

УДК 616.329+616.33/.342-02:616.366-007.21-052]-071(045)

Клинические особенности и диагностические критерии патологии эзофагогастродуоденальной зоны у больных желчнокаменной болезнью, перенесших операцию холецистэктомии

И.В. Козлова, Е.В. Граушкина

(Кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава»)

Clinical features and diagnostic criteria of diseases of esophagogastroduodenal zone in patients with gallstone disease after cholecystectomy

I.V. Kozlova, Ye.V. Graushkina

Цель исследования. Выявление частоты клинических и структурно-функциональных особенностей заболеваний эзофагогастродуоденальной зоны у больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) в различные сроки после холецистэктомии.

Материал и методы. Проведено анкетирование 625 человек с холецистэктомией в анамнезе, проспективно обследовано 94 пациента с ЖКБ, перенесших холецистэктомию, и 62 пациента с ЖКБ, не подвергшихся операции. Всем выполнены эндоскопическое и гистологическое исследования, биохимический и иммуноферментный анализы с определением уровня эластазы, гликозаминогликанов, белковосвязанного окси пролина, интерлейкинов 1, 8, 10 в сыворотке крови, у части больных проведена суточная рН-метрия.

Результаты. У лиц, перенесших операцию, с увеличением времени, прошедшего после нее, достоверно чаще встречаются атрофический и рефлюкс-гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, дуоденит, нарастают атрофия, метаплазия и дисплазия эпителия желудка. Воспалительные и эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки эзофагогастродуоденальной зоны у этих пациентов возникают и прогрессируют на фоне дисбаланса цитокинов и мета-

Aim of investigation. To reveal frequency of clinical and structural and functional features of esophagogastroduodenal diseases at patients with *gallstone disease* (GSD) in various terms after cholecystectomy.

Material and methods. Questioning of 625 person with cholecystectomy in past history was carried out, 94 patients with GSD, that underwent cholecystectomy, and 62 not operated patients with GSD were prospectively investigated. All patients were examined by endoscopic and histological studies, biochemical and immunoenzyme tests with assessment of the level of elastase, glycosaminoglycans, protein-bound hydroxy-proline, interleukins 1, 8, 10 in blood serum, in part of patients 24-hour pH-metry was done.

Results. In operated patients, with increase of time, past after surgery, significantly more frequent atrophic and reflux-gastritis, duodenogastric reflux, duodenitis were found, atrophy, metaplasia and dysplasia of stomach epithelium grow. Inflammatory and erosive-ulcerative changes of esophagogastroduodenal mucosa in these patients develop and progress on a background of disbalance of cytokines and metabolites of connective tissue in blood serum, the most severe in terms over 3 years after cholecystectomy. After operation secretory and motor dysfunction of gastroduodenal

Козлова Ирина Вадимовна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава»,

Граушкина Елена Вячеславовна — ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава». Контактная информация для переписки: meduniv@sgmu.ru; 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава

болитов соединительной ткани в сыворотке крови, наиболее выраженного в сроки более 3 лет после холецистэктомии. После операции усугубляется секреторная и моторная дисфункция гастродуоденальной зоны: достоверно чаще регистрируются снижение секреции соляной кислоты, дуоденогастральный и дуоденогастроэзофагеальный рефлюксы.

Изучение содержания интерлейкинов, а также показателей репарации и деструкции соединительной ткани в сыворотке крови имеют высокую диагностическую ценность в оценке выраженности патологических изменений гастродуоденальной зоны.

Пациенты с ЖКБ, перенесшие операцию холецистэктомии, должны находиться в группе диспансерного наблюдения и направленного терапевтического воздействия.

Выводы. Показатели концентрации интерлейкинов 1, 8, 10, эластазы, гликозаминогликанов, белковосвязанного оксипролина в сыворотке крови могут использоваться как дополнительные критерии малоинвазивной диагностики гастродуоденальной патологии у больных, перенесших операцию холецистэктомии.

Ключевые слова: эзофагогастродуоденальная зона, холецистэктомия, интерлейкины, метаболиты соединительной ткани.

zone aggravated: significantly more frequent decrease secretion of muriatic acid, duodenogastric and duodenogastroesophageal refluxes were found.

Studying of the contents of interleukins, as well as parameters of reparation and destruction of connective tissue in blood serum have highly diagnostic value in evaluation of severity of changes of gastroduodenal zone.

Patients with GSD after cholecystectomy, should be included to group of dispensary observation and the directional therapeutic management.

Conclusions. Parameters of concentration of interleukins 1, 8, 10, elastase, glycosaminoglycans, protein-bound hydroxy-proline in blood serum can be used as additional criteria of noninvasive diagnostics of gastroduodenal diseases in postcholecystectomy patients.

Key words: esophagogastroduodenal zone, cholecystectomy, interleukins, metabolites of connective tissue.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Это обусловлено широкой распространенностью заболевания, неуклонным ростом численности больных, в том числе трудоспособного возраста [4, 10]. Основным методом лечения ЖКБ остается холецистэктомия [5, 6]. Однако удаление *желчного пузыря* (ЖП) не всегда приводит к полному выздоровлению и восстановлению качества жизни [9]. От 5–40% пациентов в различные сроки после операции испытывают абдоминальные боли и диспептические расстройства, в развитии которых значимое место занимает патология *эзофагогастродуоденальной зоны* (ЭГДЗ) [1, 15]. По некоторым данным, после холецистэктомии заболевания пищевода, желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) возникают и прогрессируют у 30–86% больных [17, 18].

Известно, что выпадение физиологической роли ЖП сопровождается нарушением пассажа желчи в кишечник и расстройством процессов пищеварения [5, 6]. Изменение химического состава желчи и хаотическое ее поступление в ДПК нарушает переваривание и всасывание веществ липидной природы, уменьшает бактерицидность дуоденального содержимого, приводит к микробному обсеменению тонкой кишки [15, 18]. Под влиянием микрофлоры желчные кислоты подвергаются преждевременной деконъюгации, что ведет к повреждению *слизистой оболочки* (СО)

и развитию дуоденита. Дуоденит ассоциирован с дуоденальной дискинезией, дуоденальной гипертензией, развитием *дуоденогастральных* и *дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов* (ДГР, ДГЭР) [5, 17].

Частота и особенности течения заболеваний ЭГДЗ у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, освещены в литературе недостаточно полно. Мало изучены структурно-функциональные изменения гастродуоденальной зоны в зависимости от сроков, прошедших после операции. Неоднозначны сведения об участии цитокинов и метаболитов соединительной ткани в развитии данной патологии.

Целью проведенной работы явилось выявление клинических и структурно-функциональных особенностей заболеваний ЭГДЗ у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, в различные сроки после операции.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено в 2 этапа. На *первом этапе* для определения частоты патологии ЭГДЗ у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, было проведено анкетирование 625 пациентов с холецистэктомией в анамнезе. Из них 335 (53,6%) человек находились на амбулаторном или стационарном лечении, 290 (46,4%) – не обращались к гастроэнтерологу, но добровольно согласились принять участие в анкетировании.

На *втором этапе* проспективно обследованы 94 больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, которые в зависимости от сроков после операции были разделены на 2 группы: 43 пациента, перенесшие операцию в сроки от 1 года до 3 лет, 51 — в сроки более 3 лет до включения в исследование. Соотношение женщин и мужчин — 3,3:1. Для более полного представления о частоте патологии ЭГДЗ после холецистэктомии в исследование были включены лица как с гастроэнтерологическими жалобами — 64 (68%), так и без таковых 30 (32%).

Группу сравнения составили 62 пациента с умеренно выраженным обострением хронического калькулезного холецистита, находящиеся на амбулаторном или стационарном лечении (47 женщин и 15 мужчин). В контрольную группу вошли 25 практически здоровых лиц.

Средний возраст больных ЖКБ, наблюдавшихся в сроки от 1 до 3 лет после холецистэктомии, составил $60,60 \pm 2,55$ года, более 3 лет — $60,70 \pm 1,97$ года. В группе сравнения средний возраст пациентов составил $59,90 \pm 1,59$ года, в контрольной группе — $40,0 \pm 2,2$ года.

Критериями исключения из исследования были: проведение холецистэктомии в сроки менее 1 года; «органические» причины постхолецистэктомиических расстройств (стриктура холедоха, удлиненная кюльта пузырного протока, рецидив холедохолитиаза и др.); возраст старше 70 лет; острая хирургическая патология (острый холангит, механическая желтуха, перитонит); декомпенсация хронических соматических заболеваний; опухоли различной локализации; отказ от участия в исследовании. Клинико-инструментальное обследование осуществлялось при добровольном информированном согласии пациентов.

При эзофагогастродуоденоскопии брали биоптаты СО нижней трети пищевода, антрального отдела желудка и луковицы ДПК как при наличии видимых глазом изменений, так и при визуальной неизменной СО. Биопсийный материал окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике для обзорного гистологического изучения. *H. pylori* выявляли гистобактериоскопическим методом и быстрым уреазным тестом (тест-система «Хелпил», «Ассоциация Медицины и Аналитики», Санкт-Петербург).

Помимо стандартного клинико-лабораторного и инструментального обследований проводилась дополнительная диагностика: биохимический и иммуноферментный анализы с определением уровня эластазы, гликозаминогликанов (ГАГ), белковосвязанного оксипролина (БОП), интерлейкинов (ИЛ) 1, 8, 10 в сыворотке крови, суточная рН-метрия. Концентрацию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-10) определяли на иммуноферментном анализаторе «ALFA PRIME» фирмы «Meredith Diagnostics» (Англия, 2003); реактивы и контрольные раство-

ры — «Biolabo», «Bender Medsystems», «Dyasys». Активность эластазы сыворотки крови исследовали по методу С.А. Тужилина, Т.С. Самгиной, Э.Г. Поликарповой (1971) с использованием орсеин-эластинового субстрата, показателем БОП определяли методом М.А. Осадчука и В.М. Капустина (1987), ГАГ — методом Б.Ф. Мурашова и соавт. (1986).

75 пациентам была проведена суточная рН-метрия с помощью аппарата «Гастроскан-ЭКГ» («Исток-система», г. Фрязино). Зонды для рН-метрии устанавливали в нижней трети пищевода, в теле и антральном отделе желудка, результаты обрабатывали с помощью компьютера.

