

На правах рукописи



Наджафова Кямаля Низамитдиновна

**Липидный статус и метаболизм желчных кислот у пациентов
с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Фоминых Юлия Александровна

Официальные оппоненты:

Полунина Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, профессор кафедры

Ильченко Людмила Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» февраля 2024 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из самых распространенных «болезней благополучия», которые выдающийся ученый и клиницист В.Х. Василенко справедливо назвал «платой за долгую и сытую жизнь». Согласно данным, приведенным в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни, в нашей стране холелитиазом страдают 21,7% женщин и 12,5% мужчин.

В современном мире отмечается устойчивая тенденция к росту распространенности желчнокаменной болезни среди лиц молодого возраста. Растет частота встречаемости холелитиаза и у детей. Также наблюдается изменение гендерного соотношения пациентов за счет увеличения количества заболевших мужчин. Если ранее соотношение женщин и мужчин составляло 5-6:1, то теперь оно составляет 2-3:1. Вероятнее всего, на это влияют образ жизни современного человека, особенности питания, пищевые предпочтения, низкая физическая активность, экология, лекарственные препараты, изменения кишечного микробиома и много другое. Факторы риска и патогенез заболевания довольно хорошо изучены. Но некоторые аспекты метаболизма при желчнокаменной болезни по-прежнему вызывают дискуссии и требуют дальнейшего изучения. Так, метаболические последствия холецистэктомии активно обсуждаются последнее десятилетие. Пациенты, перенесшие холецистэктомию, чаще страдают ожирением, нарушениями углеводного и липидного обмена, метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Механизмы формирования этих расстройств представляют научный интерес.

Степень разработанности темы исследования

Единого мнения о роли липидов в патогенезе желчнокаменной болезни нет, данные исследований довольно противоречивы. Также продолжается дискуссия о роли разных желчных кислот в патогенезе желчнокаменной болезни. Нет единой точки зрения о влиянии избытка или недостатка отдельных желчных кислот на процесс камнеобразования. Недостаточно изучены уровни желчных кислот в сыворотке крови при хронической форме холецистита, поскольку основная масса имеющихся работ ориентирована на острое течение. Крайне мало данных об уровнях желчных кислот в желчи в норме и при патологии. Нет данных о связи отдельных желчных кислот с явлениями билиарной диспепсии. Представляет интерес и то, как изменяются в организме уровни желчных кислот после оперативного лечения и что в большей степени влияет на развитие липидных расстройств у пациентов, перенесших холецистэктомию.

Цель исследования

Изучить липидный состав крови и содержание желчных кислот в различных биосубстратах (плазма крови, желчь) у пациентов с желчнокаменной болезнью, влияние на них холецистэктомии.

Задачи исследования

1. Оценить особенности клинических проявлений, качество жизни и состояние психологического статуса у больных желчнокаменной болезнью в динамике до и после холецистэктомии.

2. Определить липидный статус у больных желчнокаменной болезнью, оценить влияние на него холецистэктомии в ходе проспективного наблюдения.

3. Определить содержание желчных кислот в различных биосубстратах (желчь, плазма крови) у больных желчнокаменной болезнью, оценить влияние холецистэктомии на содержание желчных кислот в плазме крови в ходе проспективного наблюдения.

4. Определить комплексное влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на клинические данные, липидный состав крови и качество жизни пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию, по результатам проспективного наблюдения.

Научная новизна

В результате проведенного исследования нами впервые:

- Изучено количественное содержание желчных кислот в крови и в пузырной желчи у пациентов с желчнокаменной болезнью.
- Уточнен характер зависимости между содержанием желчных кислот в крови и в желчи у пациентов с желчнокаменной болезнью;
- Комплексно изучены связи между уровнями липидов и желчных кислот в крови пациентов с желчнокаменной болезнью;
- Выявлено влияние холецистэктомии на содержание в крови липидов и желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы определяется тем, что впервые получены данные об абсолютных значениях уровней желчных кислот в плазме крови и в желчи пациентов с желчнокаменной болезнью. Выявлены особенности изменений массы тела, показателей липидного профиля и желчных кислот крови у пациентов после перенесенной холецистэктомии. Практическая значимость определяется тем, что получена возможность прогнозирования нарушений липидного спектра по исходным показателям липидограммы, а также по снижению уровня хенодезоксихолевой кислоты в плазме крови. Это позволит персонализировать подход к

пациентам, перенесшим холецистэктомию, проводить своевременную профилактику формирования атерогенного профиля плазмы крови в группах риска и при необходимости раннюю коррекцию нарушений липидного спектра, которые, в свою очередь ассоциированы с каскадом метаболических расстройств.

Методология и методы исследования

Исследование одобрено решением Локального Этического комитета при СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» на заседании № 126 от 26.11.2020, а также решением Локального Этического комитета при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете, протокол №07 /05 от 16.12.2021. Аналитическое исследование состоит из двух частей: ретроспективной и проспективной части. Ретроспективная часть была начата в рамках выполнения общей научной работы кружка студенческого научного общества при кафедре факультетской терапии имени проф.В.А. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. В анализ для оценки гендерного, возрастного состава, наличия сопутствующих заболеваний, частоты развития осложнений после лапароскопической холецистэктомии были включены истории болезней пациентов с ЖКБ, перенесших холецистэктомию в течение 2019-2020 гг. в СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы».

Проспективная часть исследования заключалась в наблюдении за пациентами, которым выполнялась плановая лапароскопическая холецистэктомию. Пациенты были разделены на 2 группы наблюдения: «Нормальный липидный спектр» и «Изменения липидного спектра». Все пациенты при выписке на амбулаторное лечение получали диетические рекомендации. Половина пациентов из группы «Изменения липидного спектра» в течение 3 месяцев после холецистэктомии получала препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозировке 10 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема.

Обследование пациентов проводилось перед выполнением плановой лапароскопической холецистэктомии, а также через 3 и 12 месяцев после вмешательства, и включало следующие методы:

- Анкетирование при помощи специально разработанного оригинального опросника, сбор жалоб, данных анамнеза жизни и анамнеза заболевания.
- Психологическое обследование пациентов с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).
- Исследование качества жизни с помощью шкалы оценки выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), а также с помощью опросника 36-Item Short Form Survey (SF-36).
- Объективное обследование.

- Лабораторные исследования крови: клинический анализ крови; биохимический анализ крови: аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза, амилаза, глюкоза; липидограмма: общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, коэффициент атерогенности.
- Хромато-масс-спектрометрия (ХМСМ) плазмы крови для оценки содержания желчных кислот.
- ХМСМ желчи, эвакуированной из желчного пузыря в ходе выполнения холецистэктомии, для оценки содержания желчных кислот.
- Копрограмма.
- Инструментальные методы: рентгенография органов брюшной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistics 23.0. Показатели в исследуемых группах сравнивались с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, критерия Краскела-Уоллеса при сравнении более двух групп и критерия Уилкоксона при сравнении показателей в динамике. В целях корреляционного анализа рассчитывался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Расчет отношения рисков – Risk Ratio (RR) с 95% доверительным интервалом (ДИ) осуществлен с использованием пакетов прикладных программ Epi info 7.0. Для определения уровня статистической значимости использован критерий χ^2 Пирсона.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с желчнокаменной болезнью имеют место метаболические расстройства, приводящие к дисхолии: в частности, нарушения липидного спектра крови, дисбаланс желчных кислот в крови, либо сочетание указанных расстройств.

