

На правах рукописи

ТУПИЦЫН МИХАИЛ ВАЛЕНТИНОВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ  
ХРОНИЧЕСКИХ ХОЛАНГИТОВ У БОЛЬНЫХ С  
ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.00.05 – внутренние болезни

14.00.19 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

ТОМСК – 2006

Работа выполнена в ГОУ ВПО Томский военно-медицинский институт

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ**

доктор медицинских наук,

доцент

**Гибадулина Ирина Олеговна**

**НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ**

доктор медицинских наук,

доцент

**Гибадулин Наиль Валерианович**

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ**

доктор медицинских наук,

профессор

**Белобородова Эльвира Ивановна**

кандидат медицинских наук

**Екимов Сергей станиславович**

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:** ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 200\_\_ г. в \_\_\_\_ часов, на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете (634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2006г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** При анализе доступной нам отечественной и зарубежной литературы по актуальным вопросам гастроэнтерологии был отмечен значительный рост уровня заболеваемости населения экономически развитых стран желчнокаменной болезнью и, соответственно этому – увеличение количества пациентов, перенесших холецистэктомию. При этом, несмотря на общепризнанную эффективность хирургического лечения осложненных форм холелитиаза, частота развития постхолецистэктомиических расстройств остается довольно высокой и составляет по данным различных авторов от 5 до 40% [С.А. Курилович и соавт., 2000; Ю.П. Никитин, 2001; А.А. Ильченко, 2002; П.Я. Григорьев и соавт., 2004; С.М. Пикурин и соавт., 2004; Р. Tondelli, 1983; R. Gaidarski, 1985; R. Peterli, 1998; A. Csendes, 2000].

Общеизвестно, что новые структурно–функциональные взаимоотношения органов гепатопанкреатодуоденальной зоны после холецистэктомии изменяют механизмы желчеобразования и желчевыделения, увеличивают вероятность развития билиарной гипертензии и холестаза, а также хронизации воспалительных заболеваний печени и желчных путей [В.Н. Филижанко и соавт., 1999; R.T. Poop, 2001; M. Sugiyama, 2002].

В качестве одной из причин патологических изменений гепатобилиарной системы рассматривается холангит, который, по данным ряда авторов, регистрируется у 12,6–22,6% пациентов. При этом восходящему распространению бактериальной инфекции способствует снижение арефлюксных свойств большого дуоденального сосочка, обусловленное у 18–36% пациентов после холецистэктомии дискинезией сфинктера Одди с явлениями его недостаточности [Н.А. Кравчук, 1985; Б.С. Брискин, 2005; R.T. Poop, 2001, С.К. Hui, 2002; N. Namias et all, 2005].

Кроме того, существенное влияние на развитие и хроническое течение холангитов оказывают также паразитарные заболевания, в первую очередь, в гиперэндемичном Сибирском регионе – описторхозная инвазия, которая как изолированно, так и в сочетании с бактериальной контаминацией желчевыводящей системы еще более усугубляет явления билиарной гипертензии и дуоденобилиарного рефлюкса и сопровождается патоморфологическими изменениями со стороны органов пищеварения, значительно ухудшая результаты холецистэктомии [М.П. Кириленко, 1982; А.В. Лепехин и соавт., 1992; С.А. Курилович, 2000].

В немногочисленных клинических работах, посвященных проблеме повышения эффективности реабилитации данной категории больных, подчеркивается необходимость проведения этиотропной, патогенетической и синдромной терапии. В связи с этим, актуальной является не только проблема дальнейшего совершенствования существующих методов реабилитации пациентов с постхолецистэктомическим синдромом, обусловленным холангитом, но и поиск новых, более информативных и безопасных методов диагностики функционального состояния желчевыводящей системы с адекватной оценкой состоятельности сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка.

Поэтому вопросы разработки оптимального комплекса диагностических и лечебно–реабилитационных мероприятий в отношении больных с хроническим холангитом после холецистэктомии с целью снижения частоты постхолецистэктомических расстройств и улучшения качества жизни пациентов требуют дальнейшего совершенствования.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения пациентов с хроническим холангитом после перенесенной холецистэктомии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту встречаемости и структуру хронических холангитов у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом.
2. Разработать и внедрить в клиническую практику способ ультразвуковой диагностики дуоденобилиарного рефлюкса у больных, перенесших холецистэктомию.
3. Изучить функциональное состояние сфинктера Одди у пациентов с хроническим холангитом после холецистэктомии.
4. Оценить эффективность комплекса лечебных мероприятий с дифференцированной коррекцией дисфункции сфинктера Одди у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом, обусловленным хроническим холангитом.

### **Научная новизна**

Впервые определена частота встречаемости и структура хронических холангитов у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом.

Разработан способ ультразвуковой диагностики дуоденобилиарного рефлюкса у пациентов, перенесших холецистэктомию, позволяющий с высокой степенью точности верифицировать наличие регургитации дуоденального содержимого в желчные протоки, обусловленной несостоятельностью сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка.

Разработаны критерии к выбору тактики лечения больных с хроническим холангитом после холецистэктомии с дифференцированной коррекцией нарушений желчеоттока в зависимости от типа дисфункции сфинктера Одди.

Проведена оценка эффективности предложенных лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом, обусловленным хроническим холангитом.

### **Практическая ценность полученных результатов**

Разработанный способ ультразвуковой диагностики дуоденобилиарного рефлюкса позволяет четко дифференцировать наличие регургитационных расстройств, как одной из основных причин развития и хронизации воспалительных заболеваний желчевыводящей системы после холецистэктомии.

Клиническое применение дифференцированного подхода к лечению хронических холангитов у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом позволяет в большинстве случаев добиться стойкой ремиссии заболевания с компенсацией функционального состояния органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, что подтверждается высоким уровнем индекса предотвращенной потери здоровья данной категории больных.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Хронические холангиты у пациентов с постхолецистэктомическими расстройствами встречаются в 74,5% случаев и носят упорное, рефрактерное к противовоспалительной терапии, непрерывно рецидивирующее течение. При этом у 70,2% больных регистрируются бактериальные холангиты, у 21,9% пациентов определяется сочетание бактериального фактора с описторхозной инвазией (микст-инфекция), в 7,9% случаев холангиты имеют паразитарную природу.

2. Использование в комплексе диагностических мероприятий разработанного способа ультразвуковой диагностики дуоденобилиарного рефлюкса у пациентов, перенесших холецистэктомию, позволило у 45,6% больных диагностировать дискинезию сфинктера Одди с явлениями его недостаточности, у 42,1% пациентов верифицировать дискинезию сфинктера Одди с затруднением желчеоттока, у 12,3% больных билиарную гипертензию, обусловленную органическим поражением сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка.
3. Лечебная тактика, основанная на определении причины нарушения желчеоттока и установлении наличия дуоденобилиарного рефлюкса, была эффективной в 72,9% случаев, что подтверждается адекватным восстановлением функциональной состоятельности сфинктера Одди, стойкой клинико–лабораторной ремиссией и высоким уровнем качества жизни данной категории больных.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в практику поликлиники и клиник Томского военно-медицинского института, отделения лучевой диагностики поликлиники Томского военно-медицинского института.

Основные положения исследования используются в учебном процессе на кафедре амбулаторно-поликлинической помощи, кафедре военно-полевой терапии, кафедре военно-полевой хирургии Томского военно-медицинского института.

## **Апробация работы**

Основные положения диссертации и полученные результаты работы были представлены на 6-ой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (г.Красноярск, 2006г.), Выездном пленуме научного общества гастроэнтерологов России «Актуальные вопросы билиарной патологии» (г.Ижевск, 2006), 14-ой научно-практической конференции «Достижения современной гастроэнтерологии» (г.Томск, 2006г.); обсуждены на заседании экспертной комиссии по внутренним болезням Сибирского государственного медицинского университета (г.Томск, 2006г.).

## **Публикации**

Основные положения исследования изложены в 11 печатных работах. По результатам исследования получена приоритетная справка по заявке на изобретение «Способ диагностики дуоденобилиарного рефлюкса» №2006117940 от 24.05.2006г.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 201 источник, из которых 123 отечественных и 78 иностранных. Диссертация иллюстрирована 11 таблицами, 10 рисунками.

## **Материал и методы исследования**

В диссертационной работе использовались данные ретроспективного анализа историй болезни пациентов с клиническими проявлениями после выполненной ранее холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни, осложненной острым либо хроническим калькулезным холециститом, проходивших обследование и реабилитацию с 2003 по 2005 год включительно в условиях дневного стационара поликлиники Томского военно–медицинского института, а также результаты собственных исследований, проведенных в период с 2003 по 2005 год включительно, в лечебно–диагностических подразделениях Томского военно–медицинского института.

Посредством анализа медицинской документации (истории болезни) из 153 пациентов с клиническими проявлениями постхолецистэктомического синдрома для проведения диссертационного исследования было отобрано 114 (74,5%) больных, у которых были диагностированы клиничко-лабораторные и инструментальные признаки хронического холангита. Именно данная категория пациентов была подвергнута комплексному обследованию и лечению, анализ результатов которых представлен в настоящей работе.

Возраст пациентов с хроническими холангитами после перенесенной холецистэктомии варьировал от 23 лет до 68 лет (средний возраст  $47,3 \pm 3,9$  лет). Среди обследованных было 88 (77,2%) женщин и 26 (22,8%) мужчин. Соотношение женского и мужского пола составило 3,4 : 1. Средняя продолжительность анамнеза желчнокаменной болезни с момента впервые установленного диагноза и до оперативного лечения –  $4,3 \pm 2,4$  года, а средняя продолжительность послеоперационного периода на момент обследования –  $4,2 \pm 1,9$  года. При этом, оценивая сроки появления клинических признаков развития постхолецистэктомического синдрома, следует отметить значительную вариабельность временных показателей: от 1,5 месяцев до 2 лет (в среднем  $1,1 \pm 0,8$  года).

Пациентам проводились общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования, а также определение показателей качества жизни. Лабораторные методы исследования включали в себя анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, копрологическое исследование, выполнявшиеся по стандартным методикам. При проведении дуоденального зондирования осуществляли определение наличия микробной контаминации желчи

по оригинальной методике (Патент РФ на изобретение № 2176791 от 10.12.2001г.), полученные данные сравнивались с результатами выполнения бактериологического исследования желчи.

Ультразвуковое сканирование осуществляли на сканерах Just Vision-400 фирмы «Toshiba» (Япония) и Logic-400 фирмы «General Electric» (США) с использованием конвексных и секторных датчиков 3,5-5 МГц; 7,5 МГц. Для оценки эффективности проведенного лечения использовали специализированный опросник определения уровня качества жизни больных гастроэнтерологического профиля – гастроинтестинальный индекс Gastrointestinal Quality of Life Index – GIQLI [E. Eyrasch et al., 1995], состоящий из 36 вопросов, сгруппированных в 5 шкал (общее субъективное восприятие своего здоровья, психическое состояние, физическое состояние, социальное функционирование и ролевое функционирование) с расчетом индекса предотвращенной потери здоровья (разница между значениями уровня качества жизни до и после лечения) пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью персонального компьютера Pentium 4 с использованием статистического пакета программ Microsoft Excel для операционной системы Windows XP, программы «Biostat». Для каждого вариационного ряда определяли среднюю арифметическую ( $M$ ), среднюю ошибку средней арифметической ( $m$ ). Достоверность различных средних арифметических величин определяли по абсолютному показателю точности ( $P$ ) по таблице процентных точек распределения Стьюдента в зависимости от коэффициента достоверности ( $t$ ) и числа степеней свободы ( $n$ ). На основании  $t$  по таблице Стьюдента определялась вероятность различия ( $p$ ). Различия считали достоверными при уровне доверительной связи свыше 95% (ошибка  $p < 0,05$ ).

