механизмов, лежащих в основе ПХЭС, диагностика и лечение данного синдрома является непростой задачей как для хирургов, так и терапевтов. Улучшение результатов ХЭ, выявление факторов риска, ухудшающих качество жизни после ХЭ, являются важнейшими задачами современной медицины.

### **Степень разработанности темы исследования**

Продолжается дискуссия о подходах к лечению ЖКБ, ПХЭС. С целью улучшения результатов ХЭ были предприняты попытки оптимизации методов диагностики, этапно-эндоскопического и малоинвазивного лечения, предложен дифференцированный подход к проведению оперативного вмешательства в зависимости от клинико-морфологических и гемодинамических изменений в печени [3, 40, 74, 79, 89]. С целью совершенствования диагностики ПХЭС была предложена интегральная оценка функционального состояния органов гепатопанкреатодуоденальной зоны после ХЭ [82].

При оценке результатов ХЭ в настоящее время большое значение придается качеству жизни (КЖ).

Большое количество работ по исследованию КЖ после ХЭ, однако, данные противоречивы. Недостаточно изучены факторы, ассоциированные со снижением КЖ после ХЭ в отдалённом периоде.

Ряд отечественных и зарубежных исследований свидетельствует о снижении КЖ у больных ЖКБ после ХЭ. Так, по И.Н.Григорьевой и Т.И.Романовой [21, 23, 84, 158], в отдалённом периоде, оно значительно хуже, особенно по шкале питания, по сравнению с больными с сохранённым желчным пузырём. По Л.Б.Лазебник и соавт. [43] показатели КЖ снижены по всем шкалам опросника Nottingham Health Profile, по сравнению с больными с бессимптомным течением ЖКБ. M.Vetthus et al. [209, 210] не обнаружили значимых различий КЖ между больными острым холециститом, перенёсшими консервативную терапию и ХЭ. А.А.Ильченко и Е.В.Быстровская [7, 8] показали, что КЖ после ХЭ у больных со сниженной до операции сократительной функцией желчного пузыря (ЖП) лучше, чем при сохраненной, а при «отключенном» ЖП реже развивается ПХЭС.

Кроме указанных выше работ существуют как отечественные, так и зарубежные публикации о повышении КЖ после ХЭ [14, 182, 194, 195].

Имеются работы по изучению состояния ЖКТ после ХЭ. Вследствие выпадения физиологической функции ЖП развивается дисфункция сфинктера Одди (СО), дуоденогастральный рефлюкс, дуоденальный стаз, синдром избыточного бактериального роста и билиарная недостаточность [19, 20, 42, 51-53, 55-59, 69, 78, 107-109, 116]. Рассматривается вопрос о прогрессировании хронических воспалительных явлений в поджелудочной железе после ХЭ [2, 26, 75]. Однако, отсутствуют данные об особенностях снижения функции поджелудочной железы после ХЭ.

Таким образом, наличие противоречивых данных о КЖ у больных после ХЭ, недостаточное исследование факторов, ассоциированных со снижением КЖ после ХЭ, а также отсутствие данных об особенностях снижения функции поджелудочной железы после ХЭ., послужили поводом для данного исследования.

**Цель исследования:**

оценить качество жизни больных и состояние органов гепатопанкреатобилиарной системы до и после ХЭ в отдалённом периоде.

**Основные задачи исследования:**

- 1) Сравнить состояние органов гепатопанкреатобилиарной системы до и через 5 лет после ХЭ у разных групп больных: после неотложной ХЭ, после плановой ХЭ с симптомным и бессимптомным течением ЖКБ.
- 2) Сравнить данные патогистологии и осмотра макропрепарата с клиническим диагнозом больных, подвергшихся ХЭ в неотложном и плановом порядке.
- 3) Изучить качество жизни больных до ХЭ, через 5 дней, 1 год и 5 лет после неотложной и плановой ХЭ.
- 4) Сравнить КЖ через 5 лет после ХЭ у разных групп больных: после неотложной ХЭ, после плановой ХЭ с симптомным и бессимптомным течением ЖКБ, а также выявить группу больных с наилучшими показателями КЖ.
- 5) Выявить факторы, ассоциированные со снижением показателей КЖ через 5 лет после ХЭ.
- 6) Исследовать состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных через 0-10 лет и более после ХЭ.

**Научная новизна исследования:**

Показано, что снижение КЖ у больных через 5 лет после ХЭ происходит за счёт желудочной и кишечной диспепсии, болевого синдрома, связанных с развитием ДСО, ДГР и прогрессированием хронического панкреатита вследствие выпадения физиологической функции желчного пузыря.

Установлено проведение необоснованных холецистэктомий у больных как в неотложном, так и в плановом порядке.

Изучено, что наилучшие показатели КЖ через 5 лет после ХЭ получены у больных, подвергшихся плановой ХЭ с симптомным течением ЖКБ.

Выявлены факторы риска, ассоциированные со снижением КЖ у больных через 5 лет после ХЭ.

Проанализированы особенности снижения внешнесекреторной функции поджелудочной железы в зависимости от срока, прошедшего после ХЭ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате проведённого исследования выявлено, что проводится большое количество необоснованных ХЭ - 40% больным с отсутствием острого или обострения хронического холецистита и плановые холецистэктомии 11,1% больным с отсутствием камней в ЖП и отсутствием изменений в стенке ЖП по данным патогистологии и осмотра макропрепарата. Предложено более тщательное предоперационное обследование больных до проведения ХЭ.

Наилучшие показатели КЖ через 5 лет после ХЭ получены у больных, подвергшихся плановой ХЭ с симптомным течением ЖКБ со сниженной функцией ЖП до ХЭ. Данная категория больных является наилучшими кандидатами к выполнению ХЭ.

Выявлены факторы риска, ассоциированные со снижением КЖ у больных через 5 лет после ХЭ: наличие ГЭР, ДГР до ХЭ, отягощённая наследственность по ЖКБ, выполнение других оперативных вмешательств после ХЭ (ЭПСТ, холедохолитотомия, холедоходуоденоанастомоз), длительность ЖКБ более 10 лет, эпизоды острого панкреатита после ХЭ, несоответствие между клиническим диагнозом и данными патогистологии и осмотра макропрепарата, несоблюдение диеты, наличие сопутствующих заболеваний, а также наличие хронического панкреатита до ХЭ. Своевременное выявление позволит коррегировать их назначением поддерживающей терапии и тем самым повысить КЖ больных.

Предложено одновременное определение панкреатической эластазы-1 в кале и сыворотке крови с целью выявления феномена «уклонения ферментов в

кровь», которое позволит своевременно диагностировать особенности функциональных нарушений в поджелудочной железе, отследить их динамику и произвести коррекцию.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. В структуре заболеваемости через 5 лет после ХЭ преобладают функциональные нарушения ЖКТ в виде ДГР, ДСО.
2. КЖ у больных через 5 лет после ХЭ снижается за счёт гастроинтестинальных симптомов (болевого синдрома, желудочной диспепсии, кишечной диспепсии), обусловленных развитием ДСО, ДГР, а также прогрессированием хронического панкреатита вследствие выпадения физиологической функции ЖП.
3. Наилучшие показатели КЖ через 5 лет после ХЭ получены у больных, подвергшихся плановой ХЭ с симптомным течением ЖКБ вследствие меньшей частоты выявления у них ДСО в виде гипотонуса СО и отсутствия органических нарушений на фоне сниженной функции ЖП до ХЭ.
4. После ХЭ ухудшается внешнесекреторная функция поджелудочной железы независимо от срока, прошедшего после ХЭ. Выявлены особенности снижения внешнесекреторной функции поджелудочной железы в зависимости от срока, прошедшего после ХЭ: на первом году снижение ПЭ-1К в сочетании с «уклонением» в кровь у всех больных, через 10 и более лет после ХЭ снижение ПЭ-1К с минимальным «уклонением» в кровь.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследований внедрены в практическую деятельность МУЗ «Городская клиническая больница №7 и №12» г. Казани. Основные положения,

изложенные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре госпитальной и поликлинической терапии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России при проведении практических занятий и лекций с врачами-интернами, ординаторами и слушателями цикла повышения квалификации по терапии, гастроэнтерологии.

### **Связь работы с научными программами**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации. Государственный регистрационный номер 01201253195.

### **Личный вклад автора в исследование**

Автор непосредственно принимала участие в формировании групп и клиническом обследовании пациентов. Планирование исследования по всем разделам диссертационной работы, обзор научной литературы, написание всех глав диссертации произведены диссертантом. Автор принимала участие в формировании дизайна исследования, выборе методов, определении целей и задач, формулировке выводов, практических рекомендаций, положений, выносимых на защиту. Самостоятельно осуществлены статистическая обработка и анализ полученных данных. Вклад диссертанта является определяющим при написании научных работ по теме диссертационного исследования.

### **Апробация работы и публикации**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на юбилейной двадцатой объединённой российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2014), на 41-й Научной сессии ЦНИИГ «Расширяя границы» (Москва, 2015), на конференции молодых ученых КГМУ (Казань, 2014, 2015), на конференции молодых ученых-медиков, организуемая Воронежским, Курским и Казанским медицинскими образовательными

учреждениями (Казань, 2015), на Казанской школе терапевтов (Казань, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016), на республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней» (Бухара, 2013), на II межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов (Ставрополь, 2014), 2 постерных доклада на 23-й Ежегодной Конференции APASL (Brisbane, Australia, 2014).

По материалам диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 4 работы в рецензируемых научных журналах, определённых ВАК РФ, 3 тезисов – в иностранной печати, 14 тезисов – в отечественной печати.

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедры госпитальной и поликлинической терапии, терапии, гериатрии и семейной медицины, эндокринологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; кафедры госпитальной терапии, кафедры общей врачебной практики, терапии №2, кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (протокол заседания №1а от 10 января 2017 года).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 117 отечественных и 97 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 31 рисунком и 2 клиническими примерами.

Получено разрешение локального этического комитета ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации на проведение научного исследования с участием человека (протокол №5/03 от 4 марта 2015 года).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Состояние органов желудочно-кишечного тракта у больных после холецистэктомии.**

О функции ЖП врачи знали с древнейших времен. Ещё Гиппократом ЖП был описан как орган, занимающий огромное место в жизнедеятельности всего организма. В медицине того времени функция ЖП всегда считалась координирующей в системе всех внутренних органов человека [72]. К функциям ЖП относят:- эвакуаторную, концентрационную, гормональную (выделение антихолецистокинина), секреторную (секреция слизи), абсорбционную (абсорбция воды и электролитов), поддержание гидростатического давления в желчевыводящей системе. Сфинктер Одди (СО) совместно с ЖП выполняет синхронную работу, обеспечивая накопление желчи в ЖП и регуляцию экскреции желчи и панкреатического секрета в пищеварительный и межпищеварительный периоды, тем самым предотвращая рефлюкс содержимого ДПК в желчный и панкреатический протоки [19, 51-53, 58-59, 100, 107, 108, 151, 130]. Для обеспечения нормальных процессов образования и выделения желчи необходимы взаимосопряжённая работа ЖП и СО, а также градиент давления в желчевыводящей системе и ДПК [57, 58].

Вопросы выпадения физиологической функции ЖП после ХЭ, в подавляющем большинстве, представлены в отечественной литературе [19, 31-35, 41, 50-52, 54-58, 68, 76, 99, 100, 108]. В зарубежных источниках в основном описана лишь дисфункция СО [160, 139].

Удаление ЖП приводит к выпадению его физиологических функций и перестройке желчеобразования и желчевыделения [31-36, 51-53]. В первую очередь, нарушается функция СО (возникает его дисфункция).

Согласно рекомендациям Римского консенсуса II (2002) существуют клинические варианты дисфункции сфинктера Одди (ДСО): билиарный, панкреатический.

1. Билиарный подразделяется на 3 типа:

I тип: повышение АСТ и/или ЩФ в 2 и более раз при условии двукратного измерения во время болевого синдрома, замедленная экскреция контрастного вещества при ЭХПГ (более 45 минут), расширение общего желчного протока более 12мм;

II тип: приступ болей в сочетании с одним или двумя признаками;

III тип: только приступы болей.

2. Панкреатический вариант ДСО - клинически может быть представлен в виде рецидивирующего хронического панкреатита. Для этого варианта ДСО так же существуют 3 типа:

- I тип: боль панкреатического характера, превышение в 1,5 – 2 раза от нормы показателей амилазы или липазы, расширение панкреатического протока более 5 мм в теле и более 6 мм в головке поджелудочной железы.
- II тип: боль панкреатического характера в сочетании с одним из следующих признаков: превышение показателей амилазы или липазы в 1,5-2 раза от нормы, расширение панкреатического протока более 5 мм в теле и более 6 мм в головке поджелудочной железы.
- III тип: только приступ панкреатических болей [136].

Римский консенсус III (2006) подтвердил данное определение [147].

В настоящее время существуют две точки зрения по поводу того, какой тип ДСО (гипертонус/спазм или гипотонус/недостаточность) преобладает после ХЭ. По данным одних авторов, преобладает гипертонический тип ДСО, и он встречается у подавляющего большинства больных именно в первый месяц

после операции [5, 6, 75, 78]. Другие авторы считают, что СО не может выдержать очень высокое секреторное давление со стороны желчи, и говорят о возникновении его недостаточности [7, 8, 31-35, 51-53, 58, 69, 110]. Существующие противоречия о преобладающем типе ДСО после ХЭ вероятно связаны с исследованием его функции в различные сроки после ХЭ. По данным А.А.Ильченко и Е.В.Быстровской, ДСО в виде спазма после ХЭ проявляется лишь временно на протяжении первых месяцев после операции. У больных с наличием «отключённого» ЖП расширение общего желчного протока отмечается редко как до ХЭ, так и после нее, и у них реже развивается ПХЭС. Объясняется это адаптационно-компенсаторными механизмами, которые возникли с течением времени в условиях выпадения физиологической функции ЖП [7,8, 31-35].

Развитие гипертонуса СО связано с выключением физиологической функции не только ЖП, но и сфинктера Люткенса. ЖП модулирует ответ СО на активное действие ХЦК-ПЗ. Уменьшение ответа со стороны СО на ХЦК-ПЗ после ХЭ показано в нескольких зарубежных экспериментальных исследованиях [131, 138, 139].

В настоящее время нет единого мнения о том, как меняется концентрация ХЦК-ПЗ и секретина после удаления физиологической функции ЖП, когда сфинктерный аппарат желчевыводящих путей не имеет своего главного модулятора ответа.

Проанализирован уровень ХЦК-ПЗ и секретина у 50 пациентов, перенёвших ХЭ в сроки от 1 до 10 лет. На протяжении 1 года после ХЭ уровень ХЦК-ПЗ был практически таким же, как при ЖКБ с сохранённой функцией ЖП. В результате адаптационно-компенсаторных изменений через год было зарегистрировано некоторое увеличение концентрации ХЦК-ПЗ до 1,1–2,0 нг/мл (норма 0,5-1,0 нг/мл) с целью обеспечения нормального желчеоттока. Клинически это проявлялось в виде диспепсического варианта ЖКБ или благоприятного исхода ХЭ. В случае возникновения ДСО в виде спазма СО и,

вследствие этого, нарушения желчеоттока, то было зафиксировано дальнейшее увеличение концентрации ХЦК-ПЗ до 2,0–2,5 нг/мл. В случае возникновения стеноза большого дуоденального сосочка (БДС) и/или дистального отдела общего желчного протока, уровень ХЦК-ПЗ возвращался к исходному, сопоставимым с таковым при ЖКБ с сохранённой функцией ЖП. Это доказывало декомпенсацию гуморальной функции СО [7, 8].

По данным других авторов, обследовавших 214 пациентов с острым калькулёзным холециститом и ПХЭС на различных сроках после ХЭ, было выявлено, наоборот, не повышение, а снижение уровня ХЦК-ПЗ после ХЭ в 50 и более раз (с 4,11 до 0,08 нг/мл). Авторы называют снижение концентрации ХЦК-ПЗ причиной развития ДСО [14]. Ими было показано, что чем больше кратность снижения уровня ХЦК-ПЗ, тем более вероятна ДСО. Диагноз ДСО функционального типа можно выставить в случае выявления концентрации ХЦК-ПЗ ниже 0,5 нг/мл при отсутствии какой-либо органической патологии со стороны органов гепатопанкреатодуоденальной зоны [11].

Таким образом, возникновение ДСО – неотъемлемое звено в патогенезе постхолецистэктомического синдрома. Она имеет место и тенденцию к прогрессированию после ХЭ. Одной из причин диспепсического синдрома, а также острой или хронической абдоминальной боли у больных после ХЭ является именно ДСО.

Вторым важным патогенетическим звеном в механизме развития ПХЭС является нарушение желчеобразования, химизма желчи, и развитие так называемой билиарной недостаточности. Это симптомокомплекс, ведущим звеном в патогенезе которого является изменение количества желчи и снижение дебита поступающих в кишечник за 1 час после введения раздражителя желчных кислот [51-53, 69, 110]. Основой билиарной недостаточности является выраженный дефицит основных составляющих желчи вследствие её литогенных свойств. Она всегда сопровождает ЖКБ.

Проведенная ХЭ никаким образом не устраняет литогенность желчи [9, 16, 54]. Кроме этого, отсутствие концентрационной функции ЖП и ДСО ещё больше способствует развитию дефицита желчных кислот и выделению неразведённой желчи. В ответ на экскрецию неразведённой желчи, происходит компенсаторное ускорение энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Но, несмотря на этот компенсаторный механизм, синтез желчных кислот в конечном итоге все равно подавляется из-за значительного ускорения энтерогепатической циркуляции, приводя к ещё большему дисбалансу основных составляющих желчи [51-53, 69, 110]. Авторами выделено три степени билиарной недостаточности по уровню дебита холевой кислоты в желчи после введения раздражителя: лёгкая (0,6-1,2 ммоль/ч), средняя (0,1-0,5 ммоль/ч) и тяжёлая (менее 0,1 ммоль/ч). Ими обследовано 313 человек с удалённым ЖП. В I группу (156 человек) включили пациентов через 1 год после ХЭ, во II группу (167 человек) – через 3 года после оперативного вмешательства. Исследование внешнесекреторной функции печени проводилось этапным хроматическим дуоденальным зондированием с определением концентрации и дебита основных составляющих желчи: холевой кислоты, фосфолипидов и холестерина. У больных с ПХЭС билиарная недостаточность легкой степени была выявлена у 25%, средняя степень - у большинства больных (62,5%), и не было выявлено никаких нарушений у 13% обследованных. Через 3 года после ХЭ билиарная недостаточность была диагностирована у 74% обследованных, из них практически у половины (51%) - средней степени, а лёгкой степени - у 23%. У больных, перенесших ХЭ, в большинстве случаев были выявлены гиперсекреторный тип желчеотделения (более 77%) и гипотонус СО (более 74%) [110]. Таким образом, у большинства больных с удалённым ЖП независимо от срока, прошедшего после операции, развивается билиарная недостаточность.

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) - также важное патогенетическое звено в развитии постхолецистэктомических расстройств.

Согласно данным литературы, СИБР выявляется более, чем в 70% у больных, перенёсших ХЭ и имеющих клинические проявления, а у больных ЖКБ с сохранённым ЖП СИБР был диагностирован в 20% случаев [55, 56]. В результате проведённого исследования учёные из Великобритании пришли к выводу, что 17% больных после ХЭ впервые отметили возникновение у них диареи. Авторы считают молодой возраст наиболее достоверным фактором риска развития диарейного синдрома [153]. Более высокая частота развития СИБР у больных после ХЭ по сравнению с пациентами с ЖКБ, но сохранённым ЖП, объясняется нарушением химизма желчи и снижением её бактерицидных свойств [47, 55, 56]. Под влиянием микрофлоры кишечника желчные кислоты подвергаются преждевременной деконъюгации, что способствует повреждению слизистой оболочки ДПК с последующим развитием дуоденита, дуоденальной гипертензии и дискинезии, функциональной дуоденальной недостаточности. Дуоденит, дуоденальная гипертензия и дискинезия приводят впоследствии к дуоденальному стазу, дуоденогастральному, дуоденобилиарному и дуоденопанкреатическому рефлюксам. Кроме того, деконъюгированные желчные кислоты, являясь мощными секреторными веществами, через активацию ц-АМФ секреторных клеток, способствуют развитию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника, приводя к развитию секреторной диареи [107, 108].

В.Э.Федоров и соавт. (2010) обследовали 80 больных с отсутствием ЖП. Всем больным была проведена ФГДС с прицельной биопсией слизистой оболочки нижней трети пищевода, антрального отдела желудка и луковицы ДПК в области БДС. Было выявлено, что у 42,5% больных патология ЖКТ после ХЭ протекает бессимптомно, это затрудняет своевременную диагностику и лечение. Клинически выраженная желудочная диспепсия и абдоминальный болевой синдром были выявлены более, чем у половины больных (57,5%). Авторы сделали вывод, что с увеличением срока после ХЭ, прогрессируют структурно-функциональные изменения в пищеводе, желудке и ДПК, чаще

встречаются диффузный атрофический гастрит, ДГР, эрозивные изменения слизистой оболочки желудка, прогрессируют морфологические изменения слизистой оболочки, в частности, атрофия желез желудочного эпителия и дисплазия I–II степени. Через 1-3 года после ХЭ ДГР был выявлен у 34% больных, а через 3 и более лет – у 69,5% [100].

G.Aprea, A.Canfora, A.Ferronetti et al. (2012), обследовали 62 пациента после ХЭ, из которых у 58% был выявлен ДГР. У 37,9% больных постхолецистэктомические расстройства были связаны с ДГР, а у 37% - не связаны с ним [119].

M.Fein et al. (2008) обследовали 696 пациентов с симптомами со стороны верхних отделов ЖКТ, из них 55 больных имели в анамнезе ХЭ. Авторами было показано, что ХЭ увеличивает риск развития ДГР, но не в той степени, чтобы вызвать пищевод Барретта и аденокарциному пищевода [150].

Показана роль ХЭ в канцерогенезе ЖКТ. Так, учёные из Тайвани проанализировали за 10 лет 15545 больных с ЖКБ и 62180 чел. без ЖКБ (контрольная группа). Из них 37,6% пациентов с ЖКБ подверглись ХЭ. Выяснилось, что в течение 5 лет после ХЭ пациенты имеют более высокий риск развития рака желудка и кишечника [133]. Что касается риска развития холангиокарцином после ХЭ, то по данным швейцарских учёных, он уменьшается с течением времени, прошедшего после оперативного вмешательства [188].

Удаление ЖП приводит к непрерывному медленному или хаотичному выделению желчи в кишечник. Желчные кислоты увеличивают проницаемость слизистой оболочки кишечника, увеличивают десквамацию клеток эпителия и усиливают их пролиферативную активность. Однако, особенности развития опухоли толстой кишки у больных, перенёсших ХЭ, изучены мало. Была установлена прямая корреляция между концентрацией желчных кислот в кале и развитием карцином толстого кишечника [186]. Кроме того, под влиянием

желчных кислот было обнаружено увеличение скорости пролиферации эпителия толстого кишечника [123, 141, 214].

После удаления ЖП также увеличивается риск развития рака поджелудочной железы и печени. Это подтверждено многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями [120, 128, 134, 166, 169, 170, 212].

Однако, существуют работы, которые не выявили взаимосвязь ХЭ и рака толстого кишечника [130]. Так, при длительном лечении ЖКБ литолитическими препаратами, не было обнаружено изменений пролиферативной активности клеток эпителия толстой кишки [144]. Отечественные учёные исследовали 83 полипозных образования и 49 участков неизменной слизистой оболочки толстой кишки у 50 пациентов, у 10 из которых в анамнезе была ХЭ, и показали, что удаление ЖП приводит к нарушению процессов клеточной репарации и повышению риска развития колоректальных аденом и карцином. Однако, при развитии аденом толстой кишки у больных с удалённым ЖП наблюдается выраженное усиление апоптозной активности в ткани опухоли на фоне повышения пролиферации клеток, а при развитии аденокарциномы - более трети опухолей экспрессируют маркеры апоптоза. Это является благоприятным прогностическим признаком в группе больных, подвергшихся ХЭ [12].

## **1.2. Состояние поджелудочной железы после холецистэктомии.**

ХЭ оказывает отрицательное влияние на поджелудочную железу, прежде всего на развитие и прогрессирование хронического панкреатита [2, 26, 31-35, 75].

Снижение внешнесекреторной функции поджелудочной железы связывают в первую очередь с развитием ЖКБ, но не с ХЭ [76, 77]. Уже при формировании билиарного сладжа начинают проявляться признаки билиарного

панкреатита. Некоторые авторы к причинам неудовлетворительных результатов ХЭ относят стойкие нарушения функции поджелудочной железы, которые после операции создают угрозу к развитию обострения панкреатита вплоть до панкреонекроза [31-35]. При хроническом панкреатите, в первую очередь, страдает внешнесекреторная функция поджелудочной железы. У большинства больных (77,8%) на ранних стадиях ЖКБ возникает гипофункция поджелудочной железы в виде уменьшения объёма панкреатического секрета, дебита бикарбонатов и ферментов [213]. По данным А.А.Ильченко, ХЭ способствует улучшению или нормализации показателей внешнесекреторной функции железы у 62,5% пациентов ЖКБ. В первую очередь, восстанавливается секреция трипсина (к 6-му месяцу), а через 2 года восстанавливаются показатели активности амилазы. Автор приводит данные экспериментальных исследований Кахиани С.Н. и соавт. (1982), в которых показано, что в течение 1-й недели после удаления ЖП происходит незначительное уменьшение количества ацинусов. Эти изменения были объяснены приспособительными реакциями организма и закончились к 6-му месяцу эксперимента [31-35].

По данным других авторов, среди органов ЖКТ удаление ЖП больше всего отражается на функции поджелудочной железы. Развитию хронического рецидивирующего панкреатита предрасполагают функциональные нарушения желчевыводящей системы, нарушающие пассаж желчи. Поэтому в клинической практике обострения хронического панкреатита у больных с удалённым ЖП встречаются достаточно часто. Исследователи из Минска показали возникновение острого панкреатита или обострение хронического панкреатита у 30,5% (456 чел.) больных, перенёсших ХЭ. Всего за 10 лет ими было прооперировано 1495 пациентов [2].

По данным В.А.Зориной и соавт. (2005), через 4-10 дней после ХЭ у 85% больных было выявлено повышение в сыворотке крови концентрации  $\alpha 1$ -

антитрипсина, из них у трети пациентов (34,7%) уровень фермента превышал норму более, чем в 2 раза [27].

Нужно отметить, что состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы после ХЭ изучено мало. Публикации, в которых исследована внешнесекреторная функция поджелудочной железы у больных ЖКБ как с сохранённым ЖП, так и после ХЭ, единичны. Это связано со сложностями в объективной диагностике функции поджелудочной железы, высокой вариабельностью уровня ферментативной активности по данным дуоденального зондирования у одного и того же пациента. У 5 - 90% больных с удалённым ЖП выявляются признаки хронического панкреатита. Чем больше длительность ЖКБ, тем чаще выявляется хронический панкреатит и его обострение вплоть до панкреонекроза, при его тотальной форме летальность достигает до 80% [31-35].

В прогрессировании хронического панкреатита, после перенесенной ХЭ, большую роль играет ДСО, СИБР, избыточное закисление луковицы ДПК при повышенной кислотообразующей функции желудка, активизация перекисного окисления липидов [75]. Как уже было сказано, между ЖП и СО вследствие ХЭ разрушаются связи. В ответ на гормональное воздействие ХЦК-ПЗ желчный пузырь модулирует ответ СО. Спазм СО вызывает повышение гидростатического давления в желчевыводящей системе, а его недостаточность приводит к рефлюксу содержимого ДПК в билиарный и панкреатический протоки, что является одним из патогенетических механизмов в прогрессировании хронического панкреатита. Избыточное закисление луковицы ДПК вызывает инактивацию ферментов поджелудочной железы, способствует прогрессированию дуоденита и дуоденальной дискинезии. На начальных стадиях закисления луковицы ДПК происходит компенсаторное усиление синтеза секретина, приводящее к повышению объёма панкреатического сока. В случае нарушения оттока панкреатического сока, увеличение его объёма приводит к повышению давления внутри протоков

поджелудочной железы, способствуя прогрессированию хронического панкреатита. Дальнейшие дистрофические и атрофические процессы в слизистой оболочке ДПК приводят к дефициту секретин-продуцирующих клеток и снижению концентрации секретина. Компенсаторно в ответ на этот дефицит повышается давление в ДПК, возникает гипертонус СО, увеличивается давление внутри протоков в поджелудочной железе, снижается объем панкреатического сока и секреция бикарбонатов. Таким образом, все эти процессы способствуют прогрессированию хронического панкреатита.

Под влиянием СИБР желчные кислоты подвергаются преждевременной деконъюгации, усиливая повреждение слизистой оболочки ДПК и способствуя возникновению дуоденальной дискинезии и дуоденального стаза с последующим возникновением дуоденобилиарного и дуоденопанкреатического рефлюксов. СИБР также способствует инаktivации ферментов поджелудочной железы. Химически «неполноценная желчь» не может адекватно стимулировать секрецию панкреатического сока, вследствие чего развивается вторичная экзокринная недостаточность [75].

### **1.3. Качество жизни у больных после холецистэктомии**

Приоритетным направлением в современной медицине является не только оказание высокотехнологической медицинской помощи, но и повышение качества жизни (КЖ) больного. Поэтому, в современной медицине все больше и больше внимания уделяется вопросам изучения КЖ.

Под КЖ понимают интегральную характеристику физического, эмоционального, психологического и социального составляющих благополучия человека, которая основана на субъективном его восприятии. КЖ оценивается с помощью опросника. Они бывают общие и специальные.

Общий опросник здоровья MOS SF-36 был создан J.Ware в США. Он состоит из 36 вопросов, 8 шкал, 2 суммарных измерений. 8 шкал включают в себя параметры: боль, психологическое здоровье, физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, жизнеспособность, ролевое эмоциональное функционирование, общее здоровье, социальное функционирование. Каждый показатель из шкалы может иметь значение от 0 до 100 баллов. Чем выше значение показателя, тем выше КЖ по избранной шкале.

Помимо общих опросников существуют специализированные. Для исследования КЖ по состоянию ЖКТ у больных с ЖКБ в настоящее время используют: GIC (Gallstone Impact Checklist); GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index), GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

GIQLI (GastrointestinalQualityofLifeIndex) был разработан в 1993 году V.Velanovich (США) и E.Eyrasch (Германия). Он состоит из 36 вопросов (ответы от 0 до 4 в баллах) и отражает: 1) симптомы ЖКТ; 2) психоэмоциональное состояние, 3) физическое состояние, 4) социальное функционирование. Максимальное количество баллов - 144, минимальное – 0. Чем выше количество баллов, тем выше КЖ. Опросник был валидизирован в России в 2006 году. В своей кандидатской диссертации Н.В.Гамгия показал, что применение данного опросника в послеоперационном периоде у пациентов, подвергшихся ХЭ, позволяет своевременно выявить послеоперационные осложнения, и, соответственно, улучшить КЖ больных [14].

Согласно Рекомендациям Европейской ассоциации эндоскопической хирургии у больных после ХЭ для изучения КЖ как в ближайшем, так и в отдалённом послеоперационном периоде рекомендовано использование комбинации опросников – SF-36 и GIQLI [166].

В проведённых исследованиях по изучению КЖ у больных после ХЭ изучались самые разные аспекты. Сравнивались разные хирургические

тактики, методы хирургического вмешательства, выявляли факторы неблагоприятного прогноза после ХЭ, целесообразность выполнения ХЭ, в том числе при латентном течении ЖКБ, КЖ после ХЭ при осложнённом и неосложнённом течении ЖКБ.

Большинство исследований посвящено сравнению КЖ после лапароскопической (ЛХЭ), минимально-инвазивной (МХЭ) и традиционной открытой ХЭ (ОХЭ). Подавляющее большинство авторов в своих работах показали, что ЛХЭ, МХЭ существенно повысили КЖ больных в отдалённые сроки после операции.

О.В.Злаказов, используя общий опросник MOS SF-36 и специализированный опросник GSRS, показал, что КЖ выше после МХЭ и ЛХЭ у больных только в раннем послеоперационном периоде, в более поздние сроки КЖ не зависит от вида оперативного вмешательства. У 25-30% пациентов причиной снижения КЖ автор назвал синдром нарушенного пищеварения на фоне ДСО и экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Используя опросники GSRS и SF-36, визуально-аналоговую шкалу EuroQoL, он выявил улучшение КЖ у больных через 30 и 50 дней после ЛХЭ и ОХЭ. Был сделан вывод, что ЛХЭ у пациентов с ЖКБ является более эффективным методом хирургического вмешательства по сравнению с ОХЭ и холецистостомией [26].

Н.В.Гамгия в 2006 году, используя опросник GIQLI, обследовав 102 больных, показал, что ХЭ у пациентов с хроническим калькулезным холециститом достоверно повышает уровень КЖ после операции. При этом, выявлено значительное преимущество показателей КЖ у пациентов в течение 6 месяцев после ЛХЭ, однако через год после ХЭ выраженная разница в показателях КЖ в сравниваемых группах отсутствует [14].

В 2010 году Г.Ю.Феденко пришла к выводу, что частота неудовлетворительных результатов плановой ХЭ не зависит от вида

оперативного вмешательства, их возникновение связано с возникшими структурными и функциональными изменениями органов ЖКТ на фоне ЖКБ [91].

В 1995 году E.Eurash et al. показали преимущество ЛХЭ перед ОХЭ. Так, сравнивая показатели КЖ после ЛХЭ (158 чел.) и ОХЭ (21 чел.) через 2, 6 и 8 недель после оперативного вмешательства с использованием опросников GIQLI и QOLI, через 2 и 6 недель, они выявили повышение показателей КЖ в группе пациентов после ЛХЭ [149].

L.Chen et al., используя GIQLI и SF-36 до и через 2, 5, 10, 16 недель после ХЭ, показали значительное достоверное улучшение КЖ с 5-16 недели послеоперационного периода у больных после ЛХЭ (25 чел.) в сравнении с ОХЭ (26 чел.). Был сделан вывод, что после ОХЭ наблюдается достоверное ухудшение КЖ. Однако, уровень КЖ по данным GIQLI вернулся к предоперационному уровню КЖ через 10 недель после ХЭ, но всё равно оказался выше, чем после ОХЭ [132].

