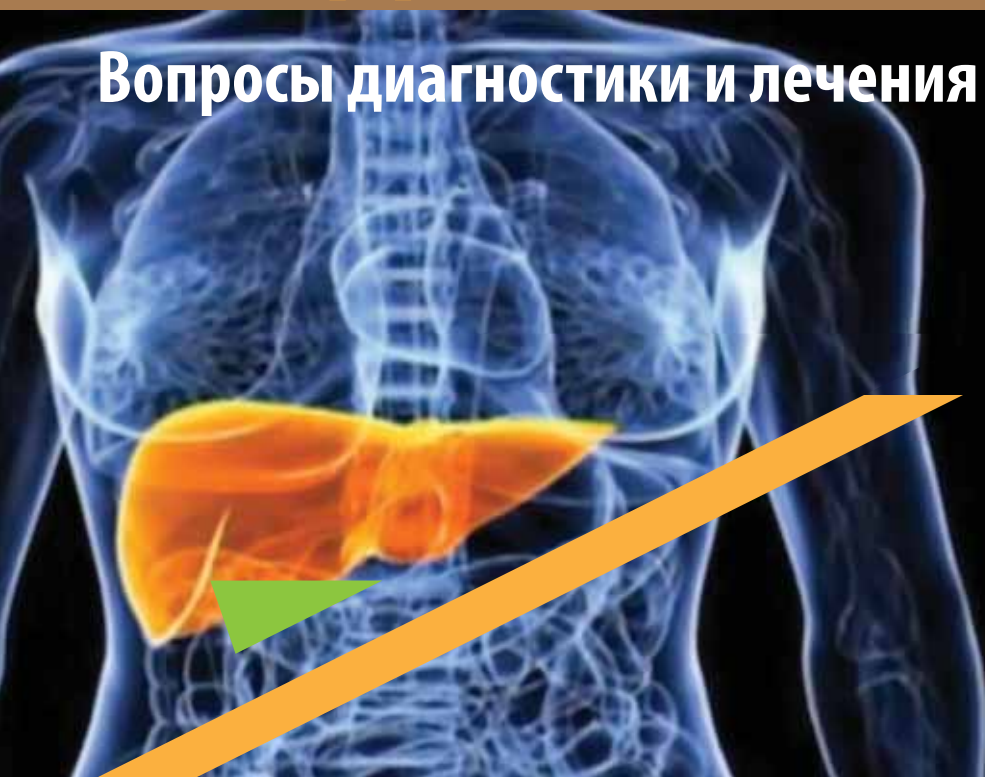


Н.А. Агафонова

ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Вопросы диагностики и лечения



Москва
2015

Н.А. Агафонова

Постхолецистэктомический синдром

Вопросы диагностики и лечения

Москва 2015

УДК 616.361/.366-07-08(07)

ББК 54.574.655я81

A23

Агафонова, Н. А.

Постхолецистэктомический синдром: вопросы диагностики и лечения / Н.А. Агафонова. – М.: Прима Принт, 2015. – 68 с.: цв. ил. – ISBN 978-5-9905961-9-1.

ISBN 978-5-9905961-9-1

Н. А. Агафонова. Постхолецистэктомический синдром. Вопросы диагностики и лечения.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова.

Изложены современные представления о строении билиарного тракта, желчеобразовании и желчевыведении. Представлены основные патофизиологические последствия холецистэктомии, подчеркивается необоснованность удаления функционирующего желчного пузыря при латентном камненосительстве. Рассматриваются вопросы патогенеза формирования болевого синдрома и диспепсических симптомов у больных, желчнокаменной болезнью после холецистэктомии. Дано определение термина «постхолецистэктомический синдром». Подчеркивается нецелесообразность использования этого термина в качестве диагноза, т. к. под маской так называемого постхолецистэктомического синдрома могут скрываться не только органическая или функциональная патология билиарной системы, но и другие заболевания желудочно-кишечного тракта и внегастроинтестинальная патология. В связи с этим пациенты с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии, имеющие жалобы, должны быть тщательно обследованы для уточнения причин их страдания. Обсуждаются скрининговые и дополнительные методы исследования, используемые для установления точного диагноза. Приведены основные принципы медикаментозной терапии пациентов с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии.

Данное пособие может представлять интерес для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов и хирургов.

