



ВЛИЯЕТ ЛИ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ НА ЛИТОГЕННОСТЬ ЖЕЛЧИ ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Хохлачева Н. А., Вахрушев Я. М., Горбунов А. Ю., Васильева И. В., Суфиянов В. Г.

ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

Вахрушев Яков Максимович

E-mail: stoxel@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение физико-химических свойств печеночной желчи и состояния липидного обмена до и после холецистэктомии.

Материалы и методы. Проведено комплексное исследование физико-химических свойств желчи и липидного спектра крови у 210 пациентов с I (докаменной) стадией ЖКБ и у 90 пациентов со II и III (каменной) стадией ЖКБ, перенесших холецистэктомию.

Результаты. У всех обследованных пациентов выявлено нарушение физико-химических свойств желчи и нарушение липидного обмена. Методом корреляционного анализа установлено, что литогенность желчи усиливается при сгущении желчи, при прогрессировании воспалительного процесса в желчных путях, при повышении атерогенных фракций холестерина крови.

Заключение. После проведения холецистэктомии на фоне печеночно-клеточной дисхолии сохраняется склонность желчи к камнеобразованию. Следовательно, пациенты после холецистэктомии нуждаются в диспансеризации с использованием профилактических мероприятий, направленных на восстановление желчеобразования.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, физико-химические свойства желчи, липидный обмен.

SUMMARY

The aim. The studying of physical-chemical qualities of liver bile and lipid exchange before and after cholecystectomy.

Materials and methods. We spent the complex investigation of physical-chemical qualities of bile and lipid levels in 210 patients with cholelithiasis stage I (pre-stone) and in 90 patients with cholelithiasis stage II and III (with gallstones) after cholecystectomy.

The results. In all examined patients we revealed disturbances of physical-chemical qualities of bile and lipid exchange. With correlation analysis it was found that bile lithogeneity increases in high bile density, in progressing of inflammation process in bile ducts, in increasing of atherogenic fractions of blood cholesterol.

Conclusion. After cholecystectomy in liver-cells dyscholia the ability to stones formation preserves.

It means that patients after cholecystectomy need in following-up with using of prophylactic measures to restoring of bile-formation.

Keywords: cholelithiasis, cholecystectomy, physical-chemical qualities of bile, lipid exchange.

В XX веке произошел резкий рост заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ): по данным клинических наблюдений, в последние 40 лет заболеваемость холелитиазом за каждые 10 лет удваивалась [1, 2, 3]. Как следствие этого, значительно увеличилось и число оперативных вмешательств по поводу

ЖКБ, в связи с чем холецистэктомия занимает уже второе место в мире после аппендэктомии [4, 5, 6, 7, 8]. Однако по многочисленным литературным данным, холецистэктомия, независимо от оперативного доступа (полостная, лапароскопическая) не компенсирует сложных патофизиологических

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ						
печеночной желчи	Контрольная группа (n = 50)	Группа сравнения (n = 210)	Группа наблюдения (n = 90)	PK_1	PK_2	P_{12}
ХС (ммоль/л)	3,63 ± 0,06	16,38 ± 0,54	13,74 ± 0,46	5,0×10 ⁻²⁷	1,3×10 ⁻²²	0,07
ЖК (ммоль/л)	20,76 ± 0,20	15,44 ± 0,59	13,84 ± 0,52	4,9×10 ⁻¹³	3,1×10 ⁻¹³	0,40
ФЛ (ммоль/л)	0,39 ± 0,00	0,21 ± 0,02	0,19 ± 0,01	9,9×10 ⁻²⁷	1,0×10 ⁻²¹	0,69
ХХК (ед)	6,14 ± 0,10	1,14 ± 0,05	1,06 ± 0,05	6,5×10 ⁻²⁸	1,3×10 ⁻²²	0,99
ФЛХК (ед)	0,11 ± 0,002	0,02 ± 0,002	0,02 ± 0,002	8,4×10 ⁻³¹	9,0×10 ⁻²³	0,06
ОБ (г/л)	3,50 ± 0,03	14,51 ± 0,28	12,71 ± 0,29	4,2×10 ⁻²⁸	1,3×10 ⁻²²	0,4
СК (ммоль/л)	1,85 ± 0,09	4,24 ± 0,08	3,92 ± 0,11	3,6×10 ⁻²⁵	7,7×10 ⁻¹⁹	0,06