Статистическая обработка полученных данных включала определение критерия достоверности Стьюдента и Манна-Уитни, оценку корреляционных связей между отдельными параметрами. Использован пакет программ Statistica.

Результаты исследования и их обсуждение

На *первом этапе* обследования 335 (53,6%) больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию и находившихся на амбулаторном или стационарном лечении, при анкетировании отмечали абдоминальные боли в эпигастрии различной степени выраженности и симптомы желудочной диспепсии, характерные для заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе для патологии ЭГДЗ. Среди 290 (46,4%) пациентов с ЖКБ, перенесших холецистэктомию, не наблюдавшихся у гастроэнтеролога, диспептические симптомы при целенаправленном анкетировании были выявлены у 65 (10,4%), отсутствовали у 225 (36%). Среди анкетированных общее число пациентов с клиническими признаками патологии ЭГДЗ составило 400 (64%). Результаты клинического обследования прооперированных представлены в табл. 1.

В ходе анализа анамнестических данных у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, были выявлены связи между появлением признаков патологии ЭГДЗ и длительностью предшествующей ЖКБ, а также частотой обострений хронического калькулезного холецистита в анамнезе. Так, длительность заболевания (от момента выявления ЖКБ) у пациентов, перенесших холецистэктомию, варьировала в пределах от 2 лет до 12 лет и составляла в среднем $7,70 \pm 1,35$ года. Клинические признаки патологии ЭГДЗ после холецистэктомии обнаружены у 242 (60,5%) пациентов с длительностью предшествующей ЖКБ более 6 лет и значительно реже при длительности ЖКБ менее 6 лет — у 158 (39,5%) пациентов. Симптомы желудочной диспепсии и абдоминальные боли зарегистрированы у 290 (46,4%) опрошенных с обострениями хронического калькулезного холецистита в анамнезе более 5 раз год, у 83

Таблица 1

Результаты клинического обследования больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, абс. число (%)

Признак (симптом)	Пациенты, перенесшие холецистэктомию и наблюдавшиеся в сроки		Пациенты с ЖКБ, не подвергавшиеся операции, n=62
	более 3 лет после операции, n=51	1–3 года после операции, n=43	
Наличие и характер боли в животе:			
постоянная	31 (60,8), $p_1 < 0,05$	21 (48,8)*	21 (33,9)
приступообразная	13 (25,5)	12 (27,9)	29 (46,7)
отсутствует	7 (13,7), $p_1 < 0,05$	10 (23,3)	12 (19,4)
Локализация боли:			
в эпигастрии	16 (31,4), $p_1 < 0,05$	11 (25,6)	14 (22,6)
в левом подреберье	9 (17,7)	8 (18,6)	12 (19,4)
в правом подреберье	11 (21,6)	15 (34,9)	29 (46,7)
опоясывающего характера	25 (49), $p_1 < 0,05$	19 (44,1)*	19 (30,6)
Синдром желудочной диспепсии:			
тошнота	22 (43,1), $p_1 < 0,05$	18 (41,9)	33 (53,2)
рвота	5 (9,8), $p_1 < 0,05$	0 (0)	5 (8,1)
горечь во рту	34 (66,7), $p_1 < 0,05$	28 (65,1)	34 (54,8)
отрыжка	20 (39,2), $p_1 < 0,05$	10 (23,3)	17 (27,4)
отсутствие аппетита	9 (17,7)	5 (11,6)	5 (8,1)
Изжога	31 (60,8), $p_1 < 0,05$	25 (58,1)*	17 (27,4)

* Показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЖКБ ($p < 0,05$).

p_1 – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом, 1–3 года после операции ($p < 0,05$).

(13,3%) – с частотой обострений от 2 до 5 раз год, у 27 (4,3%) – менее 2 раз год. Таким образом, холецистэктомию, избавляя пациента от приступов желчной колики и от самого желчного пузыря, не всегда приводит к полному выздоровлению.

На **втором этапе** в исследование были включены пациенты как при наличии гастроэнтерологических жалоб, так и без них. При эндоскопическом исследовании признаки поражения ЭГДЗ были выявлены у 95,3% больных, перенесших холецистэктомию и имеющих болевой и диспептический синдромы, при отсутствии клинических проявлений заболевания такие признаки наблюдались у 81,4% пациентов (табл. 2). Катаральный эзофагит после холецистэктомии встречался чаще, чем при ЖКБ (8,1%), частота его обнаружения была сходной в различные сроки после операции (9,3 и 9,8%). Эрозий СО пищевода не выявлено ни у одного из обследованных.

Наибольшей частотой и многообразием характеризовались изменения гастродуоденальной зоны, преимущественно *слизистой оболочки желудка* (СОЖ), которые были диагностированы у 90,7% в ранние и у 96% в отдаленные сроки после холецистэктомии. В период от 1 до 3 лет после операции достоверно чаще, чем при ЖКБ, обнаруживались поверхностный гастрит (20,9%), рефлюкс-гастрит (13,9%), острые эрозии СОЖ (6,9%), ДГР (34%),

хронический дуоденит и папиллит (18,6 и 11,6%). С увеличением времени, прошедшего после операции, до 3 лет и более возрастала частота рефлюкс-гастрита (21,6%), очагового и мультифокального атрофического гастрита (13,7 и 5,9%), ДГР (35,3%), хронического дуоденита и папиллита (21,6 и 17,6% соответственно); увеличивалось количество пациентов с гиперпластическими полипами желудка (7,8%). Реже обнаруживались поверхностный гастрит (9,8%) и острые эрозии антрального отдела желудка (3,9%).