В проспективном исследовании, выполненном E.Matovic et al., показано преимущество ЛХЭ перед ОХЭ в раннем послеоперационном периоде после ХЭ (через 2 и 5 недель после ХЭ). Было обследовано 120 больных, 59 из которых перенесли ЛХЭ, 61 – ОХЭ. Все больные заполнили опросник GIQLI за 2 недели до операции, через 2, 5 и 10 недель после ХЭ. Через 10 недель после оперативного вмешательства не было выявлено никаких достоверных различий в группах [180].

Проведены исследования по выявлению предикторов низких показателей КЖ после ХЭ. Так, Н.В.Литвинова, М.Ф.Осипенко изучили КЖ с помощью опросника SF-36 у 145 человек до и через 6 месяцев после ХЭ. По данным логистического регрессионного анализа было отмечено, что шансы наличия билиарных болей после ХЭ выше у женщин при отягощенной наследственности по ЖКБ, у мужчин — при проведении МХЭ; шансы наличия

диспептического синдрома выше после неотложной ХЭ и у больных старше 60 лет. Шанс наличия запорного синдрома после ХЭ выше у женщин старше 75 лет, при проведении МХЭ, при наличии одиночного камня в ЖП, и достоверно ниже — после проведения ЛХЭ. Возникновение билиарных болей у больных с бессимптомным течением ЖКБ ассоциировано с отягощённой наследственностью по ЖКБ и с наличием 1 группы крови [45, 46].

В исследовании И.Н.Григорьевой, Т.И.Романовой, по данным GIC у больных ЖКБ в отдалённом периоде после ХЭ показатели КЖ значительно ниже, особенно по шкале питания, по сравнению с неоперированными пациентами. Предикторами низких показателей КЖ после ХЭ авторы посчитали ожирение, избыточную массу тела, полиморфизм гена APOE и сахарный диабет II типа [21, 23, 158].

К негативным предикторам, ухудшающими КЖ после ХЭ Т.М.Geiger et al. отнесли наличие диспептического синдрома (тошноту и рвоту) до ХЭ. В исследование были включены больные, перенёсшие ХЭ по поводу дискинезии желчевыводящей системы (30%), у которых после ХЭ были получены низкие показатели КЖ. Авторы объяснили это тем, дискинезии желчевыводящей системы сопутствуют нарушения моторики ЖКТ. Поэтому, у больных, имеющих нарушения моторной функции билиарной системы и ЖКТ (диспепсию) до ХЭ, могут быть получены более низкие показатели КЖ после ХЭ [156].

В исследовании Н.У.Ши et al., изучивших КЖ у 159 человек после ХЭ с использованием комбинации опросников SF-36 и GIQLI, обнаружены следующие факторы, ухудшающие КЖ после ХЭ: сумма баллов до операции, состояние пациента до операции, индекс массы тела, возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний, время, прошедшее после ХЭ [198, 199].

Предикторами, ухудшающими показатели КЖ после ХЭ, М.Tuveri et al. посчитали высокий хирургический риск осложнений и низкий уровень образования. Обследовав 207 пациентов до ХЭ, которые заполняли две анкеты

с целью выбора оперативного вмешательства и восприятия риска осложнений, авторы получили данные, что пациенты с более высоким уровнем образования и осознающих риск развития осложнений, а также возможную конверсию вмешательства в открытую холецистэктомию, показали более высокие показатели КЖ после ХЭ. Авторы акцентируют внимание на необходимость качественного информирования больных до ХЭ [207].

J.L.Payen et al. изучили распространённость и предикторы неблагоприятного прогноза у 401 пациента с использованием опросника SF-36 до, через 6 и 12 месяцев после ХЭ. У 14-24% больных сохранялось ухудшение показателей КЖ через 6 и 12 месяцев после ХЭ. Были выявлены предикторы низких показателей КЖ после ХЭ: чувство страха, оптимистический настрой и физическое состояние больного перед операцией, продолжительность операции, интенсивность послеоперационных болей [190].

В исследованиях по изучению КЖ после ХЭ также поднимается вопрос о разнице в показателях КЖ после операции при симптомном и латентном течении ЖКБ до ХЭ.

J.M.Quintana et al. провели проспективное исследование в 6 государственных больницах Испании с использованием GIQLI и SF-36 для оценки КЖ больных до и через 3 месяца после ХЭ. Авторы сделали вывод, что независимо от способа оперативного вмешательства, КЖ после ХЭ улучшается. Необходимо лишь дообследовать пациента на в преоперационном периоде, установить правильный диагноз и определить чёткие показания к ХЭ. С точки зрения доказательной медицины, пациенты с бессимптомным течением ЖКБ с низким риском послеоперационных осложнений, не демонстрируют повышение КЖ после ХЭ, и поэтому не могут быть хорошими кандидатами к проведению ХЭ. Наоборот, больные с симптомным течением ЖКБ и низким риском послеоперационных осложнений, демонстрируют повышение КЖ. ХЭ подходит для пациентов с симптомным течением ЖКБ [194, 195].

В своей работе V.V.Mentes et al. показали достоверное улучшение показателей GIQLI после ХЭ как у больных с симптомным, так и с бессимптомным ЖКБ. Был сделан вывод, что более значимое улучшение показателей КЖ было выявлено у больных с симптомным течением ЖКБ [182].

КЖ после ХЭ при осложнённом и неосложнённом течении ЖКБ рассматривается в следующих работах.

Е.Г.Пылева, изучавшая эвакуаторную деятельность гастродуоденального отдела ЖКТ и КЖ у больных ЖКБ после ЛХЭ, в своей кандидатской диссертации показала, что показатели КЖ у больных с неосложненным течением ЖКБ снижены по шкалам физического, эмоционального функционирования; боли и суммарного измерения физического здоровья. Через 1-1,5 мес. после ЛХЭ эти показатели практически остаются на дооперационном уровне, но снижаются по шкале общего здоровья. Автор рекомендует включение курсов микрогранулированного ферментного препарата панкреатина в мероприятия по реабилитации у больных ЖКБ, подвергшихся ЛХЭ, в том числе у больных с сохраненной экзокринной функцией поджелудочной железы, т.к. показана его положительная роль не только на клиническую картину, эвакуаторную функцию гастродуоденального отдела ЖКТ, но и на КЖ больных [80].

M.Vettrhus et al. провели сравнительное исследование КЖ у больных с острым холециститом, подвергшихся ХЭ или консервативной терапии в случае наличия противопоказаний к оперативному вмешательству. Пациенты ответили на стандартные вопросы до ХЭ, через 6, 12 и 60 месяцев после ХЭ. Авторами не было найдено существенных различий в восприятии боли и показателях КЖ в сравниваемых группах больных. Был сделан вывод, что у больных с высоким риском послеоперационных осложнений может быть с успехом применена консервативная терапия [209, 210].

Исследование, выполненное учёными в Тайване, с использованием опросников SF-36 и GIQLI, выявило, что во время обострения ЖКБ снижаются практически все показатели КЖ, но после удаления ЖП возникают другие патологические изменения, такие, как вздутие живота, замедление переваривания пищи и др., ухудшающие КЖ. Авторами был сделан вывод, что у некоторых больных с обострением ЖКБ оперативное вмешательство может стать "лишней" процедурой, потому что не устраняются некоторые диспептические симптомы. Общее состояние некоторых больных после удаления ЖП по данным GIQLI полностью не восстанавливается вследствие остаточных диспептических явлений [172].

G.Kirk et al. проанализировали КЖ у 112 пациентов с ЖКБ при наличии синдрома раздражённого кишечника (СРК) до ХЭ, через 6 недель и 3 месяца после ХЭ. Выяснилось, что через 6 недель и 3 месяца после ЛХЭ КЖ улучшается по гастроинтестинальному индексу КЖ, но после 2 лет показатели практически возвращаются к исходному предоперационному уровню [168].

ХЭ не устраняет рефлюкс и СРК у больных ЖКБ. Это было продемонстрировано в работе K.R.Finan на 55 больных, подвергшихся ХЭ, с использованием опросника SF-36 и 16 клинических симптомов ЖКБ и патологии ЖКТ. Полученные результаты продемонстрировали, что ЛХЭ устраняет некоторые гастроинтестинальные симптомы ЖКБ и тем самым улучшает показатели КЖ, но не влияет на рефлюкс и СРК [152].

Вопрос о целесообразности выполнения ХЭ при акалькулёзном холецистите исследовано в работе M.P.Roig et al. Учёные исследовали КЖ больных с хроническим акалькулёзным холециститом (34 чел.) и с хроническим калькулёзным холециститом (297 чел.). КЖ оценивалось с помощью анкеты GIQLI в течение 1 года после ХЭ. У больных с акалькулёзным холециститом был диагностирован высокий процент холестероза ЖП (64,9%). Был сделан вывод, что польза от оперативного вмешательства была приблизительно одинаковой в двух группах (67,3% у

больных с калькулёзным холециститом в сравнении с 73% больных с акалькулёзным холециститом). Количество осложнений ЖКБ было несколько выше у больных с хроническим акалькулёзным холециститом. Таким образом, тщательное предоперационное обследование больных по-прежнему является самым надёжным и важным критерием для правильной диагностики ЖКБ и к дальнейшему определению показаний к проведению ХЭ [114].

### **Резюме.**

Проведённые исследования в области КЖ после ХЭ разнообразны, противоречивы. По данным одних исследований – КЖ после ХЭ в отдалённом периоде улучшается, по другим данным – снижается. Спорным остаётся вопрос, касающийся предикторов, ухудшающих КЖ после ХЭ. На сегодняшний день разными авторами предложены следующие предикторы, ухудшающие показатели КЖ после ХЭ: высокий хирургический риск осложнений, низкий уровень образования больного, сумма баллов до операции, отягощённая наследственность по ЖКБ, длительность ЖКБ, ожирение, избыточная масса тела, полиморфизм гена АРОЕ, сахарный диабет II типа. Таким образом, на сегодняшний день исследование КЖ после ХЭ и поиск факторов, ухудшающих КЖ после ХЭ, является актуальным.

Спорным остаётся вопрос состояния внешнесекреторной функции поджелудочной железы после ХЭ. Работ в этой области чрезвычайно мало. По данным одних авторов – функция поджелудочной железы после ХЭ восстанавливается, по другим данным – снижается. Эти противоречия способствовали более детальному изучению состояния внешнесекреторной функции поджелудочной железы после ХЭ.

## ГЛАВА 2. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн исследования

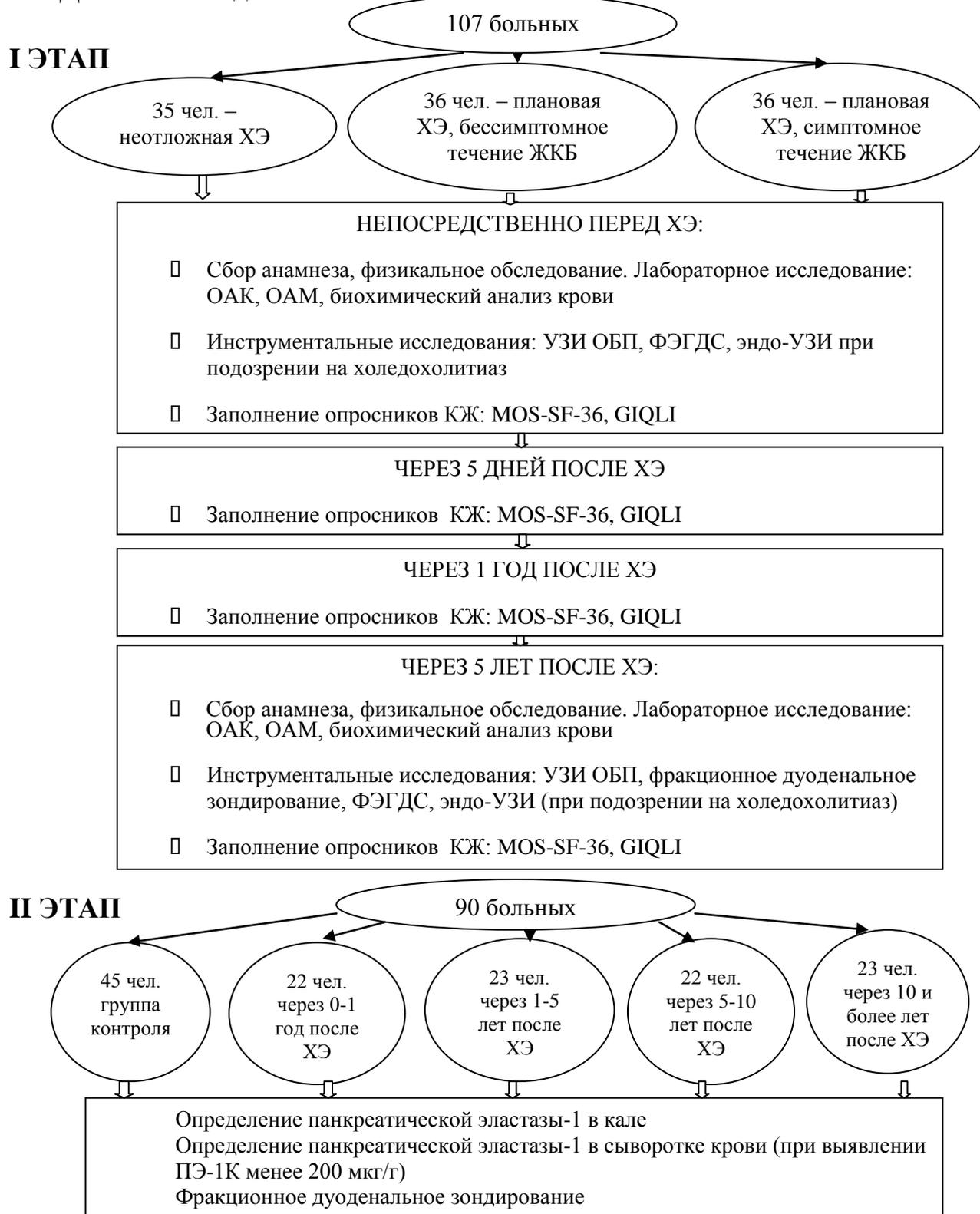


Рисунок 2.1.1 – Дизайн исследования.

## 2.2. Клиническая характеристика лиц, включенных в исследование

Исследование проводилось в два этапа в хирургических отделениях ГАУЗ «ГКБ№7» г. Казани, на кафедре госпитальной и поликлинической терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации с 2008 – 2015 гг.

**I этап.** С 2008 по 2010 гг нами обследовано 107 больных. Из них 35 чел. были госпитализированные по поводу острого холецистита в отделение неотложной хирургии (№1) и 72 чел. - в отделение плановой хирургии (№2) по поводу холецистолитиаза (36 чел. – с бессимптомным и 36 чел. – с симптомным течением ЖКБ).

### **Критерии включения:**

- взрослые, старше 18 лет;
- желчнокаменная болезнь, диагностированная по данным УЗИ;
- согласие больного на холецистэктомию.

### **Критерии исключения:**

- онкологические заболевания;
- психические заболевания;
- декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания и заболевания дыхательной системы;
- заболевания крови;
- цирроз печени, болезнь Крона, язвенный колит, острый гепатит любой этиологии, острая печёночная недостаточность, острая почечная недостаточность;
- другая острая хирургическая патология (помимо острого холецистита);
- инфекционные заболевания.

Все пациенты дали добровольное информированное согласие в соответствии с п.4.6.1 Приказа №136 (ОСТ 91500.14.0001 – 2002) Министерства Здравоохранения Российской Федерации, международными этическими

требованиями ВОЗ, Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации.

Непосредственно перед плановым или неотложным оперативным вмешательством они заполняли опросники КЖ – общий MOS SF-36 и специальный GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index) и подверглись обследованию: общий анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, общий ХС,  $\alpha$ -амилаза, глюкоза), УЗИ печени, поджелудочной железы, брюшной полости, ФЭГДС, эндо-УЗИ по показаниям при подозрении на холедохолитиаз.

Через 5 дней после проведённого оперативного вмешательства (ранний послеоперационный период) больные заполнили опросники КЖ - общий MOS SF-36 и специальный GIQLI. Также были проанализированы данные патогистологии ЖП и осмотра макропрепарата у всех больных, подвергшихся ХЭ.

Через 1 год после ХЭ больные заполнили те же опросники КЖ.

Через 5 лет после ХЭ, в период с 2013 по 2015 гг, больные повторно заполнили опросники КЖ и подверглись обследованию: общий анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, общий ХС,  $\alpha$ -амилаза, глюкоза), УЗИ печени, поджелудочной железы, брюшной полости, ФЭГДС с прицельным осмотром БДС, фракционное дуоденальное зондирование, эндо-УЗИ при подозрении на холедохолитиаз.

**II этап.** Было обследовано 90 человек (основная группа): 50 - случайным образом отобранные из 109 человек I этапа (22 чел. - через 0-1 год после ХЭ; 23 чел. - через 1-5 лет после ХЭ, 5 чел. - через 5-10 лет после ХЭ), 40 – набранные дополнительно (17 чел. - через 5-10 лет после ХЭ; 23 чел. - через 10 и более лет после ХЭ). Всем им было проведено исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы по уровню панкреатической эластазы-1 в кале, фракционное дуоденальное зондирование. В случае выявления снижения показателей фекального эластазного теста менее 200 мкг/г, дополнительно

определялось содержание панкреатической эластазы в сыворотке крови с целью выявления феномена «уклонения в кровь».

Больные, у которых была выявлена органическая патология желчевыводящей системы (стеноз и опухоли БДС, стенозы и стриктуры желчных протоков, холедохолитиаз) и перенёвшие оперативные вмешательства на поджелудочной железе, не были включены в исследование вследствие наличия у них хронического панкреатита. В исследование не были включены больные, находившиеся на ферментозаместительной терапии поджелудочной железы.

Средний возраст больных –  $58,04 \pm 7,81$  лет. Среди них преобладают женщины – 80 чел. (89,5%), мужчин - 10 чел. (10,5%).

Контрольную группу составили 45 больных с ЖКБ, с сохранённым желчным пузырём, с длительностью ЖКБ 5 лет и более. Средний возраст этой группы больных –  $56,9 \pm 9,1$  лет: мужчин - 5 чел. (11,1%), женщин – 40 чел. (88,9%).

Больные были подразделены на три группы: 1 группа – перенёвшие неотложную ХЭ, 2 группа – перенёвшие плановую ХЭ по поводу бессимптомного течения ЖКБ, 3 группа – перенёвшие плановую ХЭ по поводу симптомного течения ЖКБ. Распределение больных I этапа в зависимости от срока оперативного вмешательства представлено на рисунке № 2.2.1.

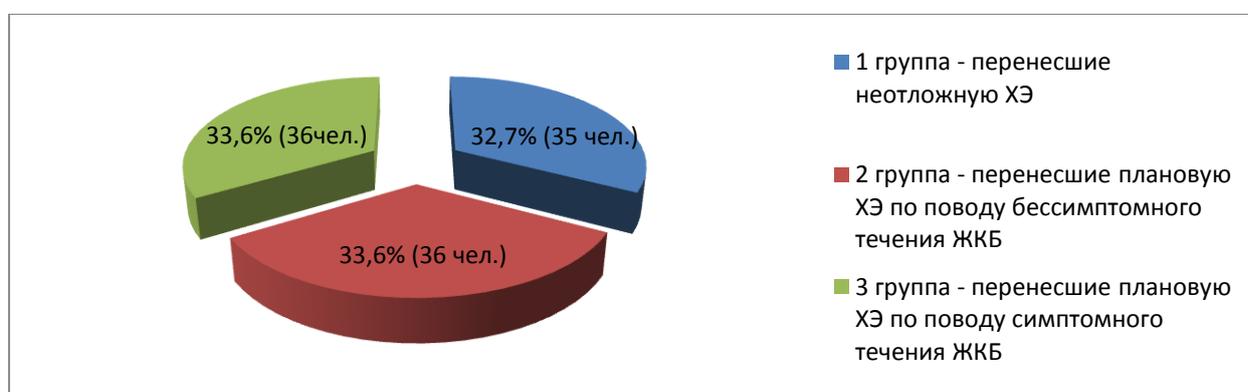


Рисунок № 2.2.1. - Распределение больных I этапа на 3 группы

Достоверных гендерных различий по возрасту в группах не выявлено. Распределение больных всех групп по возрасту и полу представлено в таблице №2.2.1.

Таблица № 2.2.1

## Распределение больных всех групп по возрасту и полу

	Возраст, годы						Всего
	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	
муж 1 гр.	1	0	1	3	2	0	7
2 гр.	0	2	1	1	1	0	5
3 гр.	0	0	1	0	0	0	1
жен 1 гр.	2	2	3	13	6	2	28
2 гр.	0	2	9	14	6	0	31
3 гр.	0	2	5	18	10	0	35
р	$p_1p_2>0,05$ $p_2p_3>0,05$ $p_1p_3>0,05$						

Примечание: р – критерий знаков, достоверных различий не выявлено.

Среди больных всех групп преобладают женщины - 94 чел. (87,9%). Мужчин – 13 чел. (12,1%). Средний возраст женщин составил –  $54,5 \pm 8,0$  лет, средний возраст мужчин –  $49,4 \pm 9,4$  лет.

**Структура диагнозов больных, перенёвших неотложную ХЭ**

Флегмонозный холецистит был диагностирован у 9 чел. (25,7%): у 2 чел. (5,7%) осложнённый перивезикулярным инфильтратом, у 1 чел. (2,9%) – осложнённый эмпиемой ЖП.

Гангренозный холецистит – у 2 чел. (5,7%), осложнённый перивезикулярным инфильтратом.

Острый калькулёзный холецистит был диагностирован у 24 чел. (68,6%).

### **Осложнения острого калькулёзного холецистита**

- перивезикулярный инфильтрат – у 7 чел. (20%),
- подпечёночный абсцесс – 1 чел. (2,9%),
- эмпиема ЖП – 2 чел. (5,7%),
- отключённый ЖП, водянка ЖП – 1 чел. (2,9%),
- перивезикулярный инфильтрат, водянка ЖП – 2 чел. (5,7%).

### **Неотложная ХЭ в зависимости от сроков проведения оперативного вмешательства**

- экстренная ХЭ (первые 24 часа) – 5 чел. (14,3%),
- отсроченная или ранняя ХЭ (первые 24-48 часов) – 24 чел. (68,6%),
- этапное лечение (ХЭ после холецистостомии с целью снижения инфильтративно-воспалительных явлений в ЖП и гепато-дуоденальной связке, как правило, через 1 месяц после наложения холецистостомы) было проведено 6 чел. (17,1%).

### **Структура диагнозов больных, перенёвших плановую ХЭ**

ЖКБ. Холецистолитиаз был диагностирован у 100% больных.

Осложнения:

- рыхлый перивезикулярный инфильтрат, гематома подпечёночного пространства – 1 чел. (2,8%),
- плотный перивезикулярный инфильтрат – 2 чел. (5,6%),
- водянка ЖП – 1 чел. (2,8%),
- отключённый ЖП в сочетании с водянкой ЖП – 1 чел. (2,8%).

Всем больные перенесли лапароскопическую холецистэктомию (100%).

Сопутствующая патология была выявлена у половины больных – 53 чел. (49,5%). В каждой группе наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь. Среди больных 1 гр. она присутствовала – у 20%, 2 гр. – у 30,6%, 3 гр. – у 25%. Сахарный диабет 2 типа выявлен у 4 чел. (3,7%): среди больных 1 гр. – у 2,9%, 2 гр. – 2,8%, 3 гр. – 5,6% больных. Эрозивный гастрит был диагностирован у 1 больного из 3 группы (2,8%). Язвенная болезнь ДПК присутствовала у 6 чел. (5,6%). Сопутствующая патология у больных всех групп представлена в таблице №2.1.2.

Таблица № 2.2.2

### Сопутствующая патология у больных всех групп

	Неотложная ХЭ		Плановая ХЭ симптом		Плановая ХЭ бессимп		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ГБ 2 стадии	7	20	11	30,6	9	25	27	25,2
ХБ	1	2,9	0		3	8,3	4	3,7
БА	1	2,9	0		1	2,8	2	1,9
СД 2 типа	1	2,9	1	2,8	2	5,6	4	3,7
ПСФ	1	2,9			0		1	0,9
ЯБДПК	1	2,9	4	11,1	1	2,8	6	5,6
ЭГ	0		0		1	2,8	1	0,9
ДТКЗС	0		0		1	2,8	1	0,9
ХВННК	0				2	5,6	2	1,9
ХПВО	0		0		1	2,8	1	0,9
ОА, ГА	0		0		1	2,8	1	0,9
ОХП	1	2,9	0		2	5,6	3	2,8
всего	12	37,1	16	47,2	25	69,5	53	49,5

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ХБ – хронический бронхит (вне обострения), БА – бронхиальная астма (вне обострения), СД – сахарный диабет в ст. компенсации, ПСФ – подагра, смешанная форма, вне обострения, ЯБДПК – язвенная болезнь ДПК в стадии рубцевания, ЭГ – эрозивный гастрит, ДТКЗС – дискинезия толстого кишечника с запорным синдромом, ХВННК – хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, ХПВО – хронический пиелонефрит вне обострения, ОА, ГА – остеоартроз: гонартроз, ОХП – остеохондроз позвоночника.

### 2.3. Методы диагностики

До ХЭ всем больным было проведено обследование:

- 1) Общий анализ крови;
- 2) Биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, общий ХС,  $\alpha$ -амилаза, глюкоза);
- 3) УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, брюшной полости;
- 4) ФЭГДС;
- 5) Эндо-УЗИ при подозрении на холедохолитиаз;
- 6) Общий опросник качества жизни MOS SF-36;
- 7) Специализированный опросник GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index).

Методы исследования в раннем послеоперационном периоде (через 5 дней после ХЭ): общий опросник качества жизни MOS SF-36, специализированный опросник GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index).

После выписки из стационара были проанализированы данные патогистологии и осмотра макропрепарата ЖП у больных всех групп.

Методы исследования в отдалённом периоде (через 1 год после ХЭ): общий опросник качества жизни MOS SF-36, специализированный опросник GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index).

Методы исследования через 5 лет после ХЭ:

1. Общий анализ крови;
2. Биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, общий ХС,  $\alpha$ -амилаза, глюкоза);
3. УЗИ печени, поджелудочной железы, брюшной полости;
4. ФЭГДС с прицельным осмотром БДС;
5. Фракционное дуоденальное зондирование;
6. Определение панкреатической эластазы-1 в кале,

7. Определение сывороточной панкреатической эластазы-1.
8. Эндоскопическая ультрасонография (эндо-УЗИ) при подозрении на холедохолитиаз и другие органические изменения внепечёночных желчных протоков и поджелудочной желез.
9. Общий опросник качества жизни MOS SF-36.
10. Специализированный опросник GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index).

Общий анализ крови проводился на автоматическом гематологическом анализаторе «SE-9000» фирмы «Sysmex» (Япония).

Определение концентрации общего холестерина, билирубина, АЛТ, АСТ, глюкозы в сыворотке крови исследовалось на автоматическом биохимическом анализаторе «Pronto» (Италия) с использованием фирменных реактивов.

УЗИ органов брюшной полости проводилось по стандартной методике с применением ультразвуковых сканеров Sonoace-1500 фирмы «Medison» (Корея) и HDI-3500 фирмы «Philips» (Нидерланды), линейных ультразвуковых преобразователей частотой 5-7 МГц, конвексных ультразвуковых преобразователей частотой 2-5 МГц.

При фракционном дуоденальном зондировании определяли количество и время выделения желчи в каждой фазе, микроскопический анализ полученных фракций желчи, время закрытого сфинктера Одди. Для диагностики ДСО большое значение имеет продолжительность 2 фазы – время закрытого СО. Для его гипотонии характерны укорочение фазы закрытого сфинктера Одди менее 3 мин. и выделение желчи со скоростью более 2 мл/мин. Для гипертонуса (спазма) СО характерно увеличение продолжительности закрытого СО более 6 мин, прерывистое и замедленное выделение желчи, возможны боли. Абсолютными противопоказаниями к проведению фракционного дуоденального зондирования являлись: калькулезный холецистит (при наличии конкрементов более 0,5 мм и менее 10 мм в диаметре), стенозы пищевода и пилорического отдела желудка; выраженная рубцовая деформация луковицы

ДПК; пациенты с тяжёлой соматической патологией: декомпенсированные заболевания легких, тяжёлые сочетанные пороки сердца и аневризма аорты, хроническая ишемическая болезнь сердца в стадии декомпенсации; беременность, коматозное состояние; психические заболевания [50, 75].

Фракционное дуоденальное зондирование проводили одноразовыми дуоденальными зондами Рильса длиной 125 см, марки СН 14, с наружным диаметром 4,7 мм по общепринятой методике. Пациентов исследовали утром натощак. Не менее, чем за 12 часов до исследования отменяли спазмолитики. Правильность установки зонда определяли рентгенологическим методом. При микроскопическом исследовании оценивали количество лейкоцитов, эритроцитов, эпителия, слизи, кристаллов холестерина, билирубината кальция, желчных кислот. Нарушение коллоидного равновесия желчи интерпретировали: выраженное - как +++, умеренное - ++, слабое - +.

ФЭГДС выполняли фиброгастродуоденоскопом фирмы «Olimpus TJF 30» (Япония) с прицельным осмотром БДС боковой оптикой.

Эндоскопическую ультрасонографию (эндо-УЗИ) выполняли в диагностически сложных случаях при подозрении на холедохолитиаз и другие органические изменения внепечёночных желчных протоков и поджелудочной железы с помощью гастроинтестинального ультразвукового видеоскопа GF серии UM 160 фирмы Olympus.

#### **2.4. Исследование качества жизни**

Непосредственно перед плановым или неотложным оперативным вмешательством, а также через 1 год и через 5 лет после ХЭ больные заполняли общий опросник MOS-SF-36, специализированный опросник GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index).

MOS SF-36 является одним из наиболее широко распространённых общих опросников. Он был валидизирован в России сотрудниками Межнационального Центра Исследования КЖ. Состоит из 36 вопросов,

которые объединены в 8 шкал. Шкалы характеризуют физический компонент здоровья (1-4 шкалы) и психический (5-8 шкалы):

1. Физическое функционирование (ФФ) – характеризует физическое состояние пациента и способность его выполнять повседневную физическую нагрузку (самообслуживание, ходьба, подъём по лестнице и др.).

2. Ролевое функционирование (РФ) – оценивает влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность.

3. Боль (Б) и её влияние на возможность заниматься повседневной деятельностью.

4. Общее здоровье (ОЗ) – общая оценка пациентом своего самочувствия в настоящий момент.

5. Жизнеспособность (Ж) – это ощущение сил и энергии или наоборот, снижения жизненной активности.

6. Социальное функционирование (СФ) – степень ограничения физическим или психическим состоянием социальной активности человека (общения).

7. Ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) – степень, в которой эмоциональное состояние ограничивает выполнение работы или другой повседневной деятельности (большие затраты времени, снижение объёма работы, ее качества и др.).

8. Психическое здоровье (ПЗ) – настроение, наличие тревоги, депрессии, общий показатель эмоционального состояния человека. Низкие показатели говорят о присутствии у человека депрессивных, тревожных состояний и общем психическом неблагополучии.

Различные шкалы объединяют от 2 до 10 пунктов. Каждый пункт используется только одной определенной шкалой. Значение каждой шкалы

выражается в баллах и колеблется в диапазоне от 0 до 100. Чем выше количество баллов, тем лучше КЖ.

Специализированный опросник КЖ GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index) был создан в 1993 году V.Velanovich (США) и E.Eypasch (Германия). Опросник состоит из 36 вопросов и отражает: 1) симптомы ЖКТ; 2) физическое состояние, 3) психоэмоциональный статус, 4) социальное функционирование. Опросник был валидизирован в России в 2006 году [14]. Опросник не является специфичным для ЖКБ, он специфичен для всех заболеваний ЖКТ. В Западной Европе данный опросник является самым распространённым среди всех опросников по изучению КЖ больных ЖКБ и, особенно, после ХЭ [158].

Симптомы ЖКТ отражены в 19 вопросах (1-9, 27-36 вопросы) и включают в себя симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ (пищевода, желудка) и симптомы с нижних отделов ЖКТ (кишечника, в т.ч. прямой кишки): болевой абдоминальный синдром, гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочная диспепсия, кишечная диспепсия, аппетит, кровь в кале и непроизвольное каловыделение. Физическое состояние оценивается в 6 вопросах (15-16, 18-21 вопросы). Психоэмоциональный статус - в 6 вопросах (10-14, 17 вопросы). Социальное функционирование отражено в 4 вопросах (22-23, 25-26 вопросы). Желудочная диспепсия представлена в виде: чувство переполнения в верхней части живота, отрыжка, бурчание в желудке, тошнота. Кишечная диспепсия: вздутие живота или наличие большого количества воздуха в кишке, отхождение газов, бурчание в кишечнике, учащение стула, необходимость срочного опорожнения кишечника, понос, запор. Гастроэзофагеальный рефлюкс: неудобства, связанные с необходимостью медленно принимать пищу, неудобства, связанные с глотанием пищи, изжога, заброс жидкости или твёрдой пищи из пищевода в рот. Ответы – от 0 до 4 баллов. Максимальное количество баллов - 144, минимальное – 0. Чем больше количество баллов, тем выше КЖ.

## **2.5. Методы диагностики внешнесекреторной функции поджелудочной железы**

В качестве исследования внешнесекреторной функции поджелудочной железы было использовано определение панкреатической эластазы-1 в кале.

Панкреатическая эластаза-1 кала является протеолитическим ферментом пищеварения, синтезируемая исключительно поджелудочной железой. Она высоко стабильна при пассаже по ЖКТ, и на её концентрацию в кале не влияют ферментные препараты. Чувствительность теста, в диагностике тяжелой экзокринной недостаточности поджелудочной железы, достигает 93%, при средней и легкой степени - до 50–60%. Специфичность составляет более 90%. Преимуществом данного метода исследования является неинвазивность и доступность [48, 50, 146].

Содержание панкреатической эластазы-1 в кале определяли на аппарате, автоматическом ридере и вошере фирмы «Biotek» (США) с использованием набора реагентов для количественного определения панкреатической эластазы в кале методом иммуноферментного анализа фирмы BIOSERV Diagnostics GmbH (Германия). Принцип метода заключался в использовании моноклональных антител, специфичных только к панкреатической эластазе-1 человека. Диапазон измерения от 15 до 500 мкг/г кала. Нормальное содержание панкреатической эластазы-1 в кале составляет более 200 мкг/г кала; 100-200 мкг/г – лёгкая или умеренная внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы; менее 100 мкг/г – тяжёлая внешнесекреторная недостаточность.