2. У больных желчнокаменной болезнью с выраженной клинической симптоматикой заболевания холецистэктомия улучшает качество жизни и состояние психологического статуса. У части пациентов имеющиеся жалобы сохраняются после холецистэктомии, что может быть обусловлено наличием функциональных расстройств системы пищеварения. У пациентов с бессимптомным камненосителем после холецистэктомии могут впервые появиться гастроэнтерологические жалобы, сопровождающиеся ухудшением состояния психологического статуса и качества жизни.

3. Холецистэктомия у пациентов с желчнокаменной болезнью может способствовать повышению массы тела, негативно влиять на липидный спектр крови. Формирование

нарушений липидного спектра крови после холецистэктомии происходит на фоне определенных изменений метаболизма желчных кислот.

4. Прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты уменьшает выраженность гастроэнтерологических жалоб и оказывает положительное влияние на качество жизни и липидный состав крови и пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию.

Степень достоверности и апробация результатов

Дизайн исследования, репрезентативность выборки, использование валидизированных международных опросников и шкал, современных разрешённых к применению в Российской Федерации способов обследования пациентов, а также адекватных методик статистической обработки полученных данных позволяют расценивать результаты исследования как достоверные. Основные положения научно-исследовательской работы были приняты без критических замечаний и опубликованы в ряде реферируемых научных изданий. Также результаты проведённого исследования были представлены в качестве докладов на научно-практических конференциях:

- Устное выступление на IX Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты проблемы». Тема: «Нарушения липидного обмена у больных с метаболическим синдромом и желчнокаменной болезнью». 26/11/2019 (Санкт-Петербург).
- Устное выступление на X юбилейном Российском конгрессе «Метаболический синдром: онко- и кардиопревенция, современная терапия и реабилитация». Тема: «Дислипидемия как точка пересечения метаболического синдрома и желчнокаменной болезни». 10/12/2020 (Санкт-Петербург).
- Устное выступление на V Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны!». Тема: «Особенности липидного обмена у пациентов с желчнокаменной болезнью». 27/05/2021 (Санкт-Петербург).
- Устное выступление на IV Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости». Тема: «Особенности липидного обмена и метаболизма желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью». 29/10/ 2021 (Санкт-Петербург).
- Устное выступление на XI Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты и связь с инфекцией COVID-19». Тема: «Дислипидемия как точка пересечения метаболического синдрома и желчнокаменной болезни». 10/12/2021(Санкт-Петербург).
- Устное выступление на 72-ой Межрегиональной научно-практической онлайн-конференции Российского научного медицинского общества терапевтов. Тема: «Донозологическая терапия

гастроэнтерологических кластеров метаболического синдрома: плейотропные эффекты препаратов урсодезоскихоловой кислоты». 15/04/2021 (Красноярск).

- Устное выступление на VI Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике». Тема: «Нарушения липидного спектра у больных желчнокаменной болезнью». 17/05/2022 (Санкт-Петербург).

- Устное выступление на VI Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны!». Тема: «Липидный обмен и метаболизм желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью». 2/06/2022 (Санкт-Петербург).

- Устное выступление на V Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости». Тема: «Липидный обмен и метаболизм желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию: результаты оригинального исследования». 28/10/2022 (Санкт-Петербург).

- Устное выступление на XI Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты и связь с инфекцией COVID-19». Тема: «Изменения липидного спектра крови у пациентов с метаболическим синдромом и холелитиазом». 9/12/2022 (Санкт-Петербург).

- Устное выступление на VII Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике». Тема: «Желчные кислоты при желчнокаменной болезни до и после холецистэктоми: результаты оригинального исследования». 16/05/2023 (Санкт-Петербург).

Внедрение в практику

Результаты проведенного исследования и основные положения диссертации внедрены в практическую работу гастроэнтерологических отделений Клинического госпиталя ФКУЗ Медико-санитарная часть МВД РФ по Санкт-Петербургу и Ленинградской области и СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы». Основные положения и результаты проведенной диссертационной работы используются в учебном процессе при обучении студентов лечебного и педиатрического факультетов, лекционном материале кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ СПбГПМУ МЗ РФ, а также при обучении слушателей курса «Гастроэнтерология» факультета последипломного образования кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ.

Личный вклад

Автором проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи работы. Автором

самостоятельно осуществлен набор исследуемой группы пациентов, проанализированы клиничко-anamnestические данные, результаты лабораторного и инструментального обследования пациентов исходно и в проспективных точках наблюдения. Проведена статистическая обработка полученных результатов исследования, сформулированы научные выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано в соавторстве 9 научных работ, среди которых 2 индексируются в международных базах данных (Scopus, Web of Science), 4 научные статьи – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи в других журналах, 1 патент на изобретение.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, а именно: п.11 – Заболевания печени и билиарной системы; п.18 – Изучение фундаментальных механизмов энергетического обмена, молекулярных механизмов ассимиляции макро- (белки, жиры, углеводы, пищевые волокна), микронутриентов (витамины, макро- и микроэлементы) и биологически активных веществ в норме и при различной патологии.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста научно-исследовательской работы, разделы которой включают введение, обзор литературы по рассматриваемой в диссертационном исследовании теме, описание материалов и используемых методов исследования, полученные результаты и их обсуждение, заключение, выводы и сформулированные практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, а также список сокращений и условных обозначений, список литературы. Графические данные представлены в виде 40 таблиц и 24 рисунков. Список использованной литературы включает 249 литературных источников, среди которых 84 принадлежат отечественным и 165 – зарубежным авторам.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Сформированные группы были сопоставимы по половой и возрастной структуре. Возраст пациентов составил от 22 до 45 лет. В группе «Нормальный липидный спектр» медиана возраста составила 35,0 (29,0; 40,0) лет, а в группе «Изменения липидного спектра» – 37,0 (32,0; 42,0) лет. В обеих группах преобладал женский пол, соотношение женского пола к мужскому в группе «Нормальный липидный спектр» составило 2,14:1, а в группе «Изменения липидного спектра» – 3,33:1. Преобладание женского пола для пациентов с ЖКБ является традиционным.