При изучении биоптатов СО пищевода частота умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрации в рассматриваемые сроки после холецистэктомии была сходной и составила 9,3 и 9,8%. Однако в период наблюдения более 3 лет после хирургического вмешательства были выявлены признаки дистрофии (5,9%) и атрофии (3,9%) эпителия, цилиндрической метаплазии (3,9%). Подобные изменения характерны для длительного течения эзофагита и могут быть связаны с агрессивным действием желчных кислот и пепсина в результате ДГЭР [3].

Морфологические изменения СОЖ в различные сроки после холецистэктомии представлены на рис. 1. У больных, наблюдавшихся в период от 1 до 3 лет после операции, по сравнению с пациентами, страдающими ЖКБ, чаще выявлялись гастрит с поражением желудочных желез

Таблица 2

Эндоскопические признаки патологии ЭГДЗ у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, абс. число (%)

Признак (симптом)	Пациенты, перенесшие холецистэктомию и наблюдавшиеся в сроки		Пациенты с ЖКБ, не подвергавшиеся операции, n=62
	более 3 лет после операции, n=51	1–3 года после операции, n=43	
Эзофагит:			
катаральный	5 (9,8)	4 (9,3)*	5 (8,1)
эрозивный	0	0	0
Гастрит:			
смешанный	25 (52,9)	24 (55,8)	35 (56,5)
поверхностный	5 (9,8), p<0,05	9 (20,9)*	7 (11,3)
очаговый атрофический	7 (13,7), p<0,05	5 (11,6)	13 (20,9)
диффузный атрофический	3 (5,9), p<0,05	2 (4,6)	2 (3,2)
рефлюкс-гастрит	11 (21,6), p<0,05	6 (13,9)*	3 (4,8)
Полипы желудка	4 (7,8), p ₁ >0,05	2 (4,6)	3 (4,8)
Язва желудка	0	0	2 (3,2)
Эрозии:			
острые	2 (3,9), p ₁ >0,05	3 (6,9)*	2 (3,2)
хронические	4 (7,8)	4 (9,3)	5 (8,1)
Дуоденит	11 (21,6), p ₁ >0,05	8 (18,6)*	8 (12,9)
Папиллит	9 (17,6), p ₁ >0,05	5 (11,6)*	5 (8,1)
Дуоденогастральный рефлюкс	18 (35,3), p ₁ >0,05	13 (34)*	15 (24,2)
Эрозии и язвы ДПК	4 (7,8)	3 (6,9)	3 (4,8)
Рубцовая деформация привратника и ДПК	5 (9,8)	4 (9,3)	6 (9,7)

* Показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЖКБ (p<0,05).

p₁ – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом, 1–3 года после операции (p<0,05).

без атрофии (30,5%), регенераторная гиперплазия покровного эпителия (47,3%), дисплазия 1–2-й степени (4,65%) и кишечная метаплазия СОЖ (11,6%). С увеличением срока, прошедшего после операции, от 3 лет и более достоверно чаще встречались атрофия желез (9,8%), кишечная метаплазия (17,6%) и дисплазия желудочного эпителия 1–2-й степени (7,8%).

Гистологические изменения СО ДПК в период от 1 до 3 лет, прошедших после операции, соответствовали умеренной атрофии в 25,3% случаев, лимфоцитарной инфильтрации – в 9,1%. В сроки более 3 лет субатрофический дуоденит обнаруживался в 25,5%, чаще встречалась лимфоцитарная инфильтрация (15,7%), были выявлены признаки желудочной метаплазии (3,9%). Учитывая высокую частоту ДГР и рефлюкс-гастрита у больных, перенесших холецистэктомию, можно полагать, что агрессивное действие содержимого ДПК с высокой концентрацией преждевременно деконъюгированных желчных кислот является одним из важных факторов риска развития и поддержания воспалительных, дистрофических и диспластических изменений СОЖ.

Обсемененность СОЖ *H. pylori* у пациентов, перенесших холецистэктомию, существенно отличалась от таковой при ЖКБ: в период от 1 до 3 лет после операции – 20,2%, более 3 лет – 18,9%, при ЖКБ – 35,3%. Полученные данные соответствуют опубликованным в литературе сведениям об ингибирующем влиянии желчных кислот дуоденального рефлюктата на *H. pylori* [3]. В связи с частичной или полной атрофией желудочных желез снижается также слизеобразование, что может ограничивать «среду обитания» микроорганизма [18].