Содержание панкреатической эластазы-1 в сыворотке крови определяли на том же аппарате с использованием набора реагентов для количественного определения панкреатической эластазы в сыворотке (Pankrin) методом иммуноферментного анализа фирмы BIOSERV Diagnostics GmbH (Германия). Референсные значения: 0,1 - 4 нг/мл. Анализ проводился с использованием

сыворотки крови больного аналогично методу определения панкреатической эластазы-1 в кале.

## **2.6. Статистическая обработка данных**

Проведена с помощью таблицы EXSEL, пакета статистических программ SPSS 11.5. Количественные данные представлены в виде значения среднего (M) и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении признака, и в виде медианы (Me) с межквартильным интервалом [25;75 перцентили] в случае распределения, отличающегося от нормального. Нормальность распределения оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Оценка статистической значимости различий (p) между группами проводилась с использованием параметрических критериев (при нормальном распределении признака, - двухвыборочный t-критерий Стьюдента). Для анализа количественных величин в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни U. Для сравнения зависимых групп (при анализе повторных измерений) использовали критерий Вилкоксона (T). Для анализа взаимосвязи двух признаков проводили корреляционный анализ по Спирмену. С целью сравнения качественных признаков в независимых группах использовали критерий знаков. Статистически значимыми считались различия при вероятности  $p < 0,05$ . Для определения связи между двумя признаками использовали коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона. Под OR (odds ratio) понимали отношение шансов события в одной группе к событиям в другой группе. Значения 0-1 свидетельствовали о снижении риска, более 1 – увеличению риска.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Состояние органов гепатопанкреатодуоденальной зоны у больных 1,2,3 групп до ХЭ и через 5 лет после ХЭ

До проведения оперативного вмешательства больные 1 группы предъявляли жалобы на боли в правом подреберье (100%), в эпигастрии (40%), в животе (2,9%); тошноту (74,3%), рвоту желчью (34,3%), горечь во рту (22,9%), изжогу (17,1%), отрыжку (14,3%), вздутие живота (14,3%), повышение температуры тела (5,7%). Через 5 лет после ХЭ выявлено достоверное уменьшение болей в правом подреберье, в левом подреберье, в эпигастрии, исчезновение рвоты ( $p<0,05$ ). Однако, повысилась частота изжоги, жидкого стула, запоров, вздутия живота ( $p<0,05$ ).

Больные 2 группы до ХЭ предъявляли жалобы на горечь во рту (25%), изжогу (22,2%), отрыжку (27,8%), тошноту (16,7%), жидкий стул (5,6%), запоры (8,3%), вздутие живота (8,3%), затруднение глотания (2,8%), повышение температуры (2,8%). В динамике через 5 лет после ХЭ выявлено достоверное появление болей в правом подреберье, в животе, увеличение частоты изжоги, тошноты, жидкого стула, запоров, вздутия живота ( $p<0,05$ ).

До проведения оперативного вмешательства больные 3 группы предъявляли жалобы на боли в правом подреберье (94,4%), в эпигастрии (8,3%), в левом подреберье (5,6%), опоясывающие боли (2,8%); тошноту (27,8%), рвоту желчью (5,6%), горечь во рту (13,9%), изжогу (25%), отрыжку (22,2%), вздутие живота (11,2%), жидкий стул (5,6%), запоры (27,7%). В динамике через 5 лет после ХЭ выявлено достоверное уменьшение болей в правом подреберье. Повысилась частота изжоги, вздутия живота ( $p<0,05$ ). Структура жалоб у больных 1,2,3 групп до и через 5 лет после ХЭ представлена в таблице №3.1.1.

Таблица №3.1.1 - Структура жалоб у больных 1,2,3 групп до и через 5 лет после ХЭ

	1 гр.		2 гр.		3 гр.	
	до	через 5 лет	до	через 5 лет	до	через 5 лет
Горечь во рту	8 (22,9%)	6 (17,1%)	9 (25%)	11 (30,6%)	5 (13,9%)	7 (19,4%)
Изжога	6 (17,1%)	25 (71,4%)*	8 (22,2%)	19 (52,8%)*	9 (25%)	17 (47,2%)*
Отрыжка	5 (14,3%)	6 (17,1%)	10 (27,8%)	16 (44,4%)	8 (22,2%)	12 (34,3%)
Тошнота	26 (74,3%)	24 (68,6%)	6 (16,7%)	17 (47,2%)*	10 (27,8%)	13 (36,1%)
Рвота	12 (34,3%)	0*	0	1 (2,8%)	2 (5,6%)	0
Боли в прав. подреберье	35 (100%)	21 (60%)*	0	11 (30,6%)*	34 (94,4%)	14 (38,9%)*
Боли в левом подреберье	10 (28,6%)	1 (2,9%)*	0	2 (5,6%)	2 (5,6%)	6 (16,7%)
Боли опоясыв.	7 (20%)	1 (2,9%)	0	3 (8,3%)	1 (2,8%)	2 (5,6%)
Боли в эпигастрии	14 (40%)	8 (22,9%)*	0	6 (16,7%)	3 (8,3%)	7 (19,4%)
Боли в животе	1 (2,9%)	3 (8,6%)	0	14 (38,9%)*	0	11 (30,6%)
Жидкий стул	2 (5,7%)	13 (37,1%)*	2 (5,6%)	16 (44,4%)*	2 (5,6%)	7 (19,4%)
Запоры	3 (8,6%)	15 (42,9%)*	3 (8,3%)	13 (36,1%)*	10 (27,7%)	12 (34,3%)
Вздутие живота	5 (14,3%)	35 (100%)*	3 (8,3%)	30 (83,3%)*	4 (11,2%)	29 (80,6%)*
Снижение	0	0	0	1	0	1

веса				(2,8%)		(2,8%)
------	--	--	--	--------	--	--------

Примечание: р – критерий знаков, \* - достоверность различий до и через 5 лет после ХЭ,  $p < 0,05$ .

По длительности ЖКБ, выясненной у больных по данным опроса, достоверных различий в группах не было выявлено. Длительность ЖКБ у обследованных больных ( $M \pm m$ ) представлена в таблице №3.1.2.

Таблица №3.1.2 - Длительность ЖКБ у обследованных больных ( $M \pm m$ )

Группа больных	Длительность ЖКБ, ( $M \pm m$ ), лет
1 группа	$6 \pm 1,0$
2 группа	$5,2 \pm 3,7$
3 группа	$3,4 \pm 2,7$
Р	$p_{1,2} < 0,05$ ; $p_{1,3} < 0,05$ ; $p_{2,3} < 0,05$

Примечание: р – t-критерий Стьюдента, критерий знаков. Достоверных различий не выявлено,  $p > 0,05$ .

По испытываемости стрессов у больных до ХЭ и после ХЭ в течение 5 лет в группах достоверных различий не было выявлено.

Таблица №3.1.4 - Характеристика испытываемости стрессов у больных до и через 5 лет после ХЭ в группах

	Испытывали стрессы		Не испытывали стрессы	
	до ХЭ	после ХЭ в течение 5 лет	до ХЭ	после ХЭ в течение 5 лет
1 гр.	15 (42,9%)	18 (51,4%)	20 (57,1%)	17 (48,6%)
2 гр.	19 (52,7%)	20 (55,6%)	17 (47,3%)	16 (44,4%)
3 гр.	15 (41,7%)	16 (44,4%)	21 (58,3%)	20 (55,6%)

Примечание: р – критерий знаков. Достоверных различий не выявлено,  $p > 0,05$ .

По ИМТ до ХЭ и через 5 лет после ХЭ в 1,2,3 группах не было выявлено достоверных различий. Характеристика ИМТ у больных до и через 5 лет после ХЭ в группах представлена в таблице №3.1.3.

Таблица №3.1.3 - Характеристика ИМТ у больных до и через 5 лет после ХЭ в группах

		Избыточная масса тела		Ожирение I степени		Ожирение II степени		Ожирение III степени	
		до ХЭ	через 5 лет	до ХЭ	через 5 лет	до ХЭ	через 5 лет	до ХЭ	через 5 лет
1 гр.	%	28,6%	28,6%	22,9%	17,1%	11,4%	5,7%	2,9%	-
	ИМТ	27,4±1,3	26,3±2,0	32,3±1,9	31,8±0,9	37,8±1,1	37,1±0,8	40,5	-
2 гр.	%	33,3%	27,8%	19,4%	16,7%	11,1%	8,3%	8,3%	2,8%
	ИМТ	27,8±1,7	26±2,5	33,3±1,2	33,1±0,8	38,1±1,0	36,9±1,4	40±0,5	40,3
3 гр.	%	16,7%	28,6%	27,8%	25%	11,1%	8,3%	-	-
	ИМТ	26,6±2,8	26,3±2,4	33,1±2,0	32,8±2,4	38,4±0,9	37,1±0,8	-	-

Примечание: р – t-критерий Стьюдента, критерий знаков. Достоверных различий не выявлено,  $p > 0,05$ .

Более половины больных из 3 группы (52,8%) соблюдали диету до проведения ХЭ, что достоверно выше по сравнению с 1 группой больных ( $p < 0,05$ ). В течение 5 лет после ХЭ в 1 и 2 группах диету соблюдали большее число больных, чем до ХЭ ( $p < 0,05$ ).

Таблица №3.1.5 - Характеристика соблюдения диеты в 1,2,3 группах больных до ХЭ и в течение 5 лет после ХЭ

	Соблюдали диету		Не соблюдали диету	
	до ХЭ	после ХЭ в течение 5 лет	до ХЭ	после ХЭ в течение 5 лет
1 группа	9 (25,7%)	22 (62,9%)*	26 (74,3%)	13 (37,1%)*
2 группа	15 (41,7%)	24 (66,7%)*	21 (58,3%)	12 (33,3%)*
3 группа	19 (52,8%)"	23 (63,9%)	17 (47,2%)	13 (36,1%)

Примечание: р – критерий знаков, \* - достоверные различия до и через 5 лет после ХЭ,  $p < 0,05$ ; " - достоверные различия в показателях у больных до ХЭ в 1 и 3 группах,  $p < 0,05$ .

По данным УЗИ желчного пузыря неомогенное содержимое ЖП достоверно чаще было обнаружено во 2 и 3 группах в сравнении с 1 группой (55,6% в сравнении с 20%,  $p<0,01$ ; 51,1% в сравнении с 20%,  $p<0,01$  соответственно). Утолщенные и гиперэхогенные стенки ЖП, являющиеся критерием хронического холецистита, были чаще выявлены у больных 3 группы по сравнению с 1 группой (75% в сравнении с 51,4%,  $p<0,01$ ). Одиночные камни достоверно чаще были диагностированы у больных 2 и 3 групп по сравнению с 1 группой (33,3% в сравнении с 2,9%,  $p<0,01$ ; 30,6% в сравнении с 2,9%,  $p<0,01$ ). Ультрасонографическая картина желчного пузыря у больных до ХЭ представлена в таблице №3.1.6.

Таблица №3.1.6 - Ультрасонографическая картина желчного пузыря у больных до ХЭ

	1 гр.	2 гр	3 гр.
Длина ЖП	98±14,4	82,7±14,9	81,7±13
Ширина ЖП	37,6±7,4	30±4,6	30,8±5,8
Неомогенное содержимое	7 (20%)	20 (55,6%)*	22 (61,1%)**
Стенки утолщены, гиперэхоген.	18 (51,4%)	20 (55,6%)	27 (75%)**
Множественные камни	26 (74,3%)	18 (50%)	22 (61,1%)
Одиночный камень	1 (2,9%)	12 (33,3%)*	11 (30,6%)**
Отключённый желчный пузырь	0	0	1 (2,8%)
Полипы желчного пузыря	0	0	1 (2,8%)
Холестероз желчного пузыря	1 (2,9%)	0	0

Примечание: р – критерий знаков, \*- достоверные различия между показателями у больных 1 и 2 групп,  $p<0,01$ ; \*\*- достоверные различия между показателями у больных 1 и 3 групп,  $p<0,01$ .

Более, чем у половины больных по данным УЗИ ЖП были выявлены множественные камни. В 1 группе – у 18 чел. (51,4%), во 2 группе – у 18 чел.

(50%), в 3 группе – у 22 чел. (61,1%). Одиночные камни в 1 группе были выявлены только у одного больного (2,9%), во 2 группе – у 12 чел. (34,3%), в 3 группе – у 11 чел. (31,4%).

Средние размеры множественных камней – от  $6,7 \pm 2,2$  до  $14,4 \pm 4,7$  мм. Максимальный размер одиночного камня был выявлен у больного из 1 группы диаметром 53мм, средние размеры одиночных камней – от  $15 \pm 6,0$  до  $21,8 \pm 8,6$  мм. Количество и размеры камней по данным УЗИ желчного пузыря до ХЭ представлены в таблице №3.1.7.

Таблица №3.1.7 - Количество и размеры камней по данным УЗИ желчного пузыря до ХЭ

Группы	Множ.камни		Размеры множ. камней (мм)		Одиноч. камни		Размеры одиноч. камней	
	абс.	%	от (мм)	до (мм)	абс.	%	от (мм)	до (мм)
1	26	74,3	5 [5; 7,5]	14 [8;16]	1	2,9	53	
2	18	51,4	8 [7,3; 8,8]	14,5 [10,5; 17,5]	12	34,3	14,5 [14; 18]	16 [15; 20]
3	22	62,9	14,5 [10,5; 17,5]	14,5 [10,5; 17,5]	11	31,4	14 [10,5; 19]	20 [14; 23,5]

Размеры удалённого ЖП больше его размеров по данным УЗИ. Достоверное различие было выявлено у больных 1 и 2 группы – ширина удалённого ЖП по данным макропрепарата больше ширины ЖП по данным УЗИ ( $37,6 \pm 7,4$  в сравнении с  $41,6 \pm 12,3$ ,  $p < 0,05$ ;  $30 \pm 4,6$  в сравнении с  $39,1 \pm 13,2$ ,  $p < 0,001$  соответственно). Это связано с присутствием у ЖП тонуса, т.е. сохранённой функцией ЖП до ХЭ у больных 1 и 2 групп.

У больных 3 группы достоверного различия в размерах ЖП по данным УЗИ и данных макропрепарата не было выявлено, поэтому функция ЖП у них снижена. Размеры (мм) удалённого желчного пузыря после оперативного

вмешательства (макропрепарат) представлены в таблице №3.1.8. Сравнение действительных размеров (мм) удалённого ЖП (макропрепарат) с их размерами по данным УЗИ представлены в таблице №3.1.9.

Таблица №3.1.8 - Размеры (мм) удалённого желчного пузыря после оперативного вмешательства (макропрепарат)

Группы	Длина ЖП	Ширина ЖП
1	103,3±24,0	41,6±12,3
2	81,4±25,6	39,1±13,2
3	93,8±23,6	39,5±9,9

Таблица 3.1.9. - Сравнение действительных размеров (мм) удалённого ЖП (макропрепарат) с их размерами по данным УЗИ

	1 группа	2 группа	3 группа
Длина ЖП по УЗИ	98±14,4	82,7±14,9	81,7±13
Длина удалённого ЖП (макропреп.)	103,3±24,0	81,4±25,6	93,8±23,6
Ширина ЖП по УЗИ	37,6±7,4	30±4,6	30,8±5,8
Ширина удалённого ЖП (макропреп.)	41,6±12,3*	39,1±13,2**	39,5±9,9

Примечание: р – t-критерий Стьюдента, \* - достоверные различия,  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверные различия,  $p < 0,001$ .

У большинства больных после ХЭ были удалены множественные камни (91,4%, 63,9%, 66,7% у 1, 2, 3 групп соответственно). Одиночные камни были выявлены у меньшего количества больных (2,9%, 25% и 22,2% соответственно). Сладж ЖП без присутствия камней был выявлен у 8,6%, 11,1%, 8,3% больных, соответственно. У больных 1 группы сладж ЖП у 3 больных (8,6%) был

выявлен на фоне острого холецистита. Таким образом, у 8 больных (4 чел. из 2 группы и 4 чел из 3 группы) из 72 чел. (11,1%), у которых по данным осмотра макропрепарата был выявлен сладж ЖП в сочетании с неизмененной стенкой ЖП по данным патогистологии, проведение холецистэктомии было необоснованным. Одному больному ЖП был удалён по неотложным показаниям в связи с развитием острого холецистита на фоне полипоза ЖП. Количество и действительные размеры удалённых камней (макропрепарат) представлены в таблице №3.1.10.

Таблица №3.1.10. - Количество и действительные размеры удалённых камней (макропрепарат)

Группы	Множ. камни		Размеры множ. камней (мм)		Одиноч. камни		Размеры одиноч.ка мней	Сладж с отсутств. камней		полипы	
	абс.	%	от (мм)	до (мм)	абс.	%	диаметр (мм)	абс.	%	абс	%
1	30	85,7	5 [5; 10]	10 [7,8; 15]	1	2,9	30	3	8,6	1	2,9
2	23	63,9	5 [5; 10]	10 [8; 15]	9	25	14 [12; 15]	4	11,1	0	
3	25	69,4	5 [5; 8]	10 [6,5; 13,5]	8	22,2	19 [10; 30]	3	8,3	0	

Действительные размеры камней, полученные после ХЭ, в основном оказались меньше данных УЗИ. Достоверные различия получены при сравнении действительных размеров множественных камней с данными УЗИ у больных 2 группы (10 [8;15] в сравнении с 14,5 [10,5; 17,5],  $p<0,01$ ); 3 группы (10 [6,5; 13,5] в сравнении с 11,5 [9; 14,3],  $p<0,05$ ). Сравнение действительного размера камней (макропрепарат) с данными УЗИ представлена в таблице №3.1.11.

Таблица 3.1.11 - Сравнение действительного размера камней (макропрепарат) с данными УЗИ

Группы	Размеры множественных камней				Размеры одиночных камней		
	действ.	УЗИ	действ.	УЗИ	действ.	УЗИ	УЗИ
	от (мм)	от (мм)	до (мм)	до (мм)	диаметр (мм)	от (мм)	до (мм)
1	5 [5; 10]	5 [5; 7,5]	10 [7,8;15]	14 [8;16]	30	53	
2	5 [5; 10]	8 [7,3; 8,8]	10 [8;15]	14,5 [10,5; 17,5]**	14 [12; 15]	14,5 [14; 18]	16 [15; 20]
3	5 [5; 8]	8 [4; 10]	10 [6,5; 13,5]	11,5 [9; 14,3]*	19 [10; 30]	14 [10,5; 19]	20 [14; 23,5]

Примечание: р – критерий Манна-Уитни, \* - достоверные различия действительного размера камней (макропрепарат) с данными УЗИ,  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверные различия действительного размера камней (макропрепарат) с данными УЗИ,  $p < 0,01$ .

У большинства больных, перенёсших неотложную ХЭ (1 группа), по данным патогистологии, был выявлен хронический холецистит вне обострения (40%), у остальных – флегмонозный холецистит (20%), гангренозный холецистит (2,9%), обострение хронического холецистита (11,4%), холестероз ЖП (2,9%).

При сравнении данных патогистологии с клиническим диагнозом у больных 1 группы выявлено, что диагноз острого калькулёзного холецистита можно было выставить только 34,2% больным (22,8% - острый холецистит и 11,4% обострение хронического холецистита по данным патогистологии) вместо 68,6%. Гангренозный холецистит можно было выставить только 2,9% больным вместо 5,7%.

У 40% больных по данным патогистологии был диагностирован хронический холецистит вне обострения. Таким образом, у 40% больных не обоснован диагноз острого холецистита, правомочным был диагноз хронического холецистита вне обострения.

По данным ОАК до ХЭ у больных 1 группы лейкоцитоз был выявлен у 13 чел. (37,1%), ускоренное СОЭ без лейкоцитоза – у 40% больных. Таким образом, у 77,1% больных по данным ОАК присутствовали воспалительные изменения. Учитывая, что обострение хронического холецистита не было подтверждено у 40% больным согласно данным патогистологии, то у 37,1% больных воспалительные изменения в организме вероятно были другой этиологии, не связанные с ЖП.

Сравнение данных патогистологии с клиническим диагнозом представлено на рисунке №3.1.1.

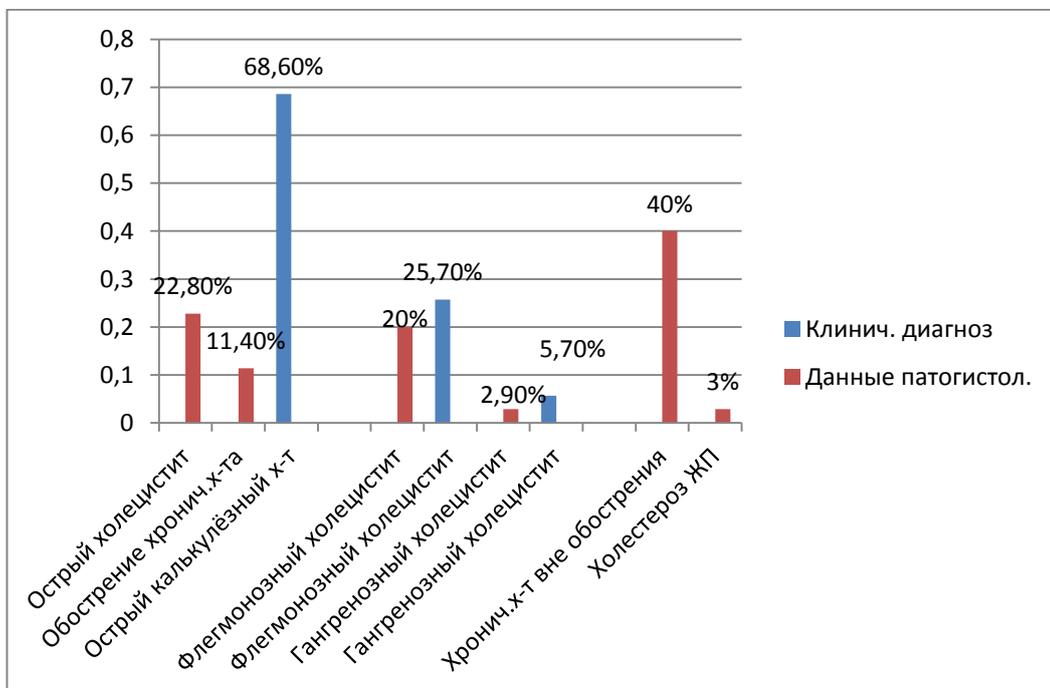


Рисунок №3.1.1. - Сравнение данных патогистологии с клиническим диагнозом у больных 1 группы.

У большинства больных из 2 группы (66,7%), перенёсших плановую ХЭ, стенка ЖП не была изменена. Хронический холецистит вне обострения был патогистологически подтверждён у 33,3% больных. Таким образом, у 2 группы больных основным диагнозом у 66,7% стал ЖКБ. Холецистолитиаз, а у 33,3% больных – ЖКБ. Хронический калькулёзный холецистит вне обострения.

Что касается больных 3 группы – стенка ЖП не изменена у 63,9%, хронический холецистит вне обострения диагностирован у 25%, обострение хронического холецистита был выявлен только у 8,3% больных. Таким образом, у 3 группы больных у 63,9% основным диагнозом стал ЖКБ. Холецистолитиаз, а у 25% больных – ЖКБ. Хронический калькулёзный холецистит вне обострения, у 8,3% - ЖКБ. Хронический калькулёзный холецистит в стадии обострения.

Патогистология удалённого желчного пузыря представлена в таблице №3.1.12.

Таблица №3.1.12 - Патогистология удалённого желчного пузыря

	1 гр.		2 гр.		3 гр.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Острый холецистит	8	22,9	0	0	0	0
Флегмонозный холецистит	7	20	0	0	0	0
Гангренозный холецистит	1	2,9	0	0	0	0
Хрон.холец. вне обострения	14	40	12	33,3	9	25
Обострение.хрон. холецистита	4	11,4		0	3	8,3
Холестероз ЖП	1	2,9		0	1	2,8
Стенка ЖП не изменена	0	0	24	66,7	23	63,9
Спайки ЖП с сальником	0	0	1	2,8	1	2,8
Спайки ЖП с ДПК	0	0	1	2,8	0	0

Согласно анамнезу, через 1 месяц - 1 год ( $0,5 \pm 0,3$  лет) 3 больных (8,1%), перенёсших неотложную ХЭ (1 группа), получили стационарное лечение в отделениях хирургии городских больниц г. Казани по поводу острого панкреатита. Один больной (2,7%) из этой же группы через 1 год после ХЭ получил стационарное лечение по поводу стриктуры БДС, сопровождающейся желтухой, синдромами цитолиза и холестаза.

Через 2 месяца – 1 год два больных (5,6%), перенёсших плановую ХЭ по поводу бессимптомного течения ЖКБ (2 группа), получили стационарное лечение в отделениях хирургии городских больниц г. Казани по поводу острого панкреатита, 3 больных (8,3%) – по поводу стеноза БДС.

По данным биохимического анализа крови, через 5 лет после ХЭ у больных 1 группы отмечается снижение показателей АЛТ ( $44,4 [21,4; 48]$  в сравнении с  $24,3 [19,1; 29,5]$ ,  $p < 0,05$ ).

У больных 2 группы, наоборот, показатели АЛТ, АСТ достоверно повысились через 5 лет после ХЭ по сравнению с дооперационными значениями ( $15,5 [12,8; 22,0]$  в сравнении с  $22,5 [19,9; 30,6]$ ,  $p < 0,01$ ;  $26,7 [23,6; 32,9]$  в сравнении с  $30,8 [20,2; 35,6]$ ,  $p < 0,05$ , соответственно). Появились больные с повышенными показателями АЛТ (0 – 25%,  $p < 0,01$ ), АСТ (0 – 19,4%,  $p < 0,05$ ) во 2 группе больных.

В 1 и 2 группах больных повысились показатели глюкозы ( $5,3 [4,6; 6,0]$  в сравнении с  $6,2 [5,8; 6,7]$ ,  $p < 0,01$ ), увеличилось количество больных с повышенными показателями глюкозы крови (в 1 группе 22,9% - 57,1%,  $p < 0,01$ ; во 2 группе 8,3% - 41,7%,  $p < 0,01$ ).

У больных 3 группы достоверных различий в динамике биохимических показателей выявлено не было.

Динамика биохимических показателей у больных до и через 5 лет после ХЭ представлена в таблице №3.1.13.

Таблица №3.1.13 - Динамика биохимических показателей у больных до и через 5 лет после ХЭ

Биох. показатели	1 группа		2 группа		3 группа	
	до ХЭ	через 5 лет	до ХЭ	через 5 лет	до ХЭ	через 5 лет
Билирубин общ, мкмоль/л	16 [11,6; 19,8]	16,5 [15; 20,3]	16 [13,3; 18]	15,8 [12,8; 18,8]	15,6 [14; 19]	16,1 [14,8; 18]
Кол-во больных с показ билирубина выше нормы	3 (8,6%)	6 (17,1%)	5 (13,9%)	3 (8,3%)	5 (13,9%)	1 (2,8%)
АЛТ, Ед/л	44,4 [21,4; 48]	24,3[19,1; 29,5]*	15,5 [12,8; 22,0]	22,5 [19,9; 30,6]**	22,3 [16,8; 32,3]	28 [21,9; 31,1]
Кол-во больных с показателями АЛТ выше нормы	5 (14,3%)	3 (8,6%)	0	9** (25%)	2 (5,6%)	8 (22,2%)
АСТ, Ед/л	39,6 [21,7; 59,4]	24,3 [18,2; 31]	18,5 [12,2; 20,5]	26,7 [23,6; 32,9]*	30,8 [20,2; 35,6]	25,7 [21,8; 30,7]
Кол-во больных с показателями АСТ выше нормы	4 (11,4%)	4 (11,4%)	0	7* (19,4%)	3 (8,3%)	7 (19,4%)
Глюкоза крови, ммоль/л	5,3 [4,6; 6,0]	6,2 [5,8; 6,7]**	4,9 [4,2; 5,5]	5,8 [5,4; 6,4]**	5,3 [4,5; 6,7]	5,9 [5,3; 6,2]
Кол-во больных с показателями глюкозы выше нормы	8 (22,9%)	20** (57,1%)	3 (8,3%)	15** (41,7%)	11 (30,6%)	16 (44,4%)
α-амилаза крови, Ед.	36,9 [18,1; 53,9]	25,2 [23,3; 37,7]	32 [19,9; 46,4]	84 [58; 95,2]	30,7 [13,5; 55,6]	54 [10,2; 63]

Кол-во больных с показателями $\alpha$ -амилазы выше нормы	1 (2,9%)	0	0	1 (2,8%)	0	1 (2,8%)
--	-------------	---	---	-------------	---	-------------

Примечание: р – критерий Манна-Уитни, критерий знаков, \*- достоверное различие показателей до и через 5 лет после ХЭ,  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверное различие показателей до и через 5 лет после ХЭ,  $p < 0,01$ .

Через 5 лет после ХЭ по данным ФГДС во всех группах достоверно чаще был выявлен поверхностный гастродуоденит (в 1 группе 24,3 – 89,2%,  $p < 0,01$ ; во 2 группе 50 – 75%,  $p < 0,01$ ; в 3 группе 58,3 - 80,6%,  $p < 0,01$ ), ДГР (в 1 группе 8,1 – 59,5%,  $p < 0,01$ ; во 2 группе 2,8 – 44,4%,  $p < 0,01$ ; в 3 группе 11,1 – 33,3%,  $p < 0,05$ ); дивертикулы ДПК в 1 группе больных (2,7 – 18,9%,  $p < 0,05$ ). Динамика ФГДС у больных представлена в таблице №3.1.14.

Таблица №3.1.14 - Динамика ФГДС у больных всех групп

	1 гр.		2 гр.		3 гр.	
	до	через 5 лет	до	через 5 лет	до	через 5 лет
Поверх. гастродуоденит	9 (25,7%)	33 (94,3%)**	18 (50%)	27 (75%)**	21 (58,3%)	29 (80,6%)**
ГЭР	3 (8,6%)	4 (11,4%)	1 (2,8%)	0	2 (5,6%)	1 (2,8%)
Эрозивный гастрит	2 (5,7%)	2 (5,7%)	2 (5,6%)	3 (8,3%)	3 (8,3%)	7 (19,4%)
Эрозивный дуоденит	3 (8,6%)	0	1 (2,8%)	0	3 (8,3%)	1 (2,8%)
Атрофический гастрит	1 (2,9%)	0	2 (5,6%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)	0

Язвенная болезнь ДПК	1 (2,9%)	2 (5,7%)	1 (2,8%)	2 (5,6%)	4 (11,1%)	2 (5,6%)
Язвенная болезнь желудка	0	0	0	0	2 (5,6%)	0
ДГР	3 (8,6%)	22 (62,9%)**	1 (2,8%)	16 (44,4%)**	4 (11,1%)	12 (33,3%)*
Дивертикулы ДПК	1 (2,9%)	7 (20%)*	1 (2,8%)	2 (5,6%)	0	3 (8,3%)
Полипы желудка	0	0	0	1 (2,8%)	1 (2,8%)	2 (5,6%)

Примечание: р – критерий знаков, \*- достоверное различие показателей до и через 5 лет после ХЭ,  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверное различие показателей до и через 5 лет после ХЭ,  $p < 0,01$ .

По УЗИ печени через 5 лет после ХЭ ни в одной группе больных не было выявлено достоверных различий. Динамика ультрасонографической картины печени у больных до и через 5 лет после ХЭ представлена в таблице №3.1.15.

Таблица №3.1.15 - Динамика ультрасонографической картины печени у больных до и через 5 лет после ХЭ

	1 гр.		2 гр.		3 гр.	
	до ХЭ	через 5 лет	до ХЭ	через 5 лет	до ХЭ	через 5 лет
Перед.-зад размер прав.доли	134,9±10,3	126,8±7,0	129,2±9,6	129,0±9,2	131,4±10,5	129,0±9,7
Перед-зад. размер лев.доли	69,8±8,2	63,7±6,1	67,6±5,3	62,7±5,3	68,5±5,3	66,0±6,2
Изоэхогенная	9 (25,7%)	7 (20%)	14 (38,9%)	11 (30,6%)	16 (44,4%)	11 (30,6%)

Диффузный стеатоз	20 (57,1%)	20 (57,1%)	19 (52,8%)	21 (58,3%)	23 (63,9%)	17 (47,2%)
Очаговый стеатоз	1 (2,9%)	1 (2,9%)	2 (5,6%)	0	0	0
Перипортальный фиброз	1 (2,9%)	3 (8,6%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)	3 (8,3%)	1 (2,8%)
Однород. структура	33 (94,3%)	35 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	35 (97,2%)	35 (97,2%)
Неоднор. структура	2 (5,7%)	0	0	0	1 (2,8%)	2 (5,6%)
Гемангиома печени	0	1 (2,9%)	0	0	0	3 (8,3%)
Киста печени	0	0	0	0	0	1 (2,8%)

Примечание: р – t-критерий Стьюдента, критерий знаков, достоверных различий не выявлено.

По данным УЗИ поджелудочной железы через 5 лет после ХЭ достоверно уменьшились размеры тела ПЖ у больных 1 группы ( $13,1 \pm 3,6$  в сравнении  $12,2 \pm 2,0$ ,  $p < 0,01$ ), увеличилось количество гиперэхогенной ПЖ во 2 группе ( $47,2 - 83,3\%$ ,  $p < 0,01$ ); увеличилась частота наличия неровных контуров ПЖ (во 2 группе  $13,9 - 33,3\%$ ,  $p < 0,05$ ), нечёткости контуров (в 1 группе  $11,4 - 48,6\%$ ,  $p < 0,01$ ; во 2 группе  $16,7 - 41,7\%$ ,  $p < 0,01$ ), неоднородность структуры ПЖ (во 2 группе  $13,9 - 38,9$ ,  $p < 0,01$ ). Таким образом, через 5 лет после ХЭ у 1 и 2 группы больных были выявлены признаки прогрессирования хронического панкреатита (гиперэхогенность структуры, неровные контуры, нечёткие границы, неоднородность структуры ПЖ). Кроме того, у 2 больных (2,9% из 1 группы и 2,8% из 2 группы) были выявлены признаки острого панкреатита – «размытость» контуров ПЖ. У больных 3 группы достоверных признаков прогрессирования хронического панкреатита не было выявлено. Динамика

ультрасонографической картины поджелудочной железы у больных до и через 5 лет после ХЭ представлена в таблице №3.1.16.

Таблица №3.1.16 - Динамика ультрасонографической картины поджелудочной железы у больных до и через 5 лет после ХЭ

	1 гр.		2 гр.		3 гр.	
	до ХЭ	через 5 лет	до ХЭ	через 5 лет	до ХЭ	через 5 лет
Размер головки ПЖ	27±3,9	26,5±2,9	25,6±3,2	28,6±2,7	25,1±3,4	27,7±2,8
Размер тела ПЖ	13,1±3,6	12,2±2,0**	13±2,5	13,5±2,3	13,3±2,8	13,2±1,4
Размер хвоста ПЖ	17,8±4,3	15,8±2,4	11±1,4	17,1±3,1	24±7,8	17,8±2,4
Гиперэхогенная	26 (74,3%)	31 (88,6%)	17 (47,2%)	30** (83,3%)	21 (58,3%)	22 (61,1%)
Изоэхогенная	7 (20%)	5 (14,3%)	19 (52,8%)	6 (16,7%)	7 (19,4%)	6 (16,7%)
Гипоэхогенная	2 (5,7%)	0	0	0	1 (2,8%)	0
Контуры неровные	6 (17,1%)	8 (22,9%)	5 (13,9%)	12* (33,3%)	3 (8,3%)	8 (22,2%)
Контуры ровные	29 (82,9%)	26 (74,3%)	31 (86,1%)	24 (66,7%)	33 (91,7%)	25 (69,4%)
Границы нечёткие	4 (11,4%)	17** (48,6%)	6 (16,7%)	15** (41,7%)	7 (19,4%)	11 (30,6%)
Границы чёткие	31 (88,6%)	19 (54,3%)	30 (83,3%)	21 (58,3%)	29 (80,6%)	25 (69,4%)
Однород. структура ПЖ	26 (74,3%)	23* (65,7%)	31 (86,1%)	22 (61,1%)	32 (88,9%)	26 (72,2%)

Неоднородная структура ПЖ	9 (25,7%)	12 (34,3%)	5 (13,9%)	14** (38,9%)	4 (11,1%)	10 (27,8%)
Кальцинаты ПЖ	0	0	0	0	0	1 (2,8%)
«Размытость контуров» ПЖ	0	1 (2,9%)	0	1 (2,8%)	0	0

Примечание: р – t – критерий, критерий знаков, \* - достоверные различия между показателями до и через 5 лет после ХЭ,  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверные различия между показателями до и через 5 лет после ХЭ,  $p < 0,01$

Фракционное дуоденальное зондирование было проведено 100 больным (93,5%) через 5 лет после ХЭ, остальным 7 чел. (6,5%) не было проведено вследствие выявленного у них холедохолитиаза у 4 чел.(3,7%), обострения хронического панкреатита у 2 чел.(1,9%), стеноза БДС у 1 чел. (0,9%). По данным фракционного дуоденального зондирования у большинства больных была выявлена дисфункция СО – у 66 чел. (61,6%). Из них у 14,9% – гипертонус, у 46,7% – гипотонус СО. Достоверно реже гипотонус СО был диагностирован у больных 3 группы по сравнению с 1 и 2 группами ( $p < 0,05$ ). Характеристика желчевыделения по данным фракционного дуоденального зондирования у больных через 5 лет после ХЭ представлена в таблице №3.1.17.

Таблица №3.1.17 - Характеристика желчевыделения по данным фракционного дуоденального зондирования у больных через 5 лет после ХЭ

Фазы	Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
I – порция	Объем, мл (норма 30±4 мл)	50,7±25,2	51,1±19,2	46,6±10,8

«А»	Время выделения, мин (норма 20±4 мин)	39,2±7,4	41,8±7,4	42,1±7,9
II - закрыто го СО	Норма 2-6 мин	12 (34,2%)	10 (27,8%)	19 (52,8%)
	Менее 2 мин	19 (54,3%)	19 (52,8%)	12 (33,3%)*"
	Более 6 мин	4 (11,4%)	7 (19,4%)	5 (13,9%)
III, IV порции отсутствуют				
V – порция «С»	Объем порции «С», мл (норма 34±5 мл)	86,9±28,3	68,2±17,4	82,7±14,0
	Время выделения, мин (норма 24±2 мин)	67,5±11,5	63,2±9,4	61,8±10,8

Примечание: р – критерий знаков, t -критерий Стьюдента, \* - достоверные различия в показателях у больных 3 группы по сравнению с показателями 1 группы,  $p < 0,05$ ; " - достоверные различия в показателях 3 группы по сравнению с показателями 2 группы,  $p < 0,05$ .

По данным фракционного дуоденального зондирования у больных всех групп преобладает гиперсекреторный тип желчевыделения. Характеристика типа желчевыделения по данным фракционного дуоденального зондирования у больных через 5 лет после ХЭ представлена на рисунке №3.1.4.

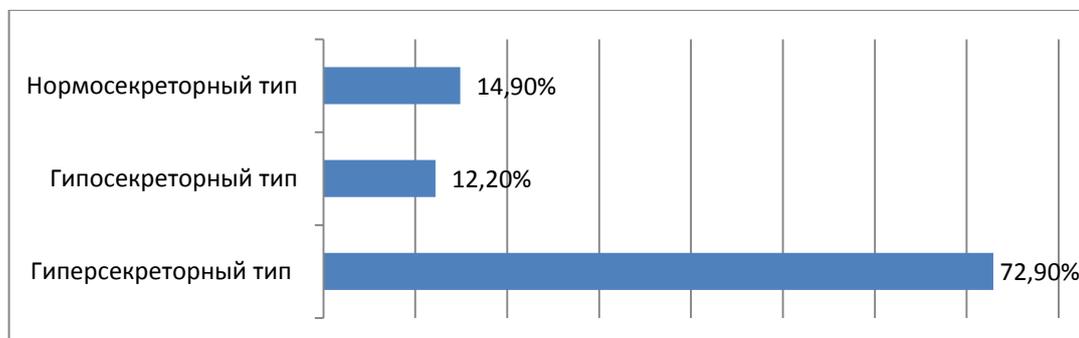


Рисунок №3.1.4 - Характеристика типа желчевыделения по данным фракционного дуоденального зондирования у больных через 5 лет после ХЭ.

При микроскопическом исследовании определялось наличие лейкоцитов, эритроцитов, слизи, эпителия, бактерий, лямблий, кристаллов холестерина, билирубината кальция, желчных и жирных кислот.

У 4 чел. (4%) из 100 были обнаружены вегетативные формы лямблий: у 1 (1%) – лямблии в большом количестве в сочетании с большим количеством лейкоцитов более 80 в поле зрения, у 2 (2%) – лямблии в небольшом количестве, у 1 (1%) – единичные лямблии и яйца лямблий.

Количество лейкоцитов в порции «А» превышало норму (более 5) у 47 больных (47%), что подтверждало наличие дуоденита у больных через 5 лет после ХЭ. Бактерии в порции «А» желчи были выявлены при микроскопии у 45 чел. (45%), из них бактерии «+» были выявлены у 35 (35%), бактерии «++» - у 7 (7%), бактерии «+++» - у 3(3%).

Количество лейкоцитов от 20 до 80 в порции «С» было выявлено у 8 чел. (8%), из них у 1 (1%) – были выявлены лямблии, у остальных 7 (7%) – бактерии. Таким образом, холангит был диагностирован у 8 чел. (8%) на основании данных дуоденального зондирования и клинико-лабораторных методов исследования.

Нарушение коллоидного равновесия желчи было выявлено у 91 пациента (91%). Кристаллы холестерина присутствовали в порции «С» у 62 больных (62% от общего числа пациентов и 68,1% от больных с нарушением коллоидного равновесия желчи). Кристаллы билирубината кальция обнаружены у 38 больных (38% от общего числа больных и 41,8% от всех больных с нарушением коллоидного равновесия желчи). Кристаллы желчных кислот имелись в порции «С» у 25 больных (25% от общего числа пациентов и 27,5% от всех больных с нарушением коллоидного равновесия желчи). Микролиты в порции «С» желчи были выявлены у 47 больных (47% от общего числа пациентов и 51,7% от больных с нарушением коллоидного равновесия желчи).

В структуре заболеваемости через 5 лет после ХЭ во всех группах больных преобладали функциональные изменения ЖКТ: ДГР (46,7%), ДСО

(68,2%). Выявлено достоверное учащение хронического панкреатита (59,8 - 85%,  $p < 0,01$ ), поверхностного гастродуоденита (44,9% - 83,1%,  $p < 0,01$ ), дивертикул ДПК (4,7% - 11,2%,  $p < 0,05$ ) и впервые диагностированного сахарного диабета (4,7% - 11,2%,  $p < 0,05$ ). Холангит был выявлен у 8 чел. (8%), из них паразитарной этиологии (лямблиоз) – у 1 (1%), у остальных 7 чел. (7%) - бактериальный. Сахарный диабет до ХЭ имели у 5 чел. (4,7%). У 2 (1,9%) из 1 группы был повышен уровень глюкозы натощак, который нормализовался после ХЭ. Однако, у 12 чел. (11,2%) через 5 лет после ХЭ был диагностирован впервые выявленный сахарный диабет.

У больных 1 группы через 5 лет после ХЭ достоверно увеличилось количество больных с поверхностным гастродуоденитом (25,7% - 94,3%,  $p < 0,01$ ), ДГР (8,6% - 62,9%,  $p < 0,01$ ), дивертикулами ДПК (2,9% - 20%,  $p < 0,05$ ). У 5,7% был выявлен холедохолитиаз, у 2,9% - обострение хронического панкреатита, ДСО – у 65,7%.

В структуре заболеваемости у больных 2 группы через 5 лет после ХЭ выявлено достоверное учащение хронического панкреатита вне обострения, поверхностного гастродуоденита, ДГР ( $p < 0,01$ ). У 72,2% была выявлена дисфункция сфинктера Одди, у 5,6% - холедохолитиаз, у 2,8% - стеноз БДС, у 2,8% - обострение хронического панкреатита, у 5,6% - язвенная болезнь ДПК.

У больных 3 группы через 5 лет после ХЭ достоверно увеличилась частота ДГР ( $p < 0,05$ ), не было выявлено никаких органических нарушений. ДСО, диагностированная в 47,2% случаев, была достоверно реже по сравнению с 1 и 2 группами больных (47,2% в сравнении с 65,7%,  $p < 0,05$ ; 47,2% в сравнении с 72,2%,  $p < 0,01$ ).

Структура заболеваемости в группах до ХЭ и через 5 лет после ХЭ представлена в таблице №3.1.18.

Таблица №3.1.18 - Структура заболеваемости в группах до ХЭ и через 5 лет после ХЭ у больных всех групп

	1 гр., абс.		2 гр., абс.		3 гр., абс.		Всего, абс. (%)	
	до ХЭ	через 5 лет	до ХЭ	через 5 лет	до ХЭ	через 5 лет	до ХЭ	через 5 лет
Холедох олитиаз	0	2 (5,6%)	0	2 (5,6%)	0	0	0	4 (3,7%)
Обостр. хр.панкреатита	0	1 (2,9%)	0	1 (2,8%)	0	0	1 (0,9%)	2 (1,9%)
Хр. панкреатит вне обостр.	26 (74,3%)	31 (88,6%)	17 (47,2%)	30 (83,3%)*	21 (58,3%)	22 (61,1%)	64 (59,8%)	83 (77,6%)*
Стеноз БДС	0	0	0	1 (2,8%)	0	0	0	1 (0,9%)
ДСО: гипертонус СО	-	4 (11,4%)	-	7 (19,4%)	-	5 (13,9%)	-	16 (14,9%)
ДСО: гипотонус СО	-	19 (54,3%)	-	19 (52,8%)	-	12 (33,3%)	-	50 (46,7%)
Поверхн. гастродуоденит	9 (25,7%)	33 (94,3%)*	18 (50%)	27 (75%)*	21 (58,3%)	29 (80,6%)	48 (44,9%)	89 (83,1%)*
Эрозивный гастрит	2 (5,7%)	2 (5,7%)	2 (5,6%)	3 (8,3%)	3 (8,3%)	7 (19,4%)	7 (6,5%)	12 (11,2%)
Эрозив. дуоденит	3 (8,6%)	0	1 (2,8%)	0	3 (8,3%)	1 (2,8%)	7 (6,5%)	1 (0,9%)
Дуоденогастр. рефлюкс	3 (8,6%)	22 (62,9%)*	1 (2,8%)	16 (44,4%)*	4 (11,1%)	12 (33,3%)*	8 (7,5%)	50 (46,7%)*
ГЭРБ	3 (8,6%)	4 (11,4%)	2 (5,6%)	2 (5,6%)	2 (5,6%)	2 (5,6%)	6 (5,6%)	8 (7,5%)

		%)						
Дивертикулиты ДПК	1 (2,9%)	7 (20% *)	1 (2,8%)	2 (5,6%)	0	3 (8,3%)	5 (4,7%)	12 (11,2% *)
Язвенная болезнь ДПК	1 (2,9%)	2 (5,7%)	1 (2,8%)	2 (5,6%)	4 (11,1%)	2 (5,6%)	6 (5,6%)	6 (5,6%)
Холангит	-	2 (5,7%)	-	3 (8,3%)	-	2 (5,6%)	-	8 (8%)
Впервые выявл.сах.диабет	2 (5,7%)	3 (8,6%)	1 (2,8%)	5 (13,9%)	2 (5,6%)	4 (11,1%)	5 (4,7%)	12 (11,2% *)

Примечание: р – критерий знаков, \* - достоверные различия между показателями до и через 5 лет после ХЭ,  $p < 0,05$ .

### 3.2. Динамика показателей КЖ у больных 1 группы

По данным исследования КЖ по MOS SF-36 у больных 1 группы через 5 дней после ХЭ в сравнении с показателями до ХЭ выявлено достоверное улучшение показателей только по шкале ролевого эмоционального регулирования ( $p < 0,05$ ).

Как через 1 год, так и через 5 лет после ХЭ выявлено достоверное улучшение показателей по шкалам физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли, ролевого эмоционального функционирования по сравнению с предоперационными значениями ( $p < 0,05$ ). Улучшение КЖ связано с купированием острых воспалительных явлений, связанных с удалением поражённого органа.

Динамика КЖ по данным MOS SF-36 у больных 1 группы продемонстрирована на рисунке №3.2.1.

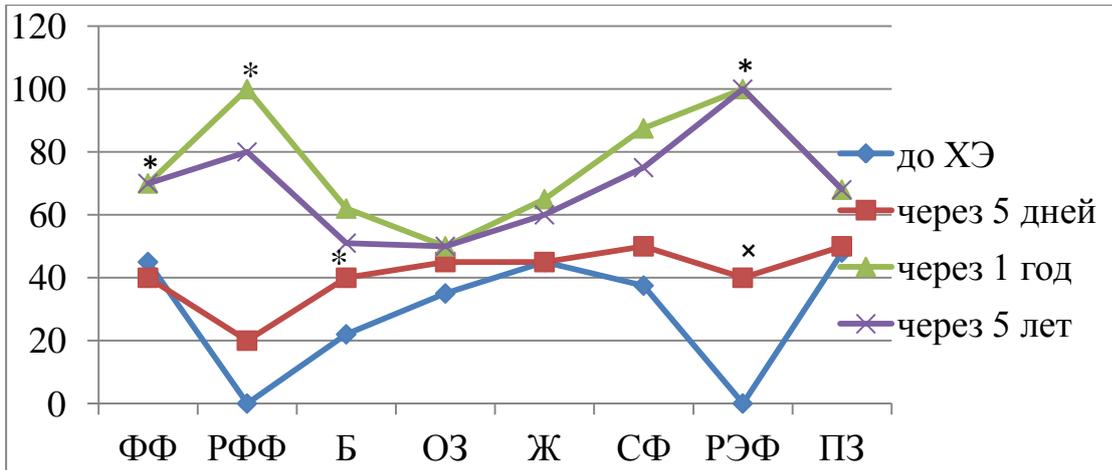


Рисунок №3.2.1. Динамика КЖ по данным MOS SF-36 у больных 1 группы

Примечание: р – критерий Вилкоксона, \* - достоверные различия между показателями до и через 5 дней после ХЭ,  $p < 0,05$ , \* - достоверные различия между показателями до ХЭ и через 5 лет после ХЭ,  $p < 0,05$ .

Согласно динамике суммарного количества баллов по данным специализированного опросника GIQLI у больных 1 группы зафиксировано достоверное улучшение показателей до ХЭ и через 1 год после ХЭ (85 в сравнении с 107,  $p < 0,01$ ). Достоверной разницы в показателях КЖ до ХЭ и через 5 лет после ХЭ не было выявлено (85 в сравнении с 93,  $p > 0,05$ ).

Показатели КЖ до и через 5 дней после ХЭ по данным GIQLI, характеризующих структуру ЖКТ-симптомов у больных 1 группы, практически сопоставимы друг с другом, достоверных различий не было выявлено. Через 1 год происходит достоверное улучшение только по шкале желудочной диспепсии ( $p < 0,05$ ). Однако, через 5 лет после ХЭ показатели желудочной диспепсии вновь снижаются вследствие возникновения функциональных нарушений на фоне выпадения физиологической функции ЖП: ДСО (ОШ = 8,2,  $p < 0,01$ ) ДГР (ОШ= 4,2,  $p < 0,01$ ), прогрессирования хронического панкреатита (ОШ= 3,1,  $p < 0,05$ ), возникновения дивертикул ДПК (ОШ = 2,3,  $p < 0,05$ ). Таким образом, до и через 5 лет после ХЭ достоверных различий в показателях желудочной диспепсии у больных 1 группы не было зафиксировано. Через 5

лет после ХЭ достоверно снижаются показатели кишечной диспепсии за счет нарастания диарейного синдрома, запоров и вздутия живота, вероятно, на фоне возникновения СИБР и кишечных функциональных нарушений, а также прогрессирования хронического панкреатита (ОШ = 4,3,  $p < 0,05$ ). Что касается болевого синдрома и ГЭР, то достоверных различий в динамике не было выявлено. Больные вынуждены отказываться от любимых блюд как до ХЭ, так и в раннем и отдалённом периоде после ХЭ в связи с возникновением болевого синдрома и диспепсии после погрешностей в диете, что также снижает показатели КЖ несмотря на то, что аппетит после проведённого оперативного вмешательства у больных повысился. Динамика структуры ЖКТ-симптомов у больных 1 группы (GIQLI) представлена на рисунке №3.2.2.

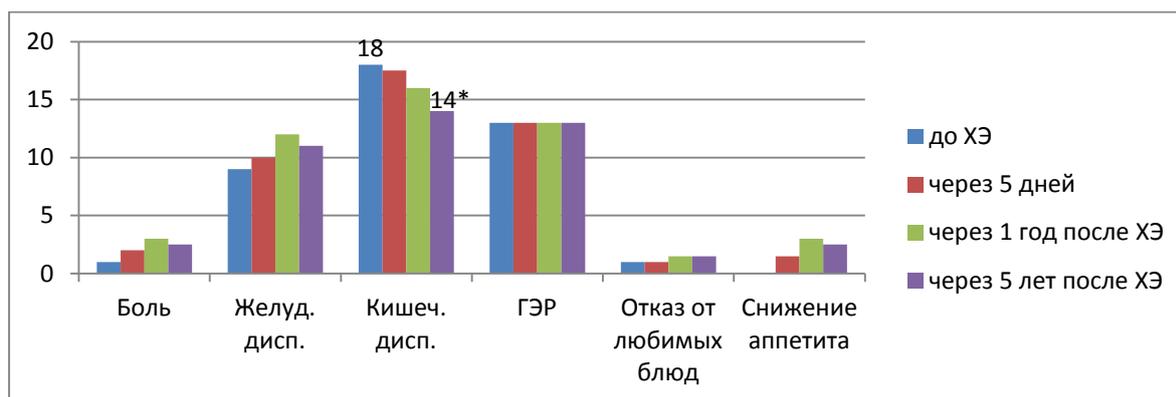


Рисунок №3.2.2. Динамика структуры ЖКТ-симптомов у больных 1 группы (GIQLI)

Примечание:  $p$  – критерий Вилкоксона, \* - достоверное различие между показателями до и через 5 лет после ХЭ,  $p < 0,05$ .

У больных 1 группы была выявлена взаимосвязь между низкими показателями КЖ по данным GIQLI и следующими факторами: наличие ГЭР до ХЭ (ОШ= 34,5,  $p < 0,01$ ), наличие ДГР до ХЭ (ОШ= 16,0,  $p < 0,05$ ), наличие хронического панкреатита до ХЭ (ОШ= 23,1,  $p < 0,05$ ), отягощённая наследственность по ЖКБ (ОШ= 33,8,  $p < 0,01$ ), возраст старше 70 лет (ОШ= 12,

$p < 0,05$ ), наличие сопутствующих заболеваний (ОШ= 10,3,  $p < 0,05$ ), выполнение других оперативных вмешательств после ХЭ (ЭПСТ, холедохолитотомия, холедоходуоденоанастомоз и др.) (ОШ= 11,14,  $p < 0,05$ ), эпизоды острого панкреатита после ХЭ (ОШ= 33,8,  $p < 0,01$ ), несоответствие между клиническим диагнозом и данными патогистологии (ОШ= 12,4,  $p < 0,05$ ), несоблюдение диеты (ОШ= 18,1,  $p < 0,01$ ).

Взаимосвязь факторов и низких суммарных показателей КЖ по GIQLI (менее 100) у больных 1 группы представлена на рисунке №3.2.3.

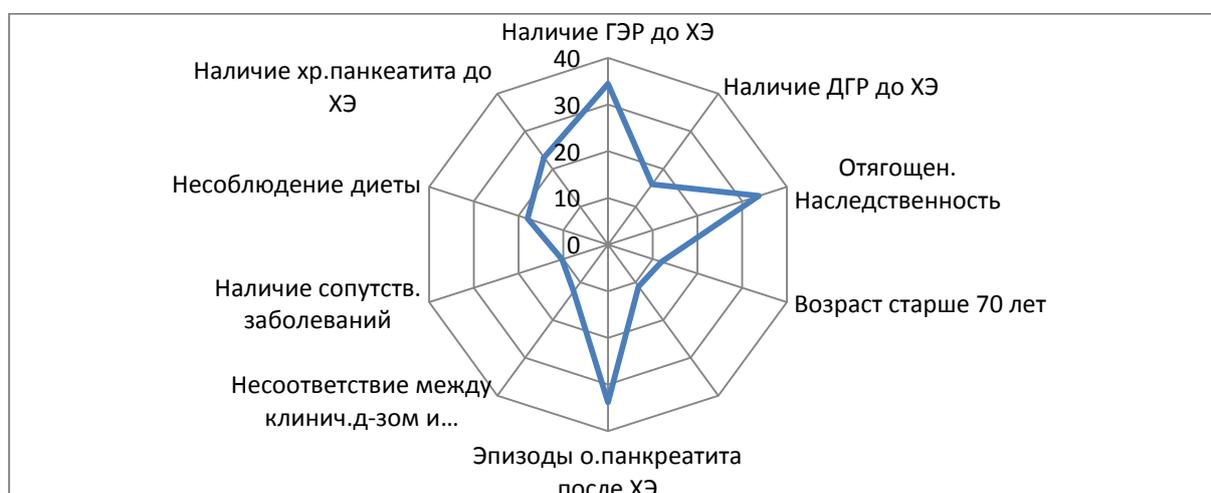


Рисунок №3.2.3 - Взаимосвязь факторов и низких суммарных показателей КЖ по GIQLI (менее 100) у больных 1 группы (отношение шансов,  $p < 0,05$ ).

Не было выявлено взаимосвязи между низкими показателями КЖ по данным GIQLI и следующими факторами: наличие осложнений острого холецистита (ОШ= 0,22,  $p > 0,05$ ), наличие множественных камней (ОШ= 1,33,  $p > 0,05$ ), выполнение ХЭ этапным методом (ХЭ после холецистостомии) (ОШ= 0,58,  $p > 0,05$ ).

### 3.3. Динамика показателей КЖ у больных 2 группы

По данным исследования КЖ по MOS SF-36 у больных 2 группы выявлено постепенное ступенчатое снижение КЖ через 5 дней, через 1 год, достигая максимума через 5 лет после ХЭ по показателям боли, общего

здоровья, жизнеспособности, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования, психологического здоровья. Показатели физического функционирования и ролевого физического функционирования достигают своих максимально низких значений уже через 5 дней после ХЭ, затем несколько повышаются через 1 год и через 5 лет после ХЭ, но оказываются ниже предоперационных показателей. Достоверное снижение КЖ до ХЭ и через 5 лет после ХЭ было выявлено по показателям ролевого физического функционирования, боли, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования ( $p < 0,05$ ). Динамика КЖ по данным MOS SF-36 у больных 2 группы представлена на рисунке №3.3.1.

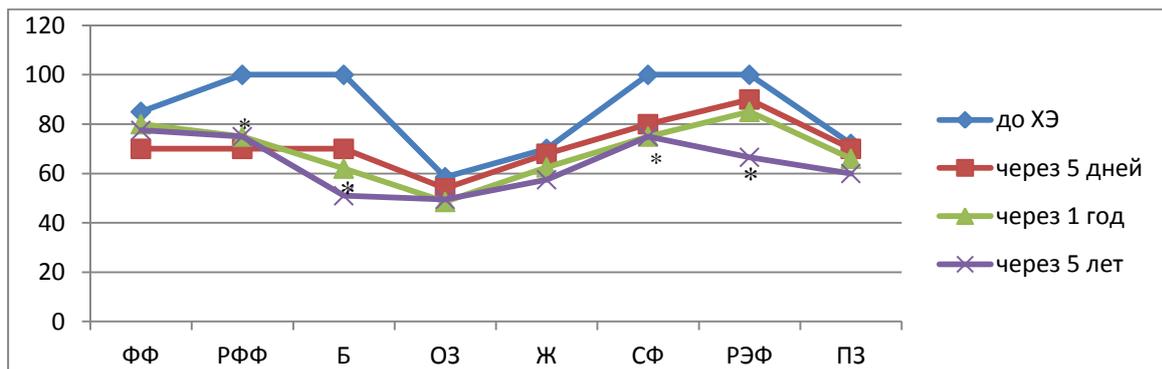


Рисунок 3.3.1 - Динамика КЖ по данным MOS SF-36 у больных 2 группы

Примечание:  $p$  – критерий Вилкоксона, \* - достоверное различие между показателями до и через 5 лет после ХЭ,  $p < 0,05$ .

У больных 2 группы отмечено достоверное снижение суммарных показателей через 5 лет после ХЭ по сравнению с дооперационными значениями (120,5 в сравнении с 101,5,  $p < 0,05$ ).

В структуре ЖКТ симптомов по данным GIQLI у больных 2 группы аналогичная картина, как по данным MOS SF-36 - постепенное снижение КЖ, начиная с показателей через 5 дней после ХЭ и достигает максималльно низких значений через 5 лет после ХЭ. Достоверное ухудшение зафиксировано в

отношении болевого синдрома вследствие развития ДСО (ОШ = 6,15,  $p < 0,01$ ), желудочной диспепсии, ГЭР через 5 лет после ХЭ, а также кишечной диспепсии как через 1 год, так и через 5 лет после ХЭ по сравнению с дооперационными показателями ( $p < 0,05$ ) вследствие развития функциональных расстройств ЖКТ и прогрессирования хронического панкреатита (ОШ = 27,74,  $p < 0,01$ ). Динамика ЖКТ-симптомов у больных 2 группы (GIQLI) представлена на рисунке №3.3.2.

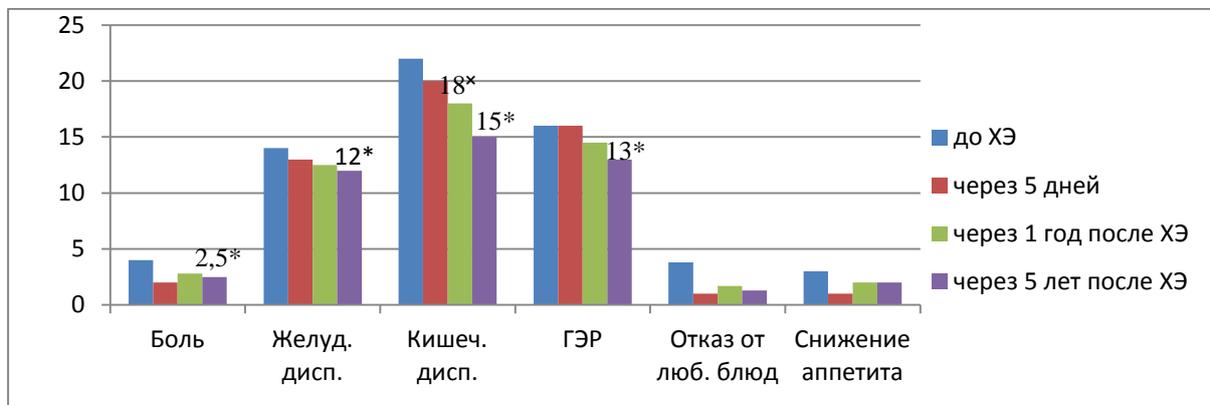


Рисунок №3.3.2. Динамика ЖКТ-симптомов у больных 2 группы (GIQLI).

Примечание:  $p$  – критерий Вилкоксона, \* - достоверное различие между показателями до и через 5 лет после ХЭ,  $p < 0,05$ ; \* - достоверное различие между показателями до ХЭ и через 1 год после ХЭ,  $p < 0,05$ .

У больных 2 группы была выявлена взаимосвязь между низкими показателями КЖ по данным GIQLI и следующими факторами: наличие ГЭР до ХЭ (ОШ= 34,5,  $p < 0,01$ ), наличие ДГР до ХЭ (ОШ= 22,7,  $p < 0,05$ ), отягощённая наследственность по ЖКБ (ОШ= 58,  $p < 0,01$ ), возраст старше 70 лет (ОШ= 12,  $p < 0,05$ ), наличие сопутствующих заболеваний (ОШ= 24,  $p < 0,05$ ), выполнение других оперативных вмешательств после ХЭ (ЭПСТ, холедохолитотомия, холедоходуоденоанастомоз и др.) (ОШ= 21,3,  $p < 0,05$ ), эпизоды острого

панкреатита после ХЭ (ОШ= 18,  $p<0,01$ ), длительность ЖКБ более 5 лет (ОШ= 11,5,  $p<0,05$ ), несоблюдение диеты (ОШ= 42,  $p<0,01$ ). Взаимосвязь факторов и низких суммарных показателей КЖ по GIQLI (менее 100) у больных 2 группы представлена на рисунке №3.3.3.

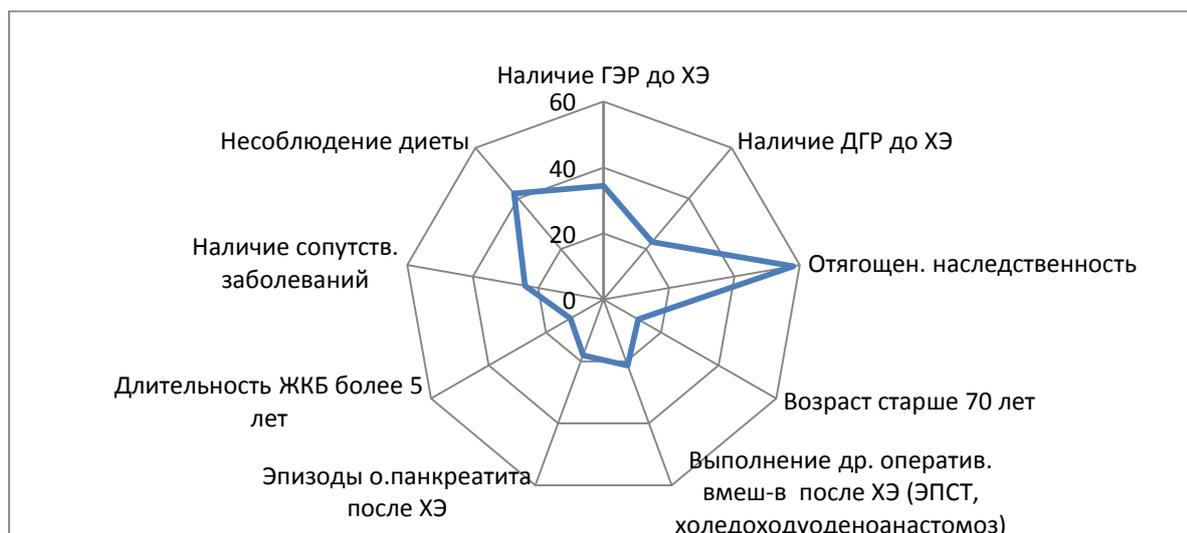


Рисунок №3.3.3 - Взаимосвязь факторов и низких суммарных показателей КЖ по GIQLI (менее 100) у больных 2 группы (отношение шансов,  $p<0,05$ ).

Не было выявлено взаимосвязи между низкими показателями КЖ по данным GIQLI и следующими факторами: наличие осложнений ЖКБ (ОШ= 0,22,  $p>0,05$ ), наличие множественных камней (ОШ= 1,94,  $p>0,05$ ), наличие одиночных камней (ОШ= 0,36,  $p>0,05$ ), наличие изменённой стенки ЖП по данным патогистологии (ОШ= 3,7,  $p>0,05$ ).

### 3.4. Динамика показателей КЖ у больных 3 группы

По данным КЖ согласно динамике показателей опросника MOS SF-36 у больных 3 группы выявлено улучшение КЖ через 1 год по данным ролевого физического функционирования, боли, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования ( $p<0,05$ ). Однако, через 5 лет

показатели боли, социального функционирования и ролевого эмоционального функционирования снижаются. Достоверное повышение КЖ через 5 лет после ХЭ по сравнению с предоперационными показателями выявлено по шкалам ролевого физического функционирования, боли, социального функционирования ( $p < 0,05$ ). Динамика КЖ по данным MOS SF-36 у больных 3 группы представлена на рисунке №3.4.1.

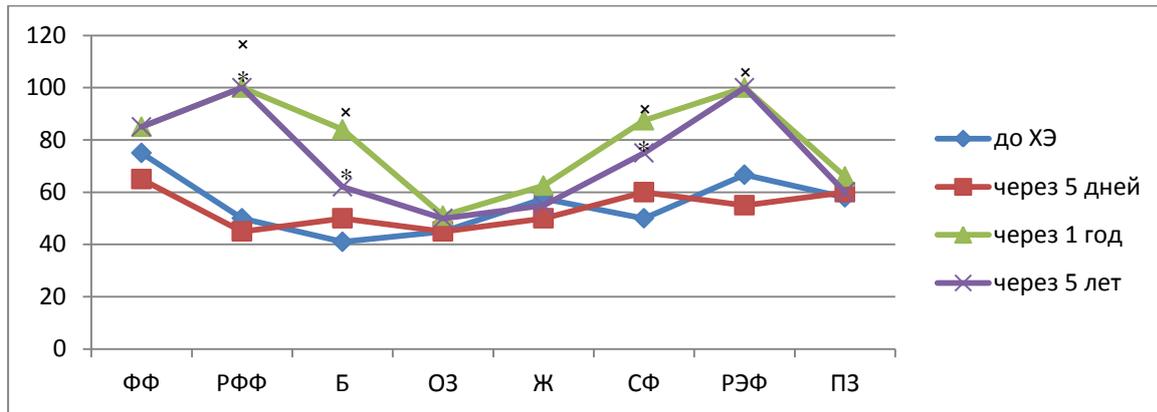


Рисунок №3.4.1 - Динамика КЖ по данным MOS SF-36 у больных 3 группы

Примечание: \* - достоверное различие между показателями до и через 5 лет после ХЭ,  $p < 0,05$ ; x - достоверное различие между показателями до и через 1 год после ХЭ,  $p < 0,05$ .