Примечания: n — число наблюдений; P_{K1} — достоверность различий группы сравнения по отношению к контрольной; P_{K2} — достоверность различий группы наблюдения по отношению к контрольной; P_{12} — достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЖЕЛЧИ ПОРЦИИ «С»						
Показатели	Контрольная группа (n = 50)	Группа сравнения (n = 210)	Группа наблюдения (n = 90)	PK_1	PK_2	P_{12}
Удельный вес (ед)	1010,22 ± 0,18	1029,52 ± 0,58	1031,71 ± 0,92	5,8×10 ⁻²⁷	1,4×10 ⁻²²	0,06
Вязкость (ед)	2,52 ± 0,02	6,82 ± 0,15	6,64 ± 0,40	5,1×10 ⁻²⁸	1,3×10 ⁻²²	0,06
Поверхностное натяжение (мкН/м)	22,05 ± 0,14	41,84 ± 0,54	40,15 ± 0,66	2,6×10 ⁻²⁷	1,3×10 ⁻²²	0,07
Кислотность Порция «С»	7,62 ± 0,06	10,33 ± 0,17	10,96 ± 0,21	4,3×10 ⁻¹⁴	7,4×10 ⁻²¹	0,22

Примечания: n — число наблюдений; P_{K1} — достоверность различий группы сравнения по отношению к контрольной; P_{K2} — достоверность различий группы наблюдения по отношению к контрольной; P_{12} — достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения.

Таблица 3

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ИНДЕКСАМИ ЛИТОГЕННОСТИ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЖЕЛЧИ ПРИ ЖКБ					
Показатель	Удельный вес	Вязкость	Поверхностное натяжение	Общий белок	Общие сиаловые кислоты
ХХК	-0,36	-0,26	-0,43	-0,44	-0,31
P	0,08	9,70×10 ⁻¹⁷	1,23×10 ⁻⁴⁴	1,84×10 ⁻⁴⁷	0,08
ФЛХК	-0,33	-0,31	-0,41	-0,48	-0,35
P	0,03	0,001	0,0001	0,0004	0,0001

Примечание: P — достоверность корреляции.



нарушений, лежащих, как известно в основе холецистолитиаза [9, 10, 11].

Целью исследования являлось изучение физико-химических свойств печеночной желчи и состояния липидного обмена до и после холецистэктомии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 300 больных ЖКБ, из них 210 пациентов (группа сравнения) с I (докаменной) стадией и 90 пациентов (группа наблюдения) — со II и III (каменной) стадией, перенесших холецистэктомию (классификация ЦНИИГ, 2001) [4]. Формирование групп больных проведено методом случайной и типологической выборки.

Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия больного согласно п. 4.6.1. Приказа № 163 (ОСТ 91500.14.0001–2002) МЗ РФ с соблюдением этических принципов.

В верификации диагноза использованы анамнестические данные, результаты ультразвукографического исследования билиарной системы на аппарате S-ДН-500. Всем больным проводилось многофракционное дуоденальное зондирование с последующим макроскопическим, микроскопическим исследованием желчи, определением ее физических свойств (удельный вес, поверхностное натяжение, вязкость) и биохимического состава. В печеночной порции желчи («С») определялась суммарная концентрация желчных кислот — ЖК, содержание холестерина — ХС [12] и фосфолипидов — ФЛ [13]. Проведено вычисление холато-холестеринового коэффициента (ХХК) и фосфолипидно-холестеринового коэффициента (ФЛХК), являющихся индексами литогенности желчи. Определение общих сиаловых кислот (СК) в желчи проводилось с использованием сиалотеста [14], общего белка (ОБ) — на анализаторе ФП 901 (М) фирмы «Лабсистемс».