Иммуноферментный анализ показал повышение концентрации провоспалительных ИЛ в различные сроки после холецистэктомии по сравнению со значениями, выявленными как у практически здоровых лиц, так и у пациентов с ЖКБ (рис. 2). С увеличением срока, прошедшего после операции, отмечалось повышение концентрации провоспалительных ИЛ (в 1,2 раза для ИЛ-1, в 3,3 раза для ИЛ-8). Кроме того, в сроки более 3 лет после хирургического вмешательства значительно увеличивалась активность противовоспалительного ИЛ-10 по сравнению с

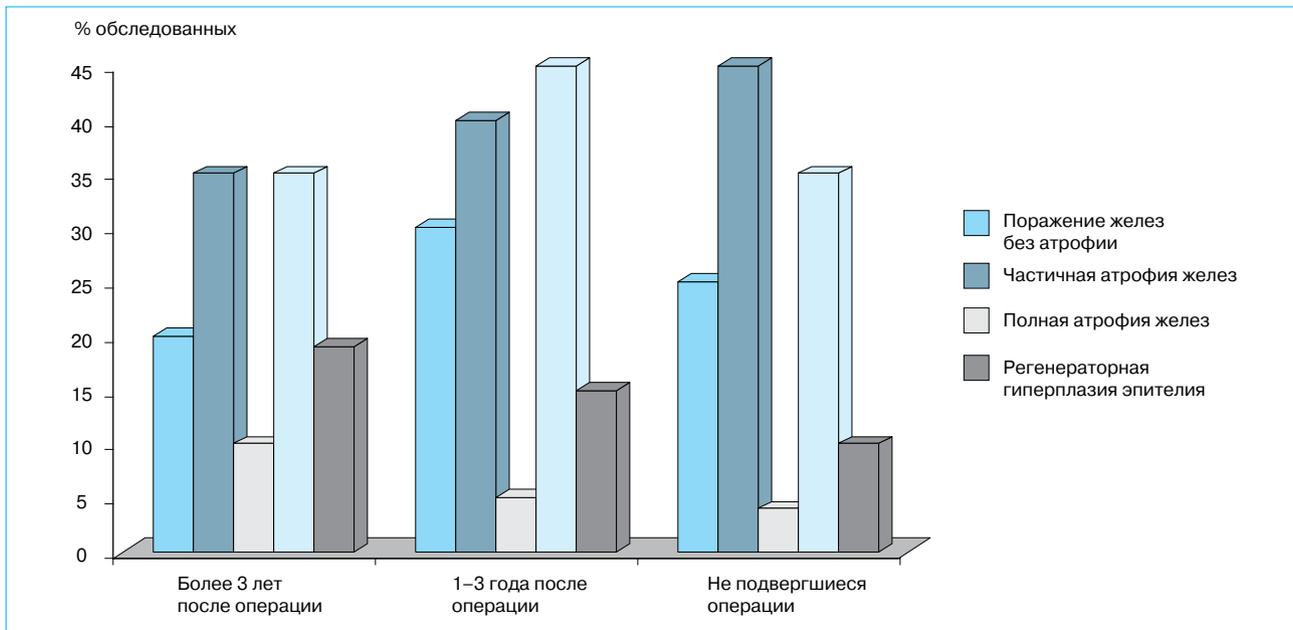


Рис. 1. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка у пациентов в различные сроки после холецистэктомии

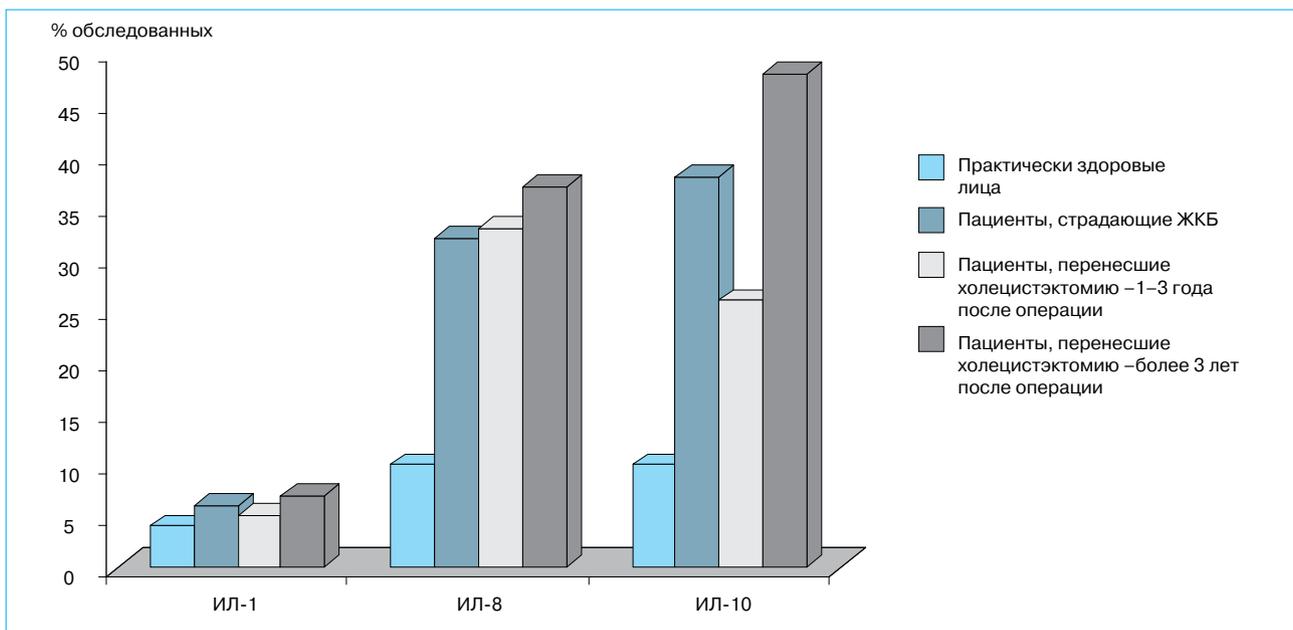


Рис. 2. Концентрация интерлейкинов в сыворотке крови у больных, перенесших холецистэктомию