УДК 616.361/.366-07-08(07)

ББК 54.574.655я81

ISBN 978-5-9905961-9-1

Сдано в набор 25.10.2015

Подписано в печать 05.12.2015

Формат 60х90^{1/16}. Бумага мелованная, 115 г/м²

Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная

Тираж 10 000 экз. Заказ ДФ63

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

Оглавление

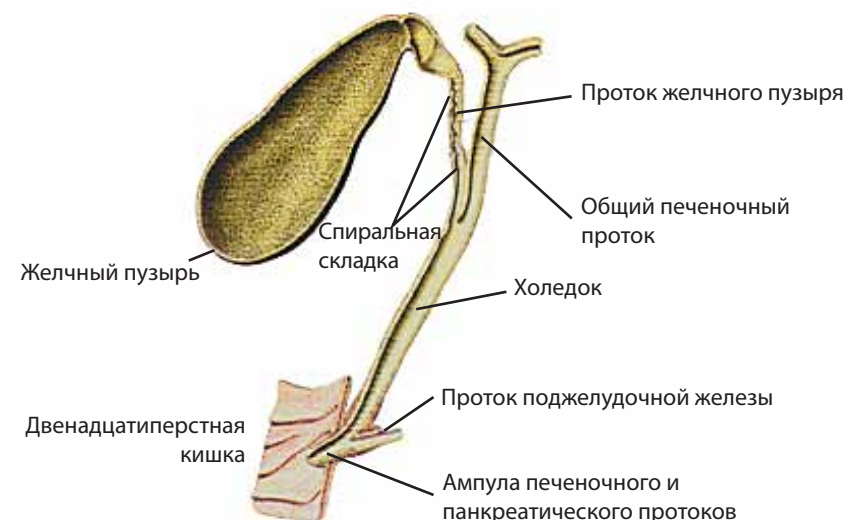
Введение	4
Глава 1. Анатомия и физиология билиарной системы	5
1.1. Анатомия билиарной системы.....	5
1.2. Холерез и энтерогепатическая циркуляция желчных кислот	8
1.3. Холекинез и роль желчи в пищеварительной системе.....	12
Глава 2. Патофизиологические изменения в гепатобилиарной системе после холецистэктомии. Понятие билиарной недостаточности	15
Глава 3. Патологические состояния, которые наблюдаются у больных после холецистэктомии	18
3.1. Дисфункция сфинктера Одди.....	19
3.2. Диагностические тесты при заболеваниях билиарного тракта.....	21
3.3. Органические поражения билиарной системы.....	27
Глава 4. Патофизиологические особенности формирования диспепсических симптомов и моторных нарушений ЖКТ у больных ЖКБ после холецистэктомии	31
4.1. Дуоденальная гипертензия, синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки.....	31
4.2. Дополнительные методы исследования.....	35
4.3. Примеры формулировки диагнозов.....	38
Глава 5. Лечение больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию.....	39
5.1. Диета	39
5.2. Коррекция дисфункции сфинктера Одди	40
5.3. Разрешение дуоденальной гипертензии.....	43
5.4. Коррекция билиарной и ферментативной недостаточности	46
5.5. Деконтаминация двенадцатиперстной и тонкой кишки	50
5.6. Восстановление микрофлоры тонкой и толстой кишки	52
Литература	67

Желчнокаменная болезнь широко распространена в цивилизованных странах, в т. ч. в России. Особенно высока заболеваемость у женщин 35–40 лет и старше. Основным методом лечения – холецистэктомия. В настоящее время выполняется не менее 500 тысяч холецистэктомий в год. Однако даже технически правильно выполненная лапароскопическая холецистэктомия не всегда устраняет имеющиеся симптомы или они появляются вновь. У 25–40% больных после удаления желчного пузыря или сохраняются, или через некоторое время появляются абдоминальные боли и диспепсические расстройства, подлежащие лечению. Адекватная терапия зависит от правильного понимания патогенеза клинических симптомов, развивающихся после холецистэктомии. Особенности их формирования связаны, с одной стороны, с нарушениями в обмене холестерина, присущими желчнокаменной болезни, с другой – с тем обстоятельством, что патологический процесс протекает в новых анатомо-физиологических условиях, т. е. в отсутствие желчного пузыря.

Анатомия и физиология билиарной системы. Холерез и энтерогепатическая циркуляция желчных кислот. Холекинез и роль желчи в пищеварительной системе

1.1. Анатомия билиарной системы

Рисунок 1. Строение билиарного тракта



К желчевыводящей системе печени следует отнести желчные капилляры, септальные и междольковые желчные протоки, правый и левый печеночные, общий печеночный, пузырный, общий желчный протоки и желчный пузырь. Желчные капилляры имеют диаметр 1–2 мкм, их просветы ограничены печеночными клетками (гепатоцитами). Таким образом, гепатоцит одной плоскостью обращен в сторону кровеносного капилляра, а другой – граничит с желчным капилляром. Из желчных капилляров желчь поступает на периферию дольки в окружающие ее септальные желчные протоки, которые сливаются

в междольковые желчные проточки (ductuli interlobulares). Они соединяются в правый (длиной 1 см) и левый (длиной 2 см) печеночные протоки (ductuli hepatici dexter et sinister), а последние сливаются в общий печеночный проток (ductus hepaticus communis) длиной 2–3 см. Общий печеночный проток покидает ворота печени и соединяется с пузырным протоком (ductus cysticus) длиной 3–4 см. От места соединения общего печеночного и пузырного протоков начинается общий желчный проток (ductus choledochus) длиной 5–8 см, впадающий в двенадцатиперстную кишку. Общий желчный проток (холедох) располагается между листками печеночно-двенадцатиперстной связки, идет вниз позади верхней горизонтальной части двенадцатиперстной кишки, между ее нисходящей частью и головкой поджелудочной железы (а иногда и через ее ткань) и, соединившись с главным протоком поджелудочной железы (Вирсунговым), открывается на медиальной стенке нисходящей части двенадцатиперстной кишки в составе сфинктера Одди. Ширина общего желчного протока колеблется от 2 до 4 мм, по рентгенологическим данным – от 2 до 9 мм, по данным ультразвукового исследования – с наличием желчного пузыря от 2 до 6 мм, без желчного пузыря – от 4 до 10 мм. Все истинные протоки имеют идентичное строение. Они выстланы кубическим эпителием, а крупные протоки – цилиндрическим эпителием. У крупных протоков соединительнотканый слой выражен значительно лучше. В желчных протоках практически отсутствуют мышечные элементы, только в пузырном и общем желчном протоках имеются сфинктеры. В норме желчные протоки не расширены, давление в них не превышает 300 мм вод. ст. (секреторное давление в печени – 240–300 мм вод. ст.).

Сфинктер Одди

Сфинктер Одди (СФО) – фиброзно-мышечное образование, окружающее конечные отделы общего желчного и главного панкреатического протоков, а также их общий канал в толще стенки двенадцатиперстной кишки, который открывается большим дуоденальным сосочком (БДС). Чаще всего БДС находится на медиальной стенке нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки. На несколько сантиметров проксимальнее БДС расположена малая папилла-сосочек, сформированный устьем добавочного (Санториниева) протока поджелудочной железы.

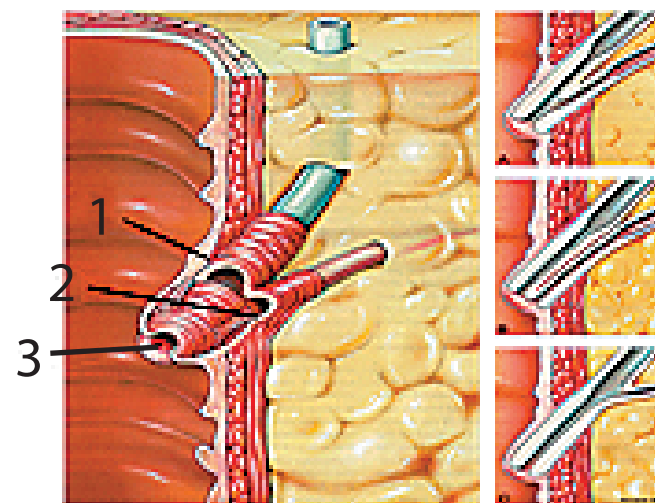
В норме СФО состоит из трех образований (рис. 2):

1. Сфинктер общего желчного протока – наиболее мощный, он отделяет полость общего желчного протока от полости БДС.
2. Сфинктер главного панкреатического протока обычно развит слабо.

3. Сфинктер ампулы БДС, окружающий общий канал, представляет собой группу кольцевидных и продольных волокон, достигающих верхушки дуоденального сосочка и при сокращении отделяющих полость сосочка от полости двенадцатиперстной кишки.

На рис. 2 представлены три варианта взаимоотношения дистальных отделов общего желчного и главного панкреатического протоков в ампуле БДС. Наиболее распространенный вариант (около 80%), когда протоки сливаются под слизистой двенадцатиперстной кишки и имеют общую ампулу. В ряде случаев (около 10%) отмечено параллельное расположение протоков: они не сливаются, имеют отдельные устья. Возможен третий вариант: слияние протоков происходит до кишечной стенки (до 10%).

Рисунок 2. Анатомические элементы сфинктера Одди



Желчный пузырь (vesica fellea) имеет форму вытянутого мешка объемом 40–60 мл. В нем происходит концентрация желчи (в 6–10 раз) за счет всасывания воды. Желчный пузырь располагается в передней части правой продольной борозды печени. Его стенка состоит из слизистой, мышечной и соединительнотканной оболочек. Мышечная оболочка представлена тремя слоями мышечных волокон, имеющих разное направление (поперечное, продольное и косое), предназначенное для осуществления сократительной функции в период пищеварения и для тонических сокращений в межпищеварительный период для перемешивания и сгущения желчи. Слизистая оболочка имеет многочисленные выросты, которые увеличивают всасыватель-

ную поверхность желчного пузыря, благодаря которой осуществляется концентрирование желчи. Толщина стенки в норме составляет 3 мм. Часть стенки, обращенная в брюшную полость, покрыта брюшиной. В желчном пузыре различают дно, тело и шейку. Шейка желчного пузыря обращена к воротам печени и вместе с пузырным протоком располагается в *lig. hepatoduodenale*. В месте перехода шейки в пузырный проток мышечный слой несколько гипертрофируется и волокна его направляются циркулярно, образуя сфинктер Люткенса.

В месте слияния печеночного и пузырного протоков находится сфинктер Мирицци. При удалении желчного пузыря он отсекается от шейки и остается культя пузырного протока не более 1 см, в случае больших размеров культи может трансформироваться в подобие желчного пузыря с клиническими проявлениями.

1.2. Холерез и энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

Продукция желчи гепатоцитами идет непрерывно в течение суток, в среднем 12–15 мл на килограмм массы тела, и может составлять в объеме от 600 до 1500 мл/сут. В физиологических условиях желчь стерильна и все ее компоненты полностью в ней растворены (коллоидный раствор). У печеночной желчи щелочная pH 7,3–8,0. В желчи содержатся практически все составные компоненты организма: белки, липиды, углеводы, витамины, минеральные соли. Основными компонентами желчи являются вода, желчные кислоты, желчные пигменты, жиры, холестерин, лецитин, различные соли, большинство из которых синтезируются гепатоцитом. Соотношение основных градиентов печеночной желчи распределяется следующим образом: желчные кислоты – 67%, фосфолипиды – 22%, белки – 4,5%, холестерин – 4%, билирубин – 0,3%. В гепатоцитах из холестерина синтезируется основной компонент желчи – первичные желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая), которые плохо растворимы в воде и гепатотоксичны. Прежде чем секретироваться из гепатоцита, они конъюгируются с таурином и глицином с образованием нетоксичных и растворимых в воде продуктов – гликохолевых (до 80%) и таурохолевых кислот (до 20%). При последующей деконъюгации эти первичные желчные кислоты частично преобразуются микроорганизмами в подвздошной, слепой и толстой кишке во вторичные желчные кислоты – дезоксихолевую, литохолевую и 7-кетолитохолевую кислоту. В просвете тонкой кишки (в основном в подвздошной) около 85–90% желчных кислот всасывается в кровь, по воротной вене транспортируется в пе-

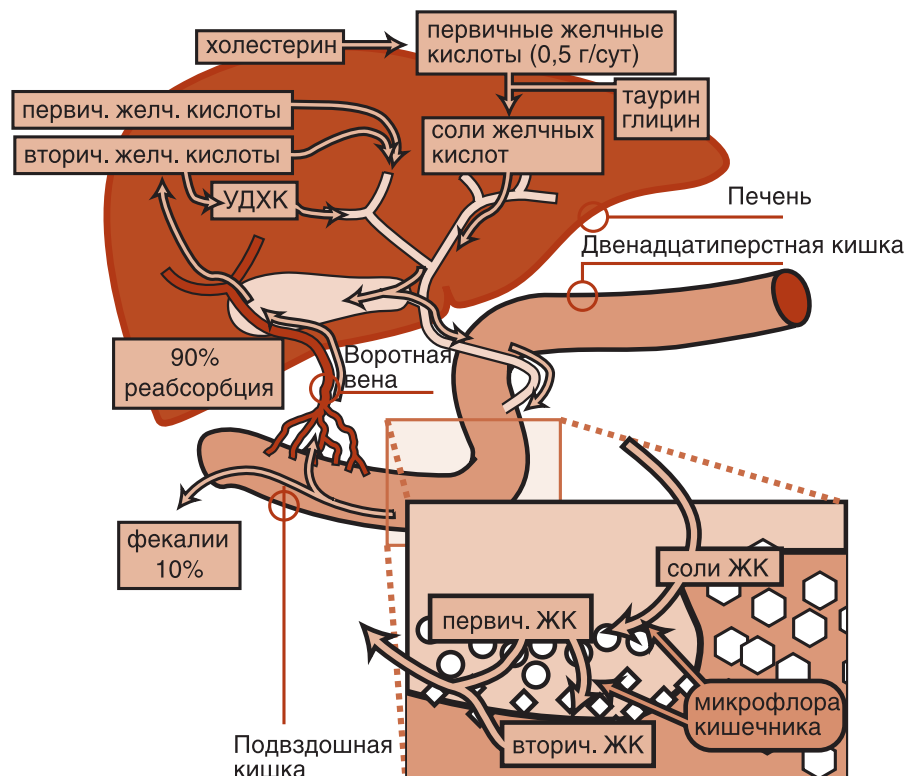
чень и вновь включается в состав желчи. Рециркуляцию желчных солей между кишечником и печенью называют **энтерогепатической циркуляцией**. После реабсорбции печенью 7-кетолитохолевая кислота преобразуется в третичную желчную кислоту – урсodeзоксихолевую. Оставшиеся 10–15% желчных кислот выводятся из организма в основном в составе кала. Потеря желчных кислот с калом восстанавливается благодаря синтезу новых желчных кислот. Таким образом, поддерживается постоянная концентрация желчных кислот в организме. Схема энтерогепатической циркуляции представлена на рис. 3. При ускоренном транзите желчи по тонкой кишке, нарушении всасывания желчных кислот в результате воспаления или удаления подвздошной кишки может происходить невосполнимая потеря желчных кислот, в результате чего может нарушаться стабильность желчи с образованием конкрементов в билиарной системе, формироваться секреторная (холагенная) диарея.

Нарушения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, дисбиоз толстой кишки) могут приводить к повышенной и преждевременной деконъюгации желчных кислот, особенно при избыточном росте анаэробной флоры. В этих условиях увеличивается содержание токсичных вторичных желчных кислот (прежде всего литохолевой и дезоксихолевой) и уменьшается продукция третичной желчной кислоты – урсodeзоксихолевой.

Желчные кислоты и их соли определяют основные свойства желчи как пищеварительного секрета. Молекулы главных компонентов желчи, а именно желчных кислот, лецитина и холестерина состоят из двух частей. Одна часть является гидрофобной, т. е. нерастворимой в воде. Другая часть является гидрофильной, растворимой в воде. Если молекулы желчных кислот, холестерина и лецитина поместить на границе двух сред – жира и воды, они самопроизвольно ориентируются так, что гидрофильная часть повернется в воду, а гидрофобная – в жир. При небольшой концентрации желчные кислоты могут образовывать в воде истинный раствор. Если концентрация желчных кислот увеличивается, они образуют простые мицеллы, т. е. конгломераты, состоящие из нескольких молекул желчных кислот, ориентированных таким образом, что их гидрофобные стороны обращены друг к другу, а гидрофильные стороны направлены в воду. Холестерин и лецитин также секреторируются печенью и, покидая гепатоцит, образуют так называемые везикулы («однослойные пузырьки»). В везикулах холестерин и лецитин, нерастворимые в воде вещества, образуют двойной молекулярный слой, где гидрофильные группы направлены к воде, а гидрофобные – внутрь, что позволяет

удерживать их в растворенном виде. Молекулы всех трех главных компонентов желчи (желчные кислоты, лецитин и холестерин) самопроизвольно образуют так называемые сложные мицеллы, т. е. конгломераты, состоящие из всех трех видов молекул. При этом такая сложная мицелла выглядит как цилиндр, стенки которого образованы желчными кислотами, а с торца цилиндра с двух сторон имеются «крышечки» из лецитина. Молекулы холестерина оказываются упакованными полностью внутри цилиндра. При этом соотношение молекул, составляющих сложную мицеллу, таково: на 7 молекул желчных кислот приходится 2 молекулы лецитина и одна молекула холестерина. В желчи одновременно существуют обе транспортные формы – и мицеллы, и везикулы. Нарушение мицеллообразования происходит в результате дефицита желчных кислот, или лецитина, или при большом количестве холестерина, что вызывает выпадение осадка.

Рисунок 3. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот



Основным пигментом желчи является билирубин – пигмент красно-желтого цвета, являющийся продуктом распада гемоглобина

и придающий печеночной желчи характерную золотистую окраску. При захвате гепатоцитом из кровотока билирубин связывается с глюкуроновой кислотой, в конъюгированном виде выделяется через билиарный полюс гепатоцита в желчь и затем попадает в желудочно-кишечный тракт, превращается в стеркобилин, придавая каловым массам коричневую окраску.

Регулируют продукцию желчи нейрогуморальные механизмы. Активизация холереза происходит во время еды за счет раздражения рецепторов пищеварительного тракта с участием условных и безусловных рефлексов. Парасимпатические холинергические нервные волокна усиливают, а симпатические адренергические снижают желчеобразование.

Многие продукты животного и растительного происхождения усиливают желчеобразование, действуя через выброс двенадцатиперстной кишкой гормонов холецистокинина, панкреозимина и секретина. Наибольшее значение для секреции «жидкой» части желчи имеет гормон секретин. Секретин увеличивает холерез до 2 раз в течение нескольких часов после еды. Благодаря действию этого гормона выделяется желчь, богатая бикарбонатом натрия, который продуцируется эпителием протоков билиарного тракта и поджелудочной железы и участвует в нейтрализации соляной кислоты, поступающей из желудка, создавая оптимальный pH для действия ферментов поджелудочной железы в просвете кишечника и обеспечивая процессы пищеварения. К стимуляторам продукции секретина относятся соляная кислота, жиры, желчные кислоты, возможно, алкалоиды и стеролы растений.

Количество желчи, секретируемой печенью за сутки, существенно зависит от наличия желчных солей: чем больше желчных солей в энтерогепатической циркуляции, тем выше уровень желчной секреции.

Необходимо отметить влияние желчного пузыря на процесс желчеобразования. Установлено, что снижение давления в полости желчного пузыря после его максимального сокращения и опорожнения стимулирует желчеотделение, которое снижается по мере заполнения желчного пузыря. При гипотонии желчного пузыря отмечены угнетение желчсекреторной функции печени и нарушение нормальных процессов выведения компонентов желчи.

При давлении в желчевыведительной системе более 350 мм вод. ст. прекращается секреция билирубина, желчных кислот, воды гепатоцитом.

На холерез также оказывает влияние концентрация ионов кальция в секреторных клетках. Увеличение ее ингибирует билиарную продукцию.

В физиологических условиях желчь стерильна благодаря высокому содержанию в ней желчных кислот.

1.3. Холекинез и роль желчи в пищеварительной системе

Выделение образовавшейся в печени желчи в кишечник обусловлено сложным механизмом, включающим согласованные функции печени, желчного пузыря, общего желчного протока, сфинктеров желчных путей и СФО.

Направление движения желчи по желчным путям определяется созданием градиентов давления. В его формировании участвуют печеночная секреция, ритмическая деятельность сфинктера холедоха в составе СФО, сфинктера желчного пузыря, всасывательной функции слизистой оболочки желчного пузыря и протоков билиарной системы, внутриполостное давление во внепеченочных желчных путях и двенадцатиперстной кишке.

В межпищеварительный период желчь, вырабатываемая печенью постоянно, поступает в желчный пузырь, где происходит ее концентрация почти в 6–10 раз за счет всасывания воды. В это время сфинктеры Мирицци и Люткенса расслаблены, а СФО закрыт. В период пищеварения желчевыведение в просвет двенадцатиперстной кишки начинается в ответ на комплекс условных и безусловных раздражителей, связанных с приемом пищи (качество и количество). Через эфферентные волокна блуждающего нерва стимулируется моторика желчного пузыря и общего желчного протока и происходит расслабление СФО. Этот процесс обусловлен раздражением рецепторов желудка и двенадцатиперстной кишки химусом, а также влиянием на мускулатуру желчевыводящего аппарата гастроинтестинальных гормонов (холецистокинина-панкреазимина, мотилина, глюкагона и др.), вырабатываемых эндокринными клетками желудка и двенадцатиперстной кишки под влиянием химуса. Максимальный эффект оказывает холецистокинин, который одновременно с сокращением желчного пузыря способствует расслаблению СФО. Вторая часть этого гормона – панкреазимин – стимулирует выработку ферментативной части сока поджелудочной железы. Продукцию холецистокинина-панкреазимина стимулируют продукты неполного гидролиза белка, дефицит панкреатических ферментов (трипсина), наличие длинноцепочечных жирных кислот (животные жиры) в просвете кишечника, составные компоненты желчегонных трав, включая алкалоиды, протопин, сангвинарин. Потенцируют эффекты хо-

лецистокинина-панкреазимина секретин и глюкагон. Под влиянием холецистокинина происходит сокращение желчного пузыря и расслабление СФО, в результате чего концентрированная желчь пузыря, примешиваясь к жидкой печеночной желчи, вытекает в кишечник. Таким образом, желчный пузырь выполняет следующие важные функции: концентрирует и накапливает желчь в межпищеварительный период, сокращает и эвакуирует желчь в двенадцатиперстную кишку для участия в процессе пищеварения, поддерживает давление в системе желчевыводящих путей, выполняет гормональную функцию – стенки желчного пузыря выделяют антагонист холецистокинина – антихолецистокинин.

Торможение желчевыведения происходит при раздражении симпатических нервов (расслабление мышц желчного пузыря, общего желчного протока и сокращение СФО), а также под влиянием ВИП и кальцитонина.

Важную физиологическую роль в регуляции моторики СФО играет окись азота, которая уменьшает частоту его фазовых сокращений и базальное давление, а также угнетает моторику двенадцатиперстной кишки. При ингибировании синтеза окиси азота наблюдается увеличение спонтанных сокращений СФО.

Таким образом, отток желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку осуществляется благодаря содружественным функциям желчного пузыря, сфинктера Люткенса и СФО, координируется гастроинтестинальными гормонами. Определенная роль в этом процессе принадлежит также уровню секреции желчи и панкреатического сока, моторной функции желудочно-кишечного тракта, в первую очередь двенадцатиперстной кишки, и энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

Понимание роли желчи в процессах пищеварения позволяет идентифицировать механизмы формирования симптомов при нарушениях ее поступления в двенадцатиперстную кишку.

Роль желчи в пищеварительном тракте:

1. Участие желчи в процессах пищеварения:

- участие в гидролизе нейтрального жира (детергентное свойство желчных кислот);
- стимуляция функции поджелудочной железы (выброс холецистокинина-панкреазимина и секретина под действием желчных кислот);
- нормализация pH среды в тонкой кишке (смена желудочного пищеварения на кишечное).

2. Активизация моторной функции кишечника:
 - прямой эффект, оказываемый желчными кислотами на моторику кишки;
 - опосредованный эффект – повышение тока жидкости в просвете кишки и повышение внутрипросветного объема и давления.
3. Предупреждение избыточного бактериального роста в кишечнике:
 - прямой бактерицидный эффект желчных кислот;
 - опосредованный эффект – усиление моторики кишечника
4. Участие во всасывании жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К).
5. Экскреция из организма эндогенных и экзогенных ксенобиотиков (детоксикация организма), холестерина, билирубина, Си и др.

Глава 2

Патофизиологические изменения в гепатобилиарной системе после холецистэктомии. Понятие билиарной недостаточности

Патофизиологические изменения в гепатобилиарной системе после холецистэктомии:

- утрата модулирующего эффекта желчного пузыря на СФО способствует развитию его гипертонуса;
- выпадение эвакуаторной и концентрационной функций желчного пузыря сопровождается нарушением выделения адекватного количества желчи, необходимого для полноценного пищеварения (билиарная недостаточность), что приводит к нарушению прежде всего процесса гидролиза жира в тонкой кишке, обусловленного снижением активизации панкреатической липазы;
- снижение бактерицидных свойств желчи (снижение концентрации желчных кислот в желчи) способствует развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, дисбиозу толстой кишки, что усугубляет нарушенные процессы пищеварения.

Билиарная недостаточность – это полиэтиологический симптомокомплекс нарушения пищеварения, характерный для большинства заболеваний органов пищеварения, ведущим патологическим звеном в развитии которого является изменение количества желчи и желчных кислот, поступающих в кишечник за 1 час после введения раздражителя (В.А. Максимов). Этиопатогенез билиарной недостаточности представлен на рис. 4.

Билиарная недостаточность может быть связана как с уменьшением продукции желчи и желчных кислот, так и развиться вследствие невосполнимой потери желчных кислот. Клинические проявления билиарной недостаточности разнообразны и зависят от ее степени. Степень билиарной недостаточности может быть определена по суммарному дебиту холевой кислоты в желчи, полученной при дуоденальном зондировании. Поскольку не всегда может быть проведено дуоденальное зондирование, то можно

воспользоваться клиническими эквивалентами, разработанными В.А. Максимовым (табл. 1).

Рисунок 4. Этиопатогенез билиарной недостаточности



Таблица 1. Клиническая характеристика степеней тяжести билиарной недостаточности

Легкая степень. Развивается при суммарном дебите холевой кислоты (0,6–1,2 ммоль/ч)	Средняя степень. Развивается при суммарном дебите холевой кислоты (0,1–0,5 ммоль/ч)	Тяжелая степень. Развивается при суммарном дебите холевой кислоты <0,1 ммоль/ч
Небольшие боли, дискомфорт, чувство тяжести в правом подреберье и эпигастриальной области	Боли и чувство тяжести в эпигастрии и правом подреберье носят постоянный и выраженный характер	Вся симптоматика носит крайне выраженный характер
Ухудшение аппетита, легкое похудание, непереносимость жирной пищи	Выраженная слабость, Быстрая утомляемость. Астения	Выраженные нарушения гомеостаза. Угнетение жизненно важных функций
Хронические запоры, пневматоз кишечника	Выраженное снижение аппетита, похудание, непереносимость жирной пищи	Выраженные признаки авитаминоза. Изменения костной ткани. Ахолические кровотечения
Незначительная гемералопия	Хронические запоры (стул 1 раз в 3–4 дня), выраженный метеоризм.	Встречаются при длительном частичном или полном истечении желчи наружу при желчных свищах и отсутствии заместительной терапии, у больных с декомпенсированными циррозами печени и при тяжело протекающих гепатитах с резко выраженной активностью
В сыворотке крови снижено содержание жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К и группы В	Появляются клинические симптомы гиповитаминоза жирорастворимых витаминов и витаминов группы В. Гемералопия	
Периодическая стеаторея	Постоянная стеаторея	

У пациентов с ЖКБ, перенесших холецистэктомию, без органических препятствий оттока желчи чаще всего обнаруживается легкая и реже средняя степень билиарной недостаточности. Выраженность клинических проявлений билиарной недостаточности зависит от рациона питания и объема приема пищи (прежде всего от количества жира и других продуктов липидной природы), а также и от патологических изменений в других органах ЖКТ, что определяет объем и целесообразность медикаментозной коррекции выявленных изменений, в т. ч. и заместительной терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Таким образом, после холецистэктомии изменяется химический состав желчи, нарушается пассаж желчи в двенадцатиперстную кишку за счет дисфункции СФО, происходит нарушение микрофлоры ЖКТ (СИБР в тонкой кишке и дисбиоз толстой кишки), что усугубляет нарушенные процессы пищеварения. В этих условиях увеличивается содержание токсичных вторичных желчных кислот (прежде всего литохолевой и дезоксихолевой).

Глава 3.

Патологические состояния, которые наблюдаются у больных после холецистэктомии

У 25–40% больных после удаления желчного пузыря (ЖП) или сохраняются, или через некоторое время появляются абдоминальные боли и диспепсические расстройства, подлежащие лечению, которые расцениваются как «постхолецистэктомический синдром». Особенности их формирования связаны, с одной стороны, с нарушениями в обмене холестерина, присущими ЖКБ, с другой – с тем обстоятельством, что патологический процесс протекает в новых анатомо-физиологических условиях, т. е. в отсутствие желчного пузыря. С позиций настоящего времени «постхолецистэктомический синдром» является собирательным понятием, которое объединяет различные патологические состояния, связанные с удалением желчного пузыря. Несмотря на наличие «постхолецистэктомического синдрома» в МКБ 10-го пересмотра в качестве диагноза (шифр 91.5.), следует установить причину возникновения симптомов у конкретного пациента с ЖКБ, перенесшего холецистэктомию, и сообразно этому сформулировать диагноз.

Патологические состояния, которые наблюдаются у больных после холецистэктомии, можно объединить в три группы.

1. Функциональные расстройства сфинктера Одди в результате потери функционирующего желчного пузыря (нарушение тонуса сфинктера холедоха или панкреатического протока).

2. Наличие органических препятствий для оттока желчи, сопровождающиеся симптомами билиарной гипертензии: рецидивный или резидуальный холедохолитиаз (5–20%), стеноз БДС (11–14%), стриктуры желчных протоков и желчеотводящих анастомозов (6,5–20%), у 0,1–1,9% – избыточная культя пузырного протока (0,1–1,9%)

3. Сопутствующие заболевания, которые имелись до оперативного вмешательства или развившиеся после него. Основными из них являются:

- хронический панкреатит (билиарнозависимый),
- дискинезия двенадцатиперстной кишки,
- дуоденит, чаще бактериальной природы, обусловленный contaminación микробиоты,

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки,
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, часто на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы,
- синдром раздраженного кишечника (СРК) или СРК-подобные расстройства.

3.1. Дисфункция сфинктера Одди

Римский консенсус II (1999 г.) – III (2006 г.) предлагает рассматривать «постхолецистэктомический синдром» как функциональное расстройство, характеризующееся дисфункцией СФО, обусловленное нарушениями его сократительной функции, затрудняющими нормальный отток желчи в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий, и вместо терминов «постхолецистэктомический синдром», «билиарная дискинезия» и др. рекомендуется использовать в качестве диагноза термин «дисфункция сфинктера Одди».

В последние годы стало возможным точно измерять количество выделяемой желчи из различных отделов билиарной системы и проводить манометрические исследования, что позволило подробно изучить нормальную моторику СФО, а также его роль в развитии болей после холецистэктомии.

Нарушения функции СФО могут быть связаны или с мышечной дискинезией (преимущественно спазм), или сочетаться со структурными нарушениями, в частности со стенозом.

Клинические проявления дисфункции сфинктера Одди

Классификация и определение функциональных расстройств билиарной системы, в т. ч. и СФО, были сформулированы группой экспертов (Римские критерии II и III).

В соответствии с Римскими критериями III может быть выделено несколько общих признаков для функциональных расстройств, независимо от уровня поражения желудочно-кишечного тракта:

- продолжительность основных симптомов не менее 3 месяцев на протяжении последнего полугодия (речь идет о хронических симптомах, включая боль);
- отсутствие органической патологии и отсутствие видимого (или значительно выраженного) морфологического субстрата;
- благоприятное течение заболевания без заметного прогрессирования, несмотря на обилие жалоб;
- участие психосоциальных факторов и нарушений нейрогуморальной регуляции в формировании основных симптомов.

В соответствии с Римским консