

# Постхолецистэктомический синдром, коротко о главном.

## Что важно знать практикующему врачу

### По материалам Конгресса «Человек и лекарство» и III Гастро-Саммита

С 8 по 11 апреля 2019 г. в Москве проходили XXVI Российский национальный Конгресс «Человек и лекарство» и III Гастро-Саммит. Диагностика и лечение патологии билиарной системы, в том числе, постхолецистэктомического синдрома, вызвали неподдельный интерес у практикующих врачей

Постхолецистэктомический синдром (ПХЭС) представляет собой совокупность функциональных и/или органических изменений билиарного тракта, возникающих после холецистэктомии. Основными проявлениями ПХЭС являются билиарная боль, диарея, диспепсические жалобы. Дифференциально-диагностический поиск при подозрении на ПХЭС предполагает многоэтапное обследование с использованием лабораторных и инструментальных исследований. Причинами ПХЭС могут выступать как функциональные, так и органические заболевания. Комплексное предоперационное обследование является основополагающим в снижении риска ПХЭС. Лечение ПХЭС проводят в зависимости от причины его развития. Возможно назначение лекарственной терапии, эндоскопическое и хирургическое вмешательство. При назначении лекарственной терапии больным ПХЭС следует учитывать баланс пользы и рисков, беря во внимание потенциальные побочные эффекты.

**Ключевые слова:** постхолецистэктомический синдром, билиарная боль, желчнокаменная болезнь, дисфункция сфинктера Одди.

### Postcholecystectomy Syndrome, Fast Facts. What is Important for the Practitioner to Know

Based on materials from the Congress "Man and Medicine" and the III Gastro-Summit

Postcholecystectomy syndrome (PCES) is a combination of functional and / or organic changes in the biliary tract that occur after cholecystectomy. The main manifestations of PCES are biliary pain, diarrhea, dyspeptic complaints. A differential diagnostic search for suspected PCES involves a multi-stage examination using laboratory and instrumental studies. The causes of PCES can be both functional and organic diseases. A comprehensive preoperative examination is fundamental in re-

ducing the risk of PCES. Treatment of PCES is carried out depending on the cause of its development. There is a possibility of the appointment of drug therapy, endoscopic and surgical intervention. Risk and benefit ratio should be considered when prescribing drug therapy to patients with PCES, taking into account potential side effects.

**Keywords:** postcholecystectomy syndrome, biliary pain, gallstone disease, sphincter of Oddi dysfunction.

#### Актуальность

Билиарная патология часто встречается в клинической практике. Так, дискинезией желчных путей страдают 15–20% пациентов, желчнокаменную болезнь (ЖКБ) имеют 10–15% пациентов (80% больных имеют бессимптомное течение), а у 10–33% пациентов билиарная боль не проходит после холецистэктомии, выполненной по поводу ЖКБ.

Постхолецистэктомический синдром (ПХЭС) – это совокупность функциональных и/или органических изменений билиарного тракта, возникающих после холецистэктомии на фоне сложных патофизиологических нарушений, имеющих место при ЖКБ, основным из которых являются печеночно-клеточная дисхолия и дискоординация сфинктерного аппарата билиарного тракта. Многие авторы подчеркивают, что само по себе понятие «ПХЭС» не имеет практического смысла, поскольку не отражает причин возникновения и сущности различных патологических процессов, наблюдаемых у больных после операции, а только констатирует факт их появления после проведения холецистэктомии.

Частота ПХЭС составляет примерно 10–25%. Соотношение мужчин и женщин равно 1:1,45. Следует отметить, что большинство таких пациентов имеют коморбидные экстрабилиарные заболевания или не связанные с ПХЭС органические заболевания, которые могут присутствовать до холецистэктомии.

#### Клиническая картина и причины ПХЭС

Основными проявлениями ПХЭС являются: колика (93%), ноющая боль (76%), желтуха (24%), повышение температуры тела (38%), диарея или тошнота (36%), метеоризм (14%). Несколько практических лекций на Конгрессе «Человек и лекарство» были посвящены разбору клинических случаев пациентов с ПХЭС.

Боль при ПХЭС в большинстве случаев носит билиарный характер. Ее характерными признаками (должны определяться все признаки) являются: локализация (эпигастральная область/правое подреберье; возможна иррадиация в нижние грудные позвонки, правую подлопаточную область), длительность (30 мин и более), характер (тягостная, приводит к снижению активности пациента, нередко требуется незамедлительное обращение за медицинской помощью), интенсивность (стойкая, быстро нарастает, достигая плато), характерно волнообразное течение (рецидивирует с разными интервалами (не ежедневно), может возникать в ночное время (заставляет пробуждаться от сна)), отсутствие явной связи с приемом антацидов/антисекреторных средств, отсутствие явной связи с дефекацией и отхождением газов, отсутствие явной связи с изменением положения тела. Отмечается, что билиарная боль нередко сопровождается тошнотой, рвотой, которая не приносит облегчения [1].

Треть пациентов после холецистэктомии отмечают диарею. Развитие диареи может быть обусловлено нарушениями иннервации вследствие травмы во

время операции, а также изменением синхронизации поступления желчных кислот с пищей («холодная диарея»). Однако у большинства пациентов после операции восстанавливается нормальный ритм секреции желчи.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что дуоденогастральный рефлюкс с желчным гастритом, возникающий вслед за холецистэктомией, может вызывать персистирующую билиарную боль. В ретроспективном исследовании, включавшем 5209 пациентов после холецистэктомии по поводу ЖКБ и 15 627 индивидуумов из контрольной группы, оценивали частоту развития язв. На протяжении 5 лет наблюдения частота пептических язв желудка была на 70% выше после холецистэктомии [2].

Причины ПХЭС можно разделить на 2 большие группы: функциональные нарушения (58% всех случаев) и органические изменения (42%).

Выделяют ранние и отсроченные формы ПХЭС. К ранним формам относят: остаточные камни в пузырном протоке или общем желчном протоке, холангит, последствия повреждения желчных протоков во время операции, утечку желчи. К отсроченным формам относят: повторное образование камней в протоках, стриктуры, воспаление культи пузырного протока или желчного пузыря, стеноз большого сосочка двенадцатиперстной кишки, дискинезию сфинктера Одди, образование невриномы, а также заболевания соседних органов (например, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, хронический панкреатит, синдром раздраженного кишечника, дивертикулярная болезнь, мезентеральная ишемия), которые ошибочно относят к последствиям операции.

По данным недавно выполненного систематического обзора 31 клинического исследования, ранние проявления ПХЭС (<3 лет после операции) чаще всего имеют желудочную причину, тогда как более поздние проявления связаны с сохранившимися конкрементами. При этом на дисфункцию сфинктера Одди приходится примерно треть всех случаев ПХЭС [3]. Результаты другого более крупного систематического обзора (130 статей) продемонстрировали, что причинами персистирующих симптомов после холецистэктомии служат сохранившиеся или вновь образовавшиеся конкременты (частота варьирует от 0,2 до 23%), сопутствующие заболевания (распространенность от 1 до 65%) и психологические причины. Причинами непродолжительных симптомов являются хирургические осложнения (частота 1–3%) и физиологические изменения (частота 16–58%). А вот дисфункция сфинктера Одди выступает фактором как тех, так и других симптомов [4]. Любопытно, что примерно 50% с предоперационными психиатрическими заболеваниями имеют органическую природу ПХЭС, в то время как только 23% без психиатрических расстройств имеют органическую этиологию ПХЭС.

### Алгоритм обследования пациентов после холецистэктомии

В клинической практике применяется алгоритм диагностики билиарной боли после холецистэктомии [1]. Подробный разбор алгоритма был проведен в рамках научных заседаний на Конгрессе «Человек и лекарство». В первую очередь у пациентов с болью, отвечающей критериям билиарной, необходимо тщательно оценить данные анамнеза, провести физикальное обследование, определить уровень печеночных ферментов, ферментов поджелудочной железы, выполнить эзофагогастродуоденоскопию и ви-

зуализацию органов брюшной полости. С этой целью используются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография или магнитно-резонансная холангиопанкреатография. Данное комплексное обследование помогает выявить органическую патологию (конкременты, панкреатит, опухоль поджелудочной железы, объемное образование печени).

Если органическая причина не найдена, но имеет место расширение желчных протоков или изменения лабораторных показателей, целесообразно проведение эндосонографии. В случае отсутствия диагноза после проведения эндосонографии панкреатобилиарной зоны, необходимо оценить уровень доказательства для билиарной обструкции. Если он высокий, то речь идет о дисфункции сфинктера Одди, если умеренный, то целесообразно проведение дополнительных обследований (сцинтиграфия, эндоскопическая ретрохолангиопанкреатография (ЭРХПГ), манометрия сфинктера Одди). В случае отрицательного результата обследования речь идет о функциональной билиарной боли, если же результат положительный, то о дисфункции сфинктера Одди [1]. Следует отметить, что «золотого стандарта» обследования пациентов с подозрением на ПХЭС не существует.

Говоря о дисфункции сфинктера Одди, нужно понимать, что диагноз устанавливается в соответствии с римскими критериями IV пересмотра. У пациента должна иметь место билиарная боль, присутствовать повышение печеночных ферментов или расширение желчного протока (но не оба признака), а также отсутствовать камни желчного протока или другие структурные аномалии. В качестве поддерживающих критериев используются: нормальные амилаза/липаза, аномальная манометрия сфинктера Одди, результаты гепатобилиарной сцинтиграфии [1].

### Факторы риска ПХЭС и способы профилактики

Несколько исследований оценивали факторы риска персистирующей абдоминальной боли после холецистэктомии. Так, в одно из них были включены 1714 симптомных пациентов с ЖКБ. 172 (10%) пациентов испытывали боль в верхней части живота после операции. По данным мультивариантного анализа, женский пол, предоперационная боль в верхней части живота >24 ч до госпитализации и каждый эпизод абдоминальной боли продолжительностью >30 мин были независимо ассоциированы с персистирующей послеоперационной болью [5].

Результаты одного небольшого исследования свидетельствуют, что ПХЭС синдром встречается чаще у лиц, в рационе которых преобладает животный белок, животный жир, яйца и небольшое количество овощей [6].

Многих клиницистов интересует вопрос стратификации пациентов по риску развития ПХЭС. Результаты исследований демонстрируют, что экстренная холецистэктомия ассоциирована с высоким риском развития ПХЭС. В случае проведения операции по поводу желчных камней, риск составляет 10–25%, в отсутствие же конкрементов, риск возрастает до 29%. Длительность симптомов до операции также играет значение. Так, при продолжительности симптомов менее 1 года, у 15,4% пациентов развивается ПХЭС, при продолжительности от 1 года до 5 лет, частота повышается и составляет 21%, при длительности от 6 до 10 лет, показатель достигает 31% и 34% – при длительности симптомов более 10 лет. Важно также учитывать выполнение холедохотомии. Если она проведена, у 23% пациентов развивается ПХЭС, если вмешательство не проводилось, то у 19%.

Большинство экспертов, выступавших по проблеме ПХЭС на Конгрессе «Человек и лекарство» придерживаются мнения, что комплексное предоперационное обследование является основополагающим в снижении риска ПХЭС. Помимо этого, пациентов следует предупредить о возможном развитии симптомов после холецистэктомии, отметив, что симптомы могут дебютировать как непосредственно после операции, так и годы спустя.

С момента разработки оральной холецистографии в 1920 гг., как метода предоперационной визуализации конкрементов, появились различные способы неинвазивной визуализации. Из них УЗИ является наиболее доступным и экономически-выгодным и используется в большинстве случаев. Другими неинвазивными методами являются компьютерная томография (подходит для диагностики опухолевых процессов в паренхиматозных органах гепатопанкреатодуоденальной зоны), магнитно-резонансная холангиопанкреатография (представляет собой наименее инвазивный и наиболее информативный метод исследования структуры печени, поджелудочной железы и желчного пузыря, позволяет оценить структуру протоковой системы, билиарную гипертензию, причины и уровень нарушения желчеотведения), динамическая гепатобилиарная сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$  бромезидом. Данное исследование позволяет визуализировать внутри- и внепеченочные желчные протоки, оценить состояние сфинктера Одди, перистальтику двенадцатиперстной кишки и наличие дуоденогастрального рефлюкса [7]. Специфичность гепатобилиарной сцинтиграфии равна примерно 90% при сравнении с референсным исследованием манометрией, однако показатель чувствительности сильно варьирует от исследования к исследованию.

В качестве инвазивных методов исследования применяют чрескожную чреспеченочную холангиографию (под контролем УЗИ при помощи иглы Хиба пунктируют желчный проток и затем вводят водорастворимый контраст. Данное исследование имеет высокую сложность и имеет высокий риск осложнений), ЭРХПГ с или без билиарной и ампулярной манометрии и сфинктеротомии, интраоперационная холангиография. ЭРХПГ, учитывая сложность выполнения, стоимость и малую доступность, следует выполнять пациентам, которым необходима манометрия сфинктера или эндоскопическая терапия, а также у пациентов с объективными доказательствами билиарной обструкции.

Данные инструментальные методы обследования призваны уменьшить частоту ПХЭС, в первую очередь за счет снижения числа пациентов, у которых нет конкрементов. Наглядно продемонстрировано, что эффективный скрининг до операции позволяет выявить причины, имитирующие симптомы ЖКБ. Однако диагностика функциональных заболеваний продолжает вызывать трудности у клиницистов.

Хотя холецистэктомию проводят в основном по поводу ЖКБ, данное хирургическое вмешательство выгоняют и у больных с дискинезией желчевыводящих путей, рефрактерной к медикаментозной терапии. При дискинезии развивается воспаление, которое приводит к ноцицептивной сенситизации дуоденобилиарнопанкреатической зоны. Соответственно, после холецистэктомии возможно несколько сценариев. При благоприятном исходе происходит разрешение сенситизации и, как следствие, прекращение боли, при неблагоприятных исходах сенситизация сохраняется, вследствие этого сохраняется боль или развивается нарушение рефлекторных связей, при-

водящее к изменению давления и моторики сфинктера Одди, и дисфункция сфинктера сохраняется [1].

Следует отметить, что антибиотики перед лапароскопической холецистэктомией рекомендованы только у пациентов с повышенным риском инфекций. Однако исследования показывают, что 58% хирургов назначают препараты всем больным. По данным систематического обзора, наглядно продемонстрировано, что антибиотики до холецистэктомии, выполняемой по поводу ЖКБ, не снижают риск хирургических осложнений, внутрибольничных инфекций у лиц низкого и умеренного риска, а также не оказывает влияние на риск развития ПХЭС [8].

### Ведение пациентов после холецистэктомии

Одним из важных вопросов, который приходится решать после холецистэктомии – это необходимость последующего наблюдения. В ретроспективном исследовании, включавшем 105 пациентов, оценивали эффективность ЭРХПГ в обнаружении изменений у больных, подвергшихся эндоскопическому лечению по поводу утечки желчи после холецистэктомии. Показано, что одно или более изменений было обнаружено у 27,6% пациентов, включая персистирующую утечку желчи, камни или сладж в общем желчном протоке [9].

Целью фармакотерапия ПХЭС является снижение заболеваемости и профилактика осложнений. В качестве препаратов используются спазмолитики, секвестранты желчных кислот, ингибиторы протонной помпы (ИПП), блокаторы гистаминовых рецепторов. Лечение дисфункции сфинктера Одди основывается на медикаментозной терапии (спазмолитики, нейромодуляторы (амитриптилин), проведении эндоскопической или хирургической сфинктеротомии [1].

При назначении лекарственной терапии, особенно на длительный срок, необходимо оценить ее профиль безопасности. Обсуждение нежелательных явлений лекарственной терапии всегда занимает важное место на Конгрессе «Человек и лекарство» и привлекает внимание широкой аудитории.

Возьмем, к примеру, ИПП, препараты используются в комплексном лечении ПХЭС. По данным недавнего лонгитюдного наблюдательного исследования, терапия ИПП ассоциирована с небольшим повышением смертности от сердечно-сосудистых причин, хронической болезни почек и рака верхних отделов ЖКТ [10]. В крупном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании показано, что терапия ИПП сопряжена с повышением риска кишечных инфекций на протяжении 3 лет наблюдения [11]. Еще в одном исследовании с длительным периодом наблюдения, включавшем 75 050 пациентов 60 лет и старше, получавших ИПП на протяжении года или более, и 75 050 лиц, сопоставимых с ними по полу и возрасту (контрольная группа), возрастал риск развития пневмонии. Оказалось, что на втором году лечения, применение ИПП было ассоциировано с повышением частоты пневмонии на 82%, по сравнению с частотой пневмонии до начала терапии [12]. Ранее также были получены данные о повышении риска гипомagneмии, нарушения всасывания кальция и повышения риска переломов на фоне ИПП. А в 2015 г. были опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа, свидетельствующие, что в случае низкого уровня магния, терапия ИПП должна быть отменена [13]. Связь между приемом ИПП и повышенным риском переломов можно объяснить. Длительная терапия ИПП может приводить к нарушению всасывания витамина  $\text{B}_{12}$ , что повыша-



ет уровень гомоцистеина и снижает активность остеобластов. Помимо этого, гипергастринемия, возникающая вследствие длительной кислотосупрессии, а также снижение всасывания кальция, являются триггерами синтеза паратгормона – стимулятора костной резорбции [14].

### Заключение

Диагностика и лечение билиарной патологии и постхолецистэктомического синдрома, в частности, стали сюжетом для научного обсуждения на национальном Конгрессе «Человек и лекарство». Частота ПХЭС варьирует от 10 до 25%. Его основным проявлением является билиарная боль. ПХЭС обусловлен функциональной или органической патологией, диагностика которой является многоэтапной. Комплексное предоперационное обследование является основополагающим в снижении риска ПХЭС. При назначении лекарственной терапии больным ПХЭС следует учитывать баланс пользы и рисков, беря во внимание потенциальные побочные эффекты.

В рамках Конгресса «Человек и лекарство» проходила апробация клинических алгоритмов ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. В настоящее время одобренные и доступны для использования в клинической практике алгоритмы по диспепсии, неалкогольной жировой болезни печени, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, стабильной ишемической болезни сердца, табачной зависимости, сахарному диабету 2 типа, острому и рецидивирующему циститу, острому среднему отиту, острому и рецидивирующему тонзиллофарингиту, острому бронхиту, острому и хроническому риносинуситу и вакцинопрофилактике.

### Литература

1. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1420–1429.
2. Huang T.M., Kao L., Lin H., Lee C. Increased Risk of Peptic Ulcers Following a Cholecystectomy for Gallstones. *Scientific Reports*. 2016; 6:30702.
3. Isherwood J., Oakland K., Khanna A. A systematic review of the aetiology and management of post cholecystectomy syndrome. *Surgeon*. 2019; 17 (1): 33–42.
4. Latenstein C.S., Wennmacker S.Z., de Jong J.J., van Laarhoven C.J., Drenth J.P., de Reuver P.R. Etiologies of Long-Term Postcho-

lecystectomy Symptoms: A Systematic Review. *Gastroenterology Research and Practice*. 2019; ID 4278373.

5. Zhang J., Lu Q., Ren Y.F., Dong J., Mu Y.P., Lv Y., Zhang X.F. Factors relevant to persistent upper abdominal pain after cholecystectomy. *HPB (Oxford)*. 2017; 19 (7): 629–637.
6. Shin Y., Choi D., Lee K.G., Choi H.S., Park Y. Association between dietary intake and postlaparoscopic cholecystectomy symptoms in patients with gallbladder disease. *Korean J Intern Med*. 2018; 33 (4): 829–836.
7. Ильченко А.А., Шibaева Л.О., Ходарев Н.Н. и др. Значение динамической холесцинтиграфии при желчнокаменной болезни. *РЖГГК*. – 2000. – №2. – С. 13–20. / Ilchenko A.A., Shibaeva L.O., Khodarev N.N. Value of dynamic cholescintigraphy in cholelithiasis. *RZGGK*. 2000; 2: 13–20. [in Russian]
8. Pasquali S., Boal M., Griffiths E.A., Alderson D., Vohra R.S.; CholeS Study Group; West Midlands Research Collaborative. Meta-analysis of perioperative antibiotics in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 2016; 103 (1): 27–34.
9. Coté G.A., Anstas M., Shah S., Keswani R.N., Alkade S., Jonnalagadda S.S., Edmundowicz S.A., Azar R.R. Findings at endoscopic retrograde cholangiopancreatography after endoscopic treatment of postcholecystectomy bile leaks. *Surg Endosc*. 2010; 24 (7): 1752–1756.
10. Xie Y., Bowe B., Yan Y., Xian H., Li T., Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ*. 2019; 365: I1580.
11. Moayyedi P., Eikelboom J.W., Bosch J., Connolly S.J., Dyal L., Shestakovska O., Leong D., Anand S.S., StBrk S., Branch K.R.H., Bhatt D.L., Verhamme P.B., O'Donnell M., Maggioni A.P., Lonn E.M., Piegas L.S., Ertl G., Keltai M., Bruns N.C., Muehlhofer E., Dagenais G.R., Kim J.H., Hori M., Steg P.G., Hart R.G., Diaz R., Alings M., Widimsky P., Avezum A., Probstfield J., Zhu J., Liang Y., Lopez-Jaramillo P., Kakkar A.K., Parkhomenko A.N., Ryden L., Pogosova N., Dans A.L., Lanas F., Commerford P.J., Torp-Pedersen C., Guzik T.J., Vinereanu D., Tonkin A.M., Lewis B.S., Felix C., Yusuf K., Metsarinen K.P., Fox K.A.A., Yusuf S.; COMPASS Investigators. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019; 157 (3): 682–691.e2.
12. Zirk-Sadowski J., Masoli J.A., Delgado J., Hamilton W., Strain W.D., Henley W., Melzer D., Ble A. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018; 66 (7): 1332–1338.
13. Eusebi L.H., Rabitti S., Artesiani M.L., Gelli D., Montagnani M., Zagari R.M., Bazzoli F. Proton pump inhibitors: risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32: 1295–1302.
14. Zhou B., Huang Y., Li H., Sun W., Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016; 27: 339–347.