По данным суммарного показателя GIQLI у больных до и через 5 лет после ХЭ достоверных различий не было выявлено (101 в сравнении с 109,5,  $p > 0,05$ ).

Согласно динамике ЖКТ-симптомов у больных 3 группы достоверное повышение по шкале боли через 5 лет после ХЭ по сравнению с дооперационными значениями. Остальные показатели КЖ не имели достоверных различий в динамике. Динамика ЖКТ-симптомов у больных 3 группы (GIQLI) представлена на рисунке №3.4.2.

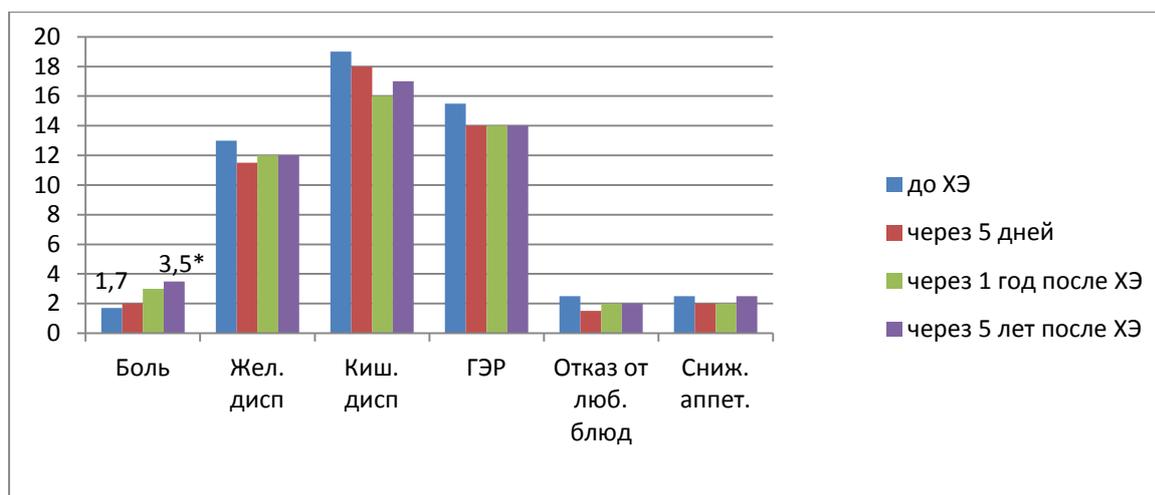


Рисунок №3.4.2 - Динамика ЖКТ-симптомов у больных 3 группы (GIQLI)

Примечание: \* - достоверное различие между показателями до ХЭ и через 5 лет после ХЭ.

У больных 3 группы была выявлена взаимосвязь между низкими показателями КЖ по данным GIQLI и следующими факторами: наличие ГЭР до ХЭ (ОШ= 34,5,  $p < 0,01$ ), наличие ДГР до ХЭ (ОШ= 6,0,  $p < 0,05$ ), отягощённая наследственность по ЖКБ (ОШ= 33,8,  $p < 0,01$ ), возраст старше 70 лет (ОШ= 1,28,  $p < 0,05$ ), наличие сопутствующих заболеваний (ОШ= 6,0,  $p < 0,05$ ), выполнение других оперативных вмешательств после ХЭ (ЭПСТ, холедохолитотомия, холедоходуоденоанастомоз и др.) (ОШ= 11,14,  $p < 0,05$ ), эпизоды острого панкреатита после ХЭ (ОШ= 33,8,  $p < 0,01$ ), длительность ЖКБ более 5 лет (ОШ= 12,5,  $p < 0,05$ ), несоблюдение диеты (ОШ= 30,  $p < 0,01$ ). Не было выявлено взаимосвязи между низкими показателями КЖ по данным GIQLI и следующими факторами: наличие осложнений ЖКБ (ОШ= 0,22,  $p > 0,05$ ), наличие множественных камней (ОШ= 1,33,  $p > 0,05$ ), наличие одиночных камней (ОШ= 0,14,  $p > 0,05$ ), наличие изменённой стенки ЖП по данным патогистологии (ОШ= 0,89,  $p > 0,05$ ).

Взаимосвязь факторов и низких суммарных показателей КЖ по GIQLI (менее 100) у больных 3 группы представлена на рисунке №3.4.3.

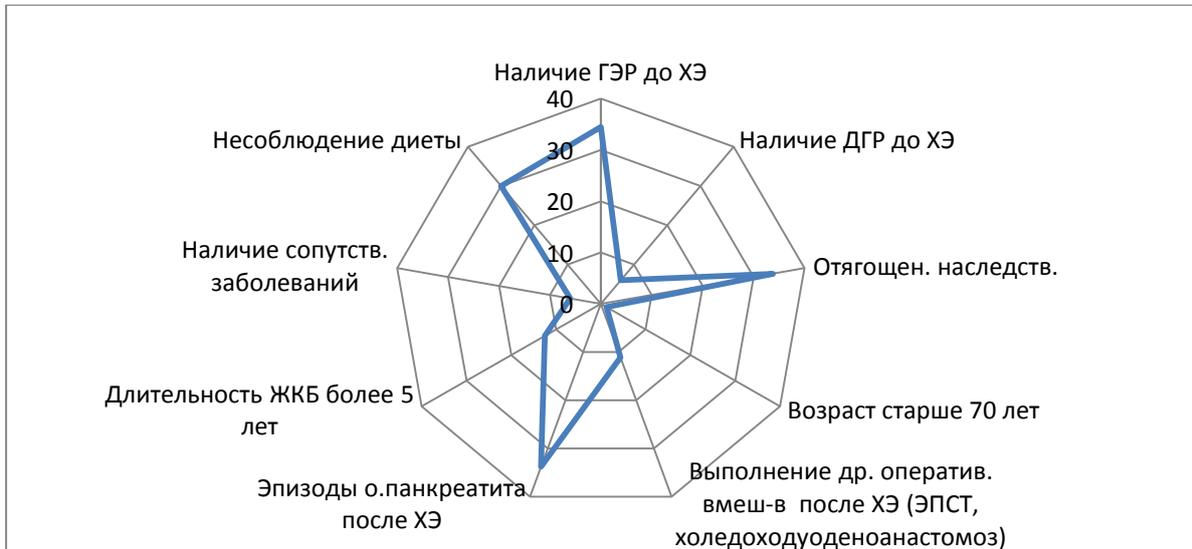


Рисунок №3.4.3 - Взаимосвязь факторов и низких суммарных показателей КЖ по GIQLI (менее 100) у больных 3 группы (отношение шансов,  $p < 0,05$ ).

### 3.5. Сравнение показателей КЖ у больных 1,2,3 групп

При сравнении показателей КЖ по MOS SF-36 у больных 1,2,3 групп до ХЭ самые низкие показатели КЖ были выявлены у больных 1 группы, достоверно ниже практически по всем показателям по сравнению с показателями у 2 и 3 групп больных ( $p < 0,05$ ). Через 5 дней после ХЭ происходит постепенное снижение показателей КЖ у больных 2 и 3 групп, повышение показателей КЖ у больных 1 группы. Через 1 год после ХЭ по показателю ролевого физического функционирования КЖ достоверно выше у больных 1 и 3 групп по сравнению со 2 группой ( $p < 0,05$ ), а по показателю боли КЖ выше у больных 3 группы по сравнению с показателями 1 и 2 групп ( $p < 0,05$ ). Через 5 лет после ХЭ по показателям ролевого физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования КЖ достоверно выше у больных 3 группы по сравнению с показателями 2 и 3 групп ( $p < 0,05$ ).

Сравнение показателей КЖ по MOS SF-36 у больных 1,2,3 групп до ХЭ, через 5 дней после ХЭ, через 1 год и 5 лет после ХЭ представлены на рисунках №.3.5.1. 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4.

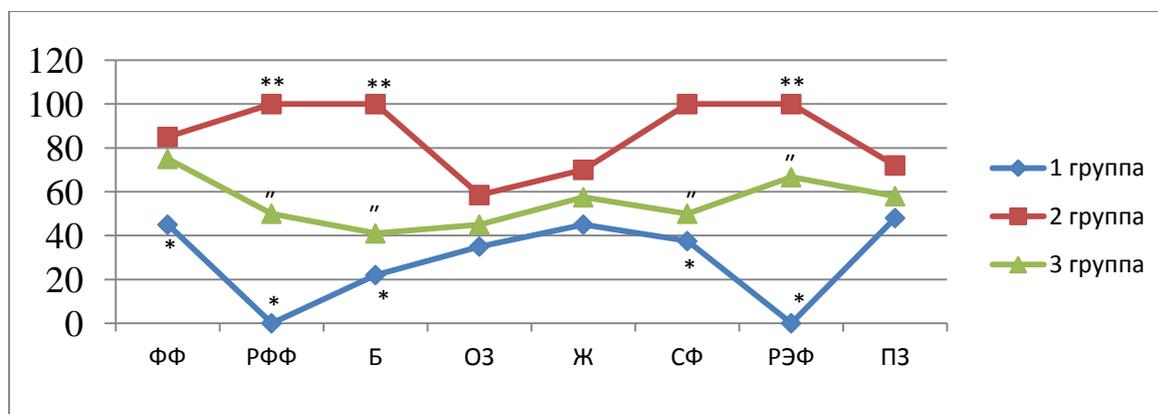


Рисунок №3.5.1 - Сравнение показателей КЖ по MOS SF-36 у больных 1,2,3 групп до ХЭ.

Примечание:  $p$  – критерий Вилкоксона, \* - достоверные различия между показателями 1 и 2 группы, " - достоверные различия между показателями 1 и 3 группы, \*\* - достоверные различия между показателями 2 и 3 групп,  $p < 0,05$ .

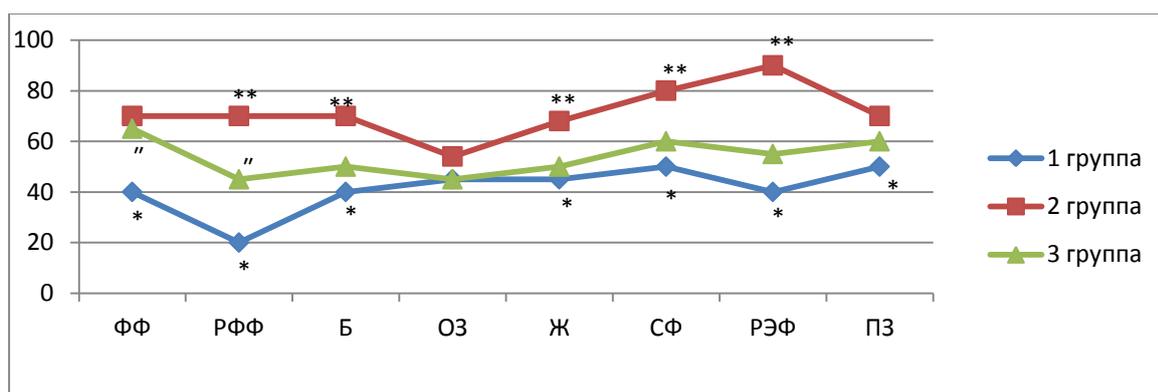


Рисунок №3.5.2 - Сравнение показателей КЖ по MOS SF-36 у больных 1,2,3 групп через 5 дней после ХЭ.

Примечание:  $p$  – критерий Вилкоксона, \* - достоверные различия между показателями 1 и 2 группы, " - достоверные различия между показателями 1 и 3 группы, \*\* - достоверные различия между показателями 2 и 3 групп,  $p < 0,05$ .

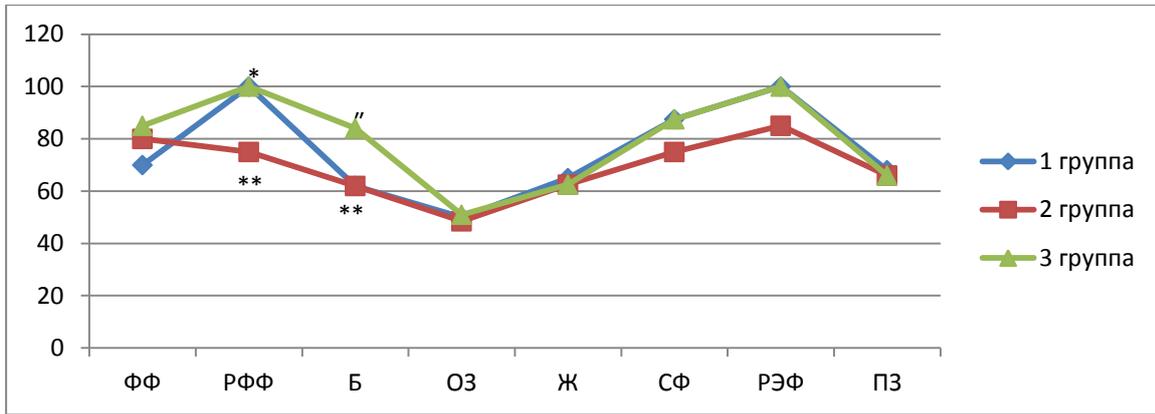


Рисунок №3.5.3 - Сравнение показателей КЖ по MOS SF-36 у больных 1,2,3 групп через 1 год после ХЭ. Примечание: р – критерий Вилкоксона, \* - достоверные различия между показателями 1 и 2 группы, " - достоверные различия между показателями 1 и 3 группы, \*\* - достоверные различия между показателями 2 и 3 групп,  $p < 0,05$ .

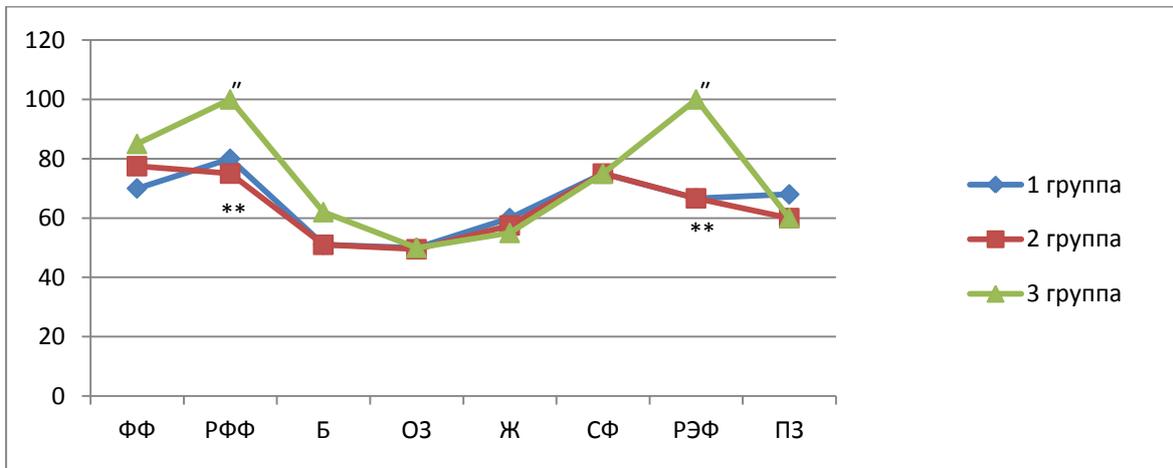


Рисунок №3.5.4 - Сравнение показателей КЖ по MOS SF-36 у больных 1,2,3 групп через 5 лет после ХЭ.

Примечание: р – критерий Вилкоксона, \* - достоверные различия между показателями 1 и 2 группы, " - достоверные различия между показателями 1 и 3 группы, \*\* - достоверные различия между показателями 2 и 3 групп,  $p < 0,05$ .

По данным опросника GIQLI суммарные показатели у больных 1 группы до ХЭ и через 5 дней после ХЭ выше по сравнению с показателями 2 группы

( $p < 0,05$ ). Через 5 лет после ХЭ суммарные показатели 3 группы выше суммарных показателей 1 и 2 групп ( $p < 0,05$ ). Сравнение суммарных показателей КЖ по GIQLI у больных 1,2,3 групп до ХЭ, через 5 дней после ХЭ, через 1 год, через 5 лет после ХЭ представлено на рисунке №3.5.5.

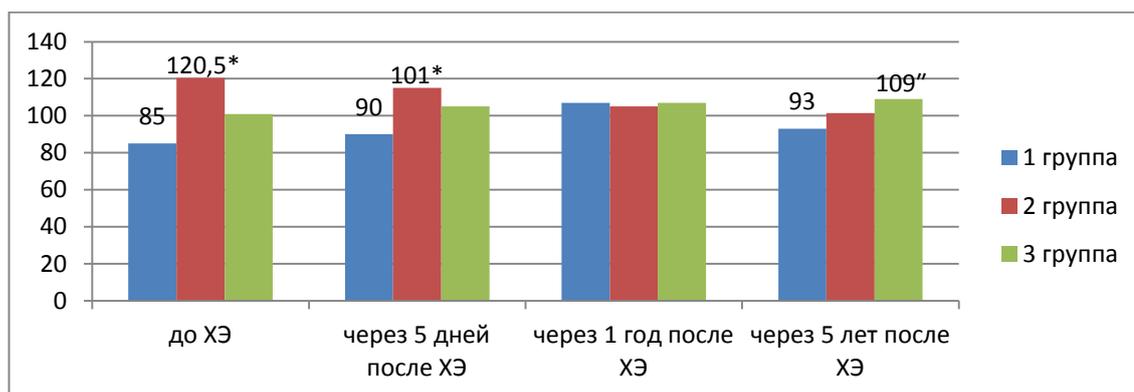


Рисунок №3.5.5 - Сравнение суммарных показателей КЖ по GIQLI у больных 1,2,3 групп до ХЭ, через 5 дней, 1 год и 5 лет после ХЭ.

Примечание:  $p$  – критерий Вилкоксона, \* - достоверные различия между показателями 1 и 2 групп,  $p < 0,01$ ; '' - достоверные различия между показателями 1 и 3 групп,  $p < 0,05$ .

По данным ЖКТ-симптомов выявлены достоверно более высокие показатели всех ЖКТ-симптомов у больных 2 группы по сравнению с 1 группой ( $p < 0,05$ ). Однако, через 5 лет после ХЭ по показателям боли и кишечной диспепсии более высокие показатели выявлены у больных 3 группы по сравнению с показателями 1 и 2 групп ( $p < 0,05$ ). Объяснить это можно тем, что у них была выявлена сниженная функция ЖП до ХЭ, и связанные с этим меньшее количество органической патологии – нет холедохолитиаза, стеноза БДС, обострения хронического панкреатита. Кроме того, достоверно реже была диагностирована ДСО, у меньшего количества больных были выявлены признаки прогрессирования хронического панкреатита по сравнению с больными 1 и 2 групп. Также после ХЭ у 3 группы больных в анамнезе

отсутствовали данные о стационарном лечении, связанных с обострением хронического панкреатита, развитием стеноза БДС и холедохолитиаза. Более половины больных 3 группы (52,8%) соблюдали диету до проведения ХЭ, что достоверно выше по сравнению с больными 1 группы ( $p < 0,05$ ). Сравнение показателей ЖКТ-симптомов по данным GIQLI у больных 1,2,3 групп до ХЭ, через 5 дней после ХЭ, через 1 год, через 5 лет после ХЭ представлено на рисунках №3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9.

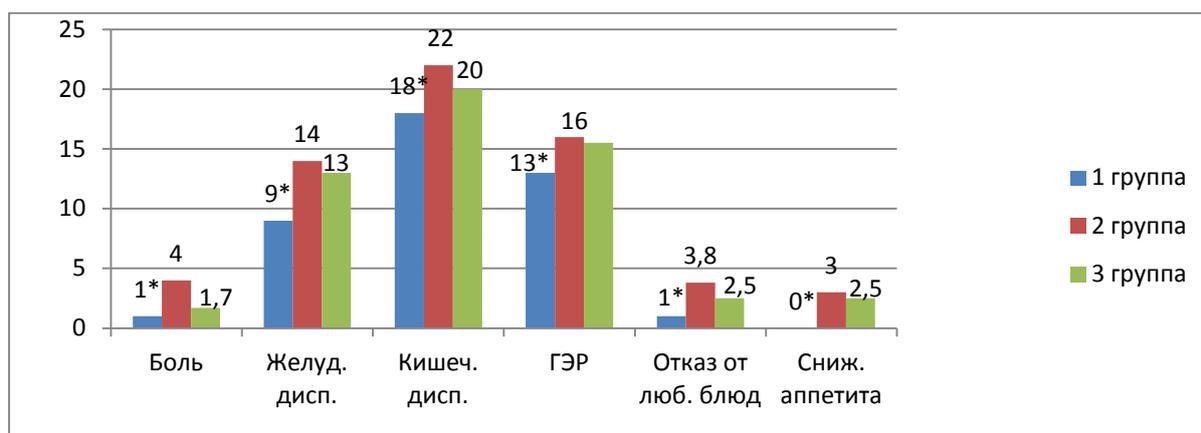


Рисунок №3.5.6 - Сравнение показателей ЖКТ-симптомов по данным GIQLI у больных 1,2,3 групп до ХЭ. Примечание: р – критерий Манна-Уитни, \* - достоверные различия между показателями 1 и 2 групп.

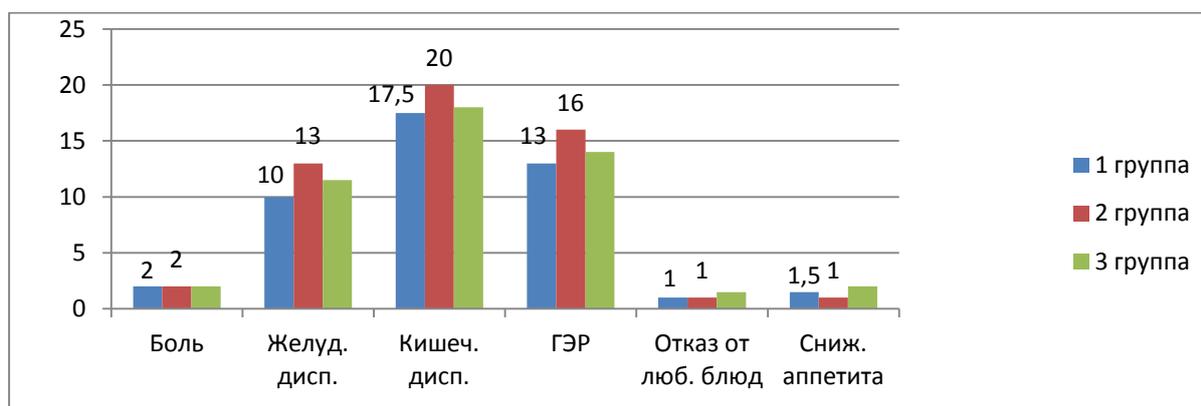


Рисунок №3.5.7 - Сравнение показателей ЖКТ-симптомов по данным GIQLI у больных 1,2,3 групп через 5 дней после ХЭ. Примечание: р – критерий Манна-Уитни, достоверных различий не выявлено,  $p > 0,05$ .

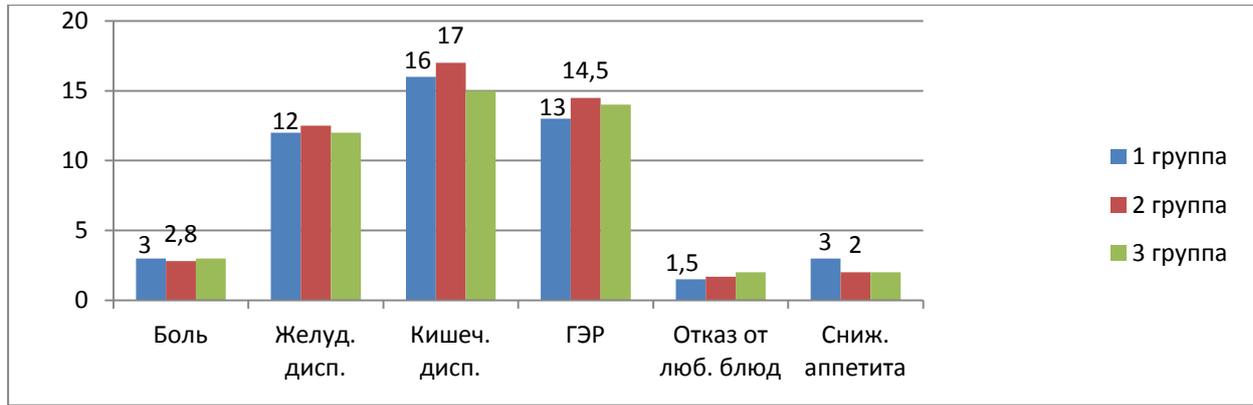


Рисунок №3.5.8 - Сравнение показателей ЖКТ-симптомов по данным GIQLI у больных 1,2,3 групп через 1 год после ХЭ. Примечание: р – критерий Манна-Уитни, достоверных различий не выявлено,  $p > 0,05$ .

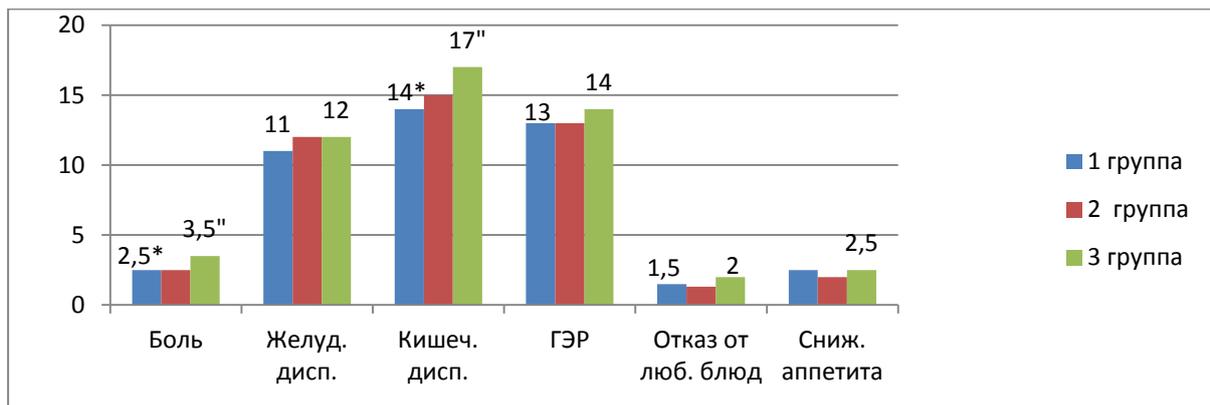


Рисунок №3.5.9 - Сравнение показателей ЖКТ-симптомов по данным GIQLI у больных 1,2,3 групп через 5 лет после ХЭ. Примечание: р – критерий Манна-Уитни, \* - достоверные различия между показателями 1 и 3 групп,  $p < 0,05$ ; '' - достоверные различия между показателями 2 и 3 групп,  $p < 0,05$ .

Была выявлена взаимосвязь между низкими показателями КЖ по данным GIQLI и следующими факторами: наличие ГЭР до ХЭ (ОШ= 34,5,  $p < 0,01$ ), наличие ДГР до ХЭ (ОШ= 11,0,  $p < 0,05$ ), отягощённая наследственность по ЖКБ (ОШ= 38,0,  $p < 0,01$ ), возраст старше 70 лет (ОШ= 2,33,  $p < 0,05$ ), наличие сопутствующих заболеваний (ОШ= 10,1,  $p < 0,05$ ), выполнение других оперативных вмешательств после ХЭ (ЭПСТ, холедохолитотомия,

холедоходуоденоанастомоз и др.) (ОШ= 11,14,  $p<0,05$ ), эпизоды острого панкреатита после ХЭ (ОШ= 24,5,  $p<0,01$ ), длительность ЖКБ более 5 лет (ОШ= 14,2,  $p<0,05$ ), несоблюдение диеты (ОШ= 12,5,  $p<0,01$ ), несоответствие между клиническим диагнозом и данными патогистологии и осмотра макропрепарата (ОШ= 12,0;  $p<0,05$ ), наличие хронического панкреатита до ХЭ (ОШ= 23,1,  $p<0,01$ ). Взаимосвязь факторов и низких суммарных показателей КЖ по GIQLI (менее 100) у больных всех групп представлена на рисунке №3.5.10.

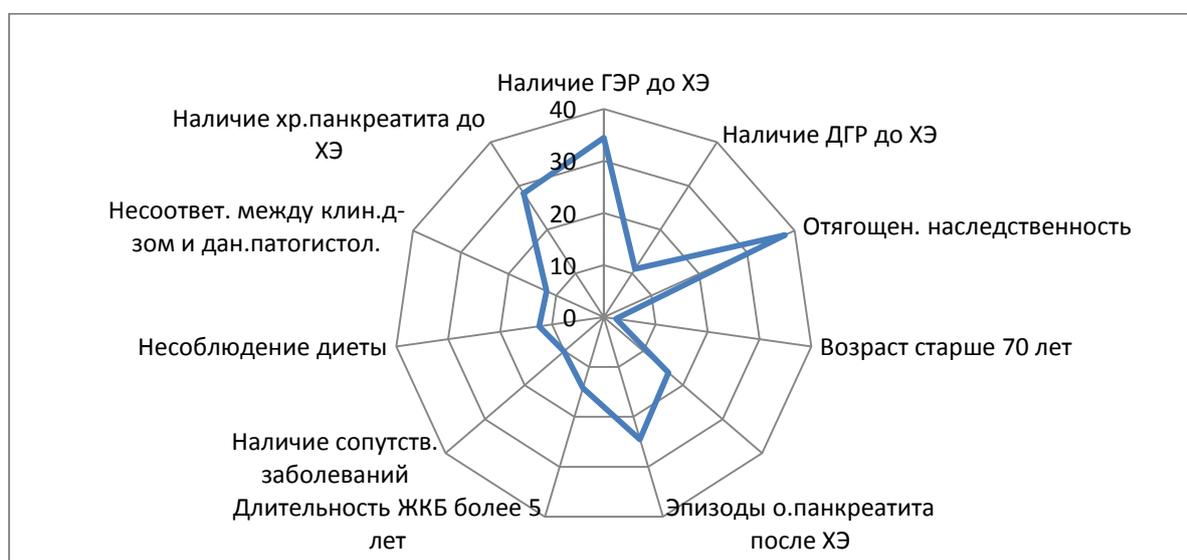


Рисунок №3.5.10 - Взаимосвязь факторов и низких суммарных показателей КЖ по GIQLI (менее 100) у больных всех групп (отношение шансов,  $p<0,05$ ).

Не было выявлено взаимосвязи между низкими показателями КЖ по данным GIQLI и следующими факторами: наличие осложнений ЖКБ или острого калькулёзного холецистита (ОШ= 2,7,  $p>0,05$ ), наличие множественных камней (ОШ= 1,3,  $p>0,05$ ), наличие одиночных камней (ОШ= 0,4,  $p>0,05$ ), наличие изменённой стенки ЖП по данным патогистологии (ОШ= 2,0,  $p>0,05$ ).

**Резюме.** У 3 группы больных через 5 лет после ХЭ были получены наилучшие показатели КЖ по показателям ролевого физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования, болевого

синдрома и кишечной диспепсии по сравнению с показателями 1 и 2 групп больных. Объяснить это можно тем, что у них была выявлена сниженная функция ЖП до ХЭ, и связанные с этим меньшее количество органической патологии – нет холедохолитиаза, стеноза БДС, обострения хронического панкреатита. Кроме того, достоверно реже был диагностирован гипотонус СО, у меньшего количества больных были выявлены признаки прогрессирования хронического панкреатита по сравнению с больными 1 и 2 групп. Также после ХЭ у 3 группы больных в анамнезе отсутствовали данные о стационарном лечении, связанных с обострением хронического панкреатита, развитием стеноза БДС и холедохолитиаза. Более половины больных 3 группы (52,8%) соблюдали диету до проведения ХЭ, что достоверно выше по сравнению с больными 1 группы ( $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание большое количество необоснованных холецистэктомий, особенно выполненных по неотложным показаниям – у 40% больных, по данным патогистологии которых не было выявлено острых воспалительных изменений в стенке ЖП. Кроме того, 6,5% больных (3,7% из 2 группы, 2,8% из 3 группы) был неверно диагностирован множественный холецистолитиаз и выполнена плановая ХЭ. По данным осмотра макропрепарата и данным патогистологии ЖП у них был выявлен сладж ЖП в отсутствие изменений в стенке ЖП. Данный факт также мог повлиять на показатели КЖ в отдалённом периоде после ХЭ, снижая их.

Полученны результаты иллюстрируем следующим клиническим примером.

**Пример 1.** Медицинская карта стационарного больного №2466.

Больная Л. 48 лет, была госпитализирована в отделение плановой хирургии ГКБ№7 г.Казани 17.10.2008 г. с диагнозом: ЖКБ. Холецистолитиаз.

Жалоб не предъявляла. Из анамнеза: в сентябре 2008 года по УЗИ случайно обнаружили камни в ЖП (2 камня 13 и 14мм). Была проконсультирована хирургом поликлиники по месту жительства и рекомендовано удаление желчного пузыря в плановом порядке. Из перенесенных заболеваний отметила язвенную болезнь ДПК в 1993 г. Из данных объективного исследования: Рост

150 см, вес 87 кг, ИМТ 39 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы обычной окраски, периферические лимфоузлы не увеличены. Костно суставная система без видимой патологии. Органы дыхания и сердечно-сосудистой системы без особенностей. Система органов брюшной полости: Живот обычной формы, активно участвует в акте дыхания. Поверхностная пальпация безболезненна. Печень по М.Г.Курлову 10,5 x 8,5 x 7 (см), селезенка не увеличена. Стул в пределах нормы.