показателями контрольной группы (в 4,7 раза) и со значениями у пациентов, наблюдавшихся в период от 1 до 3 лет (в 1,8 раза).

Выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией ИЛ-1, ИЛ-8 в крови и степенью лейкоцитарной инфильтрации СОЖ (в ранние сроки $r_{\text{ИЛ-1}}=+0,322$ и $r_{\text{ИЛ-8}}=+0,389$, в поздние $+0,315$ и $+0,374$ соответственно). Это можно объяснить способностью провоспалительных ИЛ усиливать миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. С другой стороны, сами лейкоциты (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты и др.) являются продуцентами цитокинов, в частности ИЛ-1 и

ИЛ-8, что усугубляет течение воспалительного процесса [2]. Очевидно, что цитокиновый дисбаланс играет важную роль в инициации и поддержании воспаления в СОЖ, а сами показатели концентрации ИЛ-1 и ИЛ-8 могут использоваться как дополнительные малоинвазивные маркёры активности воспалительного процесса в СОЖ у лиц с отсутствием ЖП.

При биохимическом исследовании сыворотки крови у пациентов, перенесших холецистэктомию, были выявлены признаки обменно-дистрофических нарушений соединительной ткани (рис. 3). В сроки от 1 до 3 лет после операции отмечалось

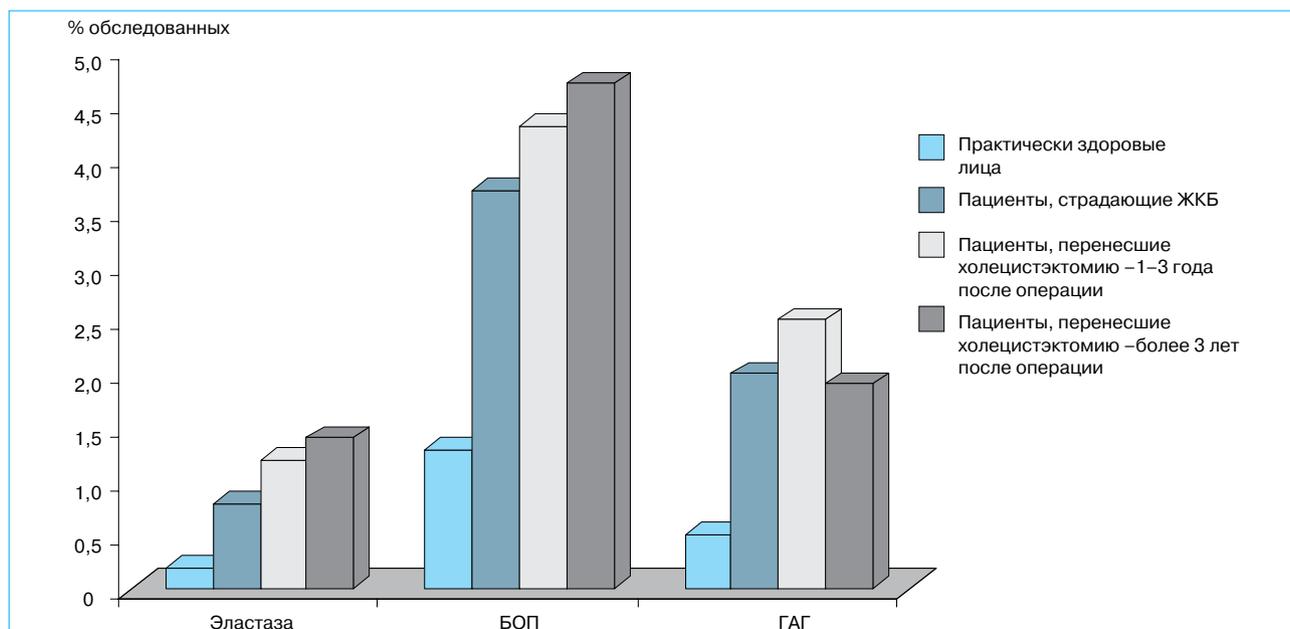


Рис. 3. Концентрация маркёров деструкции и репарации соединительной ткани в сыворотке крови у больных, перенесших холецистэктомию

повышение концентрации маркёров воспалительно-деструктивных процессов: эластазы – в 1,5 раза по сравнению с показателями при ЖКБ и в 7,3 раза по сравнению со значениями у практически здоровых лиц. Содержание БОП увеличивалась в 3 раза по сравнению с контрольной группой, показатели ГАГ у больных, перенесших холецистэктомию, и у пациентов с ЖКБ не имели достоверных различий, но превышали в 3 раза соответствующие значения у практически здоровых лиц. Наиболее выраженные изменения регистрировались через 3 и более года после холецистэктомии в виде достоверно значимого повышения уровня эластазы (в 8 раз по сравнению с контрольной группой) и БОП (в 3,6 раза). Уровень ГАГ при этом был повышен незначительно и не имел достоверных различий с группой сравнения.