Оценка липидного обмена проводилась по содержанию в плазме общего холестерина (ОХ), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Уровень ОХ, ЛПВП, ТГ определяли на анализаторе FR-901 (М) фирмы «Labsystems» (Finland). ЛПОНП, ЛПНП рассчитывали по формуле: ЛПОНП = ТГ/2, ЛПНП = ОХ - (ЛПОНП + ЛПВП). В соответствии с полученными данными определяли коэффициент атерогенности (КА) по формуле $КА = ОХ - ЛПВП / ЛПВП$.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований сравнивались с данными контрольной группы, которую составили 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 60 лет.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере AMD Sempron mobile x86 с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel версия XP для MS Windows XP Professional с использованием библиотеки статистических функций Biostat.

Математический аппарат включал традиционные методики вычисления относительных (Р) и средних величин (М) с определением их ошибок (+m). В ряде случаев использовали правило исключения «выскакивающих» значений. Достоверность данных оценивали по непараметрическому критерию Вилкоксона-Вилкоккс при нормальном распределении выборки. Разница считается достоверной при $P < 0,05$.

Вычисляли коэффициент корреляции Пирсона по формуле

$$r = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \sum (y - \bar{y})^2}}$$

где r — коэффициент корреляции; x, y — переменные; \bar{x} , \bar{y} — средние значения переменных.

Корреляция считается достоверной при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 92% пациентов группы сравнения отмечен болевой синдром. Боль чаще локализовалась в правом подреберье, была постоянной, давящего или тянущего характера, усиление боли провоцировал прием пищи (чаще жирной), боли иррадиировали в правое плечо, правую лопатку. Симптомы билиарной диспепсии выявлены у 79% пациентов, среди них преобладали отрыжка, тошнота, горечь во рту. В группе наблюдения болевой синдром отмечен у 89% пациентов. Боли носили давящий или тянущий характер, локализовались в правом и левом подреберье, а так же в эпигастральной области, была характерна более обширная их иррадиация. Симптомы билиарной диспепсии отметили 81% пациентов, ведущими среди них являлись рвота, запоры, горечь во рту.

У всех пациентов группы сравнения при ультразвуковом исследовании желчного пузыря обнаружены признаки билиарного сладжа (микролитиаз, замазкообразная желчь). При макроскопическом исследовании желчь порции «С» у пациентов обеих групп была густая, неоднородная, при микроскопии в ней найдены кристаллы холестерина, микролиты.

Результаты исследования химического состава печеночной желчи приведены в табл 1. Судя по данным таблицы, содержание ХС в желчи было значительно повышено, а содержание ЖК и ФЛ, являющихся стабилизаторами коллоидного состояния желчи — снижено. Литогенность желчи подтверждается резко сниженными ХХК и ФЛХК. Уровень СК, являющийся показателем воспаления слизистой оболочки желчевыводящих путей, был повышен. Воспаление приводит к замедленному всасыванию белков, ускоряющих процессы нуклеации холестерина [15], доказательством чего является

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА						
Показатели	Контрольная группа (n = 50)	Группа сравнения (n = 210)	Группа наблюдения (n = 90)	P_{K_1}	P_{K_2}	P_{12}
ОХ (ммоль/л)	5,22 ± 0,07	5,75 ± 0,18	5,75 ± 0,15	0,36	0,03	0,11
ЛПОНП (ммоль/л)	0,40 ± 0,00	0,76 ± 0,02	0,90 ± 0,05	1,2×10 ⁻¹⁷	1,1×10 ⁻¹⁸	0,003
ЛПНП (ммоль/л)	3,34 ± 0,07	4,05 ± 0,18	3,97 ± 0,14	0,02	0,001	0,23
ЛПВН (ммоль/л)	1,38 ± 0,01	0,92 ± 0,01	0,85 ± 0,02	1,1×10 ⁻²⁷	3,5×10 ⁻²²	0,3
ТГ (г/л)	0,83 ± 0,02	1,91 ± 0,18	1,97 ± 0,10	2,1×10 ⁻¹⁹	3,3×10 ⁻¹⁹	0,07
КА (ед)	2,62 ± 0,04	5,32 ± 0,19	5,77 ± 0,21	1,8×10 ⁻²²	7,8×10 ⁻²¹	0,07

Примечания: n — число наблюдений; P_{K_1} — достоверность различий группы сравнения по отношению к контрольной; P_{K_2} — достоверность различий группы наблюдения по отношению к контрольной; P_{12} — достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения.

