

Динамика абдоминального болевого синдрома у больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения

Макарова Ю.В.*¹, Литвинова Н.В., Волошина Н.Б., Осипенко М.Ф.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Dynamics of abdominal pain syndrome in patients with cholelithiasis throughout the 10-year follow-up period

Makarova Yu.V.*¹, Litvinova N.V., Voloshina N.B., Osipenko M.F.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Целью исследования явилась оценка динамики и характеристика абдоминального болевого синдрома у больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) в ходе 10-летнего наблюдения. Работа является фрагментом многолетнего проспективного наблюдения за больными ЖКБ. Больные, участвовавшие в исследовании, были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 113$) — перенесшие холецистэктомию (ХЭ) по поводу ЖКБ; 2-я группа (сравнения) ($n = 92$) — больные, получавшие консервативное лечение ЖКБ, с давностью установленного диагноза не менее 10 лет. Больные обеих групп были разделены по исходному варианту течения ЖКБ: симптомное и бессимптомное.

Установлено, что у больных ЖКБ после ХЭ произошло уменьшение частоты билиарных болей на 25.7 % ($p < 0.001$). В группе с исходно симптомным течением ЖКБ после ХЭ отмечено статистически более значимое снижение частоты билиарной боли на 31.1 % по сравнению с больными, получавшими консервативное лечение ($p < 0.001$). Частота билиарных болей возросла в группе консервативной терапии ЖКБ на 11.9 % ($p < 0.001$), в том числе у больных ЖКБ с исходно бессимптомным течением. Частота синдрома диспепсии увеличилась у пациентов после ХЭ на 33.9 % ($p = 0.039$), особенно значительно в группе с исходно бессимптомным течением ЖКБ.

Ключевые слова: последствия холецистэктомии, постхолецистэктомический синдром, болевой синдром после оперативного лечения желчнокаменной болезни.

ABSTRACT

The purpose of the study was to evaluate the dynamics and characteristics of abdominal pain syndrome in patients with cholelithiasis (CL) during a 10-year follow-up period. The work is a fragment of a long-term prospective observation of patients with CL. Patients who participated in the study were divided into 2 groups: the 1st group ($n = 113$) of those who had undergone cholecystectomy (CE); 2nd group (comparisons) ($n = 92$) included receiving conservative treatment patients who had been diagnosed with CL 10 years before. Patients of both groups were divided according to the initial variant of the CL course: symptomatic and asymptomatic.

It was found that in CL patients after CE, the incidence of a biliary pain decreased by 25.7 % ($p < 0.001$). In the group with initial symptomatic course cholelithiasis after CE, there was a statistically significant reduction in the biliary pain by 31.1 % compared with patients treated with conservative therapy ($p < 0.001$). The incidence of biliary pain increased by 11.9 % ($p < 0.001$) in the conservative therapy group, including CL patients with an initially asymptomatic course. The incidence of dyspepsia syndrome increased by 33.9 % ($p = 0.039$) in patients after CE, an especially significant reduction was in the initially asymptomatic CL patients.

Keywords: consequences of cholecystectomy, postcholecystectomy syndrome, pain syndrome after operative treatment of cholelithiasis.

Поступила 27.04.2018
Принята 12.05.2018

*Автор, ответственный за переписку
Макарова Юлия Викторовна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: yusil@yandex.ru

Received 27.04.2018
Accepted 12.05.2018

*Corresponding author
Makarova Yuliya Viktorovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: yusil@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из наиболее распространенных нозологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в странах индустриального мира. Распространенность конкрементов в желчном пузыре во взрослой популяции составляет в среднем 10–15 %, в некоторых странах достигает 32 % [1–3]. Примерно у 80 % людей ЖКБ обнаруживается случайно и может оставаться бессимптомной в течение многих лет [4]. Однако 20 % людей испытывают боль и другие клинические проявления, требующие медицинского вмешательства. Лапароскопическая холецистэктомия (ХЭ) по-прежнему остается стандартом лечения ЖКБ [5–11]. После холецистэктомии примерно 40 % больных продолжают испытывать боль в сочетании с другими симптомами, причины которых различны [12–16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить динамику абдоминального болевого синдрома у больных ЖКБ в ходе 10-летнего наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование состояло из двух этапов.

Этап I исследования являлся фрагментом многолетнего проспективного наблюдения за больными после ХЭ по поводу ЖКБ, которое ведется на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России с 2003 г. Дизайн I этапа: методом сплошной (Городская клиническая больница № 12, Новосибирск) и случайной (Городская клиническая больница № 25, Новосибирск, по вторникам и пятницам) выборки была сформирована группа пациентов с ЖКБ, которым была проведена ХЭ.

Критерии включения — все пациенты с ЖКБ, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, перед проведением ХЭ. Все больные проходили клиническое обследование, проводилась детальная оценка имеющихся симптомов, анамнеза. Исходно в исследование было включено 145 чел., через 6 мес телефонный опрос был проведен у 126 чел., что составляло 86.8 % от всех оперированных. На следующем этапе, через 3 года после оперативного лечения ЖКБ, удалось опросить 117 больных (80.7 %). И на последнем этапе через 10 лет (в среднем через 9.6 ± 0.66 года) после ХЭ отклик составил 77.9 % от первоначальной группы больных (113 чел.) (рис. 1).

INTRODUCTION

Cholelithiasis (CL) is one of the most common nosologies of the gastrointestinal tract (GIT) in the countries of the industrial world. The prevalence of concrements in the gallbladder in the adult population averages 10–15 %, in some countries reaches 32 % [1–3]. Approximately 80 % of CL people are revealed by chance and can remain asymptomatic for many years [4]. However, 20 % of people experience pain and other clinical manifestations that require medical intervention. Laparoscopic cholecystectomy (CE) is still the standard for treatment of CL [5–11]. After CE, approximately 40 % of patients continue to experience pain in combination with other symptoms, the causes of which are different [12–16].

AIM OF THE RESEARCH

To assess the dynamics of abdominal pain syndrome in CL patients during the 10-year observation.

MATERIALS AND METHODS

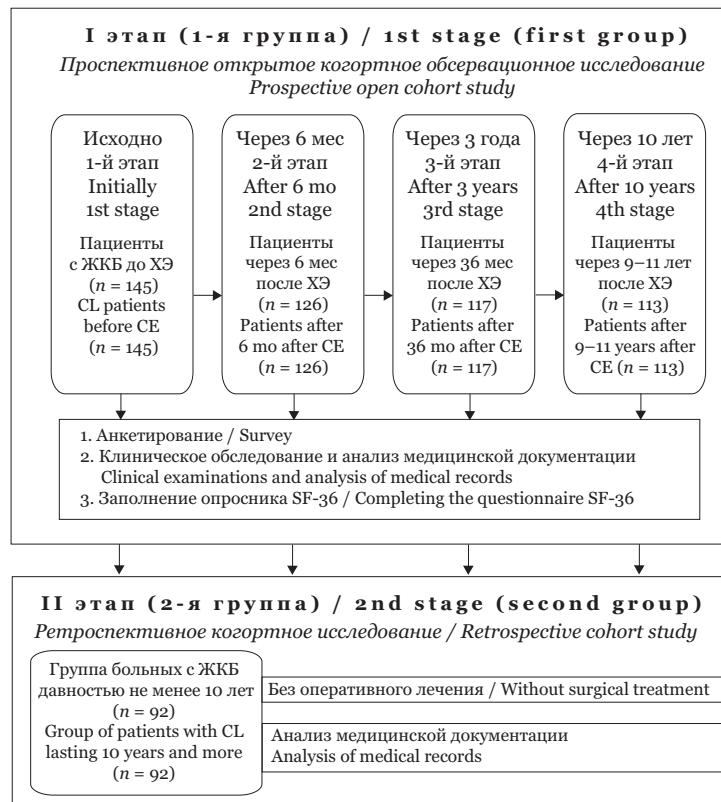
This study consisted of two stages.

First stage of the study is a fragment of a prospective long-term monitoring of CL patients after CE at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases in Novosibirsk State Medical University since 2003. Design of the 1st stage: by the continuous (City Clinical Hospital No. 12, Novosibirsk) and random (City Clinical Hospital No. 25, Novosibirsk, on Tuesdays and Fridays) samples, a group of CL patients who had undergone CE was formed.

Inclusion criteria were all CL patients who had signed informed consent to participate in the study before CE. All patients underwent a clinical examination; symptoms and anamnesis were carefully studied. Initially, 145 people were included in the study, after 6 months, 126 of them (86.8 %) participated in the telephone survey. At the next stage, 3 years after surgical treatment of CL, 117 patients (80.7 %) were able to be interviewed. And at the last stage, 10 years (on average 9.6 ± 0.66 years) after CE, the response was 77.9 % of the original group of patients (113 patients) (Fig. 1).

For the entire observation period, 28 people dropped out for various reasons. Table 1 presents the general characteristics of CL patients initially and at different stages after CE.

All patients were divided into two groups, depending on the course of CL: symptomatic and asymptomatic. If patients had a gallbladder pain, attacks of biliary colic, morbidity disease (obstructive

**Рис. 1.** Дизайн исследования**Fig. 1.** Design of the study

За весь период наблюдения по разным причинам выбыло 28 чел. В табл. 1 представлена общая характеристика больных ЖКБ исходно и на различных этапах после ХЭ.

Все больные были разделены на две группы в зависимости от течения ЖКБ: симптомное и бессимптомное. За симптомное течение принимали случаи наличия у пациентов билиарных болей, приступов желчной колики, осложненное течение болезни (механическая желтуха, холангит, острый холецистит). Бессимптомной ЖКБ считали наличие камней при отсутствии симптомов, которые можно было бы связать с ЖКБ, т. е. объяснить наличием камней. Через 10 лет (9.5 ± 0.66 года) после ХЭ среди больных, с которыми удалось установить контакт, у 89 больных (78.8 %) выявлялись боли билиарного характера, тогда как у 24 больных (21.2 %) не было таковых.

На II этапе исследования (см. рис. 1) формировалась группа больных ЖКБ, не получавших оперативное лечение, с давностью установленного диагноза ЖКБ не менее 10 лет с использованием базы данных историй болезни. Группа отбиралась методом сплошной выборки среди больных, находившихся хотя бы двукратно на лечении в Городской клинической инфекционной больни-

jaundice, cholangitis, acute cholecystitis) they were referred to the group with the symptomatic course. Patients with calculi in the absence of symptoms were referred to the group with an asymptomatic course of CL. 10 years (9.5 ± 0.66 years) after CE, 89 patients (78.8 %), with whom we were able to establish contact, had a biliary pain, whereas 24 patients (21.2 %) had no pain.

At the second stage of the study (see Fig. 1), we formed a group of CL patients who had been diagnosed with CL 10 years ago and had not undergone CE. The group was selected by continuous sampling among patients who were at least doubly treated at the Clinical Infectious Diseases Hospital No. 7, Novosibirsk (currently renamed as City Clinical Hospital No. 1): the first time in 2003–2005 and again in 2013–2015. Based on the available archival documents, we investigated clinical, laboratory, instrumental results of the studies with an interval of 10 years.

In the second group, an initially symptomatic course of CL was noted in 62 patients (67.4 %), among them were 4 men and 58 women aged 67.2 ± 10.36 years. Ten years later, the symptomatic course was revealed in 73 patients (79.3 %), the

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ЖКБ 1-й и 2-й группы исходно и через 10 лет**Table 1.** Characteristics of CL patients of the 1st and 2nd groups initially and after 10 years

Характеристика Characteristics	Перенесшие ХЭ / Patients who underwent CE		Консервативное лечение ЖКБ Conservative treatment of CL	
	исходно / initially	через 10 лет после ХЭ 10 years after CE	исходно / initially	через 10 лет после ХЭ 10 years after CE
Численность, абсолют. (%) The total, abs. (%)	145 (100.0)	113 (77.9)	92 (100.0)	92 (100.0)
Женщин, абсолют. (%) Women, abs. (%)	126 (84.0)	99 (87.6)	83 (90.2)	83 (90.2)
Мужчин, абсолют. (%) Men, abs. (%)	19 (16.0)	14 (12.4)	9 (9.8)	9 (9.8)
Возраст, лет ($M \pm m$) Age, years (M ± m)	56.8 ± 14.21	66.7 ± 12.92	57.4 ± 11.61	66.9 ± 10.70

це № 7 Новосибирска (в настоящее время — Городская клиническая больница № 1): первый раз в 2003–2005 и повторно в 2013–2015 гг. На основании имеющихся архивных документов выяснялись клинические, лабораторные, инструментальные результаты исследований с интервалом в 10 лет.

Исходно во 2-й группе симптомное течение ЖКБ отмечалось у 62 пациентов (67.4 %), среди них 4 мужчин (6.5 %) и 58 женщин (93.5 %), средний возраст составил 67.2 ± 10.36 года. Через 10-летний период симптомное течение выявлено у 73 больных (79.3 %), это на 11 чел. (12.1 %) больше от исходного. Бессимптомное течение отмечалось у 30 чел. (32.6 %), из них 5 мужчин (16.7 %) и 25 женщин (83.3 %), средний возраст 66.4 ± 11.66 года. Через 10 лет количество пациентов с бессимптомным течением сократилось на 11 чел., до 19 чел. (20.7 %) от всей группы (см. табл. 1).

В ходе 10-летнего наблюдения в обеих группах была проанализирована динамика болевого абдоминального синдрома у больных ЖКБ. Статистический анализ осуществлялся с применением пакетов программ Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17.0). Количественные показатели представлены в виде $X \pm m$, где X — среднее значение, а m — стандартное отклонение среднего. Показатели, характеризующие качественные признаки, представлены в виде абсолютных чисел и/или относительной величины в процентах (%). Качественные признаки сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона, теста Уилкоксона. Для определения связи между изучаемыми признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона. Отношение шансов (ОШ) с доверительными интервалами (95% CI) рассчитывали по таблицам сопряженности. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принимался равным 0.05.

number was 11 people (12.1 %) more than initially. An asymptomatic course was noted in 30 people (32.6 %) (5 men and 25 women aged 66.4 ± 11.66 years). After 10 years, the number of patients with an asymptomatic course decreased by 11 people, to 19 people (20.7 %) from the whole group (see Table. 1).

During the 10-year observation in both CL groups, the dynamics of abdominal pain syndrome were analysed. Statistical analysis was carried out using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17.0). The quantitative indicators are presented as $X \pm m$, where X is the mean value and m is the standard deviation of the mean. Indicators characterizing qualitative features are presented in the form of absolute numbers and/or relative values in percents (%). Qualitative features were compared using the Pearson χ^2 test, the Wilcoxon test. To determine the relationship between the features studied, the Pearson correlation coefficient was used. The odds ratio (OR) with confidence intervals (95% CI) was calculated using the conjugacy tables. The critical level of significance in checking statistical hypotheses (p) was assumed to be 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

The abdominal pains that the patients suffered from were divided into biliary pain; epigastric pain, characteristic of dyspepsia syndrome; and other abdominal pains. Biliary pain was understood as pain in the epigastrium or in the right hypochondrium, which can be combined with nausea or vomiting, irradiating in the back under the scapula, starting after meal, waking the sick from sleep, lasting at least 30 min, periodically recurring, resistant and interfering with full vital activity, requiring a doctor's consultation (ROME III) [15, 17]. Fig. 2 presents the characterization of the pain syndrome in the 1st group initially and at different periods after CE.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Абдоминальные боли, имеющиеся у пациентов, включенных в данное исследование, подразделяли на боль билиарного характера, эпигастральную боль, характерную для синдрома диспепсии, прочие абдоминальные боли. Под билиарными понимали боли в эпигастрии или в правом подреберье, которые могут сочетаться с тошнотой или рвотой, иррадиировать в спину под лопатку, начинаться после еды, будить больного от сна, длящиеся не менее 30 мин, периодически повторяющиеся, устойчивые и мешающие полноценной жизнедеятельности, требующие консультации врача (Рим III) [15, 17]. На рис. 2 представлена характеристика болевого синдрома у больных ЖКБ 1-й группы исходно и в различные периоды после ХЭ.

Выявлена связь между наличием болевого абдоминального синдрома среди всех больных ЖКБ через 10 лет после операции с его присутствием через 6 мес после операции, ОШ = 5.6 (95% CI 1.97–15.83; $\chi^2 = 11.39$; $p = 0.002$).

Билиарные боли исходно у больных 1-й группы выявлялись в 78.8 % ($n = 89$) случаев, в то время как через 10 лет после ХЭ диагностировались статистически значимо реже — у 53.1% ($n = 60$) больных ($p < 0.001$) (см. рис. 2). ОШ купирования билиарной боли после ХЭ составило 4.8 (95% CI 2.27–10.36; $\chi^2 = 18.526$; $p = 0.001$); сохранения билиарных болей через 10 лет после ХЭ — 0.5 (95% CI 0.31–0.95; $\chi^2 = 4.526$; $p = 0.033$).

Во 2-й группе за 10-летний период боли билиарного характера встречались достоверно

A correlation was found between the presence of pain abdominal syndrome among all CL patients 10 years after surgery with its presence 6 months after surgery, OR = 5.6 (95 % CI 1.97–15.83, $\chi^2 = 11.39$, $p = 0.002$).

The biliary pain was initially diagnosed in 78.8 % patients ($n = 89$), whereas 10 later after CE, biliary pains were significantly less frequent in 53.1 % ($n = 60$) patients ($p < 0.001$) (see Fig. 2). OR of relief of biliary pain after CE was 4.8 (95 % CI 2.27–10.36, $\chi^2 = 18.526$; $p = 0.001$); preservation of biliary pain 10 years after CE was 0.5 (95 % CI 0.31–0.95; $\chi^2 = 4.526$; $p = 0.033$).

In the 2nd group, biliary-type pain was significantly more frequent during the 10-year period: from 67.4 % of cases ($n = 62$) initially to 79.3 % ($n = 73$) ($p = 0.048$) after 6 months (Fig. 3). The recent prospective follow-up of CL patients shows similar results: in the group of unoperated patients, the risk of pain syndrome and complications associated with gallstones increases gradually with time, compared with patients after CE [13]. According to the studies, the occurrence of biliary pain after CE is due to both functional and organic causes [15, 16, 18].

In the first group of patients (who underwent CE) with an initially symptomatic CL course, the biliary pain for the 10-year period was detected significantly less frequently in 52.8 % ($n = 47$) of patients compared to 100 % ($n = 89$) initially ($p < 0.001$) (Fig. 4). A number of researchers report the less fre-

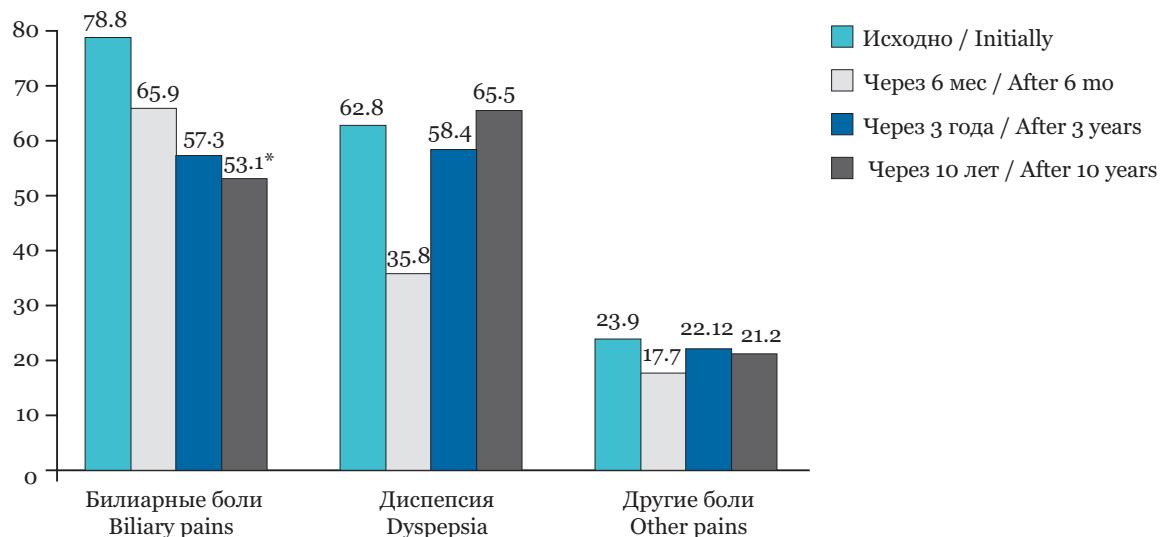


Рис. 2. Динамика (%) и структура абдоминального болевого синдрома у больных ЖКБ в различные периоды после ХЭ (* $p < 0.001$ — сравнение с показателями дооперационного периода (исходно))

Fig. 2. Dynamics (%) and structure of abdominal pain syndrome in CL patients at various periods after CE (* $p < 0.001$ — comparison with preoperative period (initially))

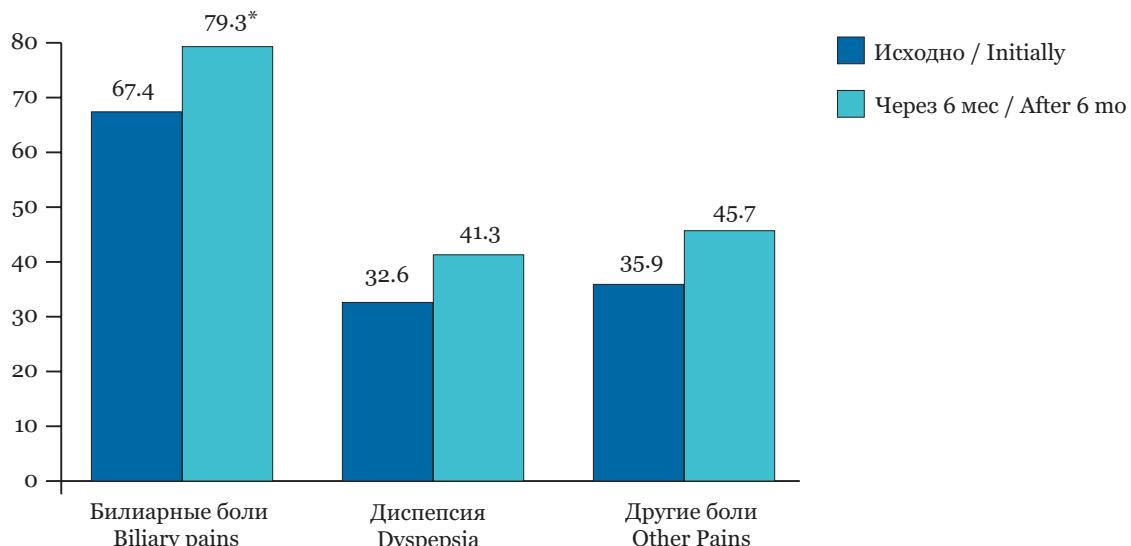


Рис. 3. Динамика (%) абдоминального болевого синдрома у пациентов с ЖКБ, получавших консервативную терапию, в течение 10 лет (* $p < 0.05$ – сравнение с исходными показателями)

Fig. 3. Dynamics (%) of abdominal pain syndrome in CL patients who received conservative therapy for 10 years (* $p < 0.05$ – comparison with the initial indicators)

чаще: с 67.4 % случаев ($n = 62$) исходно до 79.3 % ($n = 73$) ($p = 0.048$) через 6 мес (рис. 3). В недавно проведенном проспективном наблюдении за больными с ЖКБ показаны аналогичные результаты: в группе неоперированных больных со временем увеличивается риск возникновения болевого синдрома, а также осложнений, связанных с желчными камнями, в сравнении с больными после ХЭ [13]. Согласно данным литературы возникновение билиарных болей после ХЭ может быть обусловлено как функциональными, так и органическими причинами [15, 16, 18].

В 1-й группе больных (перенесшие ХЭ) с исходно симптомным течением ЖКБ боли билиарного характера за 10-летний период выявлялись достоверно реже – у 52.8 % ($n = 47$) больных против 100 % ($n = 89$) исходно (< 0.001) (рис. 4). Ряд исследователей сообщают о менее частом диагностировании билиарных болей (порядка 20 %) в различные периоды после ХЭ у больных с исходно симптомным течением ЖКБ [6, 13, 19]. Отношение шансов наличия билиарных болей через 10 лет после ХЭ среди больных с исходно симптомным течением составило 0.6 (95% CI 0.53–0.76; $\chi^2 = 21.70$; $p < 0.001$).

Во 2-й группе больных с исходно симптомным течением билиарные боли диагностировались в 100 % случаев ($n = 62$) исходно, через 10-летний период течения ЖКБ у большинства больных – 83.9 % ($n = 52$) – наблюдалась стойкая клиническая ремиссия, длительностью более 3 лет ($p = 0.002$) (рис. 5). Недавнее многоцентровое исследование также выявило доброкаче-

quent diagnosis of biliary pain (approximately 20 %) at different periods after CE in patients with an initially symptomatic CL course [6, 13, 19]. The OR of having a biliary pain 10 years after CE in initially symptomatic patients was 0.6 (95 % CI 0.53–0.76, $\chi^2 = 21.70$, $p < 0.001$).

In the second group of patients with a baseline symptomatic course, the biliary pain was diagnosed initially in 100 % of cases ($n = 62$). After 10 years of the CL course, a persistent clinical remission ≥ 3 years ($p = 0.002$) was observed in 83.9 % of patients ($n = 52$) (Fig. 5). A recent multicentre study also revealed a benign course of CL in unoperated patients with the initially symptomatic course of the disease. The percentage of patients with long-term clinical remission during the 10-year follow-up period was lower in comparison with the data we obtained, composing 58 and 52 for patients with mild and severe symptoms, respectively. Complications associated with biliary calculi developed only in 10 % of patients [20].

In a group of patients with an initially asymptomatic course, biliary pain appeared during a 10-year follow-up period after CE in 54.2 % ($n = 13$) patients ($p < 0.001$) (Fig. 6). The odds ratio of biliary pain 10 years after CE in the initially asymptomatic course patients was 2.1 (95 % CI 1.20–3.89; $\chi^2 = 26.462$; $p < 0.001$).

In the prior studies, we did not find any data on the dynamics of biliary pain in the initially asymptomatic patients after CE, but in a prospective observation of unoperated patients with an initially asymptomatic CL course, a relatively low incidence

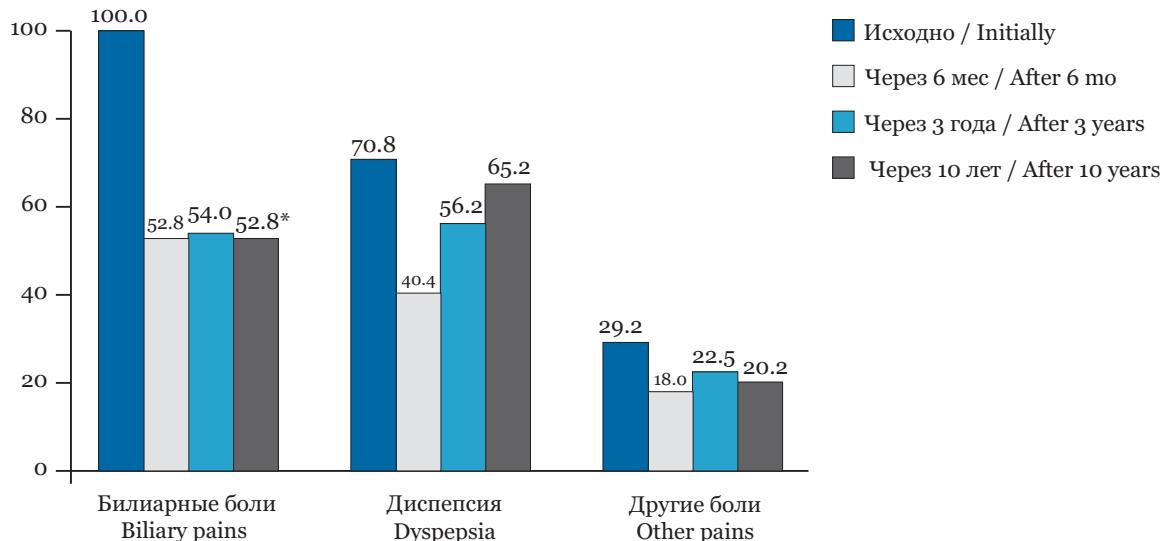


Рис. 4. Динамика (%) абдоминального болевого синдрома в группе больных с исходно симптомным течением ЖКБ в различные периоды после ХЭ (* $p < 0.001$ — сравнение с показателями дооперационного периода (исходно))

Fig. 4. Dynamics (%) of abdominal pain syndrome in the group of patients with an initially symptomatic CL course at different periods after CE (* $p < 0.001$ — comparison with the pre-operative period (initially) indicators)

ственное течение ЖКБ у неоперированных больных с исходно симптомным течением заболевания. Процент больных, имеющих длительную клиническую ремиссию в течение 10-летнего периода наблюдения, оказался ниже в сравнении с полученными нами данными, составив 58 и 52 для больных с легкими и тяжелыми симптомами исходно соответственно. Только у 10 % больных развились осложнения, связанные с желчными камнями [20].

of symptoms (about 20 %) had been reported for 9 years [20]. Our study indicates that in the unoperated patients with an initially asymptomatic CL course after 10 years, biliary pains began to disturb patients much more often — up to 70.0 % ($n = 21$) cases ($p < 0.001$). The odds ratio of biliary pain for 10 years in initially asymptomatic CL patients receiving conservative therapy was 3.3 (95 % CI 1.93–5.75; $\chi^2 = 56.237$; $p < 0.001$).

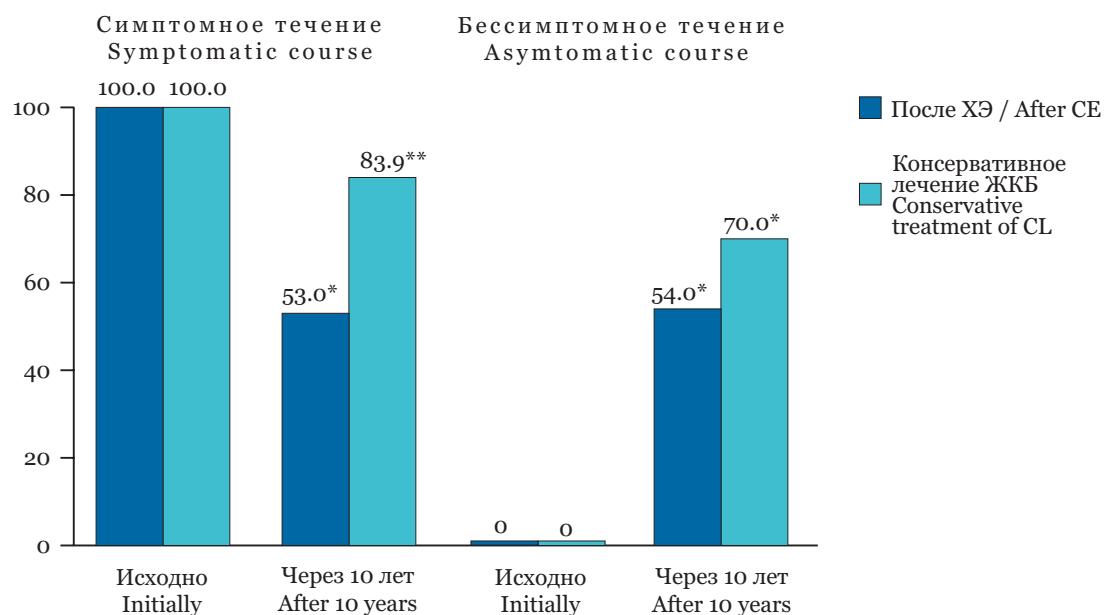


Рис. 5. Динамика (%) возникновения синдрома билиарной боли в группах с исходно симптомным и бессимптомным течением ЖКБ у больных 1-й и 2-й группы (* $p < 0.001$, ** $p < 0.05$ — сравнение с исходными данными)

Fig. 5. Dynamics (%) of the occurrence of the biliary pain syndrome in groups with the initially symptomatic and asymptomatic course of CL in patients of the 1st and 2nd groups (* $p < 0.001$, ** $p < 0.05$ — comparison with initial data)

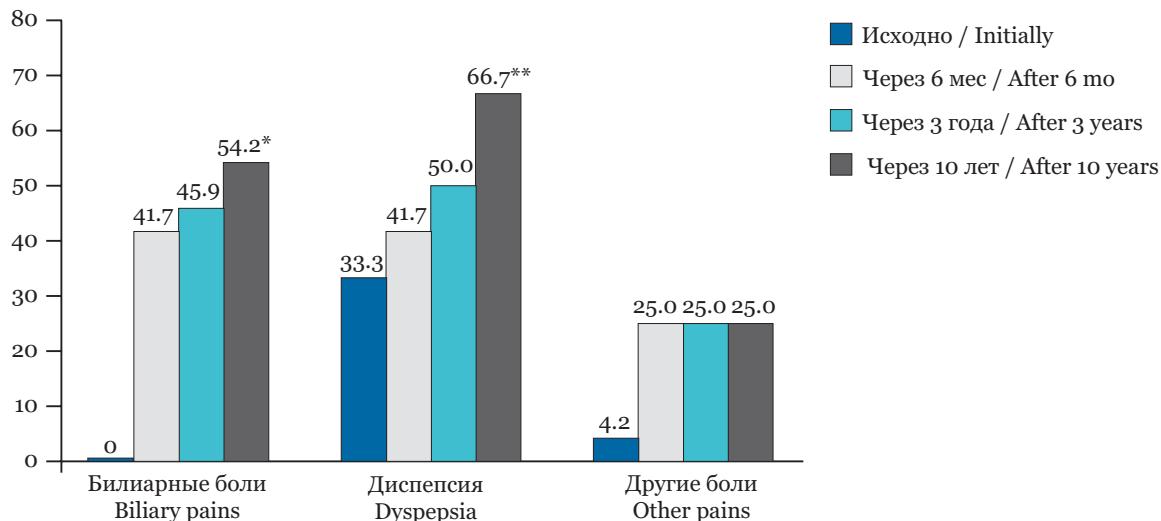


Рис. 6. Динамика (%) абдоминального болевого синдрома в группе больных с исходно бессимптомным течением ЖКБ в различные периоды после ХЭ (* $p < 0.001$, ** $p < 0.05$ — сравнение с показателями дооперационного периода)

Fig. 6. Dynamics (%) of abdominal pain syndrome in the group of patients with the initially asymptomatic course of CL at different periods after CE (* $p < 0.001$, ** $p < 0.05$ — comparison with the indicators of the preoperative period)

В группе больных с исходно бессимптомным течением боли билиарного характера возникли за 10-летний период наблюдения после ХЭ у 54.2 % ($n = 13$) пациентов ($p < 0.001$) (рис. 6). Отношение шансов появления билиарных болей через 10 лет после ХЭ среди больных с исходно бессимптомным течением составило 2.1 (95% CI 1.20–3.89; $\chi^2 = 26.462$; $p < 0.001$).

В литературе нам не встретились данные о динамике билиарной боли у больных с исходно бессимптомным течением ЖКБ после ХЭ, однако в проспективном наблюдении за неоперированными больными с исходно бессимптомными желчными камнями в течение 9 лет была показана довольно низкая частота развития симптомов — около 20 % [20]. В нашей работе в группе неоперированных больных с исходно бессимптомным течением ЖКБ через 10 лет билиарные боли стали беспокоить пациентов значительно чаще — до 70.0 % ($n = 21$) случаев ($p < 0.001$). Отношение шансов появления билиарных болей в течение 10 лет для больных, получающих консервативную терапию, с исходно бессимптомным течением ЖКБ составило 3.3 (95% CI 1.93–5.75; $\chi^2 = 56.237$; $p < 0.001$).

Таким образом, частота билиарных болей в целом после ХЭ уменьшилась на 25.7 %, в группе без оперативного лечения, напротив, возросла на 11.9 % ($p < 0.001$). У больных с симптомным течением ЖКБ через 10 лет после ХЭ в большинстве случаев наблюдалась длительная клиническая ремиссия, частота билиарной боли уменьшилась на 47.2 %, в группе без ХЭ боли стали беспокоить больных реже на 16.1 % ($p < 0.001$) (рис. 5, 7).

Thus, in all patients after CE, the incidence of biliary pain decreased by 25.7 %. On the contrary, in the group without surgical treatment, pain increased by 11.9 % ($p < 0.001$). In patients with the symptomatic CL course 10 years after CE, a long-term clinical remission was observed in most cases, the incidence of biliary pain decreased by 47.2 %; patients without CE complained of pain less often by 16.1 % ($p < 0.001$). (see Fig. 5, 7).

Dyspepsia syndrome refers to pain or discomfort in the centre of the upper epigastrium, a sense of early satiety, regardless of the amount of food, a feeling of overflow (the presence of food in the stomach, regardless of food intake) [17].

In the first group, 62.8 % ($n = 71$) of patients after CE initially complained of dyspepsia. 10 years later, its dyspepsia frequency increased to 65.5 % ($n = 74$) — by 2.7 % ($p = 0.770$) (see Fig. 2, 7). The odds ratio of the presence of dyspepsia syndrome in the 1st group was 3.1 (95 % CI 1.62–6.06; $\chi^2 = 12.208$; $p = 0.001$). The highest probability of dyspepsia syndrome was found in patients who had undergone emergency CE (OR = 2.7 (95 % CI 1.11–6.79; $p = 0.027$)). In the second group, the differences in the incidence of dyspepsia syndrome over the 10-year follow-up period in CL patients initially and after 10 years also did not reach statistical significance and amounted to 32.6 % ($n = 30$) and 41.3 % ($n = 38$) that is, the incidence of this symptom increased by 7.6 % ($p = 0.358$) (see Fig. 3, 7). Comparing the dynamics of dyspepsia syndrome development in 2 groups of CL patients, having a different course of

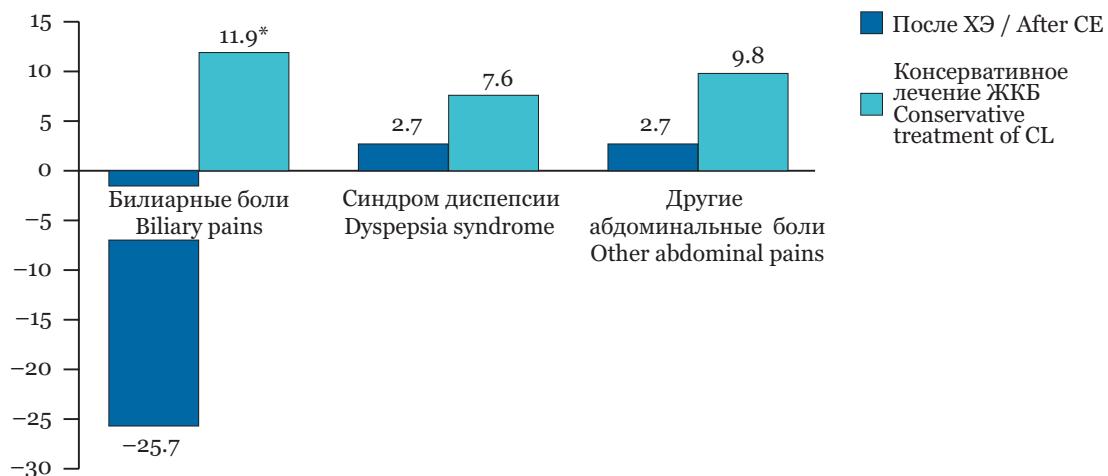


Рис. 7. Сравнение динамики (%) развития различных вариантов болевого синдрома в группах после ХЭ и неоперированных больных ЖКБ (* $p \leq 0.001$ — сравнение показателей двух групп)

Fig. 7. Comparison of the dynamics (%) of the development of different variants of the pain syndrome in patients after CE and unoperated patients with CL (* $p \leq 0.001$ — comparing the indicators of the two groups)

Под синдромом диспепсии понимались боли или дискомфорт в центре верхней части эпигастрия, чувство раннего насыщения после приема пищи, независимо от объема пищи, чувство переполнения (наличие пищи в желудке независимо от приема пищи) [17].

В 1-й группе больных, подвергшихся ХЭ, исходно синдром диспепсии беспокоил 62.8 % ($n = 71$) больных. Через 10 лет частота его возросла до 65.5 % ($n = 74$) — на 2.7 % ($p = 0.770$) (см. рис. 2, 7). Отношение шансов наличия синдрома диспепсии в 1-й группе больных составило 3.1 (95% CI 1.62–6.06; $\chi^2 = 12.208$; $p = 0.001$). Наиболее высокая вероятность наличия синдрома диспепсии выявлена при проведении ХЭ по экстренным показаниям, ОШ составило 2.7 (95% CI 1.11–6.79; $p = 0.027$). Во 2-й группе различия в частоте возникновения синдрома диспепсии за 10-летний период наблюдения больных с ЖКБ исходно и через 10 лет также не достигли статистической значимости и составили 32.6 % ($n = 30$) и 41.3 % ($n = 38$) случаев соответственно, т. е. частота развития этого симптома увеличилась на 7.6 % ($p = 0.358$) (см. рис. 3, 7). Сравнивая динамику развития синдрома диспепсии в двух группах пациентов с ЖКБ, имеющих различное течение болезни исходно, обращает на себя внимание увеличение частоты данного синдрома в обеих группах больных с бессимптомным течением ЖКБ. Достоверные изменения выявлены лишь у лиц, перенесших ХЭ: с 33.3 % ($n = 8$) исходно до 66.7 % ($n = 16$) через 10 лет ($p = 0.039$).

По данным И.В. Козловой и соавт. к предикторам развития синдрома диспепсии после ХЭ

the disease initially, it is worth noting an increase in the incidence of dyspepsia in both groups of asymptomatic CL patients. Significant changes were detected only in persons who had undergone CE: from 33.3 % ($n = 8$) initially to 66.7 % ($n = 16$) after 10 years ($p = 0.039$).

According to I.V. Kozlova et al. [21], the predictors of dyspepsia after CE include time of performing surgery — from 3 years and more, depression, changes in the psychological health at the preoperative stage. According to P.Ya. Grigorieva, A.V. Yakovenko, and also A.A. Ilchenko [22, 23], in 60–80 % of cases, dyspeptic symptoms after CE are associated with other diseases of the digestive system, including the esophagogastrroduodenal area, which developed but not recognized before or after surgical treatment of CL.

The frequency of abdominal pain that did not correspond to the signs of biliary pain or dyspepsia remained practically unchanged for the 10-year period in patients of the 1st group after CE: 23.9 % ($n = 27$) of patients initially and 21.2 % ($n = 24$) after 10 years ($p = 0.742$) (see Fig. 2, 7), in the 2nd group ≤ 35.9 % ($n = 33$) initially and 45.7 % of cases ($n = 42$) after 10 years ($p = 0.230$). (see Fig. 3, 7). In assessing the dynamics of this pain syndrome, no statistically significant changes were obtained depending on the initial variant of the course.

Univariate logistic analysis revealed an association between the presence of a single calculus and the appearance of abdominal pain that did not meet the criteria for abdominal pain or dyspepsia 10

относят давность проведения оперативного лечения — от 3 и более лет, депрессию, изменения со стороны психологического здоровья на дооперационном этапе [21]. По данным П.Я. Григорьева, А.В. Яковенко, а также А.А. Ильченко в 60–80 % случаев возникновение диспептических симптомов после ХЭ связано с другими заболеваниями органов пищеварения, в том числе эзофагогастродуоденальной зоны, развившихся, но не распознанных до оперативного лечения ЖКБ или после [22, 23].

Частота абдоминальной боли, не соответствующей признакам билиарной боли или диспепсии, за 10-летний период у пациентов 1-й группы после ХЭ практически не изменилась: 23.9 % ($n = 27$) больных исходно и 21.2 % ($n = 24$) через 10 лет ($p = 0.742$) (см. рис. 2, 7), во 2-й группе — 35.9 % ($n = 33$) исходно и 45.7 % случаев ($n = 42$) через 10 лет ($p = 0.230$). (см. рис. 3, рис. 7). При оценке динамики данного болевого синдрома в зависимости от исходного варианта течения статистически значимых изменений получено не было.

Унивариантный логистический анализ выявил связь между наличием одиночного конкремента и появлением абдоминальной боли, не соответствующей критериям абдоминальной боли или синдрома диспепсии, через 10 лет после ХЭ: ОШ составило 4.2 (95 % CI 1.13–15.89; $p = 0.032$), а также с нарушением пассажа по кишечнику: ОШ = 8.7 (95% CI 1.77–43.35; $\chi^2 = 9.465$; $p = 0.012$). Согласно литературным данным сохранение болевого абдоминального синдрома после ХЭ ассоциировано с нарушениями стула, развитием синдрома раздраженного кишечника и в целом характеризуется более низким качеством жизни пациентов [24, 25].

В результате проведенного исследования было установлено, что через 10 лет после ХЭ по поводу ЖКБ происходит уменьшение частоты билиарной боли с 78.8 до 53.1 %, на 25.7 % ($p < 0.001$). У больных ЖКБ с исходно симптомным течением после ХЭ произошло статистически более значимое уменьшение частоты билиарной боли на 31.1 % по сравнению с больными, получавшими консервативное лечение ($p < 0.001$). Частота билиарных болей возросла в группе больных, получавших консервативную терапию ЖКБ, на 11.9 % ($p < 0.001$), в том числе у больных ЖКБ с исходно бессимптомным течением. Частота синдрома диспепсии возросла в группе после ХЭ, особенно значимо у пациентов с ис-

years after CE: the OR was 4.2 (95 % CI 1.13–15.89, $p = 0.032$), and with disorders of intestinal passage: OR = 8.7 (95 % CI 1.77–43.35; $\chi^2 = 9.465$; $p = 0.012$). According to the studies, persisting pain abdominal syndrome after CE is associated with stool disorders, the development of irritable bowel syndrome, and is generally characterized by a lower patient's quality of life [24, 25].

The study conducted indicates that 10 years after CE, the incidence of biliary pain decreased from 78.8 % to 53.1 %, by 25.7 % ($p < 0.001$). CL patients with an initially symptomatic course after CE had a statistically more significant decrease by 31.1 % in the incidence of biliary pain compared to patients receiving conservative treatment ($p < 0.001$). The incidence of biliary pain increased by 11.9 % ($p < 0.001$) in the group of CL patients receiving conservative therapy, including those with an initially asymptomatic course. The incidence of dyspepsia syndrome increased by 33.9 % ($p = 0.039$) in the group after CE, there was an especially significant increase in the initially asymptomatic CL. The highest probability of the presence of dyspepsia syndrome was in case of emergency CE: OR = 2.7 ($p = 0.027$). The incidence of pain syndrome, not characteristic of biliary pain and dyspepsia, increased without statistical significance, regardless of the tactics of management of CL patients. Abdominal pain, which does not correspond to biliary pain and dyspepsia, is associated with the presence of a single calculus before CE: OR = 4.2 ($p = 0.032$), as well as intestinal barrier dysfunction: OR = 8.7 ($p = 0.012$). The study revealed a relationship between the pain abdominal syndrome in CL patients 10 years after the operation and pain presence 6 months after the operation (OR = 5.5, $p = 0.002$).

CONCLUSION

Patients with cholelithiasis after cholecystectomy had a statistically significant decrease in the incidence of biliary pains by 25.7 %. At the same time, in the group of patients with the initially symptomatic CL course after cholecystectomy, a statistically more significant decrease in the incidence of biliary pain (by 31.1 %) was observed compared to patients treated conservatively. An increase in the incidence of biliary pain was observed in CL patients receiving conservative therapy by 11.9 %, including initially asymptomatic patients. The study revealed an increase in the incidence of dyspepsia syndrome (33.9 %) in patients who had undergone cholecystectomy. Dyspepsia incidence was particularly significant in the group of patients with an asymptomatic course of cholelithiasis.

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

ходно бессимптомным течением ЖКБ – на 33.9 % ($p = 0.039$). Наиболее высока вероятность наличия синдрома диспепсии при проведении ХЭ по экстренным показаниям: ОШ = 2.7 ($p = 0.027$). Частота болевого синдрома, не характерного для билиарных болей и диспепсии, увеличилась без статистической значимости независимо от тактики ведения больных ЖКБ. Наличие абдоминальных болей, не соответствующих билиарной боли и диспепсии, у больных ЖКБ ассоциировано с наличием одиночного конкремента до ХЭ: ОШ = 4.2 ($p = 0.032$), а также с нарушением пассажа по кишечнику: ОШ = 8.7 ($p = 0.012$). Выявлена связь между болевым абдоминальным синдромом у больных ЖКБ через 10 лет после операции с его наличием через 6 мес после операции (ОШ = 5.5, $p = 0.002$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии отмечалось статистически зна-

чимое уменьшение частоты билиарных болей на 25.7 %. В то же время в группе пациентов с исходно симптомным течением желчнокаменной болезни после холецистэктомии наблюдалось статистически более значимое снижение частоты билиарной боли (на 31.1 %) по сравнению с больными, получавшими лечение консервативно. Было выявлено увеличение частоты билиарных болей у пациентов, получавших консервативную терапию в связи с желчнокаменной болезнью, на 11.9 %, в том числе у больных с желчнокаменной болезнью с ее исходно бессимптомным течением. Отмечено увеличение частоты синдрома диспепсии (33.9 %) у пациентов, перенесших холецистэктомию, что проявлялось особенно значительно в группе пациентов с исходно бессимптомным течением желчнокаменной болезни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G. Cholesterol gallstone disease // Lancet. 2006. Vol. 368. P. 230–239.
2. Unisa S., Jagannath P., Dhir V. et al. Population-based study to estimate prevalence and determine risk factors of gallbladder diseases in the rural Gangetic basin of North India // HPB (Oxford). 2011. Vol. 13 (2). P. 117–125.
3. Sun H., Tang H., Jiang S. et al. Gender and metabolic differences of gallstone diseases // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15. P. 1886–1891.
4. Schmidt M., Søndenaa K., Vetrhus M., Berhane T., Eide G.E. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of observation versus surgery for acute cholecystitis: non-operative management is an option in some patients // Scand. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 46. P. 1251–1256.
5. Parmar A.K., Khandelwal R.G., Mathew M.J., Reddy P.K. Laparoscopic completion cholecystectomy: a retrospective study of 40 cases // Asian J. Endosc. Surg. 2013. Vol. 6 (2). P. 96–99.
6. Matovic E., Hasukic S., Ljuca F., Halilovic H. Quality of life in patients after laparoscopic and open cholecystectomy // Med. Arh. 2012. Vol. 66 (2). P. 97–100.
7. Aspinen S., Kinnunen M., Harju J. et al. Inflammatory response to surgical trauma in patients with minilaparotomy cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy: a randomised multicentre study // Scand. J. Gastroenterol. 2016. Vol. 51 (6). P. 739–744.
8. Pititakoudis M., Fotakis S.N., Zezos P. et al. Alterations in colonic transit time after laparoscopic versus open cholecystectomy: a clinical study // Tech. Coloproctol. 2011. Vol. 1. P. 37–41.
9. Hsueh L.N., Shi H.Y., Wang T.F., Chang C.Y., Lee K.T. Health-related quality of life in patients undergoing cholecystectomy. Kaohsiung J. Med. Sci., 27, 7, 280–288.

REFERENCES

1. Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G. (2006). Cholesterol gallstone disease. *Lancet*, 368, 230–239.
2. Unisa S., Jagannath P., Dhir V. et al. (2011). Population-based study to estimate prevalence and determine risk factors of gallbladder diseases in the rural Gangetic basin of North India. *HPB (Oxford)*, 13, 2, 117–125.
3. Sun H., Tang H., Jiang S. (2009). Gender and metabolic differences of gallstone diseases. *World J. Gastroenterol.*, 15, 1886–1891.
4. Schmidt M., Søndenaa K., Vetrhus M., Berhane T., Eide G.E. (2011). Long-term follow-up of a randomized controlled trial of observation versus surgery for acute cholecystitis: non-operative management is an option in some patients. *Scand. J. Gastroenterol.*, 46, 1251–1256.
5. Parmar A.K., Khandelwal R.G., Mathew M.J., Reddy P.K. (2013). Laparoscopic completion cholecystectomy: a retrospective study of 40 cases. *Asian J. Endosc. Surg.*, 6, 2, 96–99.
6. Matovic E., Hasukic S., Ljuca F., Halilovic H. (2012). Quality of life in patients after laparoscopic and open cholecystectomy. *Med. Arh.*, 66, 2, 97–100.
7. Aspinen S., Kinnunen M., Harju J. (2016). Inflammatory response to surgical trauma in patients with minilaparotomy cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy: a randomised multicentre study. *Scand. J. Gastroenterol.*, 51, 6, 739–744.
8. Pititakoudis M., Fotakis S.N., Zezos P. (2011). Alterations in colonic transit time after laparoscopic versus open cholecystectomy: a clinical study. *Tech. Coloproctol.*, 1, 37–41.
9. Hsueh L.N., Shi H.Y., Wang T.F., Chang C.Y., Lee K.T. (2011). Health-related quality of life in patients undergoing cholecystectomy. *Kaohsiung J. Med. Sci.*, 27, 7, 280–288.

- cholecystectomy // *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2011. Vol. 27 (7). P. 280–288.
10. Schmidt M., Søndenaa K., Vetrhus M., Berhane T., Eide G.E. Randomized controlled study of uncomplicated gallstone disease with a 14-year follow-up showed that operation was the preferred treatment // *Dig. Surg.* 2011. Vol. 28 (4). P. 270–276.
 11. Agrawal R., Sood K.C., Agarwal B. Evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis // *Surg. Res. Pract.* 2015. Vol. 2015. ID 349801.
 12. Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L. et al. Cholecystectomy and clinical presentations of gastroparesis // *Dig. Dis. Sci.* 2013. Vol. 58 (4). P. 1062–1073.
 13. Brazzelli M., Cruickshank M., Kilonzo M. et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cholecystectomy compared with observation/conservative management for preventing recurrent symptoms and complications in adults presenting with uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis: a systematic review and economic evaluation // *Health Technol. Assess.* 2014. Vol. 18 (55). P. 1–101.
 14. Lamberts M.P., Lugtenberg M., Rovers M.M. et al. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness // *Surg. Endosc.* 2013. Vol. 27 (3). P. 709–718.
 15. Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Бордин Д.С. и др. Резолюция экспертного совета «Диагностика и лечение больных со сладжем в желчном пузыре» // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 6. С. 127–134.
 16. Лялюкова Е.А., Ливзан М.А. Дисфункция сфинктера Одди и синдром избыточного бактериального роста в кишечнике // Лечащий врач. 2013. № 1. С. 61.
 17. Fioramonti J. ROME III: the functional gastrointestinal disorders // *J. Gastroent. Hepatol.*, 2008. Vol. 20 (9). P. 941.
 18. Schmidt M., Søndenaa K., Dumot J.A. et al. Post-cholecystectomy symptoms were caused by persistence of a functional gastrointestinal disorder // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18 (12). P. 1365–1372.
 19. Ahmed R., Freeman J.V., Ross B. et al. Long term response to gallstone treatment — problems and surprises // *Eur. J. Surg.* 2000. Vol. 166 (6). P. 447–454.
 20. Festi D., Reggiani M.L., Attili A.F. et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study // *J. Gastroent. Hepatol.* 2010. Vol. 25 (4). P. 719–724.
 21. Козлова И.В., Граушкина Е.В., Волков С.В. Клинические функциональные и структурные нарушения гастро-дуodenальной зоны после холецистэктомии // Врач. 2010. № 9. С. 72–76.
 22. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. М.: МИА, 2011. 880 с.
 23. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2004. 768 с.
 24. Thistle J.L., Longstreh G.F., Romero Y. et al. Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9 (10). P. 891–896.
 10. Schmidt M., Søndenaa K., Vetrhus M., Berhane T., Eide G.E. (2011). Randomized controlled study of uncomplicated gallstone disease with a 14-year follow-up showed that operation was the preferred treatment. *Dig. Surg.*, 28, 4, 270–276.
 11. Agrawal R., Sood K.C., Agarwal B. (2015). Evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Surg. Res. Pract.*, 2015, ID 349801.
 12. Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L. et al. (2013). Cholecystectomy and clinical presentations of gastroparesis. *Dig. Dis. Sci.*, 58, 4, 1062–1073.
 13. Brazzelli M., Cruickshank M., Kilonzo M. et al. (2014). Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cholecystectomy compared with observation/conservative management for preventing recurrent symptoms and complications in adults presenting with uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.*, 18, 55, 1–101.
 14. Lamberts M.P., Lugtenberg M., Rovers M.M. et al. (2013). Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness. *Surg. Endosc.*, 27, 3, 709–718.
 15. Ivashkin V.T., Okhlobystin A.V., Bordin D.S. et al. (2016). Resolution of the expert council “Diagnostics and treatment of patients with sludge in the gallbladder”. *Russian J. Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 26, 6, 127–134. In Russ.
 16. Lyalyukova E.A., Livzan M.A. (2013). Sphincter of Oddi dysfunction and the syndrome of excess bacterial growth in the intestine. *Practitioner*, 1, 61. In Russ.
 17. Fioramonti J. (2008). ROME III: the functional gastrointestinal disorders. *J. Gastroent. Hepatol.*, 20, 9, 941.
 18. Schmidt M., Søndenaa K., Dumot J.A. et al. (2012). Post-cholecystectomy symptoms were caused by persistence of a functional gastrointestinal disorder. *World J. Gastroenterol.*, 18, 12, 1365–1372.
 19. Ahmed R., Freeman J.V., Ross B. et al. (2000). Long-term response to gallstone treatment — problems and surprises. *Eur. J. Surg.*, 166, 6, 447–454.
 20. Festi D., Reggiani M.L., Attili A.F. et al. (2010). Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J. Gastroent. Hepatol.*, 25, 4, 719–724.
 21. Kozlova I., Graushkina E., Volkov S. (2010). Clinico-functional and structural disorders of the gastroduodenal zone after cholecystectomy. *Doctor*, 9, 72–76.
 22. Ilchenko A.A. (2011). *Diseases of the Gallbladder and Biliary Tract*. Moscow: MIA, 880 p. In Russ.
 23. Grigoryev P.Ya., Yakovenko A.V. (2004). *Clinical Gastroenterology*. 3rd ed. Moscow: MIA, 768 p. In Russ.
 24. Thistle J.L., Longstreh G.F., Romero Y. et al. (2011). Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 9, 10, 891–896.
 25. Kirk G., Kennedy R., McKie L., Diamond T., Clements B. (2011). Preoperative symptoms of irritable bowel syndrome predict poor outcome after laparoscopic cholecystectomy. *Surg. Endosc.*, 25, 10, 3379–3384.

25. Kirk G., Kennedy R., McKie L., Diamond T., Clements B. Preoperative symptoms of irritable bowel syndrome predict poor outcome after laparoscopic cholecystectomy // Surg. Endosc. 2011. Vol. 25 (10). P. 3379–3384.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макарова Юлия Викторовна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Литвинова Наталья Владимировна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Волошина Наталья Борисовна – профессор, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Осипенко Марина Федоровна – профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Макарова Ю.В., Литвинова Н.В., Волошина Н.Б., Осипенко М.Ф. Динамика абдоминального болевого синдрома у больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения// Journal of Siberian Medical Sciences. 2018. № 4. С. 54–66.

ABOUT THE AUTHORS

Makarova Yuliya Viktorovna – Teaching Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Litvinova Natalya Vladimirovna – Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Voloshina Natalya Borisovna – Professor, Associate Professor of Propaedeutics Department of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Osipenko Marina Fedorovna – Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Makarova Yu.V., Litvinova N.V., Voloshina N.B., Osipenko M.F. (2018). Dynamics of abdominal pain syndrome in patients with cholelithiasis throughout the 10-year follow-up period. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 54–66.