

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-234-242>

Влияние холецистэктомии на состояние пищеварительной системы

Наджафова К.Н.¹, Гнутов А.А.², Кизимова О.А.², Соусова Я.В.^{1,2}, Фоминых Ю.А.^{1,2}, Майорова А.М.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, (ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

Для цитирования: Наджафова К.Н., Гнутов А.А., Кизимова О.А., Соусова Я.В., Фоминых Ю.А., Майорова А.М. Влияние холецистэктомии на состоянии пищеварительной системы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2):234–242 doi:10.31146/1682-8658-ecg-234-2-234-242

✉ Для переписки:

Наджафова

Кямалия

Низамитдиновна

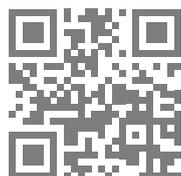
kyamalyok@yandex.ru

Наджафова Кямалия Низамитдиновна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой
Гнутов Александр Александрович, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана
Кизимова Ольга Александровна, ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана
Соусова Яна Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана; ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой
Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой; профессор кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана
Майорова Анна Михайловна, клинический ординатор первого года обучения кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой

Резюме

Холецистэктомия продолжает оставаться основным способом лечения желчнокаменной болезни. Это одно из самых частых хирургических вмешательств в мире. Несмотря на постоянное совершенствование методик и хорошие хирургические результаты, последствия холецистэктомии для физиологии желудочно-кишечного тракта и метаболизма в целом могут быть неблагоприятными. В условиях отсутствия желчного пузыря изменяется механика пищеварения, что сказывается на состоянии пищеварительной трубки, гепатобилиарной системы, поджелудочной железы. Кроме того, без желчного пузыря в организме страдает модуляция потока желчных кислот, которые в норме должны компенсировать метаболический стресс, вызванный приемом пищи. В статье освещены наиболее важные аспекты влияния холецистэктомии на желудочно-кишечный тракт, приведены механизмы этих влияний и результаты современных исследований по данным вопросам.

EDN: KQUQON



Ключевые слова: холецистэктомия, дуоденогастральный рефлюкс, желчные кислоты, постхолецистэктомический синдром, изменения микробиоты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Cholecystectomy effect on the digestive system

K.N. Nadzhafova¹, A.A. Gnutov², O.A. Kizimova², Ya.V. Sousova^{1,2}, Yu.A. Fominykh^{1,2}, A.M. Mayorova¹

¹ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2, str. Akkuratova, St. Petersburg, 197341, Russia)

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya, St. Petersburg, 194100, Russia)

For citation: Nadzhafova K.N., Gnutov A.A., Kizimova O.A., Sousova Ya.V., Fominykh Yu.A., Mayorova A.M. Cholecystectomy effect on the digestive system. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2): 234–242. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-234-242

✉ **Corresponding author:**

Kyamalya N. Nadzhafova

kyamalyok@yandex.ru

Kyamalya N. Nadzhafova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the clinic; *ORCID: 0000-0002-8419-0272*

Alexander A. Gnutov, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor at the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman; *ORCID: 0000-0002-3353-8232*

Olga A. Kizimova, Assistant at the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman; *ORCID: 0000-0002-2085-6194*

Yana V. Sousova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman; Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the clinic; *ORCID: 0000-0002-3588-9669*

Yulia A. Fominykh, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the Clinic; Professor of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Waldman; *ORCID: 0000-0002-2436-3813*

Anna M. Mayorova, clinical resident of the first year of study at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the Clinic

Summary

Cholecystectomy continues to be the main method of treating gallstone disease. This is one of the most frequent surgical procedures in the world. Despite the continuous improvement of techniques and good surgical results, the consequences of cholecystectomy for the physiology of the gastrointestinal tract and metabolism in general can be unfavorable. In the absence of a gallbladder, the mechanics of digestion change, which affects the condition of the digestive tube, hepatobiliary system, and pancreas. In addition, without a gallbladder, the body suffers from the modulation of the flow of bile acids, which normally should compensate for the metabolic stress caused by eating. The article highlights the most important aspects of the effect of cholecystectomy on the gastrointestinal tract, the mechanisms of these effects and the results of modern research on these issues.

Keywords: cholecystectomy, duodenogastric reflux, bile acids, postcholecystectomy syndrome, microbiota changes

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из наиболее распространенных болезней пищеварительной системы. Ею страдает 15% взрослого населения нашей страны и около 5% детского. Холецистэктомия (ХЭ) остается основным способом лечения ЖКБ и входит в число самых часто выполняемых вмешательств в гастроэнтерологии. Несмотря на постоянное совершенствование методик и хорошие хирургические результаты, она может оказывать негативное влияние на функционирование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и на разные виды обмена веществ [1].

К возникновению жалоб после оперативного лечения ЖКБ приводит так называемый постхолецистэктомический синдром (ПХС) – полиэтиологический синдромокомплекс, включающий и органические, и функциональные причины. ПХС может проявляться симптомами, сходными с теми, которые наблюдались до ХЭ. Чаще всего эти симптомы

проявляются в виде болей в верхней части живота, преимущественно в правом подреберье, и диспепсии, и могут быть ранними, если возникают в послеоперационном периоде, и поздними, если проявляются через месяцы или годы [2].

Примерно в половине случаев боль и диспепсия после ХЭ связаны с развитием органических заболеваний. К частым органическим причинам относят развитие холедохолитиаза, рубцовых стриктур терминального отдела холедоха, хронического рецидивирующего панкреатита, болезней большого дуоденального сосочка, дивертикулов двенадцатиперстной кишки [3, 4, 5]. Также известно, что после ХЭ билиарнозависимый вторичный панкреатит и заболевания органов гастродуоденальной зоны со временем прогрессируют, начинают доминировать в клинической картине, и ошибочно расцениваются как последствия оперативного вмешательства [4, 5].

Вторая половина случаев боли и диспепсии после ХЭ приходится на функциональные причины, включая дисфункцию сфинктера Одди и функциональные нарушения моторики кишечника [4, 6]. Абдоминальная боль у больных с дисфункцией сфинктера Одди возникает в ответ на быстрое увеличение внутрипротокового давления и растяжение стенки желчевыводящих путей. Боль часто не имеет четкой локализации и носит приступообразный разлитой характер. Функциональные расстройства, причиняя большие неудобства пациенту, как правило, не несут угрозу для жизни больного, поэтому в диагностике и лечении этих заболеваний, в отличие

от органической патологии уделяется значительно меньше внимания, времени и ресурсов [4, 8, 9].

Изучение особенностей функционирования ЖКТ после ХЭ имеет большое значение для понимания механизмов адаптации организма к отсутствию желчного пузыря. В данной статье мы подробно рассмотрим современный взгляд на ключевые аспекты функционирования ЖКТ в условиях перенесенной ХЭ, включая динамику изменений в работе органов пищеварения и метаболизма в целом, не касаясь нозологических единиц в классическом понимании ПХС, широко обсуждаемых в литературе [10].

Роль желчного пузыря и желчных кислот в организме человека

Желчный пузырь выполняет множество пищеварительных функций в нашем организме, основные из которых приведены в таблице 1. Есть у данного органа и другая не менее важная миссия – защита печени, слизистой желудка и толстой кишки от действия гепатотоксичных гидрофобных желчных кислот (ЖК) и регуляция липидного обмена [11].

Работа желчного пузыря заключается не только в том, чтобы обеспечивать «пищеварительную силу», но и в том, чтобы сбалансировать метаболический стресс, резкие колебания уровня глюкозы и липидов, вызванные приемом пищи. Желчный пузырь – по сути, физиологический пейсмейкер, который управляет потоком ЖК и работает в качестве контролера совместно с ключевыми путями регуляции обмена веществ [12].

Желчный пузырь опорожняется на 20–30% с интервалом 1–2 часа во время периодов голодания и на 70–80% после приема пищи. Такая периодика между сокращениями и расслаблениями желчного пузыря играет важную роль в модуляции потока ЖК, которые, как отмечалось выше, отвечают за регуляцию их обмена, метаболизма триглицеридов и холестерина в организме. Именно синхронизация между приемом пищи и потоком желчи обеспечивает гармоничный ритм активации рецепторов ЖК и, таким образом, поддерживает метаболический гомеостаз.

Концентрация ЖК в просвете двенадцатиперстной кишки повышается примерно через 5–20 минут после приема пищи. Соответственно уровни циркулирующих ЖК в цикле энтерогепатической циркуляции достигают максимума примерно через

20–50 минут после приема пищи. Получается, что ЖК достигают тонкого кишечника и печени, пока большая часть желудочного химуса все еще находится в желудке. Таким образом, паттерн ЖК в норме демонстрирует очевидные циркадные ритмы.

Относительно недавно выяснилось, что желчный пузырь является основным местом экспрессии фактора роста фибробластов-19 (FGF19) в пищеварительной системе человека [13]. Высвобождение его возможно также при активации фарнезоидных X-рецепторов (FXR) в подвздошной кишке. Однако уровни экспрессии FGF19 в эпителиальных клетках ЖП человека оказались примерно в 250 раз выше по сравнению с таковыми в дистальном отделе подвздошной кишки. [14, 15].

FGF19 благоприятно влияет на липидный обмен, уровни глюкозы и расход энергии. Этот фактор участвует в экспрессии генов, регулирующих синтез и поглощение липидов, тем самым защищая организм от накопления триглицеридов и холестерина в печени. Интересно, что уровень FGF19 в сыворотке крови также ежедневно колеблется с очевидными пиками, происходящими через 90–120 минут после постпрандиального повышения уровня ЖК в сыворотке крови [15].

Процесс образования желчи постоянен, и за ночь в желчном пузыре накапливается около 4 г ЖК. Для нормального пищеварения необходимо 20–30 г ЖК в сутки, что достигается благодаря их энтерогепатической циркуляции. ЖК, синтезируемые в печени, попадают в двенадцатиперстную кишку, где участвуют в всасывании жиров. Большая часть

Таблица 1.
Основные пищеварительные функции желчного пузыря.
Table 1.
The main digestive functions of the gallbladder.

Хранение желчи	Служит резервуаром для желчи, которая производится в печени. Это позволяет организму хранить желчь до момента, когда она необходима для пищеварения.
Концентрация желчи	Концентрация желчи за счет поглощения воды и электролитов. Это делает желчь более эффективной для переваривания жиров.
Выделение желчи	При попадании пищи в двенадцатиперстную кишку, особенно жиров, желчный пузырь сокращается и выбрасывает концентрированную желчь в тонкий кишечник. Это помогает эмульгировать жиры, облегчая их переваривание ферментами поджелудочной железы.
Поддержание нормальной микрофлоры	Желчь также играет роль в регуляции кишечной микрофлоры, создавая условия, неблагоприятные для роста некоторых патогенных микроорганизмов.
Стимуляция пищеварительных ферментов	Желчь активирует некоторые ферменты, участвуя тем самым в распаде жиров и усвоении жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) в кишечнике.

Рисунок 1.
Figure 1.

Типы желчных кислот.
Types of bile acids.

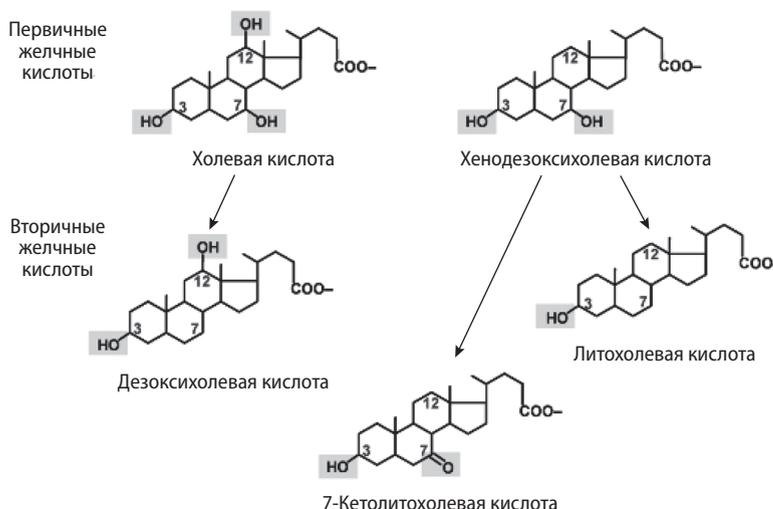


Таблица 2.
Основные функции желчных кислот.
Table 2.
The main functions of bile acids.

Эмульгирование жиров:	Способствуют разрушению крупных жировых капель на более мелкие, что способствует их дальнейшему перевариванию с помощью панкреатических ферментов. Это повышает усвояемость жиров в кишечнике.
Всасывание витаминов:	Необходимы для эффективного усвоения жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К). Без их присутствия эти витамины не могут полностью всасываться из кишечника.
Регуляция метаболизма:	Участвуют в регуляции обмена веществ. Они могут влиять на уровень холестерина в крови, способствуя его переработке и выведению из организма.
Антимикробная функция:	Помогают поддерживать баланс микрофлоры в кишечнике, обладают антимикробными свойствами и предотвращают рост патогенных микроорганизмов.
Сигнальная функция:	Действуют как сигнальные молекулы, взаимодействуя с рецепторами в печени и кишечнике, что влияет на процессы метаболизма и аппетита.

ЖК всасывается в дистальных отделах тонкой кишки, попадает в кровь и возвращается в печень для повторного использования.

В желчи человека присутствуют основные ЖК: холевая, дезоксихолевая и хенодезоксихолевая, а также небольшие количества литохолевой, аллохолевой и урсодезоксихолевой кислот. Первичные ЖК синтезируются в печени, вторичные образуются под действием кишечных бактерий, а третичные – это модифицированные вторичные ЖК. Они делятся на гидрофобные (холевая, дезоксихолевая, литохолевая) и гидрофильные (урсодезоксихолевая, хенодезоксихолевая).

Гидрофобные ЖК способствуют эмульгации жиров, стимулируют панкреатическую липазу и образуют мицеллы с жирными кислотами, а также способствуют выведению холестерина. Гидрофильные ЖК снижают всасывание и синтез холестерина в кишечнике, уменьшая влияние гидрофобных ЖК. Основные функции ЖК представлены в таблице 2 [16].

Желчный пузырь и ЖК несут широкий перечень функций и вовлечены в различные звенья метаболизма как прямо, так и опосредованно через сигнальные молекулы. Гармоничной работе этих систем может помешать ХЭ.

Влияние холецистэктомии на состояние слизистой пищевода и желудка

В нормальных условиях желчь накапливается в желчном пузыре в период между приемами пищи. После приема пищи происходит сокращение желчного пузыря в ответ на повышение уровня холецистокинина и желчь поступает в двенадцатиперстную кишку. После ХЭ способность к накоплению желчи утрачивается, и желчь постоянно выделяется в двенадцатиперстную кишку, что создает условия для повышения частоты дуоденогастральных рефлюксов (ДГР). Значительно более высокая концентрация ЖК в желудке у пациентов с ЖКБ была подтверждена в ряде исследований, кроме того, концентрация ЖК в желудке еще больше увеличивается у пациентов, перенесших ХЭ [17, 18].

Было обнаружено, что уровень холецистокинина в сыворотке крови повышается у пациентов, перенесших ХЭ, что обусловлено утратой механизма отрицательной обратной связи, который обычно ингибирует секрецию холецистокинина поступлением желчи в двенадцатиперстную кишку после приема пищи. Повышенный уровень холецистокинина приводит к снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера и увеличивает частоту эпизодов транзиторных расслаблений этого сфинктера, что способствует возникновению дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) [19].

ДГЭР представляет собой наиболее часто возникающий патологический феномен, при котором

происходит регургитация содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок с последующим забросом в пищевод [20, 21]. ДГЭР характеризуется забросом множества элементов желудочного и кишечного содержимого, таких как соляная кислота, пепсин, ЖК и панкреатические ферменты, способных наносить ущерб эпителию пищевода и стимулировать дифференциацию мультипотентных стволовых клеток, расположенных в базальном слое эпителия. Этот процесс может привести к формированию специализированного цилиндрического эпителия, аналогичного эпителию кишечника. Из всех компонентов рефлюкса ЖК оказывают наибольшее воздействие на трансформацию эпителия [22, 23].

В исследованиях *In vitro* / *Ex vivo* было показано, что в плоскоклеточном эпителии пищевода (эксплантаты и клеточные линии), воздействие неконъюгированных ЖК при нейтральном pH увеличивает экспрессию провоспалительных медиаторов (интерлейкин-8, циклооксигеназа-2, простагландин E2). [24] По результатам исследования R. Zhang было продемонстрировано, что смеси гликохенодесоксихолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой, таурохонодесоксихолевой, тауродесоксихолевой кислот могут ингибировать рост и индуцировать апоптоз культивируемых нормальных эпителиальных клеток слизистой оболочки пищевода человека в дозо- и время-зависимой манере. При этом гликохолевая кислота не оказывала цитотоксических эффектов на эпителиальные клетки. Также, в ряде исследований было показано, что ЖК увеличивают экспрессию гомеобоксного транскрипционного фактора CDX2 в клетках эпителия пищевода, а в линиях клеток аденокарциномы пищевода воздействие ЖК приводит к ингибированию сигнального пути Notch и сопровождается увеличением экспрессии транскрипционных факторов *Nath1* и *CDX2*, факторов, вовлеченных в развитие кишечной метаплазии [25, 26].

Исследования подтвердили, что ЖК способны индуцировать окислительный стресс и повреждать ДНК в эпителиальных клетках пищевода. Воздействие ЖК на клетки эпителия пищевода может формировать определенные паттерны экспрессии генов, соответствующих кишечному эпителию. ЖК увеличивают экспрессию *CDX2*, *VMP4* (член семейства трансформирующих ростовых факторов бета) и *MUC2* (муцин, обычно встречающийся в бокаловидных клетках кишечника), при этом уровень экспрессии белка *p63* (маркер базальных клеток эпителия пищевода) снижается под воздействием ЖК. В ходе исследования, которое проводили K. Dvorak и его коллеги, было выявлено, что в биоптатах слизистой оболочки от пациентов с пищеводом Барретта присутствует экспрессия транспортеров ЖК. При этом в ходе дальнейшей трансформации в аденокарциному пищевода экспрессия транспортеров ЖК утрачивается, что может подтверждать гипотезу о том, что кишечная метаплазия является адаптивной реакцией на воздействие ЖК [27].

Осложнениями ХЭ в отношении патологии желудка являются такие состояния как билиарный гастрит, язвенная болезнь желудка, предраковые

состояния и рак. Особое внимание при изучении патогенеза указанных заболеваний уделяется моторной и гуморальной дисфункции гастродуоденальной области, сфинктерному аппарату верхнего отдела ЖКТ, приводящих к развитию некоординированной антродуоденальной моторики и создающих предпосылки для заброса дуоденального содержимого в желудок у части пациентов, перенесших ХЭ [28].

ДГР представляет собой нормальное физиологическое явление и происходит чаще всего ночью, натощак и после приема пищи, что было показано в исследовании G. Коек и соавт. [29]. Однако, вместе с увеличением частоты ДГР и увеличением времени экспозиции дуоденального содержимого в желудке также повышаются риски развития гастрита, язвенной болезни желудка и злокачественных новообразований желудка. В свою очередь, к важным факторам риска увеличения частоты ДГР относятся стойкие нарушения моторики верхних отделов ЖКТ, которые могут наблюдаться на фоне патологии желчевыводящих путей, ЖКБ, в том числе в период после ХЭ, паразитарных инвазий, а также могут быть ассоциированы с метаболическими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение) [30].

Разрушение слизисто-фосфолипидного барьера приводит к расширению плотных межклеточных контактов, десгрануляции тучных клеток, снижению простагландинов, повреждению внутриклеточного ДНК, что обуславливает развитие воспалительного процесса, а одновременное действие пепсина на поврежденную слизистую желудка усиливает тяжесть и активность гастрита. Справедливо упомянуть нейрогуморальную функцию, которая подвергается ряду изменений после утраты желчного пузыря. Повышенная концентрация ЖК в просвете желудка создает условия для развития гипохлоргидрии. Происходит увеличение концентрации гастрина с последующей продукцией соляной кислоты и развитием гиперплазии G-клеток. Кроме того, ЖК являются сигнальными молекулами, которые взаимодействуют с мускариновыми холинергическими рецепторами и стимулируют секрецию пепсиногена из главных клеток желудка [31]. Изменение гормональной функции гастродуоденальной области вносит вклад в патогенез язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки.

Хроническое воспаление слизистой желудка из-за воздействия ЖК приводит к развитию атрофии и кишечной метаплазии, которая является предраковым состоянием и ассоциирована с развитием аденокарциномы желудка, в том числе кардиального отдела [32]. Последние публикации сообщают, что длительное воздействие ЖК на слизистую сопряжено с повышенным риском развития неопластических процессов. Анализ зарубежной литературы показал, что возникновение рака было достоверно выше у пациентов с повышенной концентрацией ЖК в просвете желудка [33]. Развитие кишечной метаплазии связано с активацией FXR и рецептора, связанного с G-белком (TGR5), что приводит к экспрессии биомаркеров кишечной метаплазии: *CDX2* (каудально-связанный гомеобоксный транскрипционный фактор 2), *MUC2*,

ядерный фактор гепатоцитов-4 альфа (HNF4α), виллин-1, кадгерин 17 и микро-РНК [34].

Изменение pH в сторону гипо- и ахлогидрии приводит к изменению микробного пейзажа желудка у пациентов с билиарным гастритом. G. Huang и соавторы (Китай, 2022) отметили более высокое микробное разнообразие в группе с билиарным рефлюксом, нежели в группе без ДГР. Среди представителей желудочной микробиоты чаще наблюдались типы *Campilobacterota*, *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidota* и *Actinobacteriota*. Однако

влияет ли это на патогенез билиарного гастрита не до конца изучено [35].

Итак, нарушения моторики после перенесенной ХЭ повышают частоту развития патологического ДГР и вероятность развития билиарного гастрита, атрофии и метаплазии слизистой желудка. А возрастающая вероятность формирования патологического ДГЭР после ХЭ может играть важную роль в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта.

Влияние ХЭ на кишечник и состояние микробиоты

Жидкость тонкого кишечника слабощелочная с pH 8,0~9,0. Нормальная желчь слабокислая, и ее импульсивная секреция способствует формированию хорошей микробиологической среды кишечника и поддержанию стабильности значения pH кишечника. После ХЭ щелочная печеночная желчь секретируется непрерывно, что влияет на баланс pH в кишечнике. Оптимальные значения pH *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* составляют 5,5~6,0 и 6,5~7,0 соответственно. Таким образом, повышение pH в кишечнике подавляет рост *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и других бактерий, что приводит к дисбалансу кишечной флоры [36, 37].

В настоящее время большинство отечественных ученых считают, что кишечные *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* значительно снижаются после ХЭ, в то время как *Escherichiacoli* и *Enterococcus* значительно увеличиваются. Первичные ЖК, такие как холевая, таурохолевая и гликохолевая, могут способствовать прорастанию спор *C. difficile*, тогда как хенодезоксихолевая кислота может этому

препятствовать [37]. Холагенная диарея также является одним из значимых симптомов после ХЭ. Диарея может быть вызвана повышенной выработкой вторичных ЖК и увеличением числа энтерогепатических циклов, а также непрерывным потоком желчи из-за отсутствия желчного пузыря [38].

Исследования последних лет показали, что значительные изменения в метаболизме ЖК после ХЭ могут быть причиной индукции колоректального рака, но конкретный механизм его развития в указанной ситуации остается неясным. Известно, что высокие уровни вторичных ЖК в фекалиях и сыворотке пациента коррелируют с повышенным рецидивом аденоматозных полипов. Есть экспериментальные модели, подтверждающие влияние ХЭ и ЖК на канцерогенез в толстой кишке. Вторичные ЖК (особенно дезоксихолевая) способны провоцировать развитие колоректального рака через пути NFκB, Wnt/β-катенина, митоген-активируемой протеинкиназы и микроРНК [37].

Влияние холецистэктомии на функцию печени

Известно, что ЖК также могут действовать как универсальные сигнальные молекулы и даже регулировать экспрессию генов. ЖК активируют специфические ядерные рецепторы (FXR, преганановый X-рецептор и рецептор витамина D), рецептор, сопряженный с G-белком TGR5, и клеточные сигнальные пути (c-jun N-терминальная киназа и др.) в клетках печени и желудочно-кишечного тракта. Активация ядерных рецепторов и клеточных сигнальных путей изменяет экспрессию многочисленных генов, кодирующих ферменты/белки, участвующие в регуляции синтеза желчной кислоты, глюкозы, жирных кислот, липопротеинов, метаболизма, транспорта и энергетического обмена [38].

После удаления ЖП происходит нарушение баланса путей сигналинга, связанного с обменом ЖК, и меняется соотношение первичных и вторичных ЖК. В регуляции данных процессов участвуют FXR, который выполняет функцию индуктора экспрессии транспортеров, участвующих в выведении ЖК из гепатоцитов и энтероцитов, стимулируя процесс энтерогепатической циркуляции ЖК [38]. Изменяется также воздействие на TGR5 и FGF19. Нарушаются пути регуляции липидного обмена

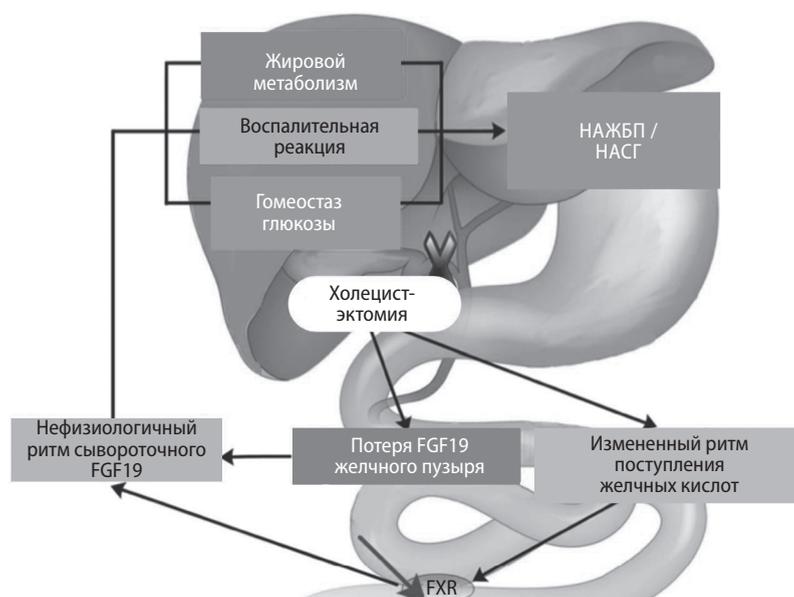
и процессы функционирования ряда рецепторов. Таким образом, после ХЭ возникает целый каскад метаболических сдвигов, обусловленных различными факторами.

После ХЭ меняется характер поступления ЖК, приводя к нарушениям обмена липидов и глюкозы. Пул ЖК циркулирует быстрее, подвергая энтерогепатические органы и, в конечном счете, периферические ткани, более интенсивному воздействию потока ЖК во время периодов голодания. Это может оказывать значимое влияние на организм, поскольку ЖК могут действовать как гормональные сигналы, взаимодействуя с целым рядом энтерогепатических и периферических рецепторов-мишеней [39].

Печеночная желчь в условиях отсутствия ЖП непрерывно секретируется в просвет двенадцатиперстной кишки, и интрадуоденальный поток ЖК демонстрирует плоскую, а не волнистую кривую. При этом возникают более выраженные всплески уровней липидов и глюкозы в крови, поскольку организм пациентов, перенесших ХЭ, не способен быстро сбалансировать резкие колебания их уровней, вызванные приемом пищи. Эта точка зрения также подтверждается филогенией.

Рисунок 2. Патогенез изменений сигналинга после холецистэктомии.

Figure 2. Pathogenesis of signaling changes after cholecystectomy.



Согласно обзору С.К. Oldham-Ottetal., наличие или отсутствие желчного пузыря в основном зависит от ритма кормления животного. Особи, которые едят почти непрерывно, такие как голуби, олени и крысы, не обладают желчным пузырем, в то время как плотоядные животные (кроме китов), принимающие пищу периодически, неизменно имеют его [40].

Желчный пузырь сам способен активно менять состав желчи. В нем формируются кристаллы холестерина, излишки которого выводятся с желчью в кишечник и уходят с каловыми массами [41]. Более того, желчный пузырь способен поглощать ЖК: при введении в желчный пузырь после перевязки пузырного протока флуоресцентная ЖК определялась в желчных канальцах печени [42]. Это убедительные доказательства того, что желчный пузырь может свести к минимуму выработку вторичных ЖК, доставляя часть их пула сразу в печень в обход кишечной микробиоты.

У пациентов после перенесенной ХЭ повышается число циклов пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции ЖК. В результате в организме больше образуется и накапливается в клетках печени гидрофобная гепатотоксичная дезоксихолевая кислота, повышается вероятность возникновения холестаза и формирования морфологических изменений в печени [43].

Последние годы широкую распространенность приобретает точка зрения, согласно которой, ХЭ сама по себе может вызывать развитие неблагоприятных метаболических последствий, таких как дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь

печени и гипергликемия. И данные исследований подтверждают, что у пациентов, перенесших ХЭ, имеют место более высокие показатели холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, индексов массы тела и резистентности к инсулину, более низкий уровень ЛПВП [43, 44, 45].

Предполагалось, что причиной увеличения веса после операции является повышение потребления жиров. После удаления желчного пузыря пациенты часто перестают соблюдать диету, не ограничивают употребление жирной пищи, в результате чего возможно повышение потребления калорий и развитие нарушений липидного и углеводного обмена. Однако это предположение не может объяснить того, что у пациентов, которые находились на диете с низким содержанием жиров после ХЭ, также наблюдалось увеличение среднего индекса массы тела на 2 кг/м^2 [44].

Крупное исследование NHANESIII (National Health and Nutrition Examination Survey), включавшее 12232 участника из США, продемонстрировало более высокую распространенность метаболически ассоциированной жировой болезни печени среди пациентов, перенесших ХЭ (48,4%), по сравнению с пациентами с камнями в желчном пузыре (34,4%) или без ЖКБ (17,9%) [44]. Связь между развитием метаболического синдрома и ЖКБ была подтверждена крупными исследованиями. Shen C. et al. проанализировали данные 5672 пациентов и обнаружили, что распространенность метаболического синдрома среди пациентов с ЖКБ без ХЭ составила 53,2%, а среди пациентов, перенесших ХЭ – 63,5% [46].

Заключение

Хорошо известно, что симптомная ЖКБ чревата серьезными осложнениями, предотвратить которые помогает своевременное хирургическое вмешательство. Поскольку распространенность ЖКБ постоянно растет, возрастает и число ХЭ.

В результате совершенствования хирургических технологий лапароскопическая ХЭ глубоко внедрилась в рутинную хирургическую практику, в том числе благодаря низкой частоте осложнений и благоприятным результатам вмешательства

в послеоперационном периоде. Потенциальная польза от выполнения ХЭ должна быть тщательно взвешена ввиду большой распространенности ЖКБ и ее бессимптомных форм, поскольку

в постхолецистэктомическом периоде у пациентов наблюдаются значительные изменения в функционировании желудочно-кишечного тракта и разных видах обмена веществ.

Литература | References

- Rodionov G.G., Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Some aspects of bile physiology in norm and pathology. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik*. 2022; 4(3): 20–29. (In Russ.) doi: 10.56871/6991.2022.15.46.003.
Родионов Г.Г., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Некоторые аспекты физиологии желчи в норме и патологии. *Университетский терапевтический вестник*. 2022; 4(3): 20–29. doi: 10.56871/6991.2022.15.46.003.
- Aksenov I.V. Single access laparoscopic cholecystectomy. *American Scientific Journal*. 2021; 55:4–8. (In Russ.) doi: 10.31618/asj.2707–9864.2021.1.55.130.
Аксенов И.В. Лапароскопическая холецистэктомия одного доступа. *American Scientific Journal*. 2021; 55:4–8. doi: 10.31618/asj.2707–9864.2021.1.55.130.
- Dzhulai T.E. Postcholecystectomy syndrome: systemic metabolic changes and comorbid pathology of the digestive organs. *Tver Medical Journal*. 2022; 4:150–153. (In Russ.)
Джулай Т.Е. Постхолецистэктомический синдром: системные метаболические сдвиги и коморбидная патология органов пищеварения. *Тверской медицинский журнал*. 2022; 4:150–153.
- Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. et al. Long-term consequences of laparoscopic cholecystectomy. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2 (1):23–9. (In Russ.)
Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Вовк А.В., Кизимова О.А. Отдаленные последствия лапароскопической холецистэктомии. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2(1):23–9.
- Fomin A.V. Pathology of the liver, pancreas and upper gastrointestinal tract in gallstone disease. *Current issues of modern surgery*. 2018; 80–83. (In Russ.)
Фомин А.В. Патология печени, поджелудочной железы и верхних отделов желудочно-кишечного тракта при желчнокаменной болезни. *Актуальные вопросы современной хирургии*. 2018; 80–83.
- Alexander H.C., Bartlett A.S., Wells C.I. et al. Reporting of complications after laparoscopic cholecystectomy: A systematic review. *HPB (Oxford)*. 2018; 20 (9): 786–794. doi: 10.1016/j.hpb.2018.03.004.
- Tustumi F., Bernardo W.M., Santo M.A., Cecconello I. Cholecystectomy in patients submitted to bariatric procedure: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2018; 28 (10):3312–3320. doi: 10.1007/s11695–018–3443–1.
- Isherwood J. Systematic review of the aetiology and management of postcholecystectomy syndrome. *Khanna Surgeon*. 2018; 17(1): 30045–53. doi: 10.1016/j.surge. 2018.04.001.
- Latenstein C.S.S., Hannink G. et al. A clinical decision tool for selection of patients with symptomatic cholelithiasis for cholecystectomy based on reduction of pain and a pain-free state following surgery. *JAMA Surg*. 2021; 156(10): e213706. doi: 10.1001/jamasurg.2021.3706.
- Filip M., Saftoiu A., Popescu C. et al. Postcholecystectomy syndrome – an algorithmic approach. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009; 18(1).
- Tiuriumin I.A. L. et al. The role of the gallbladder. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011; 4(2). doi: 10.1016/j.rgmx.2013.02.003. (In Russ.)
Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Роль желчного пузыря. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011; 4(2). doi: 10.1016/j.rgmx.2013.02.003.
- Qi L. Gall bladder: the metabolic orchestrator. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019; 35(5): e3140. doi: 10.1002/dmrr.3140.
- Friedrich D. Response of fibroblast growth factor 19 and bile acid synthesis after a body weight adjusted oral fat tolerance test in overweight and obese NAFLD patients: a non-randomized controlled pilot trial. *BMC Gastroenterol*. 2018; 18(1):76. doi: 10.1186/s12876–018–0805–z.
- Schumacher J.D., Kong B., Pan Y. et al. The effect of fibroblast growth factor 15 deficiency on the development of high fat diet induced non-alcoholic steatohepatitis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017; 1(330):1–8. doi: 10.1016/j.taap.2017.06.023.
- Li T. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacol Rev*. 2014; 66(4):948–83. doi: 10.1124/pr.113.008201.
- Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Rodionov G.G., Shantyr I.I., Svetkina E.V., Gorbacheva I.A. Features of bile acid metabolism in patients with cholelithiasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 198(2):54–63. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-198–2–54–63.
Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Светкина Е.В., Горбачева И.А. Особенности метаболизма желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 198(2): 54–63. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-198–2–54–63.
- Galiev S.H.Z. Duodenogastric reflux as a cause of the development of reflux gastritis. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2015; 2: 50–61. (In Russ.)
Галиев Ш.З. Дуоденогастральный рефлюкс как причина развития рефлюкс-гастрита. *Вестник современной клинической медицины*. 2015; 2:50–61.
- Kuran S., Parlak E., Aydog G. et al. Bile reflux index after therapeutic biliary procedures. *BMC Gastroenterology*. 2008; 8(4). doi: 10.1186/1471–230x–8–4.
- Maev I.V., Andreev D.N. et al. Esophageal adenocarcinoma: risk factors and current screening strategies. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27(2):4–12. (In Russ.)
Маев И.В., Андреев Д.Н. и др. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(2): 4–12.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 30(4):75–95. (In Russ.) doi: 22416/1382–4376–2020–30–4–70–97.
Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 30(4):75–95. doi: 22416/1382–4376–2020–30–4–70–97.

21. Gilani S.N. et al. Gastroesophageal Mucosal Injury after Cholecystectomy: An Indication for Surveillance? *Journal of the American College of Surgeons*. 2017; 224(3): 319–326. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.003.
22. Naini B.V. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. *American Journal of Surgical Pathology*. 2016; 40(5): e45-e66.
23. Ivy A.C. A hormone mechanism for gall-bladder contraction and evacuation. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1928; 86(3): 599–613. doi: 10.1152/ajplegacy.1928.86.3.599.
24. Duggan S.P., Behan F.M., Kirca M. et al. An integrative genomic approach in oesophageal cells identifies TRB3 as a bile acid responsive gene, downregulated in Barrett's oesophagus, which regulates NF-kappaB activation and cytokine levels. *Carcinogenesis*. 2010; 31(5): 936–45. doi: 10.1093/carcin/bgq036.
25. Morrow D.J., Avissar N.E., Toia L. et al. Pathogenesis of Barrett's esophagus: bile acids inhibit the Notch signaling pathway with induction of CDX2 gene expression in human esophageal cells. *Surgery*. 2009; 146(4): 714–721. doi: 10.1016/j.surg.2009.06.050.
26. Liu T., Zhang X., So C.K. et al. Regulation of Cdx2 expression by promoter methylation, and effects of Cdx2 transfection on morphology and gene expression of human esophageal epithelial cells. *Carcinogenesis*. 2007; 28(2): 488–96. doi: 10.1093/carcin/bgl176.
27. Dvorak K., Watts G.S., Ramsey L. et al. Expression of bile acid transporting proteins in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *American Journal of Gastroenterology*. 2009; 104(2): 302–9. doi: 10.1038/ajg.2008.85.
28. Gubergrits N.B., Belyaeva N.V., Lukashovich G.M., Yuryeva A.V. Biliary reflux and features of its pathogenesis and treatment in chronic pancreatitis. *Bulletin of the Pancreatic Club*. 2021; 2(51): 67–75. (In Russ.) doi: 10.33149/vkp.2021.02.07.
Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Лукашевич Г.М., Юрьева А.В. Билиарный рефлюкс и особенности его патогенеза и лечения при хроническом панкреатите. Вестник панкреатического клуба. 2021; 2(51): 67–75. doi: 10.33149/vkp.2021.02.07.
29. Koek G.H., Vos R., Sifrim D. et al. Mechanisms underlying duodeno-gastric reflux in man. *Neurogastroenterology & Motility*. 2005; 17(2):191–9. doi: 10.1111/j.1365-2982.2004.00633.x.
30. Livzan M.A. et al. Diagnostic Principles for Chronic Gastritis Associated with Duodeno-gastric Reflux. *Diagnostics*. 2023; 13(2):186. doi: 10.3390/diagnostics13020186.
31. Raufman J.P. et al. Activation of muscarinic receptor signaling by bile acids: physiological and medical implications. *Digestive Diseases and Sciences*. 2003; 48 (8):1431–44. doi: 10.1023/a:1024733500950.
32. Tatsugami M., Ito M. et al. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2012; 21(11):2101–2107. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0730.
33. Dixon M.F., Mapstone N.P., Neville P.M. et al. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut*. 2002; 51(3):351–355. doi: 10.1136/gut.51.3.351.
34. Yu J.H., Zheng J.B., Qi J. et al. Bile acids promote gastric intestinal metaplasia by upregulating CDX2 and MUC2 expression via the FXR/NF-κB signalling pathway. *International Journal of Oncology*. 2019; 54(3):879–892. doi: 10.3892/ijo.2019.4692.
35. Nasyrov R.A., Fominykh Yu.A. et al. Duodeno-gastric reflux and cholelithiasis: pathogenetic and clinical-morphological relationships. *University therapeutic journal*. 2023; 5(1):36–52. (In Russ.) doi: 10.56871/UTJ.2023.51.60.002.
Насыров Р.А., Фоминых Ю.А., Кизимова О.А. и др. Дуоденогастральный рефлюкс и желчнокаменная болезнь: патогенетические и клинико-морфологические взаимосвязи. *University therapeutic journal*. 2023; 5(1): 36–52. doi: 10.56871/UTJ. 2023.51.60.002.
36. Kliewer S.A. Bile acids as hormones: the FXR-FGF15/19 pathway. *DigDis*. 2015; 33(3):327–331. doi: 10.1159/000371670.
37. Farrugia A., Attard J.A., Khan S. et al. Postcholecystectomy diarrhea rate and predictive factors: a systematic review of the literature. *BMJ Open*. 2022; 12(2): e046172. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046172.
38. Rodionov G.G., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Bile acids metabolism in patients with cholelithiasis. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2022; 2(198): 88–89. (In Russ.)
Родионов Г.Г., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Метаболизм желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью. *Университетский терапевтический вестник*. 2022; 2(198): 88–89.
39. Oldham-Ott C.K. Comparative morphology of the gallbladder and biliary tract in vertebrates: variation in structure/ homology in function and gallstones. *Microsc Res Tech*. 1997; 38(6):571–97. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(19970915)38:6<571::AID-JEMT3>3.0.CO;2-I.
40. Corradini G.S., Ripani C., Guardia D.P. et al. The human gallbladder increases cholesterol solubility in bile by differential lipid absorption: a study using a new in vitro model of isolated intra-arterially perfused gallbladder. *Hepatology*. 1998; 28(2):314–322. doi: 10.1002/hep.510280205.
41. Zhang F., Qin H., Zhao Y. et al. Effect of cholecystectomy on bile acids as well as relevant enzymes and transporters in mice: implication for pharmacokinetic changes of rifampicin. *Eur J Pharm Sci*. 2017;96:141–153. doi: 10.1016/j.ejps.2016.09.006
42. Nadzhafova K.N., Rodionov G.G., Fominykh Yu.A. Effect of cholecystectomy on lipid and bile acid metabolism: data from an original study. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2023; 5(3): 102–109. (In Russ.) doi: 10.56871/UTJ.2023.34.54.010.
Наджафова К.Н., Родионов Г.Г., Фоминых Ю.А. Влияние холецистэктомии на метаболизм липидов и желчных кислот: данные оригинального исследования. *Университетский терапевтический вестник*. 2023; 5(3): 102–109. doi: 10.56871/UTJ.2023.34.54.010.
43. Ruhl C.E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108 (6):952–957. doi: 10.1038/ajg.2013.70.
44. Shen C., Wu X. et al. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population. *PLoS ONE*. 2014; 9(2): e88189. doi: 10.1371/journal.pone.0088189.
45. Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. et al. A method for predicting lipid spectrum disorders and recurrent stone formation in young people after cholecystectomy for cholelithiasis. *Bull. № 20. RF Patent No. RU 2799862 C1, 07.12.2023. (in Russ.)*
Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и соавт. Способ прогнозирования нарушений липидного спектра и повторного камнеобразования у лиц молодого возраста после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни. Бюлл. № 20. Патент РФ № RU 2799862 C1, 12.07.2023.
46. Dong Z., Shi R., Li P., Song X. Does postcholecystectomy increase the risk of colorectal cancer? *Front. Microbiol*. 2023; 14:1194419. doi: 10.3389/fmicb.2023.1194419.