Таблица 5

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ИНДЕКСАМИ ЛИТОГЕННОСТИ ЖЕЛЧИ				
	ЛПВП	ЛПНП	ТГ	КА
ХХК В	0,54	-0,05	-0,39	-0,39
P	0,0002	0,0001	0,005	3,64×10 ⁻⁸
ХХК С	0,39	-0,07	-0,34	-0,32
P	2,22×10 ⁻¹⁶	0,02	0,0004	2,22×10 ⁻¹³
ФЛХК В	0,58	-0,10	-0,44	-0,46
P	0,0001	0,001	0,001	4,36×10 ⁻¹⁰
ФЛХК С	0,41	-0,14	-0,31	-0,39
P	0,0003	0,08	0,08	0,008

Примечание: P — достоверность корреляции.

обязательное присутствие данных белков в центре холестериновых камней [16, 4]. Возможна также роль белка как цементирующего фактора при образовании желчных камней [17].

При исследовании физических свойств желчи в обеих группах больных установлено повышение удельного веса, вязкости и поверхностного натяжения, снижение кислотности желчи (табл. 2). Сгущение желчи и повышение ее вязкости снижает растворимость в ней различных компонентов, в частности обеспечивает осаждение кристаллов холестерина [18, 19, 20, 21].

Отсутствие достоверной разницы между показателями физико-химического состояния желчи у пациентов групп наблюдения и сравнения свидетельствует в пользу того, что после проведения холецистэктомии состав печеночной желчи существенно не изменяется, желчь по-прежнему остается склонной к камнеобразованию.

Методом корреляционного анализа (табл. 3), проведенного в обеих группах больных, установлена отрицательная связь между удельным весом, вязкостью, поверхностным натяжением, уровнем общего белка, уровнем сиаловых кислот и индексами литогенности; между кислотностью желчи и индексами литогенности корреляция была положительная. Причем, результаты корреляционных исследований в группах сравнения и наблюдения были однонаправленными.

Следовательно, склонность желчи к камнеобразованию усиливается при сгущении желчи (повышении ее удельного веса, вязкости, поверхностного натяжения), при прогрессировании воспалительного процесса в желчных путях (при повышении уровня общих сиаловых кислот и общего белка).

Учитывая высокую долю холестерина в составе желчных камней, согласно современной теории патогенеза ЖКБ, немаловажное место среди причин



желчного камнеобразования занимают нарушения липидного обмена. Как показано в *табл. 4*, в обеих группах пациентов выявлены однотипные изменения липидного спектра крови в сторону уменьшения ЛПВП и увеличения ЛПОНП, ЛПНП и ТГ, соответственно, наблюдается значительное увеличение КА. Отсутствие достоверной разницы между показателями у пациентов группы наблюдения и группы сравнения указывает в пользу того, что нарушения липидного обмена, имеющиеся у пациентов с ЖКБ, сохраняются и после холецистэктомии.