Была определена корреляция между концентрацией эластазы сыворотки крови и поверхностным гастритом (в сроки от 1 до 3 лет после операции $r=+0,421$, более 3 лет $r=+0,311$), наличием язвенных дефектов (в сроки от 1 до 3 лет $r=+0,745$, более 3 лет $r=+0,623$). Выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией эластазы и степенью лейкоцитарной инфильтрации СОЖ (в период от 1 до 3 лет $r=+0,711$, более 3 лет $r=+0,311$), уровнем ИЛ-8 (в сроки от 1 до 3 лет $r=+0,452$, более 3 лет $r=+0,521$). Также найдена корреляционная связь между уровнем БОП и выраженностью атрофии СОЖ ($r=+0,571$) у пациентов в отдаленные сроки после операции.

Известно, что нейтрофильные лейкоциты в составе воспалительного инфильтрата выделяют ИЛ и высвобождают протеолитические ферменты, в

том числе эластазу, которая обладает способностью индуцировать выработку ИЛ и участвует в деструктивных процессах соединительной ткани [12]. Выявленные изменения маркёров деструкции и репарации соединительной ткани отражают их участие в механизмах развития патологии ЭГДЗ. Повышенный уровень эластазы в крови способствует поддержанию и усугублению деструктивно-воспалительных процессов СО ЭГДЗ. В более поздние сроки после холецистэктомии наряду с персистенцией активного воспаления увеличивается концентрация маркёров репарации, косвенно отражающих усиление синтеза коллагена и фибрилlogenеза [13, 16].

По результатам суточной рН-метрии, у пациентов, перенесших холецистэктомию, «кислые» и «щелочные» рефлюксы в пищевод встречались в 2,5 раза чаще, чем эндоскопические и морфологические признаки эзофагита (табл. 3). Установлено, что с увеличением срока, прошедшего после операции, возрастала частота ДГР, ДГЭР, уменьшалась частота ГЭР. В отдаленные сроки достоверно реже регистрировалась гиперацидность, чаще – гипо- и анацидность. В период от 1 до 3 лет после операции выявлена корреляция между снижением кислотопродукции и поверхностным гастритом ($r=0,321$), в поздние сроки – с выраженностью атрофических изменений СОЖ ($r=0,727$), наличием кишечной метаплазии ($r=0,713$). Таким образом, с увеличением срока после холецистэктомии отмечается прогрессирование моторной и секреторной дисфункции, усугубляются атрофические дисрегуляторные изменения СО ЭГДЗ.

Результаты проведенного исследования позволили дополнить представления о механизмах

Таблица 3

Результаты суточной рН-метрии у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, абс. число (%)

Результаты рН-метрии	Пациенты, перенесшие холецистэктомию и наблюдавшиеся в сроки		Пациенты с ЖКБ, не подвергавшиеся операции, n=62
	более 3 лет после операции, n=51	1–3 года после операции, n=43	
Гастроэзофагеальный рефлюкс	5 (9,8)*, p<0,05	8 (18,6)	11 (17,7)
Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс	12 (23,5)*, p<0,05	5 (11,6)*	3 (4,8)
рН в желудке:			
нормацидность	18 (35,3), p>0,05	17 (39,5)	25 (40,3)
гиперацидность	9 (17,6)*, p<0,05	10 (23,3)*	24 (38,7)
гипоацидность	20 (39,2)*, p<0,05	14 (32,5)*	11 (17,7)
анацидность	4 (7,8)*, p<0,05	2 (4,6)	2 (3,2)
Дуоденогастральный рефлюкс	(41,3)*	(37,2)*	(9,7)

* Показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЖКБ.

р – различие показателей со значениями в группе пациентов, перенесших холецистэктомию, 1–3 года после операции.

развития и прогрессирования патологии ЭГДЗ после операции по поводу ЖКБ. В связи с выпадением концентрационной функции ЖП слизистая оболочка желудка и ДПК постоянно подвергается агрессивному действию желчных кислот, развиваются рефлюкс-гастрит, дуоденит, появляются эрозии в антральном отделе желудка, язвенные дефекты в луковице ДПК, учащается ДГР. В ранние сроки после холецистэктомии в ответ на повреждение эпителиоцитов СО ЭГДЗ происходит повышенная выработка провоспалительных цитокинов, которые индуцируют миграцию лейкоцитов в СО ЭГДЗ за счет хемотаксиса [2, 14]. При наличии лейкоцитарной инфильтрации из нейтрофилов выделяется эластаза, которая приводит к деструкции соединительной ткани, повышает проницаемость сосудов и усиливает миграцию гранулоцитов. Кроме того, эластаза индуцирует и продукцию ИЛ, тем самым замыкая порочный круг патогенеза. С другой стороны, большинство лейкоцитов сами продуцируют ИЛ и тем самым способствуют поддержанию воспалительного процесса [16]. В отдаленные сроки после операции наряду с персистенцией активного воспаления компенсаторно увеличивается концентрация противовоспалительных ИЛ и маркёров репарации соединительной ткани, увеличивается синтез коллагена.

