

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ХОЛЕЦИСТОКИНИН-ПАНКРЕОЗИМИНА У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДО И ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Быстровская Е.В., Ильченко А.А., Дроздов В.Н., Ткаченко Е.В., Варванина Г.Г.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

*Быстровская Елена Владимировна
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: 8 (915) 064 5232
E-mail: 3043062@mail.ru*

РЕЗЮМЕ

С целью изучения взаимосвязи между холецистэктомией и концентрацией гастроинтестинальных гормонов проанализирован уровень холецистокинин-панкреозимина и секретина у 50 пациентов, перенесших в различные сроки холецистэктомию (от 1 до 10 лет назад). Группу сравнения составили 30 больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Концентрация ХЦК и секретина в группах исследования сопоставлена с концентрацией указанных гормонов в контрольной группе, которую составили здоровые добровольцы. В результате изучения клинико-anamnestических, а также диагностических особенностей в каждой из групп сделан вывод о том, что уровень концентрации ХЦК-ПЗ после удаления желчного пузыря изменяется в зависимости от сроков давности выполнения операции и условий желчеоттока.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь; холецистэктомия; холецистокинин-панкреозимин; секретин; дисфункция сфинктера Одди; стеноз дистального отдела общего желчного проток.

SUMMARY

The level of cholecystokinin and secretin in 50 patients after cholecystectomy (from 1 to 10 years ago) was analyzed to study connection between cholecystectomy and gastrointestinal hormones concentration. 30 patients with gall bladder stone disease were included into the group of comparison. Cholecystokinin and secretin concentration in the groups of research was compared with indicated hormones concentration in the group of control formed of healthy volunteers. After anamnestic clinical and diagnostical features in every group had been studied we concluded, that cholecystokinin level changes depending on period after operation and outflow of bile conditions.

Keywords: gall bladder stone disease; cholecystectomy; cholecystokinin; secretin; sphincter of oddi dysfunction; distal section stenosis of the common bile duct.

ВВЕДЕНИЕ

Ведущая роль в регуляции работы сфинктерного аппарата желчевыделительной системы принадлежит гастроинтестинальным гормонам, прежде всего холецистокинин-панкреозимину (ХЦК-ПЗ) и секретину. Известно, что желчный пузырь принимает активное участие в модуляции ответа сфинктера Одди на воздействие гастроинтестинальных гормонов [1 – 3; 9]. Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что удаление желчного пузыря приводит к нарушению скоординированной работы сфинктерного аппарата билиарного тракта [4; 5]. В настоящее время нет

единого мнения о характере изменения уровней холецистокинина и секретина после холецистэктомии. Дискутабельным остается вопрос о роли ХЦК-ПЗ и секретина в компенсаторно-адаптационном механизме при функциональных и структурных нарушениях билиарного тракта [6 – 8; 10].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью изучения влияния холецистэктомии на концентрацию гастроинтестинальных гормонов сыворотки крови проанализирован уровень

концентрации ХЦК-ПЗ и секретина 50 пациентов, перенесших в различные сроки холецистэктомии (от 1 до 10 лет назад) и имеющих симптомы билиарной диспепсии. Группу сравнения составили 30 пациентов желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Больные указанных групп были сопоставимы по возрасту и полу.

Концентрация ХЦК-ПЗ и секретина в группах исследования сопоставлена с концентрацией указанных гормонов в контрольной группе, которую составили 30 здоровых добровольцев.

Из исследования исключались больные:

- с холедохолитиазом;
- с заболеваниями большого дуоденального сосочка (БДС);
- с наличием в анамнезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ранее перенесшие операции на пищеводе, желудке, кишечнике.

Для диагностики структурных и функциональных нарушений билиарного тракта проводилось обследование больных, включающее объективное обследование, биохимическое исследование крови, эзофагогастродуоденоскопию, трансабдоминальную и при необходимости эндоскопическую ультразвуковую диагностику (ТУС и ЭУС).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлена достоверная разница между средними показателями концентрации ХЦК-ПЗ в группах больных ЖКБ и с постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС). В группе пациентов с ПХЭС, среднее значение концентрации холецистокинина было достоверно выше, чем в группе больных ЖКБ и в контрольной группе (табл. 1).

Статистически достоверной разницы между средними значениями концентрации секретина у больных ЖКБ и ПХЭС не получено.

Из таблицы видно, что средние значения концентрации ХЦК-ПЗ в группе больных ЖКБ не отличались от показателей в контрольной группе. Результаты сравнения значений концентрации ХЦК-ПЗ у больных ЖКБ и контрольной группы свидетельствуют о том, что наличие не осложненного органической патологией холецистолитиаза не оказывает существенного влияния на значение концентрации указанного гормона.

Значения концентрации ХЦК-ПЗ в группе больных с ПХЭС были разнообразны и находились в диапазоне от 0,480 до 2,455 нг/ммоль.

Из 50 больных с ПХЭС только 14 (28%) имели уровень ХЦК-ПЗ, соответствующий средним значениям в контрольной группе, а у 36 (72%) значения ХЦК-ПЗ были выше 1,000 нг/ммоль (рис. 1).

На основании полученных результатов можно сделать заключение об увеличении концентрации ХЦК-ПЗ в сыворотке крови после холецистэктомии у большинства больных. Широкий диапазон значений концентрации ХЦК-ПЗ в группе больных с ПХЭС позволяет сделать предположение о наличии зависимости концентрации указанного гормона от особенности течения ПХЭС.

Для определения взаимосвязи между уровнем холецистокинина и особенностями течения ПХЭС сопоставлены значения концентрации гормона с данными клинического и лабораторно-инструментального обследования соответствующих больных.

На основании проведенного исследования выделены 3 группы больных с диапазоном значений концентрации ХЦК-ПЗ, в пределах которых выявлены существенные отличия клинико-anamnestических данных, данных биохимического исследования крови и ультразвукового исследования панкреатобилиарной зоны. Количественное соотношение пациентов в зависимости от диапазона значений указанного гормона представлено в табл. 2.

Для решения вопроса о взаимовлиянии концентрации ХЦК-ПЗ и условий желчеоттока, сформировавшихся после удаления желчного пузыря, проанализированы данные клинического и лабораторно-инструментального исследований в каждой из выделенных в зависимости от диапазона значений ХЦК-ПЗ групп пациентов с ПХЭС (табл. 3).

Установлено, что в клинической симптоматике больных I группы ($n = 14$) с уровнем ХЦК-ПЗ от 0,5 до 1,0 нг/мл ($n = 14$) преобладали боли спастического характера в правом подреберье. Изучение анамнеза показало, что у 9 из 14 больных холецистэктомия была выполнена не более 1 года назад, у остальных пяти давность проведения холецистэктомии составила от 5 до 10 лет. По данным лабораторно-инструментальных исследований у 9 больных с приближенными сроками оперативного лечения ЖКБ органической патологии со стороны

Таблица 1

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХЦК-ПЗ И СЕКРЕТИНА У БОЛЬНЫХ ЖКБ И ПХЭС			
Гормоны	ПХЭС ($n = 50$)	ЖКБ ($n = 30$)	Контроль ($n = 30$)
ХЦК-ПЗ	1,274 ± 0,150*	0,641 ± 0,079	0,731 ± 0,069
Секретин	0,839 ± 0,089	0,612 ± 0,083	0,684 ± 0,074

Примечание: * $p < 0,05$, в сравнении с ЖКБ и контролем.

Таблица 1

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХЦК-ПЗ И СЕКРЕТИНА У БОЛЬНЫХ ЖКБ И ПХЭС			
Гормоны	ПХЭС (n = 50)	ЖКБ (n = 30)	Контроль (n = 30)
ХЦК-ПЗ	1,274 ± 0,150*	0,641 ± 0,079	0,731 ± 0,069
Секретин	0,839 ± 0,089	0,612 ± 0,083	0,684 ± 0,074

* $p < 0,05$, в сравнении с ЖКБ и контролем.

Таблица 2

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ХЦК-ПЗ (n = 50)		
Группы больных	Абс. (%)	Средние значения ХЦК-ПЗ
I группа 0,5–1,0 нг/мл	14 (28)	0,833 ± 0,078
II группа 1,1–2,0 нг/мл	25 (50)	1,280 ± 0,136
III группа более 2,0 нг/мл	11 (22)	2,326 ± 0,112

Таблица 3

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С ПХЭС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ХЦК-ПЗ				
Анализируемые признаки	Концентрация ХЦК-ПЗ (нг/мл)			
	0,5–1,0		1,1–2,0	более 2,0
Давность выполнения ХЭ	> 1 года	От 5 до 10 лет	От 5 до 10 лет	От 5 до 10 лет
Вариант клинического течения ПХЭС	Болевой	Болевой	Диспепсический	Болевой
Уровень ЩФ, ГГТП	N N	↑ ↑	N N	↑ N
Наличие дилатации ОЖП: в среднем и проксимальном отделах в дистальном отделе	-	+ до 10–15 мм до 1,5–2,0 мм	-	+ до 10 мм до 3,0–4,0 мм
Эффективность медикаментозной коррекции	+	-	+	+

панкреатобилиарной системы не выявлено. У 5 пациентов с отдаленными сроками холецистэктомии на основании проведенных исследований диагностирован стеноз дистального отдела ОЖП. В биохимическом анализе крови больных со стенозом дистального отдела холедоха (ДОХ) отмечено стойкое повышение уровня ЩФ и ГГТП, а по данным ТУС и ЭУС — расширение проксимального и среднего отделов ОЖП до 10–15 мм с сужением дистального отдела до 1,5–2,0 мм.

При анализе II группы (n = 25) больных с концентрацией ХЦК-ПЗ от 1,1 до 2,0 нг/мл (n = 25) было установлено, что все больные имели срок давности холецистэктомии более 5 лет. Клиническая симптоматика указанных больных соответствовала диспепсическому варианту клинического течения ПХЭС. У больных этой группы отсутствовали изменения

в биохимическом анализе крови, указывающие на наличие холестаза, а также сонографические признаки билиарной гипертензии.

Аналогичным образом была проанализирована III группа (n = 11) больных с ПХЭС, у которых значение ХЦК-ПЗ превышало 2,0 нг/мл. Клиническая симптоматика этих пациентов характеризовалась наличием приступов более спастического характера в правом подреберье. По результатам ультрасонографии у всех указанных пациентов имело место расширение ОЖП до 10 мм с диаметром дистального отдела 3,0–4,0 мм. Кроме того, в данной группе пациентов отмечалось транзиторное повышение ЩФ в пределах 1,5 нормы. На фоне проводимой медикаментозной коррекции указанные биохимические изменения крови нормализовались, диаметр ОЖП уменьшался на 2–3 мм. По результатам

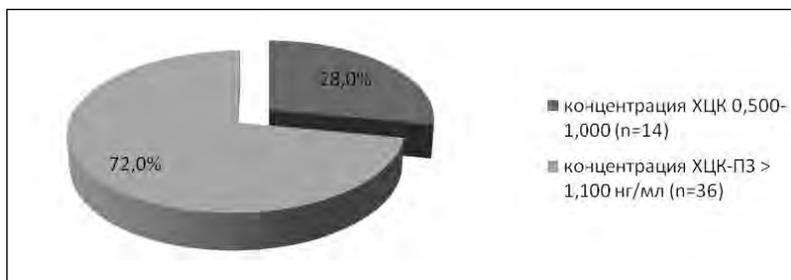


Рис. 1. Соотношение количества больных ПХЭС (n = 50) с нормальными и повышенными уровнями ХЦК-ПЗ в сыворотке крови

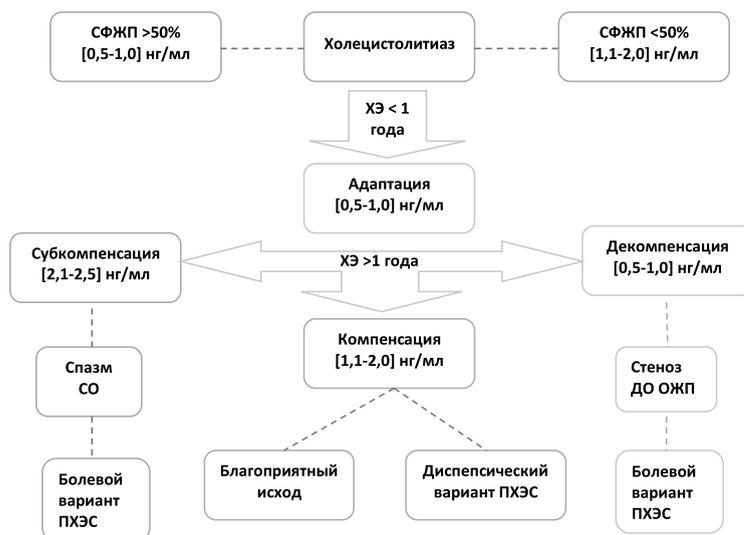


Рис. 2. Изменения концентрации ХЦК в зависимости от давности холецистэктомии и условий желчеоттока

лабораторно-инструментальных исследований у этих пациентов диагностирована дисфункция сфинктера Одди по гиперкинетическому типу.

Из представленной таблицы видно, что значения ХЦК-ПЗ, аналогичные тем, которые получены у больных ЖКБ (0,5 – 1,0 нг/мл), встречаются у больных с ПХЭС в том случае, если давность выполнения ХЭ составляет менее 1 года или имеется механическое препятствие желчеоттоку в виде стеноза дистального отдела ОЖП.

При дальнейшем анализе установлено, что в группе больных с уровнем концентрации ХЦК-ПЗ от 1,1 до 2,0 нг/мл отсутствуют как пациенты со сроком ХЭ менее 1 года, так и пациенты с наличием органической патологии билиарного тракта.

Обращает внимание тот факт, что группу с уровнем холецистокинина более 2,0 нг/мл составили больные с дисфункцией сфинктера Одди по гиперкинетическому типу. Повышение уровня концентрации ХЦК-ПЗ более 2 норм в этой группе, вероятнее всего, носит компенсаторный характер. Благодаря высоким значениям концентрации указанного гормона обеспечивается желчеотток в условиях гипертонуса сфинктера Одди.

В таком случае можно предположить, что у больных со стенозом ДОХ, у которых уровень

концентрации ХЦК-ПЗ не отличается от уровня указанного гормона у больных ЖКБ и контрольной группы (0,5 – 1,0 нг/мл), на фоне сформировавшегося органического препятствия желчеоттоку произошла декомпенсация гуморальной регуляции сфинктерного аппарата билиарного тракта.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обобщая вышесказанное, будет логичным предположить, что уровень концентрации ХЦК-ПЗ после удаления желчного пузыря изменяется в зависимости от сроков давности выполнения операции и условий желчеоттока (рис. 2).

Уровень ХЦК-ПЗ у больных на протяжении первого года после ХЭ сопоставим с уровнем ХЦК-ПЗ при ЖКБ с сохраненной функцией желчного пузыря. Через год в результате адаптационно-компенсаторных механизмов происходит повышение концентрации ХЦК-ПЗ до 1,1 – 2,0 нг/мл, что обеспечивает работу сфинктерного аппарата билиарного тракта в режиме, обеспечивающем адекватный желчеотток. Клинически это проявляется в виде благоприятного исхода ХЭ или диспепсического варианта ЖКБ.