По данным лабораторно-инструментальных методов исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи – без патологических изменений. УЗИ от 19.10.08: Печень-144x90мм, контуры ровные, границы чёткие, диффузный стеатоз, гиперэхогенная, холедох-6мм. ЖП-70x20мм, стенки гиперэхогенные 3мм, содержимое негетерогенное, осадок, конкременты 14 и 13мм. ПЖ - контуры ровные, границы четкие, однородная, гиперэхогенная, головка 27мм, тело 12мм, хвост 10мм. ФГДС от 15.10.08: Поверхностный гастродуоденит. 22.10.2008 была проведена лапароскопическая холецистэктомия. Макропрепарат: желчный пузырь 10x5 см, множественные конкременты 8-10 мм в диаметре. Патогистология удалённого ЖП: хронический холецистит. После ХЭ: общий анализ крови, биохимический анализ крови – без особенностей.

**Через 5 лет после ХЭ:** предъявляет жалобы на боли в правом подреберье, возникающие после приёма пищи, купируются приёмом но-шпы; ежедневное вздутие живота, отхождение газов; ежедневную отрыжку в основном после приёма пищи; тошноту по утрам и иногда после приёма пищи; периодически жидкий стул коричневого цвета без примесей. По данным объективного исследования: Рост 150 см. Вес - 73 кг. ИМТ 33 кг/м<sup>2</sup>(ожирение– указать степень). Кожные покровы обычной окраски, периферические лимфоузлы не увеличены. Система органов дыхания, сердечно-сосудистой системы – без особенностей. Система органов брюшной полости: живот умеренно болезненный в правом подреберье, эпигастрии, левом подреберье. Печень по М.Г.Курлову 10 x 8 x 7 (см), селезенка не увеличена. Часто жидкий стул.

Симптом Ф.И.Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, диурез в норме.

По данным лабораторно-инструментальных методов исследования: общий анализ крови от 25.09.2013: гемоглобин – 127 г/л, СОЭ – 10 мм/час, лейкоциты –  $9,2 \times 10^9$ , лейкоформула: пал - 3%, сегм. -66%, эоз. -0%, мон. -5%, лимф. -5%; эритроциты –  $5,8 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты –  $267 \times 10^9$ /л. Биохимический анализ крови от 25.09.2013: сахар крови - 6,8 ммоль/л, билирубин - 10,1 мкмоль/л, АЛТ - 41,3 Ед/л, АСТ - 29,3 Ед/л, общ. ХС - 6,6 ммоль/л,  $\alpha$ -амилаза - 112 Ед. УЗИ от 25.09.2013: Печень- 125x56мм, контуры ровные, границы чёткие, структура гиперэхогенная, диффузный стеатоз, холедох 5,5мм. ЖП – удалён, ложе – без особенностей. ПЖ - контуры неровные, нечеткие, структура гиперэхогенная, однородная, головка 27мм, тело 13мм, хвост 17мм. (в сравнении с УЗИ от 18.10.08 - уменьшились размеры печени, но контуры ПЖ стали нечёткими, неровными, сузился диаметр холедоха на 0,5 мм).



Рисунок 3.5.11. УЗИ печени б-ной Л.: эхо-признаки диффузного стеатоза печени, повышенной плотности печени.

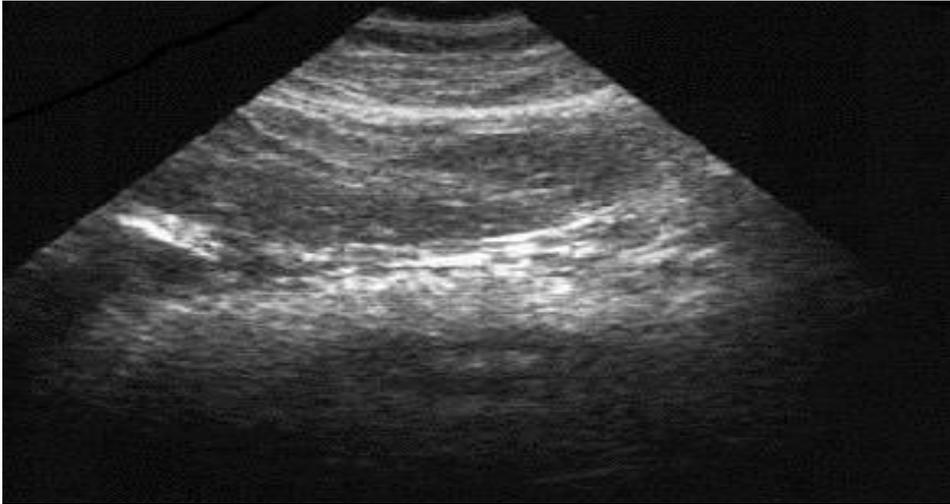


Рис.3.5.12. УЗИ поджелудочной железы б-ной Л.: эхо-признаки нечёткости, неровности контуров, гиперэхогенной структуры ПЖ

ФГДС от 25.09.2013: Поверхностный гастродуоденит. Рефлюкс-эзофагит. ДГР.

Фракционное дуоденальное зондирование от 12.10.13:

Фаза 1: выделялась 30 мин, объём 40 мл, мутная, желтого цвета. Микроскопия: лейкоциты - до 10 в п/зр., бактерии ++, кристаллы ХС ++, кристаллы билирубината кальция ++.

Фаза 2: продолжительность 7 мин.

Фаза 3: отсутствует.

Фаза 4: отсутствует. Фаза 5: объём 80 мл, выделялась 70 мин, мутная, светло-желтого цвета, микроскопия - лейкоциты 5-7 в п/зр., кристаллы ХС +++, кристаллы билирубината кальция ++, кристаллы желчных кислот +, микролиты +.

Выставлен диагноз: ДСО: гипертонус СО, дисфункция по смешанному типу (билиарному, панкреатическому). Жировой гепатоз. Рефлюкс-эзофагит. Поверхностный гастродуоденит. ДГР. Хронический панкреатит вне обострения (по данным УЗИ ПЖ контуры неровные, нечёткие). Липоматоз поджелудочной железы (по данным УЗИ гиперэхогенная структура ПЖ).

Динамика показателей КЖ больной представлена на рисунках №3.5.13, 3.5.14.

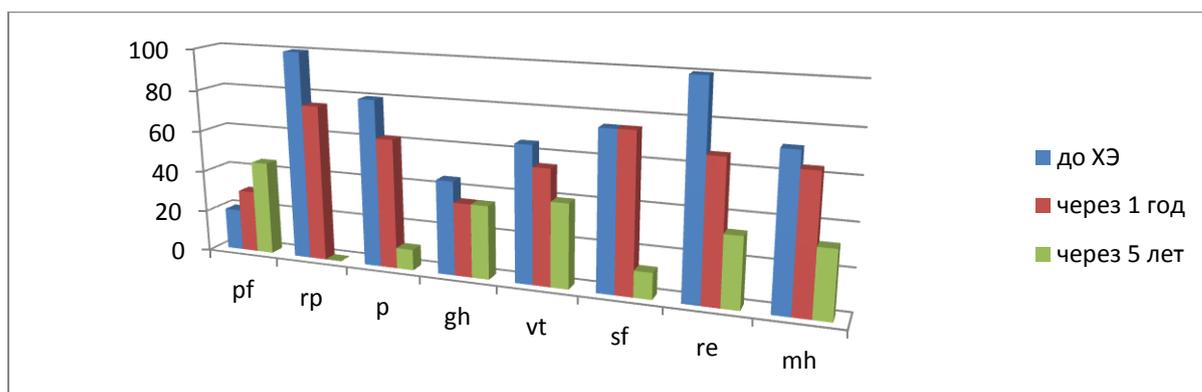


Рисунок №3.5.13 - Динамика показателей КЖ б-ной Л. по данным MOS SF-36

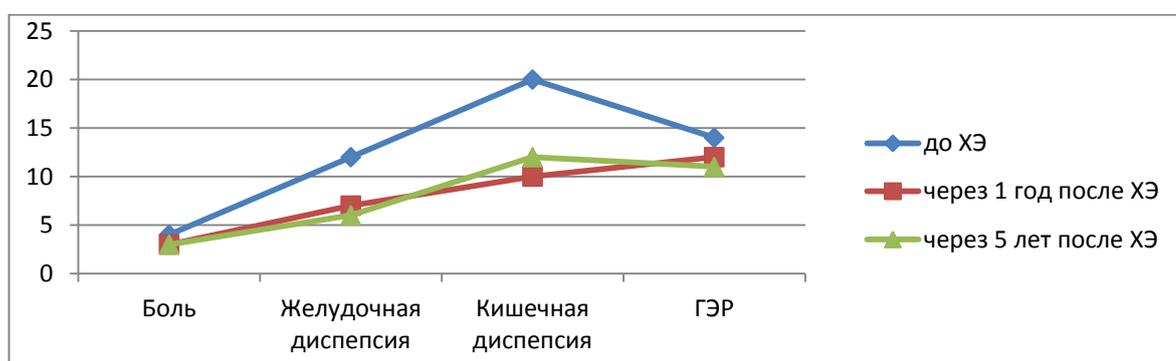


Рисунок №3.5.14 - Динамика показателей ЖКТ-симптомов б-ной Л. по данным GIQLI

На данном клиническом примере мы видим возникновение и прогрессирование функциональных изменений органов ЖКТ через 5 лет после ХЭ. Появились болевой абдоминальный синдром, диспепсический синдром в сочетании с повышением АЛТ до 41,3 Ед/л,  $\alpha$ -амилазы до 112 Ед, данными фракционного дуоденального зондирования (рефлекс 7 мин) - дисфункция СО (гипертонус, по смешанному типу). По данным ФГДС появился рефлюкс-эзофагит, ДГР. Ухудшилась ультрасонографическая картина ПЖ (появилась нечёткость и неровность контуров). Данные патологические изменения нашли отражение в показателях КЖ. Мы видим ухудшение показателей ролевого физического функционирования, боли, жизнеспособности, ролевого эмоционального функционирования, психологического здоровья по опроснику MOS SF-36 как через 1 год, так и через 5 лет после ХЭ. По данным GIQLI происходит ухудшение всех показателей через 1 год, физического и

социального здоровья через 5 лет после ХЭ. Из ЖКТ-симптомов КЖ снижается за счёт показателей боли, желудочной диспепсии, ГЭР.

### **3.6. Состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы на разных сроках после ХЭ**

На II этапе было обследовано 90 человек (основная группа): 45 человек случайным образом были отобраны из 109 человек I этапа (22 чел. - через 0-1 год после ХЭ; 23 чел. - через 1-5 лет после ХЭ), 45 человек – набраны дополнительно (22 чел. - через 5-10 лет после ХЭ; 23 чел. - через 10 и более лет после ХЭ). Контрольную группу составили 45 больных ЖКБ с сохранённым ЖП с длительностью ЖКБ 5 и более лет [63, 64].

Снижение панкреатической эластазы-1 в кале (ПЭ-1К) было выявлено всего у 43 чел. (47,8%) из 95 больных основной группы. Также были выявлены различия в концентрации ПЭ-1 в кале и сыворотке крови через 0-1 год и через 5 и более лет после ХЭ.

В первый год после ХЭ у 10 чел.(45,5%) уровень ПЭ-1К был менее 200 мкг/г. При этом у 8 чел.(36,3%) выявлялась умеренная и лёгкая экзокринная недостаточность поджелудочной железы ( $161,6 \pm 23,6$  мкг/г), у 2 (9%) - тяжёлая ( $75,5 \pm 16,3$  мкг/г). Однако у 10 больных (45,5%) оказались повышенными показатели панкреатической эластазы в сыворотке (ПЭ-1С) - более 4 нг/мл. Таким образом, снижение ПЭ-1К в 1-й год после ХЭ мы объяснили «уклонением» фермента в кровь из-за активации хронического или, возникновения острого панкреатита, в связи с проведённой холецистэктомией. Кроме того, на 1 году после ХЭ нами была выявлена прямая корреляционная связь между «острыми» явлениями в поджелудочной железе и гипертонусом СО ( $r=0,79$ ,  $p<0,05$ ) [63, 64].

Через 1-5 лет после ХЭ у 11 чел. (47,8%) было зафиксировано снижение ПЭ-1К. Из них у 8 чел.(34,8%) была выявлена лёгкая или умеренная экзокринная недостаточность поджелудочной железы ( $148,3 \pm 25,0$  мкг/г), у 3

(13%) - тяжёлая ( $74,7 \pm 21,2$ ). А повышение ПЭ-1С было выявлено лишь у 4 чел.(17,4%). Через 5-10 лет после ХЭ у 5 чел.(22,7% больных была диагностирована легкая и умеренная ( $136,6 \pm 31,0$  мкг/г), а у 4 (18,1%) - тяжёлая ( $60,3 \pm 28,6$  мкг/г) внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (рис. 3.6.1). Повышение ПЭ-1С у них обнаруживается в 9,1% случаев. Через 10 и более лет лёгкую и умеренную ( $154,3 \pm 32,4$  мкг/г) недостаточность поджелудочной железы обнаружили 7 чел.(26,7%) пациентов, а тяжёлую ( $43,2 \pm 19,9$  мкг/г) – у 6 (26%) (рис.3.8.1). При этом повышенные ПЭ-1С были найдены у 8,7% больных [63]. Через 5 и более лет после ХЭ низкие показатели ПЭ-1К, у большинства больных, объясняются «истинным» снижением экзокринной функции поджелудочной железы. Т.е. в отдалённом периоде после ХЭ выявляется тенденция к снижению функциональных возможностей поджелудочной железы. При этом лишь 9,1% больных имеют «уклонение» ферментов в кровь. Сниженные показатели ПЭ-1 в кале после ХЭ (в %) представлены на рисунке №3.6.1.

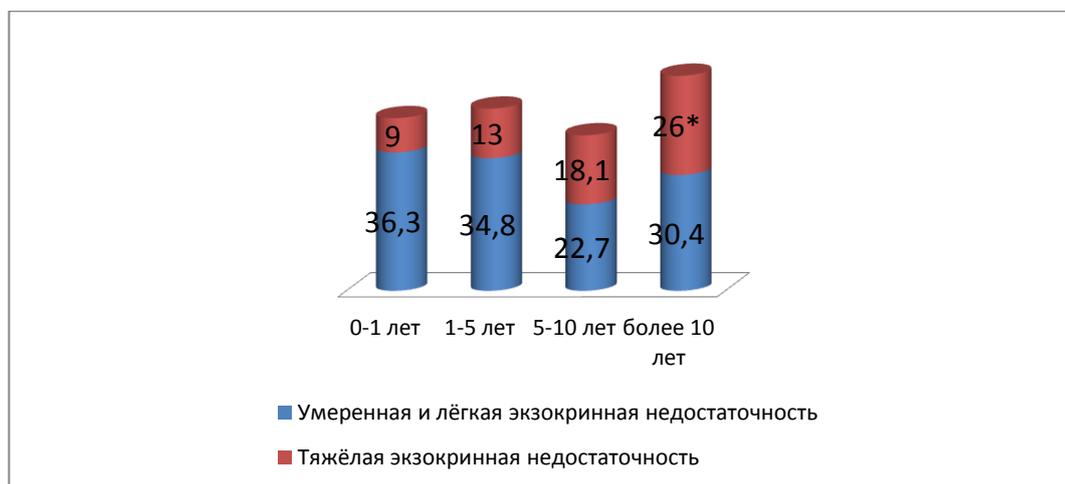


Рисунок 3.6.1 Сниженные показатели ПЭ -1 в кале после ХЭ (в %).

Примечание: \* - достоверное различие между показателями 0-1 лет и более 10 лет после ХЭ,  $p < 0.05$ .

Почти у половины больных, на 1 году после ХЭ, выявлено повышение ПЭ-1С. С увеличением срока после ХЭ выявлена тенденция к снижению количества больных, у которых ПЭ-1С выше нормы ( $p < 0,01$ ). Повышенные показатели панкреатической эластазы-1 в сыворотке крови у больных (в %) в зависимости от срока после ХЭ представлены на рисунке №3.6.2.

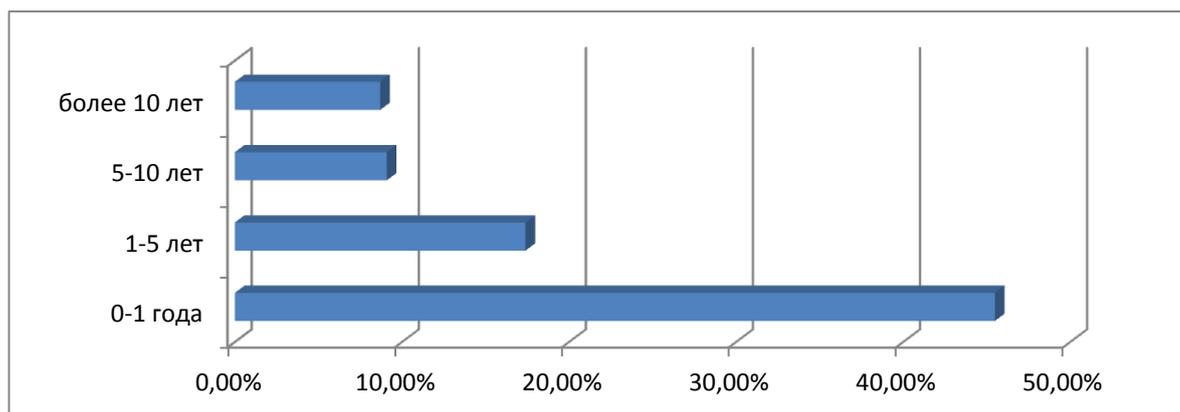


Рисунок №3.6.2. Повышенные показатели панкреатической эластазы-1 в сыворотке крови у больных (в %) в зависимости от срока после ХЭ.

Что касается больных ЖКБ без холецистэктомии (контрольная группа), нормальные показатели ПЭ-1К были выявлены у 67,6% больных, сниженные (менее 200 мкг/г) – у 32,4% ( $85,3 \pm 16,4$  мкг/г). Из них лёгкая или умеренная внешнесекреторная недостаточность выявлена у 21,1% ( $187 \pm 21,3$  мкг/г), тяжёлая – у 11,3% ( $76 \pm 12,3$  мкг/г) больных [63].

Показатели ПЭ-1К у больных через 0-1 год и через 5 и более лет после ХЭ достоверно ниже аналогичных показателей у больных ЖКБ без холецистэктомии ( $p < 0,05$ ). У последних ПЭ-1С выше нормы обнаружена лишь у 20,4% больных.

Таким образом, почти у половины больных (47,8%) после холецистэктомии выявляется нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Выявлена взаимосвязь между снижением панкреатической эластазы-1 в кале и дисфункцией СО (ОШ=5,0; ДИ 1,7 – 15,1;  $X^2 = 9,4$ ;  $p < 0,05$ ), присутствием бактерий в желчи в порции «А» (ОШ=2,6; ДИ 1,1 – 6,3;  $X^2 = 5,0$ ;  $p < 0,05$ ), наличием повышенного количества лейкоцитов в желчи А в сочетании с крупным цилиндрическим эпителием ДПК (ОШ=3,3; ДИ 1,3 – 8,3;  $X^2 = 6,5$ ;  $p < 0,05$ ), присутствием ДГР (ОШ=4,0; ДИ 1,6 – 9,7;  $X^2 = 9,5$ ;  $p < 0,01$ ), наличием дивертикулов в ДПК (ОШ=3,8; ДИ 1,1 – 13,3;  $X^2 = 4,9$ ;  $p < 0,05$ ) [63].

Кроме того, у больных с удалённым ЖП была выявлена прямая корреляция ( $r=0,73$ ,  $p < 0,05$ ) между функцией ПЖ и диаметром холедоха. При этом у большинства больных (72%), со сниженной внешнесекреторной функцией ПЖ, диаметр холедоха составил менее 4,5 мм ( $4,0 \pm 0,89$  мм), а с нормальной функцией ПЖ – более 6 мм ( $6,4 \pm 0,48$  мм), но менее 7мм. Это можно объяснить «опузыриванием» желчного протока после ХЭ. Нужно отметить, что у большинства пациентов, имеющих данный компенсаторный механизм, функция ПЖ сохранена [63].

Полученные результаты иллюстрируем следующим клиническим примером.

**Пример №2.** Медицинская карта стационарного больного №5673. Больная М., 58 лет, была госпитализирована в отделение плановой хирургии ГКБ№7 г.Казани 10.04.2009 г. с диагнозом: ЖКБ. Холецистолитиаз.

Жалобы на периодические ноющие боли в правом подреберье, в основном после приёма жирной и жареной пищи, купировала спазмолитиками (дротаверином, дюспаталином); тошноту, возникающую также после приёма жирной и жареной пищи. Из анамнеза развития заболевания: длительность ЖКБ 15 лет, диагностировали по УЗИ камни в желчном пузыре. Боли в правом подреберье появились около года. Периодически принимала спазмолитики с хорошим эффектом. По рекомендации хирурга полклиники по месту жительства решила на оперативное вмешательство. Из сопутствующих заболеваний отметила гипертоническую болезнь 2 стадии. Принимает

постоянно лозартан 50 мг утром, амлодипин 5 мг вечером. По данным объективного обследования: Рост 161 см, вес 75 кг, ИМТ 29,5 кг/м<sup>2</sup> (предожирение). Кожные покровы обычной окраски, периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-суставная система без видимой патологии. Система органов дыхания, сердечно-сосудистая система – без особенностей. Живот обычной формы, активно участвует в акте дыхания. Поверхностная пальпация безболезненна. Печень по М.Г.Курлову 9,5 x 8 x 7 (см), селезенка не увеличена. Стул в пределах нормы. Симптом Ф.И.Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, диурез в норме.

Общий анализ крови от 18.10.08: гемоглобин – 147 г/л, СОЭ – 9 мм/час, лейкоциты –  $5,5 \times 10^9$ , п-6, с-67, л-23, м-4, э-0; эритроциты –  $5,2 \times 10^{12}$ /л. Биохимический анализ крови от 11.04.09: сахар крови – 4,5 ммоль/л, билирубин – 20,0 мкмоль/л,  $\alpha$ -амилаза – 75,6 Ед, АЛТ – 26,5 Ед/л, АСТ – 13,8 Ед/л.

УЗИ от 12.04.09: Печень - четкие, ровные контуры, размеры 140x74мм, диффузный стеатоз, изоэхогенная, сосуд рисунок истончен. ЖП-79x34мм, стенки гиперэхогенные, 3,5 мм; содержимое негетерогенное, конкремент диаметром до 23мм. Холедох 5мм. Поджелудочная железа – контуры ровные, нечеткие, структура однородная, умеренно гиперэхогенная, головка 24мм, тело 12мм, хвост 10мм. ФГДС от 13.04.09: Атрофический гастрит. Эрозивный бульбит.

14.04.09 перенесла лапароскопическую ХЭ. Макропрепарат: желчный пузырь 10x5x4 см, одиночный камень 3x2см. Патогистология желчного пузыря: стенки желчного пузыря не изменены. После оперативного вмешательства: Общий анализ крови от 15.04.09: гемоглобин – 112 г/л, эритроциты –  $5,0 \times 10^{12}$ /л, СОЭ – 15 мм/час, лейкоциты –  $9,8 \times 10^9$ , п-8%, с-65%, л-23%, м-4%, э-0%. Биохимический анализ крови от 15.04.09: сахар крови – 3,7 ммоль/л, билирубин – 12,0 мкмоль/л,  $\alpha$ -амилаза – 85 Ед, АЛТ – 25,2 Ед/л, АСТ – 19,3 Ед/л.

**Через 5 лет после ХЭ:** предъявляет жалобы на горечь во рту, боли в правом подреберье, иррадиирующие в левое подреберье, иногда опоясывающие боли, возникают после приёма любой пищи, длительностью до 3-4 часов, не купируются приёмом спазмолитиков; ежедневное вздутие живота, периодически жидкий стул без патологических примесей, иногда тошноту натощак и после приёма пищи, редкую изжогу перед приёмом пищи. Объективно: Рост 161 см. Вес - 68 кг. ИМТ 27 кг/м<sup>2</sup> (предожирение). Кожные покровы обычной окраски, периферические лимфоузлы не увеличены. Система органов дыхания, сердечно-сосудистая система, мочевыделительная система – без особенностей. Живот болезненный в правом подреберье, эпигастрии, левом подреберье. Печень по М.Г.Курлову 9 x 8 x 7 (см), селезенка не увеличена. Общий анализ крови от 15.09.2014: гемоглобин – 130 г/л, лейкоциты –  $4,4 \times 10^9$ , эритроциты –  $5,0 \times 10^{12}$ /л, СОЭ – 20 мм/ч, лейкоформула: п - 2%, с-69%, э-0%, м-3%, л-24%. Биохимический анализ крови от 15.09.2014: сахар крови - 6,8 ммоль/л, билирубин - 18 мкмоль/л, АЛТ - 20 Ед/л, АСТ - 20 Ед/л, ХС – 5,3 ммоль/л,  $\alpha$ -амилаза - 165 Ед. УЗИ от 15.09.2014: Печень - ровные, четкие контуры, умеренно гиперэхогенная, диффузный стеатоз, однородная, 133x60мм. ЖП – удалён, ложе – без особенностей. Холедох 6,5мм. ПЖ - неровные, нечеткие контуры, структура гиперэхогенная, неоднородная, размеры: головка 36мм, тело 14мм, хвост 17мм. В сравнении с УЗИ от 12.04.09 - уменьшились размеры печени, увеличилась плотность печени, ПЖ- контуры стали неровные, структура неоднородная, увеличились размеры ПЖ, расширился диаметр холедоха на 1,5мм).



Рисунок №3.6.3. Эхо-картина диффузного стеатоза печени, умеренно повышенной плотности



Рисунок №3.6.4. Эхо-картина панкреатита (нечёткость, неровность контуров, повышенная плотность, неоднородность структуры).

ФГДС от 15.09.14: Гастродуоденит. Полип пищевода.

Панкреатическая эластаза-1 в кале от 15.09.14 – 31 мкг/г

Панкреатическая эластаза-1 в сыворотке от 15.09.14 – 127 нг/мл.

#### **Заключительный диагноз:**

ПХЭС: Обострение хронического панкреатита. Гастродуоденит. Полип пищевода. Гепатоз.

На данном клиническом примере мы видим сниженные показатели панкреатической эластазы-1 в кале – 31 мкг/г за счет феномена «уклонения в кровь» (сывороточная панкреатическая эластаза более 4 нг/мл). Болевой синдром (опоясывающие боли) в сочетании с данным УЗИ от 15.09.14 в сравнении с 12.04.09 – увеличение размеров поджелудочной железы, неровность и нечеткость контуров, неоднородность структуры, расширение холедоха на 1,5 мм до 6,5мм), уровнем  $\alpha$ -амилазы крови – 165 ед. Таким образом, на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования был выставлен диагноз обострения хронического панкреатита.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение качества жизни после ХЭ на сегодняшний день является актуальным. Из года в год возрастает заболеваемость ЖКБ, увеличивается количество проведённых холецистэктомий. Холецистэктомиям подвергаются больные как в неотложном, так и в плановом порядке. Плановые ХЭ проводят больным как с наличием симптомов ЖКБ, так и с бессимптомным течением ЖКБ с ультрасонографическими изменениями от сладжа и неомогенного содержимого, холестероза желчного пузыря до выявленных акустических теней конкрементов по УЗИ.

Нами было обследовано 35 больных после неотложной ХЭ (1 группа), 36 больных после плановой ХЭ по поводу бессимптомного течения ЖКБ (2 группа), 36 больных после симптомного течения ЖКБ (3 группа).

По данным биохимического анализа крови, через 5 лет после ХЭ у больных 1 группы отмечается снижение показателей АЛТ (44,4 [21,4; 48] в сравнении с 24,3 [19,1; 29,5],  $p < 0,05$ ). У больных 2 группы, наоборот, показатели АЛТ, АСТ достоверно повысились через 5 лет после ХЭ по сравнению с дооперационными значениями (15,5 [12,8; 22,0] в сравнении с 22,5 [19,9; 30,6],  $p < 0,01$ ; 26,7 [23,6; 32,9] в сравнении с 30,8 [20,2; 35,6],  $p < 0,05$ , соответственно). В 1 и 2 группах больных повысились показатели глюкозы (5,3 [4,6; 6,0] в сравнении с 6,2 [5,8; 6,7],  $p < 0,01$ ), увеличилось количество больных с повышенными показателями глюкозы крови (в 1 группе 22,9% - 57,1%,  $p < 0,01$ ; во 2 группе 8,3% - 41,7%,  $p < 0,01$ ) (табл. 3.1.13). Повышение АЛТ, АСТ у больных 2 группы, вероятно, были связаны с развитием ДСО. Повышение глюкозы крови у больных 1 и 2 группы в сочетании с данными УЗИ демонстрирует прогрессирование хронического панкреатита. У больных 3 группы достоверных различий в динамике биохимических показателей выявлено не было.

Через 5 лет после ХЭ по данным ФГДС во всех группах достоверно чаще был выявлен поверхностный гастродуоденит (в 1 группе 24,3 – 89,2%,  $p < 0,01$ ; во 2 группе 50 – 75%,  $p < 0,01$ ; в 3 группе 58,3 – 80,6%,  $p < 0,01$ ), ДГР (в 1 группе 8,1 – 59,5%,  $p < 0,01$ ; во 2 группе 2,8 – 44,4%,  $p < 0,01$ ; в 3 группе 11,1 – 50%,  $p < 0,01$ ); дивертикулы ДПК в 1 группе больных (2,7 – 18,9%,  $p < 0,05$ ). (табл. 3.1.14). Это было описано как отечественными, так и зарубежными учёными. Так, по данным Э.В.Фёдорова и соавт. (2010), обследовавших 80 больных через 3 и более лет после ХЭ, ДГР был выявлен у подавляющего большинства больных (69,5%), причём у 42,5% из них патология протекала бессимптомно [100]. По данным G. Arrea et al. (2012), обследовавших 62 пациента после ХЭ, ДГР был диагностирован у 58% [128]. M. Fein, M. Bueter et al. (2008) в своей работе также показали, что ХЭ увеличивает риск развития ДГР [150].

Через 5 лет после ХЭ у 1 и 2 группы больных были выявлены признаки прогрессирования хронического панкреатита (гиперэхогенность структуры, неровные контуры, нечёткие границы, неоднородность структуры ПЖ). Кроме того, у 2 больных (2,9% из 1 группы и 2,8% из 2 группы) были выявлены признаки острого панкреатита – «размытость» контуров ПЖ. У больных 3 группы достоверных признаков прогрессирования хронического панкреатита не было выявлено (табл. №3.1.16).

По данным фракционного дуоденального зондирования у большинства больных была выявлена ДСО – у 66 чел. (61,6%). Из них у 14,9% – гипертонус, у 46,7% – гипотонус СО. Достоверно реже гипотонус СО был диагностирован у больных 3 группы по сравнению с 1 и 2 группами ( $p < 0,05$ ). (табл. 3.1.17). У большинства больных был диагностирован гиперсекреторный тип желчеотделения. Гиперсекреторный тип желчеотделения после ХЭ с развитием билиарной недостаточности, а также преобладание ДСО в виде гипотонуса СО показал В.А.Максимов со своими учениками [51-53, 69, 110].

Нарушение коллоидного равновесия желчи было выявлено у 91 пациента (89,2%), что еще раз подтверждает, что удаление ЖП не излечивает больного от ЖКБ. Удаляется поражённый орган, а нарушенные обменные процессы остаются и после ХЭ. Никакой вид ХЭ не меняет литогенность желчи, что подтверждается литературными данными [16, 54].

В структуре заболеваемости до ХЭ и через 5 лет после ХЭ во всех группах больных было выявлено достоверное увеличение хронического панкреатита (59,8 - 85%,  $p < 0,01$ ), поверхностного гастродуоденита (44,9% - 83,1%,  $p < 0,01$ ), дивертикул ДПК (4,7% - 11,2%,  $p < 0,05$ ) и впервые диагностированного сахарного диабета (4,7% - 11,2%,  $p < 0,05$ ). Через 5 лет после ХЭ во всех группах больных преобладают функциональные изменения ЖКТ: ДГР (57%), ДСО (68,2%). Преобладание функциональных изменений в структуре ПХЭС также подтверждается исследованиями некоторых учёных [19, 31-36, 51-53, 107-110]. Холангит был выявлен у 8 чел. (8%), из них паразитарной этиологии (лямблиоз) – у 1 (1%), у остальных 7 чел. (7%) – бактериальный. Сахарный диабет до ХЭ имели у 5 чел. (4,7%). У 2 (1,9%) из 1 группы был повышен уровень глюкозы натощак, который нормализовался после ХЭ. Однако, у 12 чел. (11,2%) через 5 лет после ХЭ был диагностирован впервые выявленный сахарный диабет (табл. 3.1.18).

Таким образом, через 5 лет после ХЭ были выявлены изменения, связанные с выпадением физиологической функции ЖП – развитие ДГР, ДСО, прогрессирование хронического панкреатита, возникновение дивертикул ДПК. Обращает на себя внимание то, что у больных после плановой ХЭ с симптомным течением ЖКБ (3 группа) достоверно реже была диагностирована ДСО, не было выявлено органических нарушений в виде холедохолитиаза, стеноза БДС, обострения хронического панкреатита, дивертикул ДПК (табл. 3.1.18). У данной группы больных также не было выявлено динамики в биохимических анализах крови через 5 лет после ХЭ (табл. 3.1.13), по данным УЗИ ПЖ не было выявлено достоверных признаков прогрессирования

хронического панкреатита (табл. 3.1.16). Мы объяснили выявленные различия наличием сниженной функции ЖП до ХЭ у данной категории больных на основании отсутствия достоверного различия в размерах ЖП по данным УЗИ и данным макропрепарата (табл. 3.1.8, 3.1.9), связанные с этим меньший процент развития ДСО, и соответственно, более высокие показатели КЖ в отдалённом периоде. У больных 1 и 2 группы, наоборот, ширина удалённого ЖП по данным макропрепарата больше ширины ЖП по данным УЗИ ( $37,6 \pm 7,4$  в сравнении с  $41,6 \pm 12,3$ ,  $p < 0,05$ ;  $30 \pm 4,6$  в сравнении с  $39,1 \pm 13,2$ ,  $p < 0,001$  соответственно). На основании этого было предположено о наличии сохранённой функции ЖП до ХЭ у больных 1 и 2 групп (табл. 3.1.8, 3.1.9). По данным Ильченко А.А. и Быстровской Е.В., у больных со сниженной функцией ЖП до ХЭ реже развивается ПХЭС, а у больных с отключенным ЖП до ХЭ – развитие ПХЭС не было зарегистрировано [7,8, 31-35].

Кроме того, более половины больных из 3 группы (52,8%) соблюдали диету до проведения ХЭ, что достоверно выше по сравнению с 1 группой больных ( $p < 0,05$ ). (табл. №3.1.5). Также после ХЭ у 3 группы больных в анамнезе отсутствовали данные о стационарном лечении, связанных с обострением хронического панкреатита, развитием стеноза БДС и холедохолитиаза.