Судя по данным *табл. 5*, нарушение липидного обмена в процессах формирования литогенной желчи существенно. Так, склонность желчи к камнеобразованию увеличивается при снижении в крови неатерогенных фракций холестерина (ЛПВП) и при повышении атерогенных фракций холестерина (ЛПНП и ТГ). Следовательно, чем выше КА крови, тем больше литогенность желчи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахрушев Я. М. Желчнокаменная болезнь. — Ижевск: «Экспертиза», 2004. — 75 с.
2. Максимов В. А., Цицеров В. И., Чернышев А. Л. и др. Распространенность холелитиаза по данным ультразвукового исследования желчевыведительной системы // Практикующий врач. — 1998. — Т. 13. — С. 27–28.
3. Григорьева И. Н., Малютин С. К., Воевода М. И. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 4. — С. 64–68.
4. Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь. — Москва, 2004. — 196 с.
5. Селезнева Э. Я., Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь, сочетающаяся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (обзор литературы) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 5. — С. 48–55.
6. Cohen G., Davion T., Capron D. et al. Le statut estro-androgenique n'est pas modifié chez les hommes atteints de lithiase biliaire // Gastroenterol. Clin. Biol. — 1992. — Vol. 16. — P. 299–301.
7. Cang M. K., Hoon S. C., Woo J. H. et al. The First Korean experience of telemanipulative robot-assisted laparoscopic cholecystectomy using the da Vinci system // Yonsei Medical Journal. — 2007. — Vol. 48, № 3. — P. 540–545.
8. Khoo J. J., Nurul A. M. A clinicopathological study of nine cases of gallbladder carcinoma in 1122 cholecystectomies in Johor, Malaysia // The Malaysian Journal Of Pathology. — 2008. — Vol. 30, № 1. — P. 21–26.
9. Быстровская Е. В., Ильченко А. А. Отдаленные результаты холецистэктомии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 5. — С. 23–27.
10. Литвинова Н. В. Клинические симптомы и прогностические факторы их развития после холецистэктомии у больных с желчнокаменной болезнью // Материалы Четырнадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня 16–18 марта 2009 г., Москва. — РЖГТК. — № 1. — 2009. — Приложение № 33. — С. 100.
11. Kimura T., Yonekura T., Yamauchi K. et al. Laparoscopic treatment of gallbladder volvulus: a pediatric case report and literature review // Journal

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя полученные данные, можно отметить, что после холецистэктомии при ЖКБ сохраняются как болевой, так и билиарно-диспепсический синдромы.

У больных с холецистэктомией на фоне печеночно-клеточной дисхолии по-прежнему сохраняется склонность желчи к камнеобразованию. Поскольку нет «резервуара для хранения желчи», какovým является желчный пузырь, то есть опасность образования желчных камней в желчных протоках. Из полученных нами данных следует, что больные после холецистэктомии нуждаются в диспансеризации с использованием профилактических мероприятий с целью восстановления желчеобразования.

- Of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques. Part A. — 2008. — Vol. 18, № 2. — P. 330–334.
12. Мирошниченко В. П., Громашевская Л. Л., Касаткина М. Г., Козачек Г. А. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // Лаб. дело — 1978. — № 3. — С. 149–153.
13. Attili A. F., Scafato E., Marchioli R. et al. Diet and gallstones in Italy // Hepatology. — 1988. — Vol. 27, № 6. — P. 1492–1498.
14. Скорняков В. И., Саятин А. В., Кожемякин Л. А. Метод определения силовых кислот // Лаб. дело. — 1989. — № 2. — С. 32–34.
15. Мараховский Ю. Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2003. — № 1. — С. 81–92.
16. Петухов В. А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. — Москва: «Веди», 2003. — 125 с.
17. Иванченкова Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. — Москва: Атмосфера, 2006. — 415 с.
18. Потехина Ю. П., Зубеев П. С., Страхов А. В., Бузовера М. Э., Яхно Т. А., Щербак Ю. П. Кристаллография и вискозиметрия при желчнокаменной болезни // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 3. — С. 33–35.
19. Бычкова Е. В. Роль печеночного и пузырного факторов в патогенезе желчнокаменной болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск, 2003. — 22 с.
20. Неронов В. А., Чернышев А. Л., Максимов В. А., Шелемов Е. Е., Бунтин С. Е. Основные показатели желчеотделения при первичных дисфункциональных расстройствах билиарного тракта // Тезисы докладов VII съезда Научного общества гастроэнтерологов России, посвященного 40-летию Всесоюзного научно-исследовательского института гастроэнтерологии — Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, Москва, 20–23 марта 2007 г. — М.: Анахарсис, 2007. — С. 233–234.
21. Астамов В. Л., Саморуков Ю. Н. Роль и значение определения вязкости желчи при воспалительных заболеваниях билиарного тракта // Сибирский вестник гастроэнтерологии и гепатологии. — Сентябрь 2006. — № 20. — С. 145–146.