В ситуации, когда желчеотток нарушается в результате спазма сфинктера Одди, происходит дальнейшее увеличение уровня ХЦК-ПЗ до 2,0–2,5 нг/мл (этап субкомпенсации), что обеспечивает желчеотток в условиях его затруднения. По данным лабораторно-инструментальных исследований у таких больных выявляется транзиторное повышение ЩФ и расширение ОЖП, которые нивелируются медикаментозно.

При формировании стеноза дистального отдела холедоха уровень концентрации ХЦК-ПЗ сыворотки крови возвращается к исходному, соответствующему таковому при холецистолитиазе, что свидетельствует о декомпенсации гуморальной регуляции сфинктера Одди.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных исследований позволили сделать предположение о возможности контроля за процессом адаптации желчевыделения по уровню ХЦК-ПЗ у больных после холецистэктомии. Эти данные позволяют также

проводить дифференциальную диагностику между преходящим нарушением желчеоттока при дисфункции сфинктера Одди и органическим препятствием в виде стеноза дистального отдела ОЖП по концентрации холецистокинина.

Повышение уровня концентрации холецистокинина в течение первого года после холецистэктомии свидетельствует об адаптации сфинктерного аппарата билиарного тракта в условиях удаленного желчного пузыря и определяет особенности клинического течения постхолецистэктомического синдрома; при наличии адекватных условий желчеоттоку концентрация холецистокинина составляет $1,280 \pm 0,112$ нг/мл, при спазме сфинктера Одди — $2,326 \pm 0,112$ нг/мл ($p < 0,05$).

Концентрация холецистокинина является дифференциально-диагностическим критерием функциональных и структурных нарушений билиарного тракта: при спазме сфинктера Одди концентрация холецистокинина составляет $2,326 \pm 0,112$ нг/мл, при стенозе дистального отдела холедоха концентрация ХЦК — $0,833 \pm 0,078$ нг/мл ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко В. Х., Кочина Е. Н. Нейрогуморальная регуляция пищеварения. — М.: Мед., 1983. — 287 с.
2. Ткаченко Е. В., Варванина Г. Г. Гормональная регуляция билиарной патологии // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 1. — С. 66.
3. Немцов Л. М. Секреция холецистокинина при нарушениях моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря // Здравоохранение. — 2003. — № 3. — С. 53–56.
4. Desantels S. G., Slivka A., Hutson W. R. et al. Postcholecystectomy pain syndrome: pathophysiology of abdominal pain in sphincter of Oddi // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116, № 4. — P. 900–905.
5. Ewans P. R., Dowsett J. F., Bak Y. T. et al. Abnormal sphincter of Oddi response to cholecystokinin in postcholecystectomy syndrome patients with irritable bowel syndrome: the irritable sphincter // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40, № 5. — P. 1149–1156.
6. Hopman W. P. M., Jansen B. M., Rosenbusch G. et al. Role of cholecystokinin and the cholinergic system in intestinal stimulation of gallbladder contraction in man // J. Hepatology. — 1990. — Vol. 11. — P. 261–265.
7. Kozlin D. B. Gastrointestinal imaging update: swallowing disorders and sphincter of Oddi dysfunction // Rev. Gastroenterol. Disord. — 2002. — Vol. 2, № 4. — P. 169–175.
8. Liddle R. A. Cholecystokinin cells // Annu. Rev. Physiol. — 1997. — Vol. 59. — P. 221–242.
9. Krishnamurthy S., Krishnamurthy G. T. Biliary dyskinesia: role of the sphincter of Oddi gallbladder and cholecystokinin // J. Nucl. Med. — 1997. — Vol. 38, № 11. — P. 1824–1830.
10. Moran T. N. Gastrointestinal safety signals II. Cholecystokinin // Am. J. Physiol. — 2004. — Vol. 286. — P. 383–395.