У большинства больных после ХЭ были удалены множественные камни (91,4%, 63,9%, 66,7% у 1, 2, 3 групп соответственно). Одиночные камни были выявлены у меньшего количества больных (2,9%, 25% и 22,2% соответственно). Сладж ЖП без присутствия камней был выявлен у 8,6%, 11,1%, 8,3% больных, соответственно. У 8 больных (4 чел. из 2 группы и 4 чел из 3 группы) из 72 чел. (11,1%), у которых по данным осмотра макропрепарата был выявлен сладж желчного пузыря в сочетании с неизменённой стенкой ЖП по данным патогистологии, проведение холецистэктомии было необоснованным (табл. 3.1.10).

При сравнении данных патогистологии с клиническим диагнозом у больных 1 группы выявлено, что диагноз острого калькулёзного холецистита можно было выставить только 34,2% больным (22,8% - острый холецистит и 11,4% обострение хронического холецистита по данным патогистологии) вместо 68,6%. Гангренозный холецистит можно было выставить только 2,9% больным вместо 5,7%. У 40% больных по данным патогистологии был диагностирован хронический холецистит вне обострения. Таким образом, у 40% больных не обоснован диагноз острого холецистита, правомочным был диагноз хронического холецистита вне обострения. По данным ОАК до ХЭ у больных 1 группы лейкоцитоз был выявлен у 13 чел. (37,1%), ускоренное СОЭ без лейкоцитоза – у 40% больных. Таким образом, у 77,1% больных по данным ОАК присутствовали воспалительные изменения. Учитывая, что обострение хронического холецистита не было подтверждено у 40% больным согласно данным патогистологии, то у 37,1% больных воспалительные изменения в организме вероятно были другой этиологии, не связанные с ЖП (рис.3.1.1).

О необходимости пересмотра и сужения показаний к ХЭ в связи со снижением КЖ после ХЭ у обследованных ими больных в своей работе высказал Л.Б.Лазебник с соавт. [43] Хотя некоторые хирурги призывают как можно более раннему удалению ЖП в связи с выявленной взаимосвязью между КЖ и длительностью ЖКБ. Чем больше длительность ЖКБ, тем ниже КЖ после ХЭ [88].

У большинства больных из 2 группы (66,7%), перенёсших плановую ХЭ, стенка ЖП не была изменена. Хронический холецистит вне обострения был патогистологически подтверждён у 33,3% больных. Таким образом, у 2 группы больных основным диагнозом у 66,7% стал ЖКБ. Холецистолитиаз, а у 33,3% больных – ЖКБ. Хронический калькулёзный холецистит вне обострения (рис. 3.1.2). Что касается больных 3 группы – стенка ЖП не изменена у 63,9%, хронический холецистит вне обострения диагностирован у 25%, обострение хронического холецистита был выявлен только у 8,3% больных. Таким образом, у 3 группы больных у 63,9% основным диагнозом стал ЖКБ.

Холецистолитиаз, а у 25% больных – ЖКБ. Хронический калькулёзный холецистит вне обострения, у 8,3% - ЖКБ. Хронический калькулёзный холецистит в стадии обострения (рис.3.1.2).

При анализе показателей КЖ у больных 1 группы как через 1 год, так и через 5 лет после ХЭ выявлено достоверное улучшение показателей по шкалам физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли, ролевого эмоционального функционирования по сравнению с предоперационными значениями ( $p < 0,05$ ). Улучшение КЖ связано с купированием острых воспалительных явлений, связанных с удалением поражённого органа (рис. 3.2.1).

Согласно динамике суммарного количества баллов по данным специализированного опросника GIQLI у больных 1 группы зафиксировано достоверное улучшение показателей до ХЭ и через 1 год после ХЭ ( $p < 0,01$ ) (рис.3.2.2). По данным ЖКТ-симптомов у больных 1 группы до и через 5 лет после ХЭ достоверных различий в показателях желудочной диспепсии у больных 1 группы не было зафиксировано. В сравнении с дооперационными значениями через 5 лет после ХЭ достоверно снижаются показатели кишечной диспепсии за счет нарастания диарейного синдрома, запоров и вздутия живота, вероятно, на фоне возникновения СИБР и кишечных функциональных нарушений, а также прогрессирования хронического панкреатита ( $OШ = 4,3$ ,  $p < 0,05$ ). Что касается болевого синдрома и ГЭР, то достоверных различий в динамике не было выявлено (рис.3.2.3).

По данным исследования КЖ по MOS SF-36 у больных 2 группы выявлено постепенное ступенчатое снижение КЖ. Достоверное снижение КЖ до ХЭ и через 5 лет после ХЭ было выявлено по показателям ролевого физического функционирования, боли, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования ( $p < 0,05$ ) (рис. №3.3.1). Аналогичная картина наблюдается с суммарными показателями GIQLI –

постепенное ступенчатое достоверное снижение КЖ. (рис. №3.3.2). В структуре ЖКТ симптомов у больных 2 группы так же постепенное снижение КЖ начиная с показателей через 5 дней после ХЭ и достигает максимально низких значений через 5 лет после ХЭ. Достоверное ухудшение зафиксировано в отношении болевого синдрома вследствие развития дисфункции СО (ОШ = 6,15,  $p < 0,01$ ), желудочной диспепсии, кишечной диспепсии и ГЭР как через 1 год, так и через 5 лет после ХЭ по сравнению с дооперационными показателями ( $p < 0,05$ ) вследствие развития функциональных расстройств ЖКТ и прогрессирования хронического панкреатита (ОШ = 27,74,  $p < 0,01$ ) (рис. №3.3.3).

По данным КЖ согласно динамике показателей опросника MOS SF-36 у больных 3 группы выявлено улучшение КЖ через 1 год по данным ролевого физического функционирования, боли, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования ( $p < 0,05$ ). Однако, через 5 лет показатели боли, социального функционирования и ролевого эмоционального функционирования несколько снижаются. Достоверное повышение КЖ через 5 лет после ХЭ по сравнению с предоперационными показателями выявлено по шкалам ролевого физического функционирования, боли, социального функционирования ( $p < 0,05$ ). (рис. №3.4.1). Согласно динамике ЖКТ-симптомов у больных 3 группы достоверное повышение по шкале боли через 5 лет после ХЭ по сравнению с дооперационными значениями. Ухудшение КЖ по шкале кишечной диспепсии по сравнению с показателями до ХЭ связаны с развитием СИБР, дисфункциональными явлениями со стороны кишечника, а также прогрессированием хронического панкреатита (ОШ = 5,2,  $p < 0,05$ ) (рис. №3.4.3).

При сравнении показателей КЖ по MOS SF-36 у больных 1,2,3 групп до ХЭ самые низкие показатели КЖ были выявлены у больных 1 группы, достоверно ниже практически по всем показателям по сравнению с показателями у 2 и 3 групп больных ( $p < 0,05$ ). Через 5 дней после ХЭ происходит постепенное снижение показателей КЖ у больных 2 и 3 групп,

повышение показателей КЖ у больных 1 группы. Через 1 год после ХЭ по показателю ролевое физическое функционирование КЖ достоверно выше у больных 1 и 3 групп по сравнению со 2 группой ( $p < 0,05$ ), а по показателю боли КЖ выше у больных 3 группы по сравнению с показателями 1 и 2 групп ( $p < 0,05$ ). Через 5 лет после ХЭ по показателям ролевого физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования КЖ достоверно выше у больных 3 группы по сравнению с показателями 2 и 3 групп ( $p < 0,05$ ) (рис. №3.5.1, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4).

По данным ЖКТ-симптомов выявлены достоверно более высокие показатели всех ЖКТ-симптомов у больных 2 группы по сравнению с 1 группой ( $p < 0,05$ ). Однако, через 5 лет после ХЭ по показателям боли и кишечной диспепсии более высокие показатели выявлены у больных 3 группы по сравнению с показателями 1 и 2 групп ( $p < 0,05$ ), что было подтверждено результатами обследования (рис. №3.5.9, 3.5.10, 3.5.11, 3.5.12).

Была выявлена взаимосвязь между низкими показателями КЖ по данным GIQLI и следующими факторами: наличие ГЭР до ХЭ (ОШ= 34,5,  $p < 0,01$ ), наличие ДГР до ХЭ (ОШ= 11,0,  $p < 0,05$ ), отягощённая наследственность по ЖКБ (ОШ= 38,0,  $p < 0,01$ ), возраст старше 70 лет (ОШ= 2,33,  $p < 0,05$ ), наличие сопутствующих заболеваний (ОШ= 10,1,  $p < 0,05$ ), выполнение других оперативных вмешательств после ХЭ (ЭПСТ, холедохолитотомия, холедоходуоденоанастомоз и др.) (ОШ= 11,14,  $p < 0,05$ ), эпизоды острого панкреатита после ХЭ (ОШ= 24,5,  $p < 0,01$ ), длительность ЖКБ более 5 лет (ОШ= 14,2,  $p < 0,05$ ), несоблюдение диеты (ОШ= 12,5,  $p < 0,01$ ), несоответствие между клиническим диагнозом и данными патогистологии и осмотра макропрепарата (ОШ= 12,0;  $p < 0,05$ ), наличие хронического панкреатита до ХЭ (ОШ= 23,1,  $p < 0,01$ ) (рис. 3.5.13).

Н.В.Литвинова (2009) в своей работе в качестве одного из факторов, снижающих КЖ после ХЭ привела наследственность по ЖКБ. Нами также

подтверждён данный фактор, ухудшающий КЖ в отдалённом периоде [45, 46]. О.В.Злаказов объясняет причину снижения КЖ в отдалённом периоде после ХЭ развитием у 25-30% больных ДСО и экзокринной недостаточности поджелудочной железы [26]. Мы также выявили признаки прогрессирования хронического панкреатита у больных через 5 лет после ХЭ, возникновение и/или прогрессирование функциональных нарушений ЖКТ (ДГР, ГЭР, ДСО) вследствие выпадения физиологической функции ЖП, которые повлияли на снижение показателей КЖ в отдалённом периоде после ХЭ.

На II этапе нами выявлено снижение панкреатической эластазы-1 в кале (ПЭ-1К) практически у половины больных - у 43 чел. (47,8%) из 95, из которых 40 человек на отдалённом сроке после ХЭ были набраны дополнительно. Снижение внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных после ХЭ было показано в отечественных работах [75-77]. При этом, В.А.Петухов, П.Ю.Туркин объяснили это снижением синтеза ферментов поджелудочной железы на фоне нарушения синтеза и выделения желчи в печени вследствие ЖКБ. А.И. Пастухов (2009) в своей работе показал, что в прогрессировании хронического панкреатита у больных, подвергшихся ХЭ, большую роль играют ДСО, СИБР, избыточное закисление луковицы ДПК при условии повышенной кислотообразующей функции желудка, запуск процессов перекисного окисления липидов [75].

Таким образом, практически у половины больных (47,8%) после ХЭ выявляются нарушения экзокринной функции ПЖ. Можно выделить некоторые патофизиологические механизмы, возникающие вследствие выпадения физиологической функции ЖП и способствующие ухудшению функциональных возможностей поджелудочной железы: дисфункции сфинктеров желчевыводящей системы, микролиты в желчи, которые, раздражая СО, приводят к его дискинезии, холангиты, СИБР, нарушение двигательной функции ДПК с развитием дуоденальной гипертензии, дуоденальной дискинезии и дуоденального стаза вследствие хаотично поступающей желчи из

БДС в ДПК. Снижение внешнесекреторной функции поджелудочной железы после ХЭ мы объяснили дисфункциональными нарушениями сфинктерного аппарата (ОШ=5,0; ДИ 1,7 – 15,1;  $X^2 = 9,4$ ;  $p < 0,05$ ), присутствием бактерий в желчи в порции «А» (ОШ=2,6; ДИ 1,1 – 6,3;  $X^2 = 5,0$ ;  $p < 0,05$ ), наличием повышенного количества лейкоцитов в желчи А в сочетании с крупным цилиндрическим эпителием ДПК, т.е. дуоденитами (ОШ=3,3; ДИ 1,3 – 8,3;  $X^2 = 6,5$ ;  $p < 0,05$ ), присутствием ДГР (ОШ=4,0; ДИ 1,6 – 9,7;  $X^2 = 9,5$ ;  $p < 0,01$ ), наличием дивертикулов в ДПК (ОШ=3,8; ДИ 1,1 – 13,3;  $X^2 = 4,9$ ;  $p < 0,05$ ).

Кроме того, по данным II этапа было выявлено, что на первом году после ХЭ возникает тенденция к острым панкреатитам, вероятно за счёт преобладания гипертонуса СО. Через 10 и более лет после ХЭ диагностируется истинная экзокринная недостаточность вероятно вследствие прогрессирования хронического панкреатита на фоне дисфункциональных нарушений билиарного тракта, ДГР, дуоденальной дискинезии и дуоденального стаза (рис.3.8.1). О преобладающем типе гипертонуса или спазма СО в первый год после ХЭ высказано А.А.Ильченко и соавт. [31 - 35]. Развитие дуоденальной дискинезии и дуоденального стаза после ХЭ показано Я.С.Циммерманом [107, 108], О.Н.Минушкиным [58, 59]. Я.М.Вахрушев и Н.С.Кропачева [9] на основании обследования 28 больных после ХЭ показали, для профилактики появления и прогрессирования различных воспалительных явлений и системных осложнений, а также для лучшей реабилитации больных после ХЭ, рекомендуется назначение октреотида через месяц после ХЭ и в раннем послеоперационном периоде.

Нами у больных с удалённым ЖП была выявлена прямая корреляционная связь ( $r=0,73$ ,  $p < 0,05$ ) между экзокринной функцией ПЖ и диаметром холедоха. При этом у 72% больных со сниженной экзокринной функцией ПЖ, диаметр холедоха по данным УЗИ составил менее 4,5 мм, в среднем  $4,0 \pm 0,89$  мм, но с нормальной внешнесекреторной функцией – более 6 мм, но менее 7 мм, в среднем  $6,4 \pm 0,48$  мм. Мы объяснили это «опузыриванием» холедоха после ХЭ

[63]. Необходимо акцентировать внимание на том, что у большинства пациентов, у которых возник данный компенсаторный механизм, сохранена внешнесекреторная функция ПЖ. По-видимому, компенсаторные механизмы после удаления ЖП, возникающие вследствие колебания концентраций ХЦ-ПЗ, ацетилхолина, секретина, серотонина, способствуют изменению диаметра общего желчного протока. К сожалению, в литературе мы не нашли исследований, подтверждающих данный вывод. Однако о повышении ХЦ-ПЗ после ХЭ было продемонстрировано А.А.Ильченко и Е.В.Быстровской [7, 8]. Винник Ю.С. со своими учениками, наоборот, показали прогрессивное снижение концентрации ХЦ-ПЗ после ХЭ [11]. По данным литературы, вследствие ХЭ увеличивается риск развития онкологии, в частности, рака печени и ПЖ [166, 169, 170], а также риск возникновения острого панкреатита со сроком, прошедшим после ХЭ [2, 118, 157].

## ВЫВОДЫ

1. В структуре заболеваемости у больных через 5 лет после неотложной ХЭ и после плановой ХЭ с бессимптомным течением ЖКБ в сравнении с данными до ХЭ увеличилось количество больных с поверхностным гастродуоденитом, ДГР, также были выявлены органические нарушения в виде холедохолитиаза, стеноза БДС, обострения хронического панкреатита. Через 5 лет после плановой ХЭ с симптомным течением ЖКБ у больных увеличилась частота ДГР и не было выявлено никаких органических нарушений, достоверно реже была диагностирована ДСО.
2. На основании сравнения данных патогистологии и осмотра макропрепарата ЖП с клиническим диагнозом установлено, что необоснованные ХЭ в 40% случаев были выполнены в неотложном порядке у больных с отсутствием острого или обострения хронического холецистита, а плановые ХЭ - в 11,1% случаев при отсутствии камней в ЖП и неизменённой стенке ЖП.
3. На основании изучения КЖ у больных было выявлено: через 5 лет после неотложной ХЭ снижение КЖ за счёт показателей кишечной диспепсии, у больных после плановой ХЭ с бессимптомным течением ЖКБ – за счёт болевого синдрома, желудочной и кишечной диспепсии, ГЭР. У больных с симптомным течением ЖКБ через 5 лет после плановой ХЭ установлено улучшение КЖ по болевому синдрому.
4. Наилучшие показатели КЖ через 5 лет после ХЭ получены у больных, подвергшихся плановой ХЭ с симптомным течением ЖКБ вследствие достоверно меньшей частоты развития ДСО в виде гипотонуса СО на фоне сниженной функции ЖП до ХЭ у данной категории больных по сравнению с больными, подвергшихся неотложной ХЭ и плановой ХЭ с бессимптомным течением заболевания.

5. Выявлены факторы риска, ассоциированные со снижением КЖ у больных через 5 лет после ХЭ: наличие ГЭР, ДГР до ХЭ, отягощённая наследственность по ЖКБ, выполнение других оперативных вмешательств после ХЭ (ЭПСТ, холедохолитотомия, холедоходуоденоанастомоз), длительность ЖКБ более 10 лет, эпизоды острого панкреатита после ХЭ, несоответствие между клиническим диагнозом и данными патогистологии и осмотра макропрепарата, несоблюдение диеты, наличие сопутствующих заболеваний, а также наличие хронического панкреатита до ХЭ.
6. После ХЭ снижается внешнесекреторная функция поджелудочной железы независимо от срока, прошедшего после ХЭ. Выявлены особенности снижения внешнесекреторной функции поджелудочной железы в зависимости от срока, прошедшего после ХЭ: на первом году снижение ПЭ-1К сопровождается «уклонением» в кровь у всех больных. Через 10 и более лет после ХЭ – снижение ПЭ-1К с минимальным «уклонением» в кровь.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо тщательное предоперационное обследование больных до проведения ХЭ как в неотложном, так и в плановом порядке для предотвращения необоснованных холецистэктомий.
2. Наилучшие кандидаты к проведению ХЭ – больные с симптомным течением заболевания со сниженной функцией ЖП до ХЭ.
3. Своевременное выявление факторов риска позволит коррегировать их назначением поддерживающей терапии до и после оперативного вмешательства, и тем самым повысить КЖ больных.
4. После проведенной ХЭ показано определение панкреатической эластазы-1 в кале и сыворотке крови для своевременной диагностики дисфункции поджелудочной железы и оценки динамики процесса, его коррекции.
5. Использование сочетания опросников КЖ GIQLI и MOS SF-36 позволит своевременно выявить симптомы и синдромы, возникшие вследствие ХЭ и связанные с ними изменения в структуре ЖКТ, а также коррегировать их назначением поддерживающей терапии.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания / М.Д. Ардатская // Поликлиника. — 2009. — № 2. — С. 38 – 40.
2. Астапенко В.В. Побочное наследство холецистэктомии / В.В. Астапенко, А.Г. Марковский // Медицинский вестник. — 2008. — №17 (851). — С.13 – 15.
3. Байдакова О.Н. Изменение показателей центральной и печеночной гемодинамики после холецистэктомии из традиционного и малого доступов / О.Н. Байдакова, А.В. Попов, Л.Ф. Палатова // Сборник тезисов 5-го съезда научного общества гастроэнтерологов России. - М., 2005. – 326С.
4. Богер М.М. Панкреатиты / М.М.Богер. – Новосибирск: Наука, 1984.— 216С.
5. Брехов Е.И. Моторно-эвакуаторные нарушения и их медикаментозная коррекция при постхолецистэктомическом синдроме: материалы научно-практической конференции, посвященной 35-летию УНМЦ УД Президента РФ / Е.И. Брехов, В.В. Калинин - М., 2003. – С.174–175.
6. Бурков С.Г. О последствиях холецистэктомии или постхолецистэктомическом синдроме / С.Г. Бурков // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum — 2006. — №2. — С. 24 – 27.
7. Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром: клинические варианты, прогнозирование и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук:14.01.28 / Елена Владимировна Быстровская — М., 2010. — 38С.
8. Быстровская Е.В., Ильченко А.А., Дроздов В.Н., Ткаченко Е.В., Варванина Г.Г. Изменение концентрации холецистокинин-панкреозимина у больных желчнокаменной болезнью до и после холецистэктомии // Экспериментальная и клиническая

- гастроэнтерология. – 2010. - №4. – С.28 - 32.
9. Вахрушев Я.М. Лечение билиарнозависимого панкреатита после холецистэктомии у больных желчнокаменной болезнью / Я.М. Вахрушев, Н.С. Кропачева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - №8. – С.42 - 45.
10. Ветшев П.С. Холецистэктомия и качество жизни оперированных больных / П.С. Ветшев, Ф.А. Шпаченко // Медицинская помощь. - 2004. - №5. - С.30 - 35.
11. Винник Ю.С. Диагностические критерии дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии / Ю.С. Винник, Е.В. Серова, С.В. Миллер, С.П. Мухин // Анналы хирургии. – 2012. – № 6. – С.5 - 9.
12. Галицкий М.В. Экспрессия маркеров пролиферации и апоптоза в новообразованиях слизистой оболочки толстой кишки после холецистэктомии / М.В. Галицкий, С.Г. Хомерики, П.А. Никифоров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. - №5. - С.28 - 31.
13. Гальперин Э. И., Волкова Н. В. Заболевания желчных путей после холецистэктомии. — М.: Медицина, 1988. — 271С.
14. Гамгия Н.В. Возможности использования гастроинтестинального индекса качества жизни в оценке результатов хирургического лечения больных калькулёзным холециститом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Нарт Валериевич Гамгия — М., 2006. — 23С.
15. Гибадулина И.О. Постхолецистэктомический синдром: диагностика и выбор способа коррекции / И.О. Гибадуллина, А.П. Кошель, Н.В. Гибадуллин, С.Ю. Телицкий // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - № 6. – С.72 - 74.
16. Гончарик И.И. Заболевания желчного пузыря и литогенность желчи / И.И. Гончарик, В.Д. Лукашевич, Ю.Х. Мараховский // Клиническая медицина. – 1984. - Т.62. - №8. - С.67 - 70.

- 17.Граушкина Е.В. Клинико-морфологические особенности эзофагогастродуоденальной зоны у лиц с отсутствием желчного пузыря / Е.В. Граушкина, И.В. Козлова, И.М. Кветной // Медицинская наука и образование Урала. – 2009. - №1. – С.12 - 17.
- 18.Граушкина Е.В. Морфометрический анализ некоторых компонентов диффузной эндокринной системы эзофагогастродуоденальной зоны в различные сроки после холецистэктомии / Е.В. Граушкина, И.В. Козлова, В.Э. Федоров // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2009. - Т.5. - № 3. - С.342 - 347.
- 19.Григорьев П.Я. / П.Я. Григорьев, Н.А. Агафонова, И.П. Солуянова, Э.П. Яковенко, А.С. Прянишникова, З.В. Бекузарова, А.В. Яковенко ПХЭС: диагностика и лечение // Лечащий врач. - 2004. - №4. - С.34 - 38.
- 20.Григорьев П.Я., Солуянова И.П., Яковенко А.В. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии П.Я. Григорьев, Н.А., И.П. Солуянова, А.В. Яковенко // Лечащий врач. - 2002. - №6. - С.26 – 32.
- 21.Григорьева И.Н. Качество жизни у больных желчнокаменной болезнью в отдаленный период после холецистэктомии / Григорьева И.Н., Романова Т.И. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. - №9. - С.38 - 43.
- 22.Григорьева И.Н. Основные этапы валидации специализированного опросника для оценки качества жизни при желчнокаменной болезни / И.Н. Григорьева, Т.И. Романова, Л.В. Щербакова, Г.И. Симонова // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2009. – Т.23. – С.42 - 44.
- 23.Григорьева И.Н. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь и панкреатит / И.Н. Григорьева, Т.М. Никитенко, Т.И. Романова, М.Ф. Осипенко, М.А. Егошина, Ю.Ю. Венжина, Е.В. Шахтшнейдер, И.В. Куликов, В.Н. Максимов, С.А. Усов, Т.В. Мироненко, Т.В. Данильчева, М.В. Иванова, Т.А. Потапова, А.Г. Ромашенко, С.К. Малютина, М.И. Воевода // Бюллетень СО РАМН. - 2006. - №4. - С.80 - 87.

24. Губергриц Н.Б. Клиническая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христич — Донецк: Лебедь, 2000.— 416С.
25. Дадвани С.А. Желчнокаменная болезнь / С.А. Дадвани, П.С. Ветшев, А.М. Шулутко, М.И. Прудков—М.: Издат. Дом «Видар», 2000. – 144С.
26. Злаказов О.В. Зависимость качества жизни больных от метода выполнения холецистэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Олег Владимирович Злаказов — Красноярск, 2009. — 22С.
27. Зорина В.А. Изучение активности антитрипсинов в комплексной оценке эффективности бальнеотерапии постхолецистэктомических состояний. Материалы 7 го Международного Славяно-Балтийского научного форума "Санкт-Петербург – Гастро 2005"/ В.А. Зорина, Н.Ю. Кононова, Н.С. Зубковская, Ю.Н. Кононов / Гастроэнтерол. СПб. – 2005. –С.1 – 2.
28. Иванченкова Р.А. Правомочен ли термин «постхолецистэктомический синдром»? Приложение №5. Материалы четвертой Российской гастроэнтерологической недели / Р.А. Иванченкова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. - С.185.
29. Ивашкин В.Т. Лечение хронического панкреатита / В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1995. - №2. - С.6 - 9.
30. Ивашкин В.Т. Современные проблемы клинической панкреатологии / В.Т. Ивашкин // Вестник РАМН. - 1993. - №4. - С.29 - 34.
31. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей / А.А. Ильченко – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2011. — 880С.
32. Ильченко А.А. Дюспаталин (мебеверин) в купировании болей при желчнокаменной болезни / А.А. Ильченко, Э.Я. Селезнева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2002. — № 3. — С.2 — 3.
33. Ильченко А.А. Опыт применения дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию /

- А.А. Ильченко, Е.В Быстровская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2002. — № 4. — С.21 — 22.
- 34.Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы / А.А. Ильченко // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2008.— № 2. — С.34 – 38.
- 35.Ильченко А.А. Почему холецистэктомия не всегда улучшает качество жизни? / А.А. Ильченко // Фарматека. – 2012. - №17. – С.23 - 29.
- 36.Калинин А.В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение / А.В. Калинин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – №3. – С. 25 - 34.
- 37.Калиниченко Л.Л. Структура осложнений при лапароскопической холецистэктомии и основы мер безопасности для их профилактики / Л.Л. Калиниченко Р.А. Арестович, Е.Ю. Бабайцева, Е.Г. Ершов // Эндоскопическая хирургия. – 2006. –Т.12. - №2. - С.51 - 52.
- 38.Козлова И.В. Отдаленные результаты, последствия и издержки хирургического лечения кафедры желчнокаменной болезни / И.В. Козлова, В.Э. Федоров, Е.В. Граушкина // Медицинский альманах. – 2010. - №1(10). – С.146 - 148.
- 39.Козлова Н.М. Дислипидемии и снижение выделительной функции печени и желчного пузыря у больных с заболеваниями желчевыводящих путей / Н.М. Козлова, Я.Л. Тюрюмин // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2006. - №6(52). - С.46 - 50.
- 40.Котельникова Л.П. Состояние печени и желчных путей в оценке хирургической тактики при желчнокаменной болезни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Котельникова Людмила Павловна - Пермь, 1995. – 34С.
- 41.Кузин М.И. Хирургические болезни / М.И.Кузин, Н.М. Шкроб. - М: Медицина, 2015. – 784С.

42. Кучерявый Ю.А. Состояние после холецистэктомии: хирург, терапевт, пациент. Отчет экспертного совета по вопросам постхолецистэктомических расстройств / Ю.А. Кучерявый, Э.Я. Селезнева, А.Е. Котовский, А.П. Погромов, В.В. Цуканов, С.Р. Абдулхаков, Л.Г. Ракитская, Р.В. Ипаткин, Ю.Н. Морозова, Л.И. Вардаев, Т.А. Мечетина, С.Г. Шаповальянц, К.А. Соколов, Н.И. Занис // Фарматека. – 2013. - №20. - С.64 - 70.
43. Лазебник Л.Б. Сравнительное исследование качества жизни у больных желчнокаменной болезнью и постхолецистэктомическим синдромом. Материалы 5-го Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2003» / Л.Б. Лазебник, М.И. Копанева, Т.Б. Ежова // Гастроэнтерол. СПб. – 2003. – № 2 – 3. – С. 93.
44. Лидский А.Т. Хирургические заболевания печени и желчевыводящей системы / А.Т.Лидский. - М: Медгиз, 1993. – С.430 - 444.
45. Литвинова Н.В. Оценка качества жизни больных с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии при симптомном и асимптомном течении заболевания / Н.В.Литвинова, М.Ф.Осипенко, Н.Б.Волошина, Я.А.Фролов, С.И.Холин // Медицина и образование в Сибири. – 2009. - №2. - С.4.
46. Литвинова Н.В. Структура клинических синдромов и прогностические факторы их развития после холецистэктомии у больных с желчнокаменной болезнью / Н.В.Литвинова, М.Ф.Осипенко // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – Т.29. -№3(137). - С.105 - 109.
47. Лялюкова Е.А. Дисфункция сфинктера Одди и синдром избыточного бактериального роста в кишечнике / Е.А.Лялюкова, М.А.Ливзан // Лечащий врач. — 2013. — № 1. — С.813.
48. Маев И.В. Болезни поджелудочной железы: В 2 т. / И.В.Маев, Ю.А.Кучерявый. - М.: Медицина, изд-во «Шико», 2008. – 976С.
49. Маев И.В. Оценка эффективности мебеверина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих

- путей / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Н. Голубев, И.Н. Никушкина, Е.В. Ульяновкина, Ю.С. Шах, Ю.А. Кучерявый, Ю.В. Орлова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология — 2007. — № 2. — С. 120 — 125.
- 50.Маев И.В. Хронический панкреатит / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый. — М.: Медицина, 2005.— 504С.
- 51.Максимов В.А. Билиарная недостаточность: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / В.А. Максимов, А.Л. Чернышов, В.А. Неронов, В.А. Пархоменко // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии и гепатологии. - 2006. - № 1. - С.6 - 11.
- 52.Максимов В.А. О влиянии гимекромона на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы у больных с постхолецистэктомическим синдромом / В.А. Максимов, С.Е. Бунтин, В.Г. Бунтина, Е.Е. Мысенкова, К.Н. Самарцев // Лечащий врач. - 2009. - № 7. - С.85 – 87.
- 53.Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Билиарная недостаточность / В.А. Максимов, А.Л. Чернышов, К.М. Тарасов, В.А. Неронов.- М.:ИТ «АдамантЪ», 2008. – 232С.
- 54.Мансуров Х.Х. О ведущих механизмах развития и прогрессирования холестеринового холелитиаза / Х.Х. Мансуров // Клиническая медицина. - 1991. - № 9. - С.17 - 21.
- 55.Мечетина Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке после холецистэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.28 / Мечетина Татьяна Анатольевна. — М., 2011. — 22С.
- 56.Мечетина Т.А. Эффективность рифаксимины при синдроме избыточного бактериального роста после холецистэктомии / Т.А. Мечетина, А.А. Ильченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология — 2010. — №4. — С.100 – 104.

- 57.Микрюков В.Ю. Диагностика и лечение дисфункции сфинктера Одди у больных постхолецистэктомическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Микрюков Вячеслав Юрьевич. – Пермь, 2015. - 27С.
- 58.Минушкин О.Н. Одестон в лечении больных билиарной дисфункцией / О.Н. Минушкин // Фарматека. - 2010.-№2. - С.61 - 65.
- 59.Минушкин О.Н. Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога / О.Н. Минушкин // Лечащий врач. – 2015. - №2. – С.40 - 47.
- 60.Митушева Э.И. «Изменения в органах гепатопанкреатобилиарной системы и качество жизни у больных после холецистэктомии» / Э.И. Митушева, Р.Г. Сайфутдинов, Р.Ш. Шаймарданов // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т.95. - №3. – С.348 - 353.
- 61.Митушева Э.И. Гепатопанкреатобилиарная система после холецистэктомии / Э.И. Митушева, Р.Г. Сайфутдинов, Р.Ш. Шаймарданов, Т.В. Сайфутдинова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. - №9. – С.19 - 23.
- 62.Митушева Э.И. Изменения в органах гепатопанкреатобилиарной системы у больных после неотложной холецистэктомии / Э.И. Митушева // Дневник казанской медицинской школы. – 2013. - выпуск №1. – С.118.
- 63.Митушева Э.И. Нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных после холецистэктомии / Э.И. Митушева, Р.Г. Сайфутдинов, Р.Ш. Шаймарданов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. -№4.- С.30-34.
- 64.Митушева Э.И. Особенности снижения внешнесекреторной функции поджелудочной железы в зависимости от срока после холецистэктомии. Материалы к научно-практической конференции "Казанская школа терапевтов", посвящённой 185-летию со дня

рождения великого Российского терапевта Николая Андреевича Виноградова. "Терапия. Соблюдая и развивая традиции Российской медицины" / Э.И. Митушева. – Казань, 2016. – 50С.

65. Митушева Э.И. Прединдикторы снижения качества жизни после холецистэктомии в отдалённом периоде. Материалы к научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвящённой 185-летию со дня рождения великого Российского терапевта Николая Андреевича Виноградова. «Терапия. Соблюдая и развивая традиции Российской медицины» / Э.И. Митушева – Казань, 2016. – 50С.
66. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в 5 т. / В.В. Митьков, М.В. Медведева. – М.: Видар, 1996. - Т.2 – С.140-173.
67. Мовчун В.А. Эффективность Дюспаталина в лечении и профилактике постхолецистэктомического синдрома / В.А. Мовчун, М.Д. Ардатская, О.В. Исакова, Е.М. Липницкий // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2011. — № 1. — С. 7 — 11.
68. Немцов Л.М. Патологическое и клинико-диагностическое значение холецистокинина при билиарной патологии / Л.М. Немцов // Вестник ВГМУ. - 2014. – Т.13. – №4. – С.11 - 20.
69. Неронов В.А. Нарушение внешнесекреторной функции печени у больных, перенесших холецистэктомию / В.А. Неронов, В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, Е.Е. Шелемов, Г.Г. Евстигнеева // Дневник казанской медицинской школы. – 2013. - №2(2). – С.23 - 28.
70. Новик А.А. Исследование качества жизни в педиатрии / А.А Новик, Т.И. Ионова. – 2-е изд., перераб. и доп. — М.: РАЕН, 2013. — 136С.
71. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. — 320С.