Не различались группы по распространенности и выраженности жалоб. У подавляющего большинства пациентов имелись жалобы, однако часть пациентов – 9 (9,4%) оперировалась с бессимптомным камненосителем. Так, в группах «Нормальный липидный спектр» и «Изменения липидного спектра» жалобы имели место у 40 (90,9%) и 47 (90,4%) соответственно. Наиболее часто у пациентов встречался болевой синдром разной степени интенсивности – у 40 (90,9%) и 47 (90,4%) пациентов соответственно. Также встречались симптомы билиарной диспепсии: горечь во рту, отрыжка воздухом, тошнота, рвота с желчью, а также метеоризм разной степени выраженности.

Объективные данные пациентов в группах также статистически значимо не различались. В группе «Нормальный липидный спектр» преобладало число пациентов с нормальной массой тела. Интересно, что в группе «Изменения липидного спектра» преобладали пациенты с избыточной массой тела, а не с ожирением.

По полученным в ходе исследования данным показатели клинического и биохимического анализа крови, копрограммы в группах статистически значимо не различались, клинически значимых отклонений от референсных значений выявлено не было.

Согласно дизайну исследования, пациенты распределялись по группам, исходя из показателей липидного спектра. И все показатели липидограммы в группах различались статистически значимо (Таблица 1), что конечно было предсказуемо. Показатели общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности были выше в группе «Изменения липидного спектра», а ЛПВП – в группе «Нормальный липидный спектр». Значения коэффициента атерогенности в группах приведены на Рисунке 1.

Таблица 1 – Показатели липидограммы в исследуемых группах перед холецистэктомией

Показатель	Группа		Уровень p
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Общий холестерин, ммоль/л	5,07 (4,69; 5,4)	5,98 (4,70; 6,83)	**<0,0001
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,12 (2,72; 3,38)	3,70 (2,86; 4,71)	*0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,01 (0,83; 1,24)	1,51 (1,24; 2,01)	**<0,0001
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	0,46 (0,38; 0,57)	0,69 (0,57; 0,92)	**<0,0001
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,38 (1,30; 1,49)	1,15 (0,97; 1,45)	**<0,0001
Коэффициент атерогенности	2,51 (1,98; 3,02)	3,84 (3,11; 4,40)	**<0,0001

* – p<0,01 – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

** – p<0,001 – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

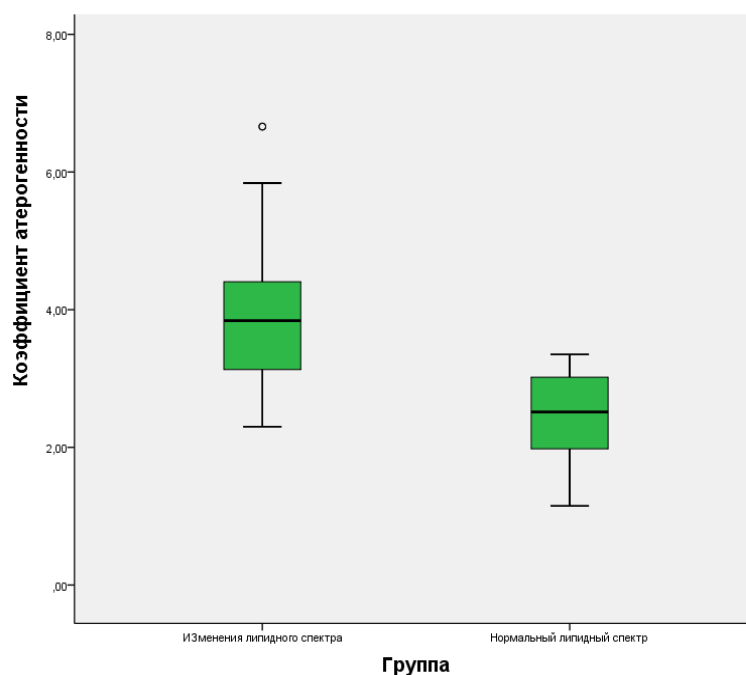


Рисунок 1 – Предоперационные значения коэффициента атерогенности в группах

По данным УЗИ органов брюшной полости у всех пациентов в обеих группах были диагностированы конкременты желчного пузыря. Случаи незначительной гепатомегалии статистически значимо ($p=0,045$) чаще встречались в группе с «Изменения липидного спектра» – 25 (48,0%) в сравнении с группой «Нормальный липидный спектр» – 13 (29,5%). Остальные параметры статистически значимо не различались.

По данным предоперационной МРХПГ у всех пациентов были выявлены признаки конкрементов желчного пузыря, конкременты холедоха и внутripеченочных желчных протоков не наблюдались. Расширений, внутripеченочных и внепеченочных желчных протоков выявлено не было. Очаговых изменений структуры печени и поджелудочной железы также не определялось.

В ходе исследования нами впервые были определены уровни желчных кислот (ЖК) в плазме крови и в желчи пациентов с ЖКБ методом ХМСМ. Уровни ЖК плазмы крови пациентов, определенные перед оперативным вмешательством, приведены в Таблице 2. Стоит отметить, что различия в абсолютных значениях в плазме крови холевой кислоты и УДХК в группах наблюдения оказались статистически значимыми ($p<0,0001$). Причем уровни холевой кислоты оказались значимо выше в группе «Нормальный липидный спектр», а УДХК – в группе «Изменения липидного спектра». Медианные значения концентрации других ЖК в группах не различались. В то же время по отклонениям от референсных значений группы различались статистически значимо для всех ЖК (Таблица 3).

Таблица 2 – Предоперационные уровни желчных кислот плазмы крови в исследуемых группах

Желчная кислота	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Холевая, нг/мл	126,2 (73,1; 224,6)	69,4 (64,5; 81,8)	*<0,0001
Дезоксихолевая, нг/мл	331,1 (245,0; 408,3)	303,4 (168,7; 376,2)	0,096
Хенодезоксихолевая, нг/мл	91,8 (46,6; 147,3)	71,1 (30,2; 127,6)	0,488
Урсодезоксихолевая, нг/мл	11,9 (6,3; 146,4)	53,3 (16,2; 149,4)	*<0,0001
Литохолевая, нг/мл	11,0 (6,5; 34,6)	11,8 (7,2; 37,7)	0,782
Гликохолевая, нг/мл	226,4 (222,9; 274,4)	248,8 (217,0; 288,1)	0,332
Таурохолевая, нг/мл	89,4 (69,2; 142,1)	114,3 (79,8; 170,2)	0,176

*– р<0,001 – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

Таблица 3 – Частота отклонений предоперационных уровней желчных кислот плазмы крови наблюдаемых пациентов

Содержание желчных кислот	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	N (%)		
Холевая			*0,001
Норма	10 (22,7%)	24 (46,2%)	
Ниже нормы	0 (0%)	0 (0%)	
Выше нормы	34 (77,3%)	28 (53,8%)	
Дезоксихолевая			**<0,0001
Норма	7 (15,9%)	19 (36,5%)	
Ниже нормы	0 (0%)	0 (0%)	
Выше нормы	37 (84,1%)	33 (63,5%)	
Хенодезоксихолевая			**<0,0001
Норма	20 (45,5%)	24 (46,2%)	
Ниже нормы	14 (31,8%)	26 (50,0%)	
Выше нормы	10 (22,7%)	2 (3,8%)	
Урсодезоксихолевая			**<0,0001
Норма	37 (84,1%)	27 (52,0%)	
Ниже нормы	7 (15,9%)	0 (0%)	
Выше нормы	0 (0%)	25 (48,0%)	

