

УДК 616.33–006.6–089:616.366-007.7

ОСОБЕННОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХОЛЕЛИТИАЗА
ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ГАСТРЭКТОМИИ И РЕЗЕКЦИИ
ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА

Н.Г. Ломтев

Изучена динамика возникновения и прогрессирования холелитиаза после гастрэктомии и резекции желудка по Бильрот-II у больных раком желудка, не имевших конкрементов в желчном пузыре до операции. Показана ведущая роль гипотонической дисфункции желчного пузыря и ретенции в нем желчи в развитии холелитиаза.

Ключевые слова: рак желудка; гастрэктомия; субтотальная резекция; холелитиаз; желчные кислоты; еюно-эзофагеальный рефлюкс; гастрин; пепсиноген-1; паратирин; тиреокальцитонин; кальций.

PECULIARITIES OF ORIGIN AND PROGRESSION OF CHOLELITHIASIS
AFTER TOTAL GASTRECTOMY AND SUBTOTAL RESECTION OF STOMACH
IN GASTRIC CANCER PATIENTS

N.G. Lomtev

Dynamics of cholelithiasis appearance and progression after total gastrectomy and resection (Bilroth-II) in gastric cancer patients who did not have concrements in cholecyst before surgery is studied in the article. The leading role of cholecyst's hypotonic dysfunction and bile's retention in cholelithiasis development is described there.

Key words: gastric cancer; total gastrectomy and resection; cholelithiasis; bile acids; jejunoesophageal reflux; gastrin; pepsinogen-1; parathyrin; thyreocalcitonin; calcium.

Частота желчнокаменной болезни у больных раком желудка не отличается от таковой в общей популяции лиц в возрасте от 40 до 70 лет, но после гастрэктомии она резко увеличивается [1–3]. Холелитиаз упоминается среди других пострезекционных расстройств, но причины его возникновения у больных, перенесших радикальные оперативные вмешательства, по поводу рака желудка недостаточно изучены.

Цель исследования заключалась в изучении патогенетических особенностей развития и прогрессирования холелитиаза после гастрэктомии и субтотальной резекции желудка.

Материал и методы исследования. До операции и на протяжении 5 и более лет после нее с помощью ультразвукового сканирования были обследованы и прослежены 100 больных раком желудка, не страдавших холелитиазом до операции, 62 из них перенесли гастрэктомию и 38 субтотальную резекцию желудка с восстановлением непрерывности желудочно-кишечного тракта по методу Бильрот-II. Исследования проводили на ультразвуковом ска-

нере “Toshiba SAL-77/A”, конвексными датчиками 3,5 и 5 МГц. Диагноз желчнокаменной болезни устанавливался при ультразвуковом исследовании. При анализе результатов были выделены две группы больных: 1-я группа – это те, у кого развился холелитиаз, 2-ю составили больные без холелитиаза. Для изучения сократительной функции желчного пузыря использовали пищевую нагрузку у 16 больных послеоперационным холелитиазом и у 22 без признаков конкрементов в желчном пузыре. Утром, натощак больному измеряли исходный объем желчного пузыря и давали два сырых яичных желтка, затем измеряли объем пузыря через 10, 20, 40 и 60 минут после нагрузки. Ультразвуковую волномерию осуществляли по формуле эллипсоида, как произведение линейных размеров желчного пузыря: V (объем мл) = $\pi/6 \times L$ (длина, см) $\times H$ (высота, см) $\times W$ (ширина, см). При деформации пузыря объем вычисляли по указанной выше формуле как сумму измерений отдельных эллипсоидных сегментов. Сопоставления проводили с результатами волнометрии желчного пузыря в контрольной группе из 17 здоро-

вых лиц того же возрастного-полового диапазона, что и группа больных.

Результаты исследований. Данные о частоте обнаружения камней в желчном пузыре в различные сроки после гастрэктомии и субтотальной резекции желудка иллюстрирует рисунок 1.

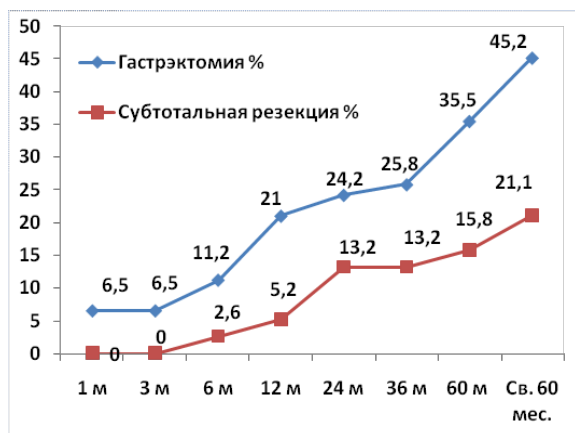


Рисунок 1 – Кумулятивные частоты холелитиаза после гастрэктомии и субтотальной резекции в % к числу больных в группах

Как видно из рисунка 1 они существенно различаются: экстирпация желудка вызвала более раннее, уже в течение первого месяца, и более частое появление камней в желчном пузыре в отдаленные сроки, чем субтотальная резекция. Частота обнаружения желчнокаменной болезни среди оперированных больных росла в обеих группах вместе с увеличением срока после операции. Через 5 лет он развился у 36 из 100 обследованных больных, в том числе у 28 из 62 пациентов после гастрэктомии и у 8 из 38 – после субтотальной резекции. Нормированные на количество больных в группах показатели частоты холелитиаза через 5 лет после гастрэктомии составили 45,2 % и после субтотальной резекции – 21,1 %.

Исходные данные по волюметрии желчного пузыря свидетельствовали о том, что частота гипотонии в группах больных при наличии и отсутствии в нем камней различна. Так, увеличение объема желчного пузыря натошак сверх верхней границы нормы встретилось у 83 % больных 1-й группы и 25 % – 2-й. Причем гипотония в два раза чаще обнаруживалась после гастрэктомии, чем после субтотальной резекции.

Динамика сокращения желчного пузыря после пищевой нагрузки представлена на рисунке 2. За счет снижения тонуса желчного пузыря исходный объем пузыря у больных холелитиазом был вдвое большим чем в контроле ($p < 0,01$). Фракция выброса у здоровых людей и пациентов без желчных

камней составляла около 75 %, остаточный объем для обеих групп $5,5 \pm 1,3$ мл. У больных холелитиазом остаточный объем желчи к 60-й минуте после нагрузки был больше $15 \pm 1,9$ мл ($p < 0,001$) и находился на уровне значений исходного объема у здоровых лиц. Фракция выброса составляла около 50 %, но ее абсолютное значение было одинаковым во всех трех группах, т. е. количество желчи экстрадируемой пузырем больными и здоровыми было примерно равным и соответствовало количеству и качеству использованной пищевой нагрузки (в данном примере двум яичным желткам).

Развитие холелитиаза сопровождалось появлением билиарного сладжа (sludge – осадок) и стратификации содержимого желчного пузыря на слои эхонегативной и эхопозитивной желчи. Он предшествовал и сопутствовал течению холелитиаза после радикальных вмешательств на желудке. На инициацию литогенеза указывало появление в эхогенном слое желчи акустически более плотных подвижных частиц, отбрасывающих реверберационные акустические рефлексы в виде “хвоста кометы”.

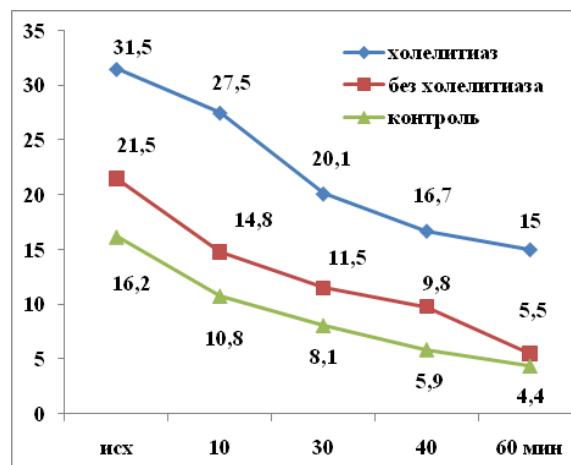


Рисунок 2 – Динамика изменений объема (мл) желчного пузыря после пероральной пищевой нагрузки у больных и в контроле

Уменьшение объема литогенной желчи во время индуцируемого нагрузкой сокращения желчного пузыря происходило в той же степени закономерно, как и его увеличение между приемами пищи, т. е. процесс воспроизводства слоя сладжа между экстразиями желчи пузырем в ответ на прием пищи происходил постоянно. При гипотонии в сочетании с гипокинезией желчного пузыря экстразия сладжа затруднялась, удлинялся срок экспозиции резидуального объема желчи, которая в силу большей вязкости с трудом перемешивалась со свежими порциями желчи, заполняющими

желчный пузырь в межпищеварительный период. В конечном итоге гиперсатурация резидуальной желчи способствовала появлению взвешенных в слое литогенной желчи нуклеатов, их прогрессии и образованию конкрементов. В большинстве наших наблюдений камни у обследованных были множественными, размеры конкрементов варьировали в диапазоне от 3 до 13 мм. Большое число конкрементов и примерно одинаковые размеры свидетельствуют о том, что нуклеация и увеличение размеров конкрементов происходили быстро в небольшой по длительности отрезок времени по типу преципитации в перенасыщенном растворе. При анализе пострезекционных расстройств нами была выявлена связь между холелитиазом и енозофагеальным рефлюксом. Рефлюкс наблюдался у 78 % больных с послеоперационным холелитиазом, тогда как у больных с отсутствием конкрементов только в 22 %.

Обсуждение полученных результатов. Холелитиаз является одним из проявлений пострезекционных расстройств. В основе двигательных расстройств желчного пузыря лежит дисфункция нейрогуморальных механизмов управления желчевыделением. В норме наполнение желчного пузыря определяется скоростью секреции желчи печенью и сопротивляемостью сфинктера Одди к току желчи. Сфинктер Одди определяет направление перемещения желчи в желчный пузырь или в двенадцатиперстную кишку. Максимальное секреторное давление желчи, развиваемое печенью, около 40 см водяного столба. Но обычно между приемами пищи, когда сфинктер Одди сокращен, среднее давление в общем желчном протоке равняется 12–15 см H_2O . Так как давление открытия сфинктера пузырного протока составляет 8–10 см H_2O , градиент давления за счет сопротивления сфинктера Одди обеспечивает ток желчи в желчный пузырь. Секреция холецистокинина двенадцатиперстной кишкой после приема пищи усиливает выделение печеночной желчи, вызывает сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди. В результате желчь поступает в двенадцатиперстную кишку. В норме между приемами пищи тонус желчного пузыря остается относительно постоянным. Это обстоятельство способствует пассивному наполнению желчного пузыря в этот период. Изменение объема пузыря происходит и за счет деятельности мигрирующих двигательных комплексов и мотилина, который секретируется при уменьшении концентрации желчных кислот в подвздошной кишке. Возбуждаемые этими стимуляторами движения мышечной оболочки желчного пузыря подобны перистальтическим, они облегчают перемешивание и обмен желчи между

желчным пузырем и внепеченочными желчными протоками, а также помогают предотвратить страгификацию желчи в желчном пузыре, поддерживая ее стабильность [4]. Вместе с тем, у мотилина есть антагонист – фактор роста фибробластов (FGF-15), вызывающий расслабление пузыря в ответ на повышение концентрации желчных кислот в тонкой кишке [5].

После гастрэктомии и, в меньшей степени, после субтотальной резекции упомянутая последовательность управления желчевыделением нарушается, возникает ослабление тонуса и стимулированных сокращений желчного пузыря, на фоне относительного усиления тонуса сфинктера Одди. Увеличение резидуального объема желчи в межпищеварительный период способствует страгификации, сатурации и нуклеации литогенной желчи. Длительная гипостимуляция желчного пузыря приводит к состоянию, которое можно было бы охарактеризовать как дилатационную холецистопатию. При первом приближении ее причинами становятся элиминация функций желудка, реконструкция проксимальных отделов тонкой кишки, ваготомия, частичная десимпатизация и энтеро-нейрогуморальная недостаточность. Эти факторы в наибольшей степени проявляются после экстирпации желудка и частота холелитиаза в этой группе в два раза выше, чем после субтотальной резекции. Приведенные данные совпадают с результатами других авторов [6, 7].

При анализе причин двигательных расстройств пузыря можно выделить снижение инкреции холецистокинина и гормонов из семейства холецистокинина. По действию холецистокинин и гастрин являются прокинетики и синергичны в стимулирующем влиянии на тонус, двигательную активность и всасывательную способность желчного пузыря. Низкий уровень гастрина, найденный нами у больных после гастрэктомии в предшествующих исследованиях, свидетельствует о недостаточности энтериневой стимуляции моторики желчного пузыря. Вместе с тем, регистрируемый в крови после гастрэктомии пепсиноген-1 указывает на существенные индивидуальные различия в градиенте распределения пищеварительных и эндокринных клеток вдоль кишечной трубки [8]. Поэтому у одних больных нейрогуморальный аппарат тонкой кишки долгое время достаточен для синхронизации и регуляции тонуса и моторики билиарного тракта, а у других нет. Но в целом энтериневая недостаточность является неизбежным спутником редуктивных операций на желудке [9].