72. Огулов А.Т. Висцеральная хиропрактика в старорусской медицине, или Мануальная терапия внутренних органов / А.Т. Огулов. — М.: Латард, 1994.— 128С.
73. Осмонбекова Н.С. Качество жизни больных после различных способов холецистэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Осмонбекова Нурай Сарыпбековна. — М., 2014. - 20С.
74. Палатова Л.Ф. Патология печени при желчнокаменной болезни: монография / Л.Ф. Палатова; Л.П. Котельникова, А.В. Попов; под общ. ред. Л.Ф. Палатовой. - Пермь: ПГМА, 2008. — 148С.
75. Пастухов А.И. Результаты комплексного лечения хронического билиарнозависимого панкреатита после холецистэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Алексей Иванович Пастухов. — М., 2010. - 23С.
76. Петухов В.А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при желчнокаменной болезни: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения / В.А. Петухов, П.Ю. Туркин // РМЖ. — 2002. — Т.10. - №4. — С.167 — 171.
77. Петухов В.А. Диагностика и результаты лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при желчекаменной болезни / В.А. Петухов, В.М. Куликов, П.Ю. Туркин // РМЖ. — 2002. — Т.10. - №8 — 9. — С.406 — 410.
78. Поленов А.М. Диагностика и лечение дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.47 / Алексей Михайлович Поленов. - Москва, 2007. — 24С.
79. Попов А.В. Причины неудовлетворительных результатов хирургического лечения желчнокаменной болезни, способы их профилактики и коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Попов Александр Владимирович. — Пермь, 2005. — 42С.

80. Пылева Е.Г. Функциональные последствия и реабилитация больных желчнокаменной болезнью, перенесших лапароскопическую холецистэктомию: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.13, 14.00.05 / Елена Георгиевна Пылева. – Краснодар, 2004. – 22 С.
81. Репин М.В. Диагностика и коррекция моторно-эвакуаторных нарушений двенадцатиперстной кишки при постхолецистэктомическом синдроме / М.В. Репин, А.В. Попов, В.Н. Репин, В.Ю. Микрюков // Медицинский альманах. – 2014. - №3(33) – С.125 – 129.
82. Репин М.В. Интегральная оценка функционального состояния органов гепатопанкреатодуоденальной зоны после холецистэктомии [Электронный ресурс] // М.В. Репин, Л.П. Котельникова, В.Ю. Микрюков // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. –Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23311>.
83. Репин М.В. Хирургическая коррекция и профилактика послеоперационных нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Репин Максим Васильевич. - Пермь, 2005 – 42С.
84. Романова Т.И. Качество жизни у больных панкреатитом / Т.И. Романова, И.Н. Григорьева, Т.М. Никитенко, М.Ф. Осипенко, Ю.Ю. Венжина, С.А. Усов, Т.В. Мироненко, А.Ю. Ямлиханова // Сибирский консилиум. - 2007. - №8. - С.71 - 74.
85. Рыжкова О.В. ЖКБ: клинико-эпидемиологическое исследование работников ОАО «Татнефть» / О.В. Рыжкова, Р.Г. Сайфутдинов // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2004. - № 1-2. – С.175 - 176.
86. Рыжкова О.В. Клинико-патогенетические особенности, распространенность и лечение желчнокаменной болезни у работников нефтяной промышленности Татарстана с позиции системного подхода: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.05 / Рыжкова Ольга Владимировна. - Казань, 2007. – 46С.

87. Сайфутдинов Р.Г. Оценка соответствия действительных размеров камней желчного пузыря и данных УЗИ / Р.Г. Сайфутдинов, О.В. Рыжкова // Сборник научных трудов, посвященный 50-летию РКБ МЗ РТ. - Казань, 2003. – С.224 - 225.
88. Салем Хусейн Зейн Кассим Аль-Шахби. Отдалённые результаты и качество жизни больных после различных видов хирургического лечения калькулёзного холецистита: автореферат дис. ... канд. мед. наук:14.00.27 / Салем Хусейн Зейн Кассим Аль-Шахби - Тверь, 2003. – 22С.
89. Самарцев В.А. Пути улучшения хирургического лечения холелитиаза у групп высокого операционного риска: оптимизация методов диагностики, этапного-эндоскопического и малоинвазивного лечения, прогнозирование и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Самарцев Владимир Аркадьевич – Пермь, 2005. – 101С.
90. Сандаков П.Я. Отдалённые результаты хирургического лечения рубцовых стенозов большого дуоденального сосочка / П.Я. Сандаков, М.И. Дьяченко, В.А. Самарцев // Анналы хирургии. – 2003. – №31. – С.29 - 31.
91. Ситенко В.М. Большая культя пузырного протока и ее значение в развитии так называемого постхолецистэктомического синдрома / В.М. Ситенко, Л.Е. Константинова // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. — 1963. — № 91. — С.12 — 18.
92. Ситенко В.М. Постхолецистэктомический синдром и повторные операции на желчных путях / В.М. Ситенко, А.И. Нечай. - М: Медицина, 1972. – 240С.
93. Страпко В.П. Динамика аминокислотного фонда плазмы крови у больных острым холециститом после различных видов холецистэктомии / В.П. Страпко, Е.М. Дорошенко, И.И. Климович // Журнал ГрГМУ – 2010. - №2. – С.28 - 30.
94. Студеникин Л.В. Профилактика хронических нарушений дуоденальной проходимости при лапароскопической холецистэктомии / Л.В.

- Студеникин, И.Я. Бондаревский // Саратов. науч.-мед. ж. — 2014. — Т.10. - №2. — С. 342 – 345.
95. Тальман И.М. Хирургия желчного пузыря и желчных протоков / И.М. Тальман. - Л: Медгиз, 1963. – С.377 - 402.
- 96.Туманян Г.Т. Качество жизни пациентов в отдаленные сроки после лапароскопической холецистэктомии / Г.Т. Туманян, Ю.Ю. Соколов, Д.В. Донской, М.К. Акопян // Российский вестник. - 2012. –Т.2 - №1 – С.29 - 34.
- 97.Тупицына Т.Ю. Совершенствование диагностики и выбор способа лечения больных с постхолецистэктомическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05, 14.00.19 / Татьяна Юрьевна Тупицына. - Томск, 2006. – 27 С.
- 98.Упницкий А.А. Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди: общие принципы диагностики и лечения / А.А. Упницкий // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. –2010. – № 1. – С.30 – 34.
- 99.Феденко Г.Ю. Критерии выбора способа плановой холецистэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17, 14.02.03 / Галина Юрьевна Феденко. – Санкт-Петербург, 2010. – 23С.
100. Фёдоров В.Э. Состояние пищевода, желудка и двенадцатипёрстной кишки после холецистэктомии / В.Э. Федоров, И.В. Козлова, Е.В. Граушкина // Медицинский альманах. – 2010. - №1(10). – С.140 - 142.
101. Фирсова В.Г. Желчнокаменная болезнь: возможности дифференцированного подхода к лечению и нерешенные вопросы / В.Г. Фирсова, В.В. Паршиков, М.В. Кукош, В.П. Градусов, А.И. Ротков, С.А. Теремов, А.А. Артифксова, Ю.П. Потехина // Медицинский альманах. – 2011. - № 2 (15) - С.78 - 82.
102. Фокин Д.В. Анализ осложнений после лапароскопической холецистэктомии / Д.В. Фокин, В.А. Дударев, А.П. Третьяков // Академический журнал Западной Сибири. – 2012. - № 6. - С.35 - 36.

103. Харченко Н.В. Постхолецистэктомический синдром или дисфункция сфинктера Одди? / Н.В. Харченко, В.В. Черненко, Е.В. Радонежская // Здоров'я України. - 2003. - №8(69). - С.32 - 33.
104. Хирургические болезни. Учебник для студентов высших медицинских учебных заведений / М.И. Кузин, О.С. Штроб, Н.М. Кузин; под ред. М.И. Кузина. - 3-е издание, переработанное и дополненное. - М.: Медицина, 2006. - 784С.
105. Хирургические болезни: учебник для студентов высших медицинских учебных заведений / А.Ф. Черноусов, С.П. Ветшев, А.В. Егоров; под ред. А.Ф. Черноусова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 644С.
106. Хирургические болезни: учебник: в 2 т. / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - Т. 2. - 688С.
107. Циммерман Я.С. Постхолецистэктомический синдром: современный взгляд на проблему / Я.С. Циммерман, Т.Г. Кунстман // Клиническая медицина. - 2006. - № 8. – С.4 - 11.
108. Циммерман Я.С. Синдром хронической дуоденальной непроходимости: современный взгляд на проблему / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2009. - №10. – С.9 - 17.
109. Черногорова М.В. Постхолецистэктомический синдром: пособие для врачей / М.В. Черногорова, Е.А. Белоусова, М.Б. Долгова. – Москва: Форте принт, 2013. – 40С.
110. Чернышев А.Л. Нарушение желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени при заболеваниях органов пищеварения: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.05 / Чернышев Анатолий Леонидович. – М., 1993. – 42 С.
111. Чикишева И.В. Диагностика и лечение постхолецистэктомического синдрома: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Чикишева Инна Викторовна. – Красноярск, 2007. – 26 С.

112. Шамирзаев Б.Н., Агилов Ш.Д. Анализ сравнительных результатов традиционной и лапароскопической холецистэктомий у больных с острым холециститом / Б.Н. Шамирзаев, Ш.Д. Аилов // Эндоскопическая хирургия. – 2009. - Т.15. – №3. - С.54-56.
113. Шпаченко Ф.А. Влияние различных методов холецистэктомии на качество жизни оперативных больных: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Шпаченко Федор Александрович. - Москва, 2002. – 118С.
114. Щербинина М.Б. Качество жизни пациентов после холецистэктомии / М.Б. Щербинина, Н.В. Горач, Е.В. Закревская // Сучасна гастроентерологія. – 2012. - №4(66). – С.101 - 112.
115. Яковенко А.В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита / А.В. Яковенко // Клиническая медицина. - 2001. - №9. - С.15 - 20.
116. Яковенко Э.П. Дисфункция сфинктера Одди, связанная с холецистэктомией / Э.П. Яковенко, П.Я Григорьев, Н.А. Агафонова // Практикующий врач. – 2000. - № 17 (1) - С. 26 - 30.
117. Яковенко Э.П. Ферментные препараты в клинической практике / Э.П. Яковенко // Клиническая фармакология и терапия. - 1998. - № I. - С. 17 - 20.
118. Alimoglu O. Timing of Cholecystectomy for Acute Biliary Pancreatitis: Outcomes of Cholecystectomy on First Admission and after Recurrent Biliary Pancreatitis / O. Alimoglu, V.O. Ozkan, M. Sahin, A. Akcakaya, R. Eryilmaz, G.O. Bas // World Journal of Surgery. - 2003. – Vol.27. – P.256-259.
119. Aprea G. Morphofunctional gastric pre- and post-operative changes in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for gallstone related disease / G. Aprea, A. Canfora, A. Ferronetti, A. Giugliano, F. Guida, A. Braun, M.B. Ciriello, F. Tovecci, G. Mastrobuoni, F. Cardin, B. Amato // BMC Surgery. — 2012. — №12. — P.5.

120. Axelson J. Pancreatic cancer: the role of cholecystokinin? / J. Axelson, I. Ihse, R. Hakanson // *Scandinavian Journal of Gastroenterology* — 1992. — Vol. 27. — P.993–998.
121. Badretdinova A.R. Long-term results of elective cholecystectomy / Badretdinova A.R., Mitusheva E.I., Saifutdinov R.G., Shaimardanov R.S. // *Hepatol. Int.* 2014. - №8. - S.26.
122. Ballal M.A. Physiology of the sphincter of Oddi: the present and the future? - part 2 / M.A. Ballal, P.A. Sanford // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 7. - №1. – P.6 - 21.
123. Bandettini L. Increase of the mitotic index of colonic mucosa after cholecystectomy / L. Bandettini // *Cancer*. — 1986. — Vol. 58. - №3. — P.685 – 687.
124. Barkun J.S. Randomized controlled trial of laparoscopic versus mini cholecystectomy. The Mc Gill Gallstone Treatment Group. / J.S. Barkun, A.N. Barkun, J.S. Sampalis // *Lancet*. - 1992. - Vol.340. - P.1116-1119.
125. Behar J. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders / J. Behar, E. Corazziari, M. Guelrud, W. Hogan, S. Sherman, J. Tooli // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol.130. - №5. – P.1498 - 1509.
126. Berger M.Y. Abdominal symptoms: do they disappear after cholecystectomy? / M.Y. Berger, T.C. Olde Hartman, A.M. Bohnen // *Surg. Endosc.* — 2003. — Vol.17. — P.1723—1728.
127. Breuer N.F. Large bowel cancer risk in cholelithiasis and after cholecystectomy. Postmortem study / N.F. Breuer, B. Katschinski, E. Mörtl, L.D. Leder, H. Goebell // *Digestion*. — 1988. — Vol.40. - № 4. — P.219 – 226.
128. Bueno de Mesquita H.B. Aspects of medical history and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands / H.B. Bueno de Mesquita, P. Maisonneuve, C.J. Moerman // *Int. J. Cancer*. - 1992. — Vol. 52. — P. 17–23.

129. Burnett W. The postcholecystectomy syndrome; incidence in a series of 120 patients / W. Burnett, R. Shields // *Gastroenterologia*. — 1958. — Vol. 89(5—6). — P. 321—323.
130. Castleden W.M. A Biliary bile acids in cholelithiasis and colon cancer / W.M. Castleden, P. Detchon, N.Z. Misso // *Gut*. — 1989. — Vol.30. — P.860 – 865.
131. Cavallini G., Rigo L., Bovo P. Abnormal US response of main pancreatic duct after secretin stimulation in patients with acute pancreatitis of different etiology // *J. Clin. Gastroenterol.* - 1994. - Vol.18. - P.298 - 303.
132. Chen L. Patients' quality of life after laparoscopic or open cholecystectomy / L. Chen, S.F. Tao, Y. Xu, F. Fang, S.Y. Peng, Tao, Xu, Fang, Peng // *Journal of Zhejiang University Science*.— 2005.— Vol. 6 (7).— P. 678—681.
133. Chen Y.-K. Cancer risk in patients with cholelithiasis and after cholecystectomy: a nationwide cohort study / Y.K. Chen, J.H. Yeh, C.L. Lin, C.L. Peng, F.C. Sung, I.M. Hwang, C.H. Kao // *Gastroenterol.* – 2014. – Vol.49. – P.923–931.
134. Chow W.H. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas / W.H. Chow, C. Johansen, G. Gridley, L. Mellekjaer, J.H. Olsen, J.F. Fraumeni // *Brit. J. Cancer*. — 1999. — Vol. 79. — P. 640–644.
135. Cicala M. Outcome of endo-scope sphincterotomy in post cholecystectomy patients with sphincter of Oddi dysfunction as predicted by manometry and quantitative choledochoscintigraphy / M. Cicala, F.I. Habib, P. Vavassori, N. Pallotta, O. Schillaci, G. Costamagna, MPL Guaparino, F. Scoparino, F. Fiocca, A. Torsoli, E. Corazziari // *Gut*. – 2002. – Vol.50. - №5 – P. 665 - 669.
136. Clouse R.E. The functional gastrointestinal disorders / R.E. Clouse, J.E. Richter, R.C. Heading // *Degnon Associates. Rome II* / ed. by D.A. Drossman et al. New York: McLean VA, 2000. - P.505 - 511.

137. Colp R. The Postcholecystectomy Syndrome and its Treatment Bull / R. Colp // New York Acad. - 1944. - Vol. 20(4). - P.203-219.
138. Corazziari E. Functional disorders of the biliary tract and pancreas / E. Corazziari, E.A. ShaVer, W.J. Hogan, S. Sherman, J. Toouli // Gut. – 1999 – Vol.45. - S.2. – P.1148 - 1154.
139. Corazziari E. Scintigraphic assessment of SO dysfunction / Corazziari E., Cicala M., Scopinaro F., O. Schillaci, I.F. Habib, N. Pallotta // Gut. – 2003. – Vol.52. - №11. – P.1655 - 1666.
140. Cotton P.B. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders / P.B. Cotton, G.H. Elta, C.R. Carter, P.J. Pasricha, E.S. Corazziari // Gastroenterology. – 2016. - №150. – P.1420 – 1429.
141. Craven P.A. Role of reactive oxygen in bile salt stimulation of colonic epithelial proliferation / P.A. Craven, J. Pfanstiel, F.R. De Robertis // J. Clin. Invest. — 1986. — Vol.77. — P.850 – 859.
142. Crawley J.N. Biological actions of cholecystokinin / J.N. Crawley, R.L. Corwin // Peptides. -1994. – Vol.15(4). – P.731-755.
143. De Robertis F.R. Bile salt stimulation of colonic epithelial proliferation. Evidence for involvement of lyxoygenase production / F.R. De Robertis, P.A. Craven, R. Saito // J. Clin. Invest. — 1984. — Vol.74. — P.1614 – 1624.
144. Deschner E.E. Prolonged administration of bile salts for gallstone dissolution and its effect on rectal epithelial cell proliferation / E.E. Deschner, A. Hallak, P. Rozen, T. Gilat // Dig. Dis. Sci. — 1987. — Vol. 32. - № 9. — P.991 – 996.
145. Di Ciaula A. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease / A. Di Ciaula, D.Q.H. Wang, H.H. Wang, L. Bonfrate, P. Portincasa // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2010. — Vol.39(2). — P.245—264.
146. Dominguez-Munoz J.E. Clinical Pancreatology for Practising Gastroenterologists and Surgeons / J.E. Dominguez-Munoz. – Blackwell Publishig, 2007. – 533P.

147. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D.A. Drossman // *Gastroenterology*. - 2006. - Vol. 130(5). - P.1377 - 1390.
148. Eliason E.L. Morbidity following cholecystectomy / E.L. Eliason, J.P. North // *Ann. Surg.* — 1939. — Vol.109. — P.580.
149. Eypash E. Gastrointestinal Quality of life index: development, validation and application of a new instrument / E. Eypasch, J.L. Williams, S. Wood-Dauphinee, B.M. Ure, C. Schmulling, E. Neugebauer, H. Troidl // *Br. J. Surg.* - 1995. - Vol.82. - №2. - P.216 - 222.
150. Fein M. Effects of cholecystectomy on gastric and esophageal bile reflux in patients with upper gastrointestinal symptoms / M. Fein, M. Bueter, M. Sailer, K.-H. Fuchs // *Dis. Dis. Sci.* — 2008. — Vol.53. — P.1186–1191.
151. Filip M. Postcholecystectomy syndrome – an algorithmic approach / M. Filip, A. Saftoiu, C. Popescu, D.I. Gheonea, S. Iordache, L. Sandulescu, T. Ciurea // *J. Gastrointestin. Liver. Dis.* — 2009. — Vol. 18(1). — P.67—71.
152. Finan K.R. Improvement in gastrointestinal symptoms and quality of life after cholecystectomy/ K.R. Finan, Leeth R.R., B.M. Whitley, J.C. Klapow, M.T. Hawn // *Am. J. Surg.* — 2006. — Vol.192. — P.196—202.
153. 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 - 486.
154. Fox J.G. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis / J.G. Fox, F.E. Dewhirst, Z. Shen // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol.114. – P.755 – 763.
155. Friedman L.D. Cancer of the large bowel after cholecystectomy / L.D. Friedman // *Biomed. Pharmacother.* — 1988. — Vol.42. - № 6. — P.369 – 372.
156. Geiger T.M. Prognostic indicators of quality of life after cholecystectomy for biliary dyskinesia / T.M. Geiger, Z.T Awad, M. Burgard,

- A. Singh, W. Davis, K. Thaler, B.W Miedema. // *Am. Surg.* — 2008. — Vol. 74(5). — P.400—404.
157. Gloor B. Incidence of Management of Biliary Pancreatitis in cholecystectomized Patients: Results of 7-Year Study / B. Gloor, P.F. Stabel, A. Muller, M. Worni, M.W. Bucbler, Ubl. Waldemar // *Journal of Gastrointestinal Surgery.* – 2003. - Vol.7. - №3. – P. 372 - 377.
158. Grigor'eva I.N. Basic risk factors and quality of a life at gallstone disease / I.N. Grigor'eva, T.I. Romanova // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* – 2011. - №4. – P.21 - 25.
159. Gullo L. Risk of pancreatic cancer associated with cholelithiasis, cholecystectomy, or gastrectomy / L. Gullo, R. Pezzilli, A.M. Morselli-Labate // *Digestive Diseases and Sciences.* – 1996. - Vol.41. - №6. – P.1065 - 1068.
160. Hall T.C. The diagnosis and management of Sphincter of Oddi dysfunction: a systematic review / T.C. Hall, A.R. Dennison, G. Garcea // *Langenbecks. Arch. Surg.* — 2012. — Vol. 397(6). — P.889 — 898.
161. Harju J., Paakkonen M., Eskelinen M. Comparison of the quality of life after minilaparotomy cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study / J. Harju, M. Paakkonen, M. Eskelinen // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2007.— Vol. 9.— P.147—148.
162. Hellstrom J. On post-cholecystectomy colic, with report of case / J. Hellstrom, Quoted by K.K. Nygaard // *Acta Chir. Scandinav.* — 1938 – 1939. — Vol. 81. — P.309.
163. Hsueh L.N. Health related quality of life in patients undergoing cholecystectomy / L.N. Hsueh, H.Y. Shi, T.F. Wang, C.Y. Chang, K.T. Lee // *Kaohsiung J. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 27(7) — P.280—288.
164. Ivanchenkova R.A. Quality of life of patients with gallstone disease and gallbladder cholesterosis in the conservative and surgical treatment / R.A. Ivanchenkova, E.R. At'kova // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* – 2012. - Vol.5. - P.46 - 55.

165. Johansson M. Impact of choice of therapeutic strategy for acute cholecystitis on patient's health related quality of life. Results of a randomized, controlled clinical trial / M. Johansson, A. Thune, A. Blomqvist, L. Nelvin, L. Lundell // *Dig. Surg.* — 2004. — Vol. 21(5—6). — P.359—362.
166. Karlson B.M. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? / B.M. Karlson, A. Ekblom, S. Josefsson // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 113. — P. 587–592.
167. Korolija D. Evaluation of quality of life after laparoscopic surgery.— P. evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery / D. Korolija, S. Sauerland, S. Wood-Dauphinee // *Surg. Endosc.*— 2004.— Vol. 18.— P. 879—897.
168. Kirk G. Preoperative symptoms of irritable bowel syndrome predict poor outcome after laparoscopic cholecystectomy / G. Kirk, R. Kennedy, L. McKie, T. Diamond, B. Clements // *Surg Endosc.* — 2011. — Vol. 25(10).— P.3379—3384.
169. Lagergren F.J. Increased risk of hepatocellular carcinoma after cholecystectomy / F.J. Lagergren, H. Mattsson, H. El-Serag // *British Journal of Cancer.* – 2011. - Vol.105. - P.154 – 156.
170. Lagergren W. Ye. J. Risk of pancreatic cancer after cholecystectomy: a cohort study in Sweden / Ye W. Lagergren J., Nyrén O., Ekblom A. // *Gut.* — 2001. — Vol.49. — P.678–681.
171. Liddle R. A. Cholecystokinin. *Gut Peptides: Biochemistry and Physiology* / eds J. H. Walsh, G. J. Dockray. – New York: Raven Press, 1994. – P. 175.
172. Lien H.H. Changes in quality of life following laparoscopic cholecystectomy in adult patients with cholelithiasis / H.H. Lien, C.C. Huang, P.C. Wang, C.S. Huang, Y.H. Chen, T.L. Lin, M.C. Tsai // *J. Gastrointest. Surg.* — 2010. — Vol.14. — P.126 — 130.
173. Lilja P. Release of cholecystokinin in response to food and intraduodenal fat in pigs, dogs and man / P. Lilja, I. Wiener, K. Inoue, G.M. Fried, G.H.

- Greeley, J.C. Thompson // *Surgery Gynecology et Obstetrics*. - 1984. - Vol.159. - №6. - P.557 - 661.
174. Lirici M.M. Laparoendoscopic single site cholecystectomy versus standard laparoscopic cholecystectomy: results of a pilot randomized trial / M.M. Lirici, A.D. Califano // *Am. J. Surg.* — 2011. — Vol. 202(1).— P.45 — 52.
175. Lonovics J. Humoral mechanisms and clinical aspects of biliary tract motility. / J. Lonovics, L. Madacsy, A. Szepes, Z. Szilvassy, B. Velosy, V. Varro // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 228. – P.73 – 89.
176. Lorusso D. Persistent dyspepsia after laparoscopic cholecystectomy. The influence of psychological factors / D. Lorusso, P. Porcelli, F. Pezzolla, G. Lantone, G. Zivoli, V. Guerra, G. Misciagna, I. Demma // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol.38. — P.653 — 658.
177. Luman W. Incidence of persistent symptoms after laparoscopic cholecystectomy: a prospective study / W. Luman, W.H. Adams, S.N. Nixon, I.M. Mcintyre, D. Hamer-Hodges, G. Wilson, K.R. Palmer // *Gut.* — 1996. — Vol.39. — P.863—866.
178. Lyons H. Outcomes after laparoscopic cholecystectomy in children with biliary dyskinesia / H. Lyons, K.H. Hagglund, Y. Smadi // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* — 2011. — Vol.21(3). — P.175 — 178.
179. Manes G. Helicobacter pylori infection, pattern of gastritis, and symptoms in erosive and nonerosive gastroesophageal reflux disease / G. Manes, S. Mosca, M. Laccetti // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol.34. — P.658 – 662.
180. Matovic E. 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.
181. McMahan A.J., Russell I.T., Baxter J.N., Ross S., Anderson J.R., Morran C.G., Sunderland G., Galloway D., Ramsay G., O'Dwyer PJ Laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy: a randomised trial /

- A.J. McMahon, I.T. Russell, J.N. Baxter, S. Ross, J.R. Anderson, C.G. Morran, G. Sunderland, D. Galloway, G. Ramsay, P.J. O'Dwyer // *Lancet*. – 1994. – Vol.343. – P.135 – 138.
182. Menten B.B. Gastrointestinal quality of life in patients with symptomatic or asymptomatic cholelithiasis before and after laparoscopic cholecystectomy / B.B. Menten, M. Akin, O. Irkorucu, E. Tatlicioglu, Z. Ferahkose, M. Yildirim, I. Maral // *Surg. Endosc.* — 2001. — Vol.15. — №11 — P.1267 — 1272.
183. Mertens M.C. Prospective 6 weeks follow-up post-cholecystectomy: the predictive value of preoperative symptoms / M.C. Mertens, J. De Vries, V.P.W. Scholtes, P. Jansen, J.A. Roukema // *J. Gastrointest. Surg.* — 2009. — Vol.13. — P.304 — 311.
184. Meyers S.G. End results after gallbladder operations, with analysis of causes of residual symptoms / S.G. Meyers, D.J. Sandweiss, H.C. Saltzstain // *Am. J. Digest. Dis.* — 1938 – 1939. — Vol.5. — P.667.
185. Mitusheva E.I. Late results of emergency cholecystectomy / Mitusheva E.I., Badretdinova A.R., Saifutdinov R.G., Shaimardanov R.S. // *Hepatol. Int.* - 2014. - №8. - S.25.
186. Mower H.F. Fecal bile acids in two Japanese populations with different colon cancer risks / H.F. Mower, R.M. Ray, R. Shoff, G.N. Stemmermann, A. Nomura, G.A. Guber, S. Kamiyama, A. Shimada, H. Yamakawa // *Cancer Res.* — 1979. — Vol. 39. — P.328 – 331.
187. Nigro N.D. Bile acid content of intestinal tissue and feces during azoxymethane carcinogenesis in the rat / N.D. Nigro, V.M. Sardesei, M. Chomchai // *Fed. Proc.* — 1974. — Vol.33. — P.200.
188. Nordenstedt H. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma / H. Nordenstedt, F. Mattsson, H. El-Serag, J. Lagergren // *British Journal of Cancer*. – 2012. – Vol.106. – P.1011 – 1015.
189. Oudenhove L.V. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders: How Central and Environmental Processes Contribute to the

- Development and Expression of Functional Gastrointestinal Disorders / L.V. Oudenhove, R.L. Levy, M.D. Crowell, D.A. Drossman, A.D. Halpert, L. Keefer, J.M. Lackner, T.B. Murphy, B.D. Naliboff // *Gastroenterology*. – 2016. -№150. – P.1355 – 1367.
190. Payen J.L. Biliary lithiasis / J.L. Payen, F. Muscari, E. Vibert, O. Ernst, G. Pelletier // *Press.Med.* — 2011. — Vol. 40(6). - P.567 — 580.
191. Petersen B.T. An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction: part I, presentations with «objective» biliary findings (types I and II) / B.T. Petersen // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 59(4). — P.525 — 534.
192. Petersen B.T. Sphincter of Oddi dysfunction, part 2: Evidence-based review of the presentations, with «objective» pancreatic findings (types I and II) and of presumptive type III / B.T. Petersen // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 59(6). — P.670 — 687.
193. Planells Roig M. Quality of life (GIQLI) and laparoscopic cholecystectomy usefulness in patients with gallbladder dysfunction or chronic nonlithiasic biliary pain (chronic acalculous cholecystitis) / M. Planells Roig, J. Bueno Lledó, A. Sanahuja Santafé, R. García Espinosa // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2004. — Vol.96. — P.442 — 446.
194. Quintana J.M. Health related quality of life and appropriateness of cholecystectomy / J.M. Quintana, J. Cabriada, I. Arostegui, V. Oribe, L. Perdigo, M. Varona, A. Bilbao // *Ann. Surg.*— 2005.— Vol.241. — P.110— 118.
195. Quintana J.M. Predictors of improvement in health related quality of life in patients undergoing cholecystectomy / J.M. Quintana, I. Aróstegui, J. Cabriada, I. López De Tejada, L. Perdigo // *Br. J. Surg.* — 2003. — Vol. 90. — P.1549—1555.
196. Rydbeck D. Health-Related Quality-of-Life in a cohort undergoing cholecystectomy / D. Rydbeck, B. Anesten, T. Barje, P. Hajnal P., J.

- Österberg, G. Sandblom // *Ann. Med. Surg. (Lond)*. - 2015. - Vol.4. – P.22 - 25.
197. Sandler R.S. The burden of selected digestive diseases in the United States / R.S. Sandler, J.E. Everhart, M. Donowitz, E. Adams, K. Cronin, C. Goodman, E. Gemmen, S. Shah, A. Avdic, R. Rubin // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 122(5). — P.1500—1511.
198. Shi H.Y. Longterm outcomes of laparoscopic cholecystectomy: a prospective piecewise linear regression analysis / H.Y. Shi, H.H. Lee, M.H. Tsai, C.C. Chiu, Y.H. Uen, K.T. Lee // *Surg. Endosc.* — 2011. — Vol.25(7). — P.2132 — 2140.
199. Shi H.Y. Postcholecystectomy 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, Y.H. Uen, J.T. Tsai, C.C. Chiu // *J. Gastrointest. Surg.* — 2009. — Vol.13. — P.1651 — 1658.
200. Shingleton W.W. The postcholecystectomy syndrome / W.W. Shingleton, W.P. Peete // *Am. Surg.* — 1962. — Vol. 28. — P. 29—31.
201. Silvis S.E. What is the postcholecystectomy pain syndrome / S.E. Silvis // *Gastrointest. Endosc.* — 1985. — Vol. 31(6). — P.401 — 402.
202. Sonobe K. Control of gallbladder contractions by cholecystokinin through cholecystokinin-A receptors in vagal pathway and gallbladder in the dog / K. Sonobe, T. Sakai, M. Minoru Satoh, N. Haga, Z. Itoh // *Regul. Pept.* – 1995. – Vol.60. - №1. – P.33 - 46.
203. Taft D.A. Sphincteroplasty for postcholecystectomy syndrome / D.A. Taft, G.R. Wreggit // *Am. Surg.* — 1974. — Vol. 40(9). — P. 527 — 530.
204. Toouli J. Biliary Dyskinesia / J. Toouli // *Cur. Treat. Opt. Gastroenterol.* – 2002. – Vol.5. – P.285 - 291.
205. Toouli J. Sphincter of Oddi: Function, dysfunction, and its management / J. Toouli // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – 24 (Suppl.3). – P.57 - 62.
206. Troppoli D.V. The postcholecystectomy syndrome / D.V. Troppoli, L.J.Jr. Cella // *Ann. Surg.* — 1953. — Vol. 137(2). — P.250 — 254.

207. Tuveri M. Different perception of surgical risks between physicians and patients undergoing laparoscopic cholecystectomy / M. Tuveri, G. Caocci, F. Efficace, F. Medas, G.S. Collins, S. Pisu // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* — 2009. — Vol.19. — P.305 — 311.
208. Twiss J.R. The diagnosis and management of the postcholecystectomy syndrome / J.R. Twiss, R.F. Carter // *N.-Y. State. J. Med.* — 1948. — Vol. 48(20). — P.2245—2251.
209. Vetrhus M. Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis / M. Vetrhus, T. Berhane, O. Søreide, K. Søndena // *J. Gastrointest. Surg.* - 2005. — Vol. 9(6). — P. 826 — 831.
210. Vetrhus M. Quality of life and pain in patients with acute cholecystitis. Results of a randomized clinical trial / M. Vetrhus, O. Søreide, G.E. Eide, I. Nesvik, K. Søndena // *Scand. J. Surg.* - 2005. - Vol. 94(34) - P.39.
211. Watanapa P. Experimental pancreatic hyperplasia and neoplasia: effects of dietary and surgical manipulation / P. Watanapa, R.C. Williamson // *Br. J. Cancer.* - 1993. — Vol. 67. — P.877 - 884.
212. Weinert C. Relationship between persistence of abdominal symptoms and successful outcome after cholecystectomy / C. Weinert, D. Arnett, D. Jacobs, R. Kane // *Arch. Intern. Med.* - 2000. — Vol. 160. — P.989—995.
213. Zaniewski M. Is a post cholecystectomy syndrome the result of inappropriate preoperative diagnosis? / M. Zaniewski, K. Ziaja, P. Nowakowski, M. Zabski, M. Kuszewski // *Wiad. Lek.* - 1999. - V.52. - №11–12. - P.597–590.
214. Zuccato E. Role of Bile Acids and Metabolic Activity of Colonic Bacteria in Increased Risk of Colon Cancer After Cholecystectomy / E. Zuccato, M. Venturi, G.D. Leo, L. Colombo, C. Bertolo, S.B. Doldi, E. Mussini // *Digestive Diseases and Sciences.* - Vol.38. - №3. - P.514 - 519.