Продолжение таблицы 3

Литохолевая			**<0,0001
Норма	7 (15,9%)	15 (28,8%)	
Ниже нормы	20 (45,5%)	15 (28,8%)	
Выше нормы	17 (38,6%)	22 (42,4%)	
Гликохолевая			**<0,0001
Норма	0 (0%)	11 (21,2%)	
Ниже нормы	0 (0%)	0 (0%)	
Выше нормы	44 (100%)	41 (78,8%)	
Таурохолевая			**<0,0001
Норма	10 (22,7%)	0 (0%)	
Ниже нормы	0 (0%)	0 (0%)	
Выше нормы	34 (77,2%)	52 (100%)	

*– $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

** – $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

Об изменении состава ЖК в крови при холецистолитиазе в медицинской литературе информации крайне мало. Есть данные о повышении уровней ЖК при остром холецистите как проявление холестаза. Пациенты обеих групп в нашем исследовании не имели признаков острого холецистита, а также клинически значимого повышения ферментов, характеризующих синдром холестаза. Поэтому полученные результаты могут отражать изменения, связанные непосредственно с самим процессом камнеобразования. Итак, наблюдение показало, что при ЖКБ связанные ЖК, а также холевая кислота и ее метаболит дезоксихолевая (ДХК) демонстрирует повышение, а хенодесоксихолевая (ХДХК) – снижение.

Нами впервые определены абсолютные значения уровней ЖК в эвакуированной во время холецистэктомии желчи пациентов с холелитиазом, определенные методом ХМСМ (Таблица 4). Поскольку референсных значений уровней ЖК желчи ранее не было разработано, мы оценивали их содержание в сравнении между исследуемыми группами. Уровни одних и тех же ЖК весьма варьировали, у разных пациентов отличались в десятки раз. Наиболее высокие концентрации кислот ожидаемо приходились на связанные ЖК, которые и отвечают за сольбилизацию желчи. Содержание в желчи ДХК, ХДХК, УДХК и таурохолевой кислот в группах различались статистически значимо и выше оказались в группе «Изменения липидного спектра». Содержание остальных кислот различалось статистически незначимо.

Таблица 4 – Уровни желчных кислот в желчи, эвакуированной в ходе холецистэктомии

Показатель	Группа		Уровень p
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Холевая, нг/мл	246,6 (89,1; 534,3)	595,9 (178,1; 1260,3)	0,074

Продолжение таблицы 4

Дезоксихолевая, нг/мл	5,0 (2,9; 18,1)	39,2 (34,4; 61,4)	**<0,0001
Хенодезоксихолевая, нг/мл	11,9 (6,3; 146,4)	119,8 (42,1; 305,8)	*0,015
Урсодезоксихолевая, нг/мл	55,1 (24,3; 141,5)	78,7 (62,3; 145,4)	*0,027
Литохолевая, нг/мл	33,1 (5,5; 71,3)	28,9 (9,9; 40,3)	0,628
Гликохолевая, нг/мл	14218,8 (9270,1; 22568,4)	13058,9 (11114,1; 13908,4)	0,386
Таурохолевая, нг/мл	1611,7 (391,6; 4279,7)	8808,4 (4158,3; 11886,9)	**<0,0001

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

** – $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

Оценка психологического статуса перед оперативным вмешательством пациентов по шкале HADS показала, что уровни тревоги и депрессии в группах значимо не отличались. В общей когорте пациентов без разделения на группы зарегистрировано 17 случаев выявления признаков субклинической и 5 – клинически выраженной тревоги, 8 случаев выявления признаков субклинической и 2 – клинически выраженной депрессии.

Оценка качества жизни по шкалам GSRS не выявила статистически значимых различий между группами. Максимальную выраженность в обеих группах имели жалобы, определяющие диспептический синдром, который в реальной практике зачастую выходит на первый план в клинической картине ЖКБ. Выраженность жалоб, характеризующих остальные синдромы, находилась примерно на одинаковом уровне.

Показатели качества жизни, оцененные до оперативного лечения по опроснику SF-36, и по физическому функционированию, и по психологическому здоровью были снижены в обеих группах без статистически значимой разницы. Показатели физического функционирования (PF) и психологического здоровья (MH) в группе «Нормальный липидный спектр» составляли 47,5(41,4; 52,9) и 46,5 (40,1; 50,1) баллов, а в группе «Изменения липидного спектра» – 46,5 (40,1; 50,1) и 48,1 (37,4; 57,0) баллов соответственно.

Поскольку статистически значимой разницы по признакам, отражающим клиническую картину заболевания и объективный статус, в группах не наблюдалось ни исходно, ни в проспективных точках после оперативного лечения, эти признаки в динамике приведены для общей когорты пациентов.

В общей когорте пациентов через 3 месяца после операции число пациентов, имеющих жалобы на абдоминальную боль, уменьшилось с 90,6% до 36,5% ($p < 0,0001$). Болевой синдром все же сохранялся у части больных с локализацией в правом подреберье или эпигастрии, интенсивность боли была невысока и составляла 1 (13,5%) или 2 (23,0%) балла. Объяснением

сохраняющегося низкоинтенсивного болевого синдрома могут быть недиагностированные до операции функциональные расстройства системы пищеварения. Через 12 месяцев описанные изменения сохранялись без статистически значимых изменений.

Через 3 месяца статистически значимо уменьшилось число жалоб респондентов на тошноту ($p=0,001$), изжогу ($p=0,004$), отрыжку воздухом ($p=0,005$), горечь во рту ($p=0,033$). Рвоты у пациентов диамике не наблюдалось, как и жалоб на отрыжку кислым. Отмечался прирост числа жалоб на отрыжку горьким, но он оказался статистически незначимым ($p=0,083$). Уменьшилось число пациентов с явлениями метеоризма с 61,5% до 44,1% ($p=0,026$).

Через 12 месяцев после операции при сравнении с предоперационными данными статистически значимо уменьшилось число жалоб на тошноту ($p<0,0001$), отрыжку воздухом ($p=0,004$). Жалобы на отрыжку горьким и горечь во рту в сравнении с исходными показателями статистически значимо не изменились. Явления метеоризма сохранялись у 16,7% пациентов.

Болезненность при глубокой пальпации живота сохранялась у 10 (10,4%) пациентов через 3 и 12 месяцев после холецистэктомии. Болезненность в точках пальпации поджелудочной железы не определялась.

При сравнении показателей массы тела, индекса массы тела и окружности живота выявлена следующая динамика: через 3 месяца после операции отмечалось снижение массы тела, а через 12 месяцев после оперативного лечения масса тела увеличилась по сравнению с исходными показателями. Изменения массы тела в проспективных точках оказались статистически значимыми. Такие же изменения, разумеется, произошли с индексом массы тела (Рисунок 2).

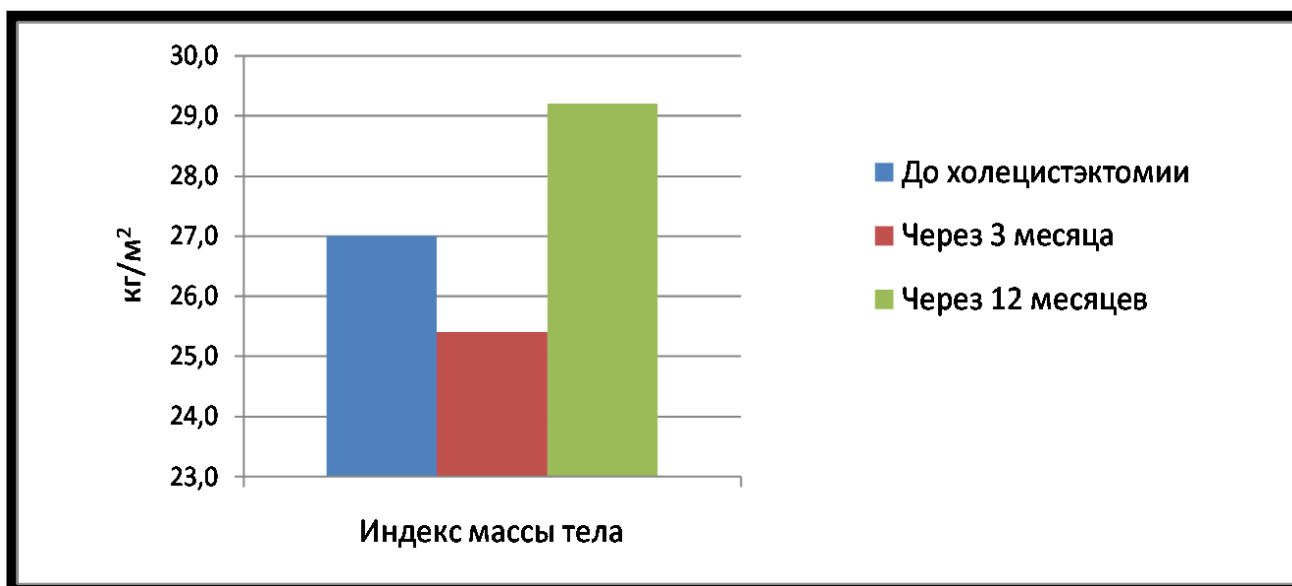


Рисунок 2 – Индекс массы тела пациентов до и через 3, 12 месяцев после холецистэктомии

При этом показатели окружности живота оставались стабильными, их колебания были статистически незначимыми. Снижение массы тела и ее индекса через 3 месяца после операции вероятнее всего связано с диетотерапией.

В группе «Нормальный липидный спектр» через 3 месяца после операции наблюдалось статистически значимое снижение уровней триглицеридов ($p=0,015$) и ЛПОНП ($p=0,048$). Отмечалось также снижение уровня общего холестерина, ЛПНП и коэффициента атерогенности, а также повышение уровня ЛПВП, однако эти изменения оказались статистически незначимыми.

Через 12 месяцев группа «Нормальный липидный спектр» продемонстрировала статистически значимое повышение уровней общего холестерина ($p=0,041$), ЛПНП ($p=0,019$), ЛПОНП ($p=0,012$), триглицеридов ($p=0,012$) и коэффициента атерогенности ($p=0,008$). Следует подчеркнуть, что именно через 12 месяцев после оперативного вмешательства у 40% пациентов этой группы впервые зарегистрировано повышение индекса атерогенности выше нормальных значений.

В группе «Изменения липидного спектра» через 12 месяцев после операции статистически значимых изменений показателей липидограммы в сравнении с исходными показателями не выявлено. Значения коэффициента атерогенности в группах до и через год после оперативного вмешательства представлены на рисунке 3, где четко видно, что значения коэффициента атерогенности в группах стали приближены друг к другу.

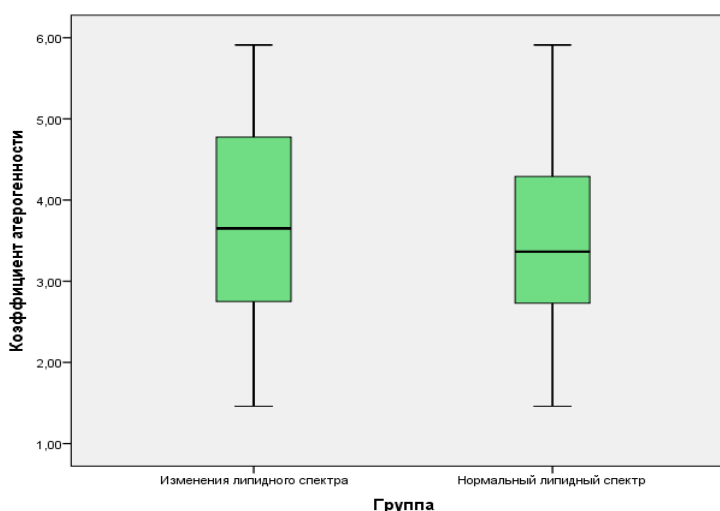


Рисунок 3– Значения коэффициента атерогенности в группах через 12 месяцев после оперативного вмешательства

Через 3 месяца после холецистэктомии данные УЗИ органов брюшной полости в сравнении с исходными показателями статистически значимо не различались. По данным МРХПГ через 3 месяца после холецистэктомии признаков конкрементов холедоха не было обнаружено. Через 12

месяцев после холецистэктомии данные МРХПГ у пациентов оставались прежними. Признаки стриктуры холедоха у пациентов, выявленные при предыдущем исследовании, сохранялись без динамики, новых случаев диагностировано не было.

После холецистэктомии в группе «Нормальный липидный спектр» уровни всех ЖК в плазме крови продемонстрировали однонаправленные изменения в проспективных точках (Таблица 5). Следует отметить, что уровни всех кислот кроме литохолевой изменились статистически значимо и уменьшились в динамике, только УДХК показала прирост. В то же время уменьшилось содержание и ХДХК, уровни которой были исходно снижены у значительной части больных.

Таблица 5 – Уровни желчных кислот в плазме крови в группе «Нормальный липидный спектр» до и через 3,12 месяцев после холецистэктомии, N=44

Показатель	До холецистэктомии	Через 3 месяца после холецистэктомии	Через 12 месяцев после холецистэктомии	Уровень р
	Me (Q ₁ :Q ₃)			
Холевоая, нг/мл	126,2 (73,1; 224,6)	22,2 (18,6; 44,0)	60,5 (19,1; 95,7)	*0,016
Дезоксихолевоая, нг/мл	331,1 (245,0; 408,3)	155,1 (29,4; 220,4)	105,5 (55,6; 192,3)	*0,012
Хенодезоксихолевоая, нг/мл	91,8 (46,6; 147,3)	41,7 (16,2; 79,1)	43,0 (22,4; 97,2)	*0,010
Урсодезоксихолевоая, нг/мл	11,9 (6,3; 146,4)	64,9 (31,8; 237,5)	67,3 (41,8; 128,2)	*0,011
Литохолевоая, нг/мл	11,0 (6,5; 34,6)	10,1 (6,1; 13,4)	8,8 (5,7; 9,3)	0,161
Гликохолевоая, нг/мл	226,4 (222,9; 274,4)	52,6 (27,4; 92,1)	36,1 (29,7; 62,9)	*0,012
Таурохолевоая, нг/мл	89,4 (69,2; 142,1)	48,2 (22,4; 120,9)	40,8 (24,3; 55,9)	*0,014

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

В группе «Изменения липидного спектра» через 3 месяца уровни почти всех ЖК, кроме ХДХК и УДХК, в плазме крови снизились (статистически значимо, кроме литохолевой). Интересно, что в этой группе содержание ХДХК значимых изменений не продемонстрировало. Через 12 месяцев после холецистэктомии в группе «Изменения липидного спектра» наблюдалось статистически значимое снижение уровней ДХК ($p=0,018$) и гликохолевой ($p=0,043$) кислот, остальные ЖК статистически значимо не изменились.

Таким образом, в динамике показателей ЖК плазмы крови в целом определяется такая закономерность: исходно повышенные уровни ЖК после холецистэктомии снижаются, приближаясь к нормальным значениям. Следует особо подчеркнуть, что при этом у пациентов группы «Нормальный липидный спектр» после холецистэктомии уменьшаются исходно

сниженные уровни ХДХК, что вероятно, влияет на отрицательную динамику показателей липидограммы в данной группе.

Показатели психологического статуса и качества жизни в группах «Нормальный липидный спектр» и «Изменения липидного спектра» не различались ни до оперативного лечения, ни после него. Поэтому в динамике оценивались показатели всех пациентов без деления на группы. В общей когорте пациентов уже через 3 месяца после операции определялось статистически значимое снижение частоты выявления признаков субклинической тревоги – с 17,7% до 8,3% ($p=0,033$), депрессии – с 8,3% до 2,1% ($p=0,026$), исчезновение признаков клинически выраженной тревоги и депрессии. Данные через 12 месяцев не отличались от данных, зарегистрированных через 3 месяца.

При оценке качества жизни по шкалам GSRS через 3 месяца после холецистэктомии выраженность гастроэнтерологических жалоб статистически значимо уменьшилась по шкалам, отражающим синдромы боли ($p=0,005$), рефлюкса ($p=0,005$), диспепсии ($p=0,003$), запоров ($p=0,023$) и суммарное измерение ($p=0,029$). Жалобы, отражающие диарейный синдром, через 3 месяца показали незначимый прирост ($p=0,065$). Через 12 месяцев после операции показатели по шкалам GSRS статистически значимо уменьшились по всем показателям, кроме синдрома диареи, снижение показателей которого оказалось статистически незначимым.

В динамике через 3 месяца после холецистэктомии показатель физического функционирования в общей когорте пациентов показал значимый прирост ($p=0,001$). В то же время показатель психологического здоровья значимо не изменился ($p=0,305$). Через 12 месяцев статистически значимого прироста в сравнении с показателями, зарегистрированными через 3 месяца, не наблюдалось.

В подгруппах пациентов группы «Изменения липидного спектра» с приемом УДХК и без него после оперативного лечения наблюдались различия в некоторых клинических и лабораторных данных. Так, через 3 месяца после операции в подгруппе с приемом УДХК наблюдалось статистически значимо меньше число жалоб на отрыжку ($p=0,036$) и горечь во рту ($p=0,026$). Через 12 месяцев при опросе было выявлено, что у двух пациентов после окончания приема УДХК вновь возобновились жалобы, присутствовавшие до операции: низкоинтенсивные боли в правом подреберье, горечь во рту, отрыжка горьким. Вероятно, ведущую роль в симптоматике в данном случае играло именно функциональное расстройство, и холецистэктомия не избавила пациентов от симптомов.

Выявлены статистически значимые различия между подгруппами в показателях липидограммы. Через 3 месяца в группе «Изменения липидного спектра» у пациентов, получивших курсовой прием УДХК, показатели липидного спектра продемонстрировали статистически значимое снижение уровня ЛПНП ($p=0,030$) и коэффициента атерогенности

($p=0,006$). Другие показатели липидограммы изменились статистически незначимо. В подгруппе пациентов, не принимавших курс УДХК, статистически значимых изменений липидограммы не зарегистрировано. Через 12 месяцев в показателях липидограммы между подгруппами по приему УДХК значимых различий выявлено не было, что можно объяснить ограниченным тремя месяцами курсом приема препарата и отсутствием повторных курсов приема в течение года.

Что касается содержания ЖК в плазме крови, в подгруппе пациентов с приемом УДХК, через 3 месяца после операции наблюдался статистически значимый прирост уровня УДХК ($p=0,008$). В обеих подгруппах, как и в группе «Изменения липидного спектра» в целом, статистически значимо снизились уровни холевой, дезоксихолевой, ликохолевой и таурохлевой кислот

При оценке качества жизни по шкалам GSRС через 3 месяца в подгруппе пациентов, принимавших курс УДХК, оказалась статистически значимо ниже выраженность гастроэнтерологических жалоб, характеризующих синдром диспепсии ($p=0,003$), рефлюкса ($p=0,025$) и запора ($p=0,023$). Таким образом, качество жизни пациентов, принимавших курс УДХК, оказалось выше, чем в группе, получившей только немедикаментозные рекомендации. Через 12 месяцев показатели в этой подгруппе значимо не отличались от показателей всей когорты.

Дополнительно в динамике оценивались данные пациентов, которые не имели жалоб и оперировались с бессимптомным камненосительством. У 2 из 9 пациентов жалобы впервые появились после оперативного лечения. Пациентов беспокоил болевой синдром в правом подреберье низкой интенсивности, который не всегда имел связь с приемом пищи, а также отрыжка горьким. У 1 пациента по данным МРХПГ сформировалась стриктура холедоха.

Показатели качества жизни по шкале оценки гастроэнтерологических жалоб GSRС, определяющих диарейный синдром, продемонстрировали статистически значимый ($p=0,046$) прирост с 3,0 (3,0; 3,5) до 9,5 (3,0; 10,0). У 1 пациента появились признаки субклинической тревоги. Показатель психического функционирования (МН) по опроснику SF-36 продемонстрировал снижение ($p=0,040$) с 51,8 (50,5; 52,0) до 46,9 (46,1; 47,0).