Выводы

1. У больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, клинические признаки патологии эзофагогастродуоденальной зоны встречаются в 64%

случаев, отсутствуют – в 36%. К факторам, влияющим на частоту абдоминальных болей и симптомов желудочной диспепсии, относятся: длительность ЖКБ более 6 лет, частота обострений хронического калькулезного холецистита до операции более 5 раз год, а также сроки, прошедшие после холецистэктомии от 3 лет и более.

2. Эндоскопические признаки патологии эзофагогастродуоденальной зоны наблюдаются у 95,3% пациентов, перенесших холецистэктомию, при наличии симптомов диспепсии и у 81,4% – без них. В сроки от 3 лет и более после операции увеличивается частота рефлюкс-гастрита, очагового и мультифокального атрофического гастрита, дуоденогастрального рефлюкса, хронического дуоденита; в СОЖ прогрессируют явления атрофии желез, кишечной метаплазии и дисплазии 1–2-й степени.

3. Воспалительные и эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки эзофагогастродуоденальной зоны у пациентов, перенесших холецистэктомию, возникают и прогрессируют на фоне дисбаланса цитокинов и метаболитов соединительной ткани в сыворотке крови.

4. После операции холецистэктомии усугубляется секреторная и моторная дисфункция эзофагогастродуоденальной зоны: достоверно чаще регистрируются снижение секреции соляной кислоты, дуоденогастральный и дуоденогастроэзофагеальный рефлюксы.

5. Пациенты, перенесшие холецистэктомию, должны находиться в группе диспансерного наблюдения и направленного терапевтического воздействия.

Список литературы

1. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. и др. Синдром диспепсии после холецистэктомии // Материалы 5-го съезда науч. об-ва гастроэнтерологов России 3–6 февраля 2005 г. – М., 2005. – С. 325–327.
2. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., Протопопова О.Б. Изучение цитокинового профиля у больных язвенной болезнью желудка // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 5 (прил. 15). – С. 17–19.
3. Волков В.С., Колесникова И.Ю., Беляева Г.С. и др. Дуоденогастральный рефлюкс при кислотозависимых заболеваниях // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 5 (прил. 17). – С. 22–25.
4. Григорьев П.Я., Солуянова И.П., Яковенко А.В. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика // Лечащий врач. – 2002. – № 6. – С. 26–32.
5. Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы // Consilium medicum. Приложение «Гастроэнтерология». – 2006. – № 2. – С. 49–53.
6. Лазебник Л.Б., Копанева М.И., Ежова Т.Б. Сравнительное исследование качества жизни у больных желчнокаменной болезнью и постхолецистэктомическим синдромом // Материалы 5-го Славяно-Балтийского науч. форума «Санкт-Петербург – Гастро-2003» // Гастроэнтерология СПб, 2003. – С. 2–3.
7. Лея Ю.Я. Современная оценка кислотообразования желудка // Клин. мед. – 1996. – № 3. – С. 13–16.
8. Логинов А.С., Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Внутрижелудочная рН-метрия. Значение метода в терапии язвенной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 1. – С. 22–29.
9. Львова М.А. Качество жизни больных в отдаленные сроки после холецистэктомии // Материалы 5-го съезда науч. об-ва гастроэнтерологов России 3–6 февраля 2005 г. – М., 2005. – С. 356–357.
10. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 1. – С. 81–91.
11. Рапопорт С.И., Лакшин А.А., Трифонов М.М. рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / Под ред. Ф.И. Комарова. – М.: Медпрактика-М, 2005. – 208 с.
12. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
13. Слуцкий Л.И. Новое о структурных компонентах соединительной ткани и базальных мембран // Успехи соврем. биол. – 1984. – Т. 97, вып. 3. – С. 116–130.
14. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. – М.: Анархасис, 2003. – 96 с.
15. Циммерман Я.С., Кунстман Т.Г. Постхолецистэктомический синдром: современный взгляд на проблему // Клин. мед. – 2006. – № 8. – С. 4–11.
16. Шехтер А.Б., Берченко Г.Н. Фибробласты и развитие соединительной ткани: ультраструктурные аспекты биосинтеза фибриллогенеза и катаболизма коллагена // Арх. патол. – 1979. – С. 70–80.
17. Юпатов С.И., Божко Г.Г., Лазарчук В.В. Моторно-эвакуаторная функция двенадцатиперстной кишки у больных хроническим калькулезным холециститом // Здравоохр. Белоруссии. – 1990. – № 1. – С. 7–9.
18. Ягмур В., Мельниченко Л., Ягмур С. и др. Состояние пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у больных после холецистэктомии // Материалы Десятой Российской Гастроэнтерологической Недели 25–28 октября 2004 г. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 5. – С. 101.
19. Яковлев Г.А. Современная оценка точности определения кислотообразующей функции желудка методом внутрижелудочной рН-метрии // Мед. техн. – 2004. – № 6. – С. 20–23.