### **Полученные результаты и их обсуждение**

Клиническая картина хронических холангитов у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом характеризовалась значительным полиморфизмом проявлений, при этом абдоминальный болевой синдром зафиксирован у 94 (84,2%) человек, диспепсический – у 114 (100%), синдром желтухи – у 22 (22,8%), астено-вегетативный – у 68 (59,6%).

Объективная симптоматика проявлялась в умеренной или средней интенсивности болезненности при глубокой пальпации в правом подреберье у 74 (64,9%) обследованных. У 42 (36,8%) человек

пальпировался плотный край печени, выступавший на 2–5 см из-под реберной дуги. Наряду с гепатомегалией, у 12 (10,5%) обследованных отмечено увеличение селезенки. В 17 (14,9%) случаях зафиксирована субиктеричность склер и кожных покровов. У 14 (12,3%) пациентов выявлены симптомы хронической интоксикации.

При изучении уровня гастроинтестинального индекса отмечено, что качество жизни пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями желчевыводящей системы после холецистэктомии определяется показателями, существенно отличающимися от параметров популяционной нормы, в большей степени – в ранние сроки после холецистэктомии и у пациентов, оперированных в экстренном порядке по поводу деструктивных форм острого калькулезного холецистита.

Анализ клиничко-анамнестических данных позволил сделать вывод о том, что хронические холангиты в подавляющем большинстве (74,5%) случаев регистрируются у пациентов с постхолецистэктомическими расстройствами, как после экстренной, так и после плановой операции, носят упорное, рефрактерное к противовоспалительной терапии, непрерывно рецидивирующее клиническое течение и характеризуются стойким абдоминальным болевым синдромом, выраженными диспепсическими расстройствами, значительным снижением трудоспособности и качества жизни.

При исследовании микробного пейзажа желчи у больных после холецистэктомии нарушения микробиоценоза желчевыводящей системы зарегистрированы в 92,1% случаев. При этом у 25 (21,9%) пациентов определено сочетание бактериального фактора с описторхозной инвазией (микст-инфекция). Количественное определение бактериальных клеток (таблица 1) показало, что у больных с хроническим холангитом чаще всего регистрируется умеренная (30,6%) и средняя (37,7%) степень бактериальной обсемененности желчи.

Причем высокую степень обсемененности желчевыводящей системы фиксировали достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще у пациентов в ранние сроки после холецистэктомии (от 1 месяца до 1 года). Данный факт можно объяснить выраженным дуоденобилиарным рефлюксом, причиной развития которого в послеоперационный период явилась, во-первых, у большинства пациентов – дисфункция сфинктера Одди с явлениями его недостаточности, а у части больных (15,8%) – «зияющий» большой дуоденальный сосочек после папиллотомии и,

во–вторых, нарушение дуоденальной моторики с изменением градиента давления между просветом двенадцатиперстной кишки и общим желчным протоком.

Таблица 1

Результаты бактериоскопического исследования желчи у пациентов с хроническим холангитом после холецистэктомии (n=114)

Степень бактериальной обсемененности желчи	Абс. (%)
Микробной контаминации желчи не выявлено	9 (7,9%)
Слабая степень	3 (2,7%)
Умеренная степень	35 (30,6%)
Средняя степень	43 (37,7%)
Высокая степень	24 (21,1%)

По данным бактериологического исследования, в посевах желчи чаще всего определялись *Escherichia coli* (65,8%), *Enterococcus faecalis* (14,9%), *Klebsiella* (9,7%), *Enterobacter aerogenes* (3,5%), *Proteus* (3,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (2,6%); причем в большинстве случаев (78,1%) высевались ассоциации микроорганизмов. Отсутствие бактериальных клеток в желчи определено у 9 (7,9%) пациентов, у данной категории больных хронический холангит был обусловлен наличием описторхозной инвазии желчевыводящей системы.

По данным биохимических показателей крови нарушения функции печени определены у 102 (89,5%) пациентов. Наиболее отчетливо диагностированы синдром холестаза (54,4%), цитолиза (63,2%), а также признаки печеночно–клеточной недостаточности (23,7%) и мезенхимально–воспалительный синдром (42,1%). Синдром холестаза проявлялся у 62 (54,4%) обследованных гипербилирубинемией, гиперхолестеринемией и повышением активности щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутаминтрансферазы. Гипербилирубинемия характеризовалась повышением уровня билирубина в сыворотке в среднем до  $33,24 \pm 4,2$  мкмоль/л.

Нарушение метаболизма холестерина характеризовалось у 44 (38,6%) больных умеренной степенью, при которой отмечена повышенная концентрация общего холестерина в сыворотке крови за счет свободной фракции (возрастала в 2,9 раза), одновременно

уменьшалась эстерифицированная фракция (в 1,2 раза). При этом коэффициент эстерификации снижался на 50%. Нормальный уровень холестерина в крови установлен у 47 (41,2%) больных, пониженный – у 23 (20,2%) человек. Активность щелочной фосфатазы превышала контрольные значения у 59 (51,2%) пациентов,  $\gamma$ -глутаминтрансферазы – у 49 (42,9%) обследованных.

О наличии гепатоцитолита у 72 (63,2%) пациентов свидетельствовало повышение активности аминотрансфераз – АСТ и АЛТ, уровень которых в сыворотке крови превышал среднефизиологическую норму соответственно в 2,5 и 2 раза. Осадочные реакции (тимоловая, сулемовая) имели отклонения от нормы у 46 (40,4%) обследованных. В 68 (59,6%) случаях не было выявлено патологических изменений. Изменения внешнесекреторной функции поджелудочной железы зафиксированы у 18 (15,8%) пациентов в виде повышения уровня панкреатических ферментов амилазы и трипсина в среднем в 2,8 и 2,2 раза соответственно, что было расценено как признак вовлечения в патологический процесс поджелудочной железы с развитием вторичного диспанкреатизма.

Таким образом, полученные нами результаты исследования показателей сыворотки крови, свидетельствовали о наличии у большинства (89,5%) пациентов с хроническим холангитом после холецистэктомии биохимических маркеров воспалительных и дистрофических изменений в гепатобилиарной системе.

Использование метода дуоденального зондирования подтвердило воспалительный характер поражения желчевыводящей системы у всех пациентов с постхолецистэктомическим синдромом, обусловленным хроническим холангитом.

Обобщая данные анализа физико–химических свойств и микроскопического исследования желчи, было сделано заключение о нарушении синтетической и выделительной функции гепатобилиарной системы у пациентов после холецистэктомии. При этом у большинства пациентов на фоне воспалительного поражения билиарного тракта, как в ранний, так и поздний послеоперационный период продолжали регистрироваться нарушения процессов желчеобразования и желчевыделения, которые ранее могли оказать патогенетическое влияние на развитие желчнокаменной болезни (таблица 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что обменные нарушения в гепатобилиарной системе, прежде всего печеночно–клеточная дисхолия вследствие перенасыщения желчи холестерином с нарушением ее коллоидной стабильности, а следовательно – риском

повторного камнеобразования, достоверно чаще регистрируется у пациентов в отдаленный период после холецистэктомии ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Показатели физических и химических свойств желчи у пациентов с хроническим холангитом в разные сроки после холецистэктомии

Показатели	Срок после холецистэктомии	
	1–12 месяцев (n=55)	1–5 лет (n=59)
Удельный вес		
– порция А	1001±4	1014±3*
– порция В	1017±2	1041±4*
– порция С	1002±4	1022±4*
рН		
– порция А	5,92±0,23	6,02±0,16
– порция В	5,58±0,19	5,56±0,19
– порция С	5,86±0,22	6,24±0,21*
Холестерин, ммоль/л		
– порция А	0,98±0,05	2,54±0,08*
– порция В	4,81±0,15	19,44±1,83*
– порция С	0,96±0,04	4,57±0,12*
Билирубин, ммоль/л		
– порция А	0,48±0,04	1,12±0,06
– порция В	2,84±0,12	3,93±0,13*
– порция С	0,54±0,03	1,44±0,07
Желчные кислоты, мг/л		
– порция А	5,81±0,17	3,05±0,14*
– порция В	47,4±2,7*	10,4±1,1
– порция С	6,84±0,22*	3,3±0,17*
Дебит желчных кислот, мг/ч		
Суммарный дебит	419,6±18,5*	236,7±14,8*

Примечание: \*Разница достоверна ( $p < 0,05$ ) с показателями нормы, в том числе с показателями строки соседнего столбца

Описторхозная инвазия, по сводным данным копроовоскопического исследования, иммунологических методов (реакция непрямой гемоагглютинации, иммуноферментный анализ с описторхозным антигеном) и микроскопического исследования содержимого, полученного в ходе дуоденального зондирования, выявлена у 34 (29,8%) больных с хроническим холангитом после

холецистэктомии. Причем в отношении 7 пациентов был констатирован факт реинвазии описторхоза после ранее проведенной дегельминтизации бильтрицидом.

По данным трансабдоминального ультрасонографического исследования органов гепатопанкреатодуоденальной зоны функциональное состояние желчевыводящей системы характеризовалось признаками нарушения желчеоттока в виде расширения просвета внепеченочных, а в ряде случаев и внутрипеченочных протоков. Величина просвета общего желчного протока в ультразвуковом изображении у 109 (95,6%) больных достоверно отличалась от значений, рекомендованных в качестве нормы у пациентов после выполнения холецистэктомии ( $p < 0,05$ ).

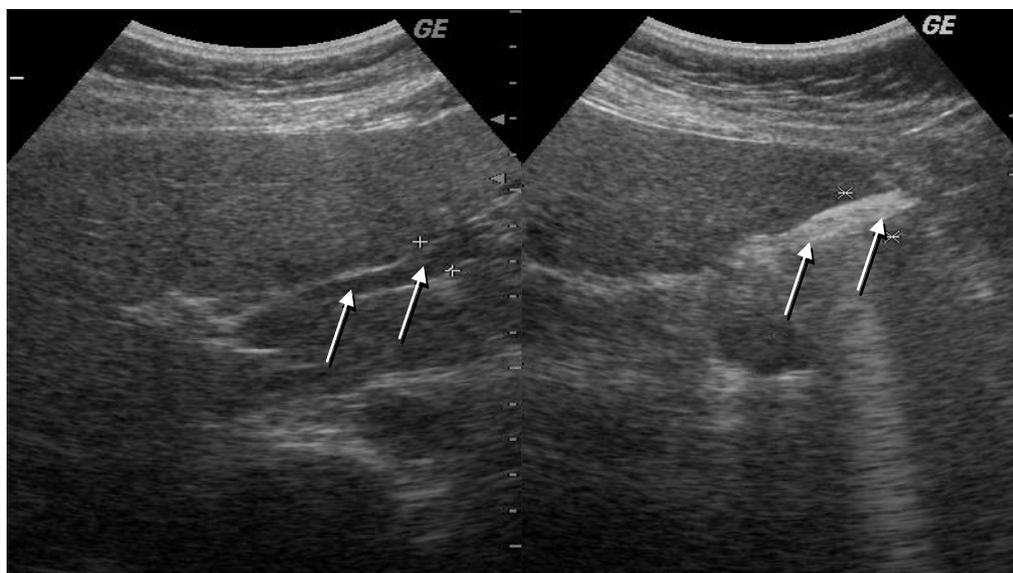
Кроме того, были выявлены статистически значимые различия диаметра холедоха у пациентов в ранние и отдаленные сроки после хирургического лечения желчнокаменной болезни. Так, диаметр супрадуоденального отдела общего желчного протока у обследованных в течение первого года после выполнения холецистэктомии, составил в среднем  $14,2 \pm 1,3$  мм, диаметр интрапанкреатического отдела –  $9,8 \pm 0,8$  мм. У пациентов с длительностью послеоперационного периода от 1 года до 5 лет холангиоэктазия диагностировалась по ширине просвета супрадуоденального отдела  $11,4 \pm 0,9$  мм, интрапанкреатического –  $7,6 \pm 1,0$  мм.

Расширение внутрипеченочных протоков (максимально до  $3,2 \pm 0,6$  мм) определено у 39 (34,2%) пациентов. Причем у 11 из них выявлено тотальное расширение просвета желчных путей, а у 28 – локальное расширение преимущественно в периферических отделах печени и в левой ее доле.

Органические причины нарушения желчеоттока диагностированы у 14 (12,3%) пациентов. В частности, ультразвуковые признаки стенозирования большого дуоденального сосочка в виде конусовидного сужения просвета дистальных отделов холедоха определялись в 4 (3,5%) случаях; конкременты холедоха (холедохолияз) размером 2,4–4,7 мм, с четкой ультразвуковой тенью реверберации – в 5 (4,4%) случаях; протяженные стриктуры желчных протоков – у 5 (4,4%) человек.

В ходе проведения трансабдоминального ультрасонографического исследования органов гепатопанкреатодуоденальной зоны дополнительно осуществляли ультразвуковую диагностику дуоденобилиарного рефлюкса по оригинальной методике (Приоритетная справка по заявке на

изобретение № 2006117940/019512 от 24.05.2006г.). Данный способ позволил верифицировать наличие регургитации дуоденального содержимого в желчные протоки, обусловленной несостоятельностью сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка (рис.1).



1)

2)

Рис. 1. Сканограмма дистальных отделов общего желчного протока пациента М., 45 лет. Хронический холангит. Состояние после холецистэктомии (2004г). Дуоденобилианый рефлюкс: 1) просвет общего желчного протока до контрастирования; 2) контрастное вещество в просвете общего желчного протока (обозначено стрелками)

По данным ультразвукового исследования, у 54 (47,4%) больных регистрировали дуоденобилиарный рефлюкс. Умеренно выраженную регургитацию содержимого двенадцатиперстной кишки в просвет холедоха определяли в 20 (17,5%) случаях – по заполнению контрастным веществом только дистальных отделов общего желчного протока (в среднем на протяжении  $11,3 \pm 2,5$  мм от большого дуоденального сосочка). Выраженный дуоденобилиарный рефлюкс, выявленный у 34 (29,9%) пациентов, диагностировали по распространению контраста в просвете холедоха на значительное расстояние от ампулы большого дуоденального сосочка (в среднем на  $35,6 \pm 5,2$  мм).

Проведенное исследование выявило отчетливые различия по частоте регистрации ультразвуковых признаков патологических регургитационных явлений у обследованных в разные сроки после выполнения хирургического лечения желчнокаменной болезни. В

частности, у пациентов в ранние сроки после холецистэктомии дуоденобилиарный рефлюкс регистрировали достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем в группе больных, обследованных в отдаленный период после операции (таблица 3).

При сопоставлении частоты регистрации дуоденобилиарного рефлюкса с данными, полученными при исследовании уровня микробной обсемененности желчи, выявлены достоверные положительные корреляционные зависимости.

Умеренная и средняя степень бактериальной контаминации желчевыводящей системы регистрировались при умеренном дуоденобилиарном рефлюксе вследствие снижения арефлюксных свойств большого дуоденального сосочка ( $r = 0,65$ ). При высокой степени микробной обсемененности, как правило, определяли выраженный дуоденобилиарный рефлюкс, обусловленный несостоятельностью сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка ( $r = 0,69$ ).

Таблица 3

Ультразвуковые признаки дуоденобилиарного рефлюкса у пациентов с хроническим холангитом в разные сроки после холецистэктомии

Показатели	Срок после холецистэктомии		Всего (n=114)
	1–12 месяцев (n=55)	1–5 лет (n=59)	
Дуоденобилиарный рефлюкс не выявлен	11 (9,6%)	49 (43,0%)*	60 (52,6%)
Умеренный дуоденобилиарный рефлюкс	13 (11,4%)	7 (6,1%)*	20 (17,5%)
Выраженный дуоденобилиарный рефлюкс	31 (27,2%)*	3 (2,7%)	34 (29,9%)

Примечание: \*Разница достоверна ( $p < 0,05$ ) с показателями строки соседнего столбца

Результаты проведенной комплексной диагностики позволили сделать вывод о том, что в формировании воспалительных изменений желчевыводящей системы после холецистэктомии определенное значение имеет дуоденобилиарный рефлюкс, который регистрируется у 47,4% пациентов, проявляет свои патологические свойства в

условиях билиарной гипертензии функционального (29,8%) или органического (17,6%) генеза и особенно выражен в ранний послеоперационный период.

У 52,6% пациентов после холецистэктомии хронизацию холангитов определяет затруднение желчеоттока и холестаза вследствие функциональных (42,1%) или органических (10,5%) причин.

Данное заключение позволило выделить принципиальные аспекты дифференцированного подхода к лечебной тактике в отношении пациентов с хроническим холангитом после холецистэктомии.

В случаях, когда нарушение желчеоттока и дуоденобилиарный рефлюкс обусловлены функциональными причинами, в первую очередь – дисфункцией сфинктера Одди, целесообразно осуществлять терапевтическое лечение, направленное на: 1) адекватную декомпрессию желчевыводящей системы; 2) восстановление сократительной способности протоковой системы и сфинктера Одди, нормализацию моторной функции ДПК; 3) устранение воспаления в желчевыводящей системе и по показаниям – купирование явлений дуоденита, папиллита; 4) нормализацию внутрикишечного пищеварения и устранение билиарной и панкреатической недостаточности; 5) регулирование обменных нарушений в гепатобилиарной системе, в первую очередь, метаболизма липидов.

При диагностировании органической природы билиарной гипертензии и дуоденобилиарного рефлюкса показано проведение хирургической коррекции необратимых патологических изменений для восстановления оттока желчи с одновременной санацией желчевыводящей системы от инфекции и далее – последовательное осуществление терапевтических мер по восстановлению нарушенного функционального состояния органов желудочно–кишечного тракта и профилактике рецидива хронического холангита.

В результате проведенного нами клинико–инструментального обследования все пациенты с хроническим холангитом после холецистэктомии были разделены на 3 группы:

1. В первую группу вошли 34 (29,8%) пациента с дискинезией сфинктера Одди с явлениями его недостаточности, проявляющейся наличием дуоденобилиарного рефлюкса, а также 18 (15,8%) больных, у которых дуоденобилиарный рефлюкс был обусловлен несостоятельностью большого дуоденального сосочка после папиллосфинктеротомии.

2. Во вторую группу были включены 48 (42,1%) пациентов с дискинезией сфинктера Одди с затруднением желчеоттока.
3. Третью группу составили 14 (12,3%) больных с органическими причинами нарушения желчеоттока.

Восстановление арефлюксных свойств большого дуоденального сосочка у пациентов с дискинезией сфинктера Одди с явлениями его недостаточности (1 группа наблюдения) осуществлялось с учетом морфо–функционального состояния двенадцатиперстной кишки. Необходимо отметить, что у данной категории больных, по данным дополнительного обследования (эзофагогастродуоденоскопии, ультразвукового исследования желудка и двенадцатиперстной кишки), отмечено наличие воспалительных изменений дуоденальной слизистой (в 13,2% случаев) и нарушение моторики двенадцатиперстной кишки преимущественно по гипокинетическому типу (в 28,9% случаев).

В этой связи пациентам назначали дробное питание, алюминий–содержащие буферные антациды (маалокс, альмагель, фосфалюгель), а также прокинетики (церукал, реглан, мотилиум), фармакологическое действие которых обусловлено регулирующим и координирующим влиянием на двигательную активность желудочно–кишечного тракта, в том числе и на моторику двенадцатиперстной кишки с устранением ее гипокинеза и норморелаксирующим эффектом на сфинктер Одди.

Всем 18 (15,8%) больным, у которых дуоденобилиарный рефлюкс был обусловлен несостоятельностью большого дуоденального сосочка после папиллосфинктеротомии (1 группа наблюдения), проводили коррекцию нарушений желчеоттока, также ориентируясь на тип нарушений моторной функции двенадцатиперстной кишки. В частности, у 15 пациентов при гипокинетической дискинезии двенадцатиперстной кишки – применены прокинетики, у 3 больных с гиперкинетическим вариантом дуоденальной дисмоторики эффективными оказались спазмолитические препараты.

С целью ликвидации спазма сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка у пациентов с дискинезией сфинктера Одди с затруднением желчеоттока (2 группа наблюдения) применяли миотропные спазмолитики (дюспаталин, но-шпа, мебеверин) и селективный спазмолитик одестон (гимекромон). Дополнительно 9 (7,9%) пациентам этой группы проводили противовоспалительное

лечение, направленное на ликвидацию папиллита и дуоденита, диагностированных в ходе гастродуоденоскопии.

Пациентам с органическими причинами нарушения желчеоттока (3 группа наблюдения) проводилась хирургическая коррекция выявленных патологических изменений в условиях специализированных стационаров.

Эффективными в отношении холангиогенной инфекции, которая носила полимикробный характер у большинства пациентов с постхолецистэктомическим синдромом, оказались цефалоспорины II–III поколения с широким спектром действия на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы; антибиотики группы фторхинолонов, а также комбинация ампициллина и сульбактама с бактерицидным эффектом в отношении кишечной палочки, энтеробактерий и стафилококков. Продолжительность приема антибактериальных препаратов составляла 10–14 дней.

У 34 (29,8%) пациентов с хронической описторхозной инвазией осуществлялись мероприятия специфической химиотерапии, направленные на дегельминтологическое выздоровление.

С целью оценки эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий нами проводилось динамическое изучение функционального состояния печени и желчевыводящей системы.

Нами отмечена тенденция более быстрого купирования на фоне проводимого лечения клинических и ультразвуковых признаков гипертензии желчевыводящей системы, чем у пациентов, обследованных в отдаленный период после холецистэктомии ( $p < 0,05$ ).

Аналогичная ситуация зафиксирована при анализе сывороточных биохимических маркеров. Так, снижение уровня билирубина, холестерина, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) зафиксировано в среднем на  $6,4 \pm 2,1$  дней раньше, нормализация показателей внешнесекреторной функции поджелудочной железы (амилазы и трипсина) – на  $4,2 \pm 1,6$  дней. Выявлены также отчетливые различия отдельных параметров желчи, по данным дуоденального зондирования, при проведении восстановительного лечения у пациентов в ранние сроки после хирургического лечения желчнокаменной болезни (до 1 года) и в отдаленный послеоперационный период (от 1 года до 5 лет).

При сравнительном анализе биохимических показателей у большинства (58,5%) обследованных в ранние сроки после холецистэктомии отмечена нормализация уровня холестерина в

желчи, тогда как у обследованных в сроки от 1 года до 5 лет после операции продолжала регистрироваться умеренная гиперхолестеринхолия, максимально превышающая среднефизиологический показатель на 22,8%. Показатели секреторной функции печени характеризовались сохранением у определенной части (15,9%) пациентов, которым обследование и восстановительное лечение проводилось в ранний период после холецистэктомии, гиперсекреторного варианта с усилением холереза и суммарного дебита желчных кислот (максимально на 10,5%).

Секреторная недостаточность, зарегистрированная у подавляющего большинства больных в сроки от 1 года до 5 лет после холецистэктомии, определена у 22 (20,6%) человек, при этом надо отметить менее выраженную ее интенсивность по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ ). Нормальный уровень желчной секреции ( $316,1 \pm 17,5$  мг/л) на фоне осуществления лечебных и реабилитационных мероприятий был отмечен у 68 (63,5%) пациентов с легким течением хронического холангита после холецистэктомии.

Обобщая фактические данные по динамике клинико–лабораторных и инструментальных параметров функционального состояния гепатобилиарной системы, необходимо отметить более выраженное снижение ее компенсаторных возможностей у пациентов при длительном течении хронического холангита, обследованных в сроки от 1 года до 5 лет после выполнения холецистэктомии. В связи с этим, существует целесообразность проведения как можно более ранней реабилитации больных после хирургического лечения желчнокаменной болезнью.

Оценку эффективности противовоспалительного лечения проводили по результатам изучения микробного пейзажа желчи. При бактериоскопическом и бактериологическом исследовании (на 14–21 сутки после начала антибактериальной терапии) было выявлено, что по отношению к показателям микробной обсемененности желчи до проведения антибактериальной терапии отмечено достоверное снижение частоты регистрации микроорганизмов в желчи ( $p < 0,05$ ).

Необходимо отметить, что полной санации билиарного тракта от бактериального фактора не удалось добиться у 21 (19,6%) пациентов в непосредственные сроки и у 29 (27,1%) больных в более поздний период после проведения противовоспалительной терапии в связи с рецидивом хронического холангита. В первом случае определена бактериохолия преимущественно слабой и умеренной степени с наличием кишечной палочки, устойчивой к цефалоспорином. При этом клинико–лабораторные и

инструментальные показатели функционального состояния больных были в пределах нормы. Во втором случае верифицировали умеренную и среднюю степень микробной контаминации желчи кишечной палочкой (63,6%), а также различными ассоциациями микроорганизмов (36,4%).

По данным ультразвукового исследования, признаки нарушения желчеоттока в виде умеренно выраженной холангиоэктазии продолжали регистрироваться только у 28 (26,2%) пациентов. Необходимо отметить, что у данной категории больных наблюдался транзиторный характер гипертензии желчевыводящей системы, который регистрировался, как правило, после окончания основного курса лечения, был связан с погрешностями в диете и требовал соответствующей медикаментозной коррекции. При этом в 13 (12,1%) случаях воспалительных изменений в билиарном тракте не зафиксировано, у 15 (14,1%) больных зарегистрирован рецидив хронического бактериального холангита.

Данные случаи были нами отслежены в связи с самостоятельным обращением пациентов к врачу, а также при динамической оценке уровня качества жизни, когда фиксировали значительное отклонение величины гастроинтестинального индекса от среднестатистических показателей.

Сравнительная оценка частоты выявления ультразвуковых признаков дуоденобилиарного рефлюкса до и после осуществления лечебных мероприятий показала значительное снижение случаев регистрации патологических регургитационных проявлений ( $p < 0,05$ ), за исключением группы больных после папиллосфинктеротомии. В этих случаях (у 10 из 18 больных), несмотря на медикаментозную коррекцию моторно-кинетических нарушений желчевыводительной системы и двенадцатиперстной кишки, периодически при контрольных обследованиях продолжали фиксировать умеренно выраженный дуоденобилиарный рефлюкс вследствие несостоятельности большого дуоденального сосочка.

Данная особенность позволяет констатировать высокий риск развития и хронизации «рефлюксных» холангитов у пациентов после холецистэктомии, дополненной папилосфинктеротомией, что определяет особое внимание к этой категории больных при диспансерном динамическом наблюдении.

Органической патологии (рецидивного камнеобразования, развития стриктур и стенозирования большого дуоденального сосочка) при дальнейшем наблюдении нами зафиксировано не было. Реинвазия описторхоза с клиническими проявлениями рецидива

хронического холангита зафиксирована у 19 (17,8%) больных, причем у 12 из них отмечено сочетание паразитарного и бактериального присутствия в желчевыводящей системе.

При анализе динамики количественных показателей гастроинтестинального индекса мы, прежде всего, определяли правомерность выбора индивидуальной стратегии лечебно-профилактических мероприятий, оценивая эффективность лечения у каждого конкретного пациента и сравнивая с уровнем интегральных показателей качества жизни у больных этой же группы.

Отмечено, что уровень самооценки пациентов при динамическом исследовании гастроинтестинального индекса в контрольные точки был выше по всем категориям, чем при определении исходного уровня качества жизни обследованных (таблица 4).

Таблица 4

Сравнительный анализ составляющих качества жизни обследованных с показателями популяционной нормы по расчету гастроинтестинального индекса

Сроки наблюдения (контрольные точки)	Интегральные показатели категорий качества жизни (в баллах)				
	Физическое состояние	Психическое состояние	Общее восприятие своего здоровья	Социальное функционирование	Ролевое функционирование
До начала лечения	12,2±2,3*	9,1±1,9*	36,9±4,3*	10,4±2,0*	7,3±1,1*
1 год	20,4±1,6	20,0±2,2	55,5±3,1	14,3±1,3	12,8±1,6
2 года	18,6±1,9	21,2±2,3	52,2±3,5	15,7±2,0	12,7±1,3
3 года	16,4±2,2	20,1±0,7	50,4±2,9	14,8±1,5	13,0±0,8
Популяционная норма	23,7±0,4	22,1±0,8	56±0,4	19,9±1,6	15,3±1,9

Примечание: \*P<0,05 с показателями популяционной нормы

Незначительная отрицательная динамика интегральных показателей гастроинтестинального индекса у наших респондентов в поздний реабилитационный период связана с депрессией средних значений двух категорий («восприятие своего здоровья», «физическое состояние»). Данный факт, по-видимому, можно объяснить возникновением диспепсических расстройств, а в ряде случаев и

болевого синдрома в период развития рецидивов хронического холангита, при которых отмечались отклонения величины гастроинтестинального индекса от показателей популяционной нормы.

В целом, оценивая эффективность дифференцированного подхода к выбору рациональной лечебной тактики в отношении пациентов с хроническим холангитом после холецистэктомии, нами проведен расчет индекса предотвращенной потери здоровья, составляющий разницу между значениями уровня качества жизни до и после лечения (таблица 6).

Таблица 6

Оценка эффективности проведенного лечения по данным гастроинтестинального индекса

Показатели эффективности лечения	Группы наблюдения		
	1 группа	2 группа	3 группа
Индекс предотвращенной потери здоровья в баллах, (%)	49,4±5,8 (36,0%)	44,6±4,2* (32,5%)	39,7±3,9* (28,9%)

Примечание: \*P<0,05 с показателями предыдущих столбцов

Таким образом, качество жизни пациентов с постхолецистэктомическим синдромом, обусловленным хроническим воспалительным процессом в желчевыводящей системе, при проведении диагностически обоснованных лечебно-реабилитационных мероприятий определяется высокими показателями, приближающимися к параметрам популяционной нормы. Высокий уровень индекса предотвращенной потери здоровья подтверждает правомерность дифференцированного подхода к выбору лечебной тактики, предполагающей индивидуализированную коррекцию желчеоттока у пациентов с хроническим холангитом после холецистэктомии.

## Выводы

1. У пациентов с постхолецистэктомическим синдромом в 74,5% случаев регистрируются воспалительные изменения желчевыводящей системы. При этом у 70,2% больных холангиты носят бактериальный характер, у 21,9% пациентов определяется сочетание бактериального фактора с описторхозной инвазией (микст-инфекция), в 7,9% случаев холангиты имеют паразитарную природу.
2. Разработанный способ ультразвуковой диагностики дуоденобилиарного рефлюкса у пациентов, перенесших холецистэктомию, позволяет с высокой степенью точности (84,2%) верифицировать наличие регургитации дуоденального содержимого в желчные протоки, обусловленной несостоятельностью сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка.
3. У больных с хроническим холангитом после холецистэктомии в 45,6% случаев регистрируется дискинезия сфинктера Одди с явлениями его недостаточности, проявляющейся наличием дуоденобилиарного рефлюкса; у 42,1% пациентов дискинезия сфинктера Одди определяется затруднением желчеоттока; у 12,3% больных билиарная гипертензия обусловлена органическим поражением сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка.
4. Клиническое применение лечебной тактики, основанной на определении причины нарушения желчеоттока и установлении наличия дуоденобилиарного рефлюкса, позволило добиться адекватного восстановления функциональной состоятельности сфинктера Одди и безрецидивного течения хронических холангитов в 72,9% случаев, что подтверждается высоким уровнем качества данной категории больных.

## **Практические рекомендации**

1. Всем пациентам в ранние сроки после хирургического лечения желчнокаменной болезни необходимо проведение мероприятий комплексной реабилитации, направленной на восстановление желчеоттока, санацию желчевыводящей системы от бактериальной инфекции и паразитарной инвазии, коррекцию обменных нарушений в печени и восстановление функционального состояния органов гепатопанкреатодуоденальной зоны.
2. В группу риска развития и хронизации «рефлюксных» холангитов следует отнести пациентов после холецистэктомии, дополненной папилосфинктеротомией в связи с разрушением в ходе эндоскопического этапа операции сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка, что требует повышенного внимания к этой категории больных при диспансерном динамическом наблюдении.
3. При комплексном обследовании пациентов с хроническим холангитом после холецистэктомии целесообразно применение ультразвукового способа диагностики дуоденобилиарного рефлюкса, позволяющего оценить функциональное состояние сфинктера Одди с целью целенаправленной коррекции выявленных нарушений при проведении лечебно–реабилитационных мероприятий.

## **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Постхолецистэктомический синдром: взгляды терапевта и хирурга// Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. –2006. –№20. –С.123-125. (Соавт. Гибадулина И.О., Гибадулин Н.В., Богоутдинов М.В.).
2. Функциональное состояние гепатобилиарной системы у пациентов после холецистэктомии// Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. –2006. –№20. –С.170. (Соавт. Гибадулина И.О., Гибадулин Н.В.).
3. Результаты изучения уровня качества жизни у пациентов после холецистэктомии// Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. –2006. –№20. –С.170-171. (Соавт. Гибадулина И.О.).
4. Диагностика дисбиоза билиарного тракта у пациентов после холецистэктомии// Российский журнал гастроэнтерологии,

- гепатологии, колопроктологии. –Том XVI, № 5, Приложение № 28. –С.101.
5. Совершенствование диагностики дискинезии билиарного тракта у пациентов с холангитами// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. –2006. –Том XVI, № 5, Приложение № 28. –С.102. (Соавт. Гибадулина И.О.).
  6. Новые диагностические технологии в оценке состояния билиарного тракта у пациентов после холецистэктомии// Медицина и качество жизни. –2006. –№4. –С.32. (Соавт. Гибадулина И.О., Гибадулин Н.В., Богоутдинов М.Ш.).
  7. Качество жизни пациентов, как основной критерий оценки результатов коррекции постхолецистэктомических расстройств// Медицина и качество жизни. –2006. –№4. –С.33. (Соавт. Гибадулина И.О.).
  8. Опыт применения эхографии в диагностике дуоденобилиарного рефлюкса// Актуальные вопросы билиарной патологии: Тезисы пленума научного общества гастроэнтерологов России, 12–13 октября 2006г., Ижевск. –М.: Анахарсис, 2006. –С.61. (Соавт. Гибадулина И.О., Гибадулин Н.В.).
  9. Результаты комплексной диагностики состояния гепатобилиарной системы у пациентов после холецистэктомии// Актуальные вопросы билиарной патологии: Тезисы пленума научного общества гастроэнтерологов России, 12–13 октября 2006г., Ижевск. –М.: Анахарсис, 2006. –С.62. (Соавт. Гибадулина И.О., Гибадулин Н.В.).
  10. Клинико-функциональная оценка состояния гепатобилиарной системы и поджелудочной железы у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом// Вятский медицинский вестник. –2006. –№2. –С.43-44. (Соавт. Гибадулина И.О.).
  11. Клинико-эпидемиологические аспекты хронических холангитов у пациентов после холецистэктомии// Вятский медицинский вестник. –2006. –№2. –С.60-61.

По результатам исследования получена приоритетная справка по заявке на изобретение «Способ диагностики дуоденобилиарного рефлюкса» № 2006117940 от 24.05.2006г. (Авт. Гибадулина И.О., Гибадулин Н.В., Тупицын М.В., Евескина М.Г.).