Были изучены корреляционные связи между предоперационными уровнями ЖК плазмы крови и содержанием ЖК в операционной желчи. Интересно, что такая прямая связь установлена нами только для УДХК: $\rho=0,397$ ($p=0,003$).

Через 12 месяцев после холецистэктомии выявлены корреляционные связи между показателями индекса массы тела и уровнями следующих кислот в плазме крови: ХДХК ($\rho=0,824$) и УДХК ($\rho=-0,765$), гликохлевой ($\rho=0,882$), литохлевой ($\rho=0,588$) и таурохлевой ($\rho=0,588$). Полученные данные и свидетельствуют о том, что снижение уровня ХДХК и УДХК,

а также повышение уровня литохолевой и связанных ЖК, могут быть ассоциированы с повышением массы тела.

Были установлены корреляционные связи средней силы между уровнями отдельных ЖК плазмы крови и показателями липидограммы в исследуемых группах, определенными перед оперативным вмешательством (Таблица 6).

Таблица 6 – Корреляционные связи между предоперационными уровнями липидов и желчных кислот плазмы крови в группе «Нормальный липидный спектр»

Липиды \ Желчная кислота	Триглицериды	ЛПОНП	Общий холестерин	ЛПНП	Коэфф. Атерогенности
Холевая	$\rho=-0,487$ * $p=0,012$	$\rho=-0,487$ * $p=0,012$			
Хенодезоксихолевая			$\rho=0,496$ * $p=0,010$	$\rho=0,543$ ** $p=0,002$	$\rho=0,551$ ** $p=0,004$
Литохолевая	$\rho=0,443$ * $p=0,023$	$\rho=0,443$ * $p=0,023$			
Таурохолевая	$\rho=0,543$ ** $p=0,004$	$\rho=0,543$ ** $p=0,004$	$\rho=0,391$ * $p=0,049$		

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

** – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

В группе «Изменения липидного спектра» была выявлена обратная корреляционная связь между уровнем УДХК и показателями общего холестерина, ЛПНП, коэффициента атерогенности. Уровни холевой, литохолевой кислот показали обратную корреляционную связь с показателями триглицеридов и ЛПОНП (Таблица 7).

Таблица 7 – Корреляционные связи между предоперационными уровнями липидов и желчных кислот плазмы крови в группе «Изменения липидного спектра».

Липиды \ Желчная кислота	Триглицериды	ЛПОНП	Общий холестерин	ЛПНП	ЛПВП	Коэф. атерогенности
Холевая	$\rho=-0,424$ * $p=0,024$	$\rho=-0,423$ * $p=0,025$				
Урсодезокси холевая			$\rho=-0,505$ ** $p=0,006$	$\rho=-0,419$ * $p=0,027$	$\rho=-0,493$ ** $p=0,008$	
Литохолевая	$\rho=-0,412$ * $p=0,029$	$\rho=-0,415$ * $p=0,028$				$\rho=-0,384$ * $p=0,044$

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

** – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

Через 3 месяца после холецистэктомии в группе «Нормальный липидный спектр» установлена сильная отрицательная связь между уровнями гликохолевой кислоты и ЛПВП ($\rho=-0,896$). А в подгруппе пациентов, принимавших курс УДХК, была выявлена обратная

корреляционная связь между уровнем УДХК и показателями общего холестерина ($\rho=-0,975$), ЛПНП ($\rho=-0,872$), коэффициента атерогенности ($\rho=-0,872$). Уровни гликохолевой кислоты показали обратную корреляционную связь с уровнями ЛПВП ($\rho=-0,975$).

Через 12 месяцев после оперативного лечения корреляции между уровнями ЖК и показателями липидограммы в группах были сходными, поэтому значения коэффициента корреляции и статистической значимости приведены для общей когорты пациентов. Выявлены обратные связи между уровнями холевой кислоты ($\rho=-0,891$), ХДХК ($\rho=-0,782$), литохолевой кислоты ($\rho=-0,782$) и коэффициентом атерогенности; между уровнями холевой кислоты и содержанием триглицеридов ($\rho=-0,855$), ЛПОНП ($\rho=-0,855$), между уровнями ХДХК и уровнем холестерина ($\rho=-0,600$) и ЛПНП ($\rho=-0,636$). Положительная связь – между уровнями литохолевой кислоты и ЛПВП ($\rho=0,600$).

В ходе исследования установлены корреляционные связи между уровнями отдельных ЖК в крови пациентов и выраженностью гастроэнтерологических жалоб по шкале GSRS. Выраженность рефлюкс-синдрома обратно коррелировала с уровнями холевой ($\rho=-0,349$), ДХК ($\rho=-0,615$), УДХК ($\rho=-0,421$); синдром запоров прямо коррелировал с уровнем литохолевой ($\rho=0,323$) и гликохолевой ($\rho=0,436$) кислот. Также выявлены корреляционные связи для синдрома запоров и диспепсии.

В рамках когортного исследования было рассчитано отношение рисков развития нарушений показателей липидного спектра после холецистэктомии в общей когорте наших пациентов. Данные расчета приведены в таблице 8. Оказалось, что холецистэктомия повышает риск развития негативных изменений показателей липидограммы в 1,6 раз, (95% ДИ 1.289; 1.929). Следует отметить, что негативные изменения показателей липидного профиля сыворотки после холецистэктомии развивались именно у тех пациентов, у которых исходно были нормальные показатели липидограммы.

Таблица 8 – Данные расчета отношения рисков развития изменений липидного спектра после холецистэктомии

	Изменения липидограммы есть	Изменений липидограммы нет	RR (95% ДИ)	Уровень p
Холецистэктомия				
Выполнена	82 (85,4%)	14 (14,6%)	1.577 (1.289; 1.929)	**<0,0001
Не выполнена	52 (54,2%)	44 (45,8%)		
Уровень хенодесосихолевой кислоты				
Снижен	38 (39,5%)	26 (27,1%)	3,167 (1,497; 6,698)	*0,0003
Не снижен	6 (6,3%)	26 (27,1%)		

* – $p<0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

** – $p<0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

При этом статистически значимое влияние на риск развития липидных расстройств продемонстрировало снижение уровня ХДХК. Согласно результатам проведенного нами анализа отношения рисков, снижение уровня ХДХК повышает риск развития негативных изменений липидного спектра в 3,2 раза, (95%ДИ 1,497; 6,698) (таблица 8). Данный результат служит справедливым подтверждением важности роли ХДХК в работе ядерных рецепторов, участвующих в механизмах регуляции липидного обмена.

Что касается влияния холецистэктомии на массу тела, то по нашим данным холецистэктомия повышает риск развития избыточной массы тела в 1,3 раза, (95%ДИ 1,068; 1,543). Это соответствует многочисленным данным литературы, свидетельствующим о том, что пациенты, перенесшие холецистэктомию, имеют более высокие значения индекса массы тела, чем пациенты с ЖКБ без холецистэктомии в анамнезе.