В предварительных исследованиях нами были получены данные о нарушении обмена желчных кислот, которые поддерживают солибилиза-

цию нерастворимых в воде компонентов желчи. Высокий уровень как первичных, так и конъюгированных желчных кислот в системном кровотоке, обусловленный в том числе и портокавальным шунтированием из-за рефлюкс-эзофагита, морфологически подтвержденного исследованиями биоптатов, полученных во время эндоскопии [10] является элементом петли обратной связи, ингибирующей продукцию желчных кислот гепатоцитами. Из-за недостаточной их продукции и транспорта гепатоцитами в желчь, снижается их пул в энтерогепатической циркуляции, что негативно влияет не только на физико-химическую стабильность желчи, но и на реактивность мышечной оболочки желчного пузыря к гуморальным регуляторам. Подтверждением тому является то, что еноэзофагеальный рефлюкс среди больных послеоперационным холелитиазом встречался в 78 % случаев, тогда как у больных с отсутствием конкрементов только в 22 %. Несмотря на широкий диапазон колебаний уровня желчных кислот в пузырной желчи, у всех больных с билиарным сладжем установлено статистически достоверное снижение холатохолестеринового коэффициента в 3–3,5 раза [11].

Мы проводили исследования паратиринна, кальцитонина, общего и ионизированного кальция после гастрэктомии. Полученные средние значения концентрации гормонов достоверно не отличались от значений контрольной группы, но при этом наблюдалась тенденция к снижению уровня ионизированной фракции кальция в крови. Реализация подобной тенденции способна влиять на тонус и силу ритмичных и стимулированных сокращений гладких мышц кишечной трубки и желчного пузыря, а чрезмерная концентрация кальция в резидуальной желчи способна оказывать перmissive действие на образование желчных камней.

Таким образом, гастрэктомия и резекция желудка являются первопричиной развития холелитиаза с постоянством воспроизводимого в онкологической клинике. Предупредить или замедлить развитие холелитиаза у этой категории онкологических больных могут совершенствование хирургической техники, сохраняющей дуоденальный пассаж пищи и предотвращающей еноэзофагеальный рефлюкс, подбор средств, улучшающих моторику желчного пузыря и обеспечивающих его опорожнение, уменьшающих ретенцию и литогенность желчи.

Литература

1. Джунушева Ч.И. Холелитиаз после гастрэктомии: диагностика и причины / Ч.И. Джунушева, Н.Г. Ломтев // III съезд терапевтов Кыргызстана. Бишкек, 1995. № 249.
2. Kobayashi T., Hisanaga M., Kanehiro H. et al. Analysis of risk factors for the development of gallstones after gastrectomy // Br. J. Surg. 2005. V. 92 (11). P. 1399–1403.
3. Fukagawa T., Katai H., Saka M. et al. Gallstone formation after gastric cancer surgery // J. Gastrointest. Surg. 2009. V. 13 (5). P. 886–889.
4. Barret K.E. Gastrointestinal physiology / McGraw Hill. NY, 2006.
5. Inagaki T., Choi M., Moschetta A. et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis // Cell Metab. 2005. V. 2. P. 217–225.
6. Hahm J., Park J., Cho Y. et al. Changes in gallbladder motility in gastrectomized patients // Korean J. Intern. Med. 2000. V. 15 (1). P. 19–24.
7. Jünger C., Kullak-Ublick G.A., Jünger D. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2006. V. 20 (6). P. 1053–1062.
8. Ломтев Н.Г. Гастрин и пищеварительные ферменты в крови больных раком желудка до и после тотальной гастрэктомии / Н.Г. Ломтев // Вестник КРСУ. 2014. Т. 14. № 4. С. 113–116.
9. Ломтев Н.Г. Радионуклидная, радиоиммунологическая и сонографическая диагностика поражений гепатопанкреатодуоденальной зоны и тонкой кишки в онкологической клинике / Н.Г. Ломтев, О.П. Модников, А.А. Олюнин // Диагностика и лечение злокачественных новообразований: тр. Кырг. НИИ онкологии и радиологии. Бишкек, 1991. С. 60–71.
10. Лехтман А.М. Динамическая сцинтиграфия с I^{131} -бенгалроз и содержание желчных кислот в крови больных, перенесших гастрэктомию / А.М. Лехтман, Н.Г. Ломтев, О.П. Модников // Медицинская радиология. 1987. № 3. С. 35–38.
11. Депенкина О.В. Моторные дисфункции желчных путей при билиарном сладже и методы их коррекции: дис. ... канд. мед. наук / О.В. Депенкина. М., 2007. 132 с.