ВЫВОДЫ

1. У больных желчнокаменной болезнью с выраженной клинической симптоматикой заболевания (болевым абдоминальным и диспепсическим синдромом) холецистэктомия улучшает показатели качества жизни и состояние психологического статуса. У части пациентов имеющиеся жалобы сохраняются после холецистэктомии при отсутствии органических причин, что обусловлено наличием функциональных расстройств системы пищеварения. У части пациентов с бессимптомным камненосительством после холецистэктомии впервые появляются гастроэнтерологические жалобы, приводящие к ухудшению качества жизни и состояния психологического статуса. Холецистэктомия повышает риск формирования избыточной массы тела в 1,3 раза (95%ДИ 1,068; 1,543).

2. У пациентов с желчнокаменной болезнью имеются изменения липидного спектра крови (повышение уровней общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, снижение уровня липопротеидов высокой плотности). Холецистэктомия повышает риск развития нарушений липидного спектра в 1,6 раз (95%ДИ 1,289; 1,929). Негативным изменениям параметров липидного спектра крови наиболее подвержены пациенты с исходно нормальными показателями липидограммы.

3. У больных желчнокаменной болезнью имеет место дисбаланс желчных кислот в крови (повышение уровня холевой, дезоксихолевой, гликохолевой, таурохолевой кислот, и снижение уровня хенодезоксихолевой кислоты). Содержание желчных кислот у пациентов с нормальным и измененным липидным профилем различается, как в плазме крови, так и в желчи. Концентрации урсодезоксихолевой кислоты в плазме крови и желчи имеют прямую корреляционную связь. Уровни желчных кислот коррелируют с показателями липидограммы и выраженностью гастроэнтерологических жалоб. После холецистэктомии повышенные уровни

желчных кислот в плазме крови снижаются, приближаясь к нормальным значениям. Уменьшается и содержание хенодезоксихолевой кислоты. Снижение уровня хенодезоксихолевой кислоты в плазме крови после холецистэктомии повышает риск развития нарушений липидного спектра в 3,2 раза (95%ДИ 1,497; 6,698).

4. Прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты уменьшает выраженность гастроэнтерологических жалоб, а также улучшает показатели липидного спектра крови у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию, способствуя повышению их качества жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с желчнокаменной болезнью рекомендуется разьяснять суть метаболических расстройств, развивающихся после холецистэктомии. Необходимы рекомендации по модификации образа жизни, контролю массы тела, важно мотивировать пациента подходить осознанно к питанию, как на этапе консервативного лечения, так и после оперативного вмешательства.

2. Пациентам с желчнокаменной болезнью рекомендуется определение показателей липидограммы, уровней желчных кислот в крови методом хромато-масс-спектрометрии с целью выявления и/или прогнозирования нарушений липидного спектра крови и кардиоваскулярных рисков.

3. Пациентам с желчнокаменной болезнью рекомендуется оценивать психологический статус. Это поможет выявить генез расстройств функционального характера до и после оперативного лечения, и при необходимости проводить их коррекцию.

4. В качестве препаратов для медикаментозной коррекции выявленных отклонений пациентам, перенесшим холецистэктомию, обосновано назначение курсовых приемов препаратов урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10 мг/кг/сут.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Успенский, Ю.П. Роль липидов сыворотки крови в развитии желчнокаменной болезни / Ю.П. Успенский, Ю.А.Фоминых, **К.Н. Наджафова**, А.В. Кощев, Ф.М.Султанова // Университетский терапевтический вестник. СПб. – 2019. – Т.1. – №1, – С.59–71.

2. Успенский, Ю.П. Отдаленные последствия лапароскопической холецистэктомии / Ю.П. Успенский, Ю.А.Фоминых, **К.Н. Наджафова**, А.В. Вовк, О.А. Кизимова // Университетский терапевтический вестник. СПб. – 2020. – Т. 2. – №2. – С.23–29.

3. Успенский, Ю.П. Патогенетические аспекты развития желчнокаменной болезни у больных с метаболическим синдромом / Ю.П. Успенский, Ю.А.Фоминых, **К.Н. Наджафова**,

А.В. Вовк, А.В. Кощев // **Терапевтический архив**. Москва. – 2021. – Т. 93. – №2. – С.209–214.
[Web of Science]

4. Успенский, Ю.П. Опыт применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию / Ю.П. Успенский, Ю.А.Фоминых, **К.Н. Наджафова**, А.В. Кощев, Д.М. Косарева, Д.Е. Никитина // **Врач**. Москва. – 2021. – №9. – С. 27–33.

5. Фоминых, Ю.А. Особенности метаболизма желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью / Ю.А.Фоминых, **К.Н. Наджафова**, Г.Г. Родионов, И.И. Шантырь, Е.В.Светкина, И.А. Горбачева // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. Москва. – 2022. – №2 (198). – С.54–63. [Scopus]

6. Успенский, Ю.П. Липидный статус, микробиота и желчные кислоты: клинко-патогенетические связи / Ю.П. Успенский, Ю.А.Фоминых, **К.Н. Наджафова** // **Университетский терапевтический вестник**. СПб. – 2022. – Т. 4. – №2. – С. 4–13.

7. Родионов, Г.Г. Некоторые аспекты физиологии желчи в норме и при патологии / Г.Г. Родионов, Ю.П. Успенский, Ю.А.Фоминых, **К.Н. Наджафова**, А.Р. Искалиева, А.В. Кощев, И.И. Шантырь, Е. В. Светкина // **Университетский терапевтический вестник**. СПб. –2022. – Т.4. – №3. – С.20-29.

8. **Наджафова, К.Н.** Влияние холецистэктомии на метаболизм липидов и желчных кислот: данные оригинального исследования / **К.Н. Наджафова**, Ю.А. Фоминых, Г.Г. Родионов // **Университетский терапевтический вестник**. СПб. – 2023. – Т.5. – №3. – С.102-109.

9. **Патент на изобретение № 2799862**, Российская Федерация, С1. Способ прогнозирования расстройств липидного спектра и повторного камнеобразования у лиц молодого возраста, перенесших холецистэктомию по поводу желчнокаменной болезни / Ю.П. Успенский, Ю.А.Фоминых, **К.Н. Наджафова**, Г.Г. Родионов, И.И. Шантырь, Е.В.Светкина – **опубл. 12.07.2023 Бюл. № 20**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДХК – дезоксихолевая кислота

ЖК – желчные кислоты

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

ХДХК – хенодезоксихолевая кислота

ХМСМ – хромато-масс-спектрометрия

GSRS – шкала оценки желудочно-кишечных симптомов

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии

МН – психическое здоровье

PF – физическое функционирование

RR – отношение рисков

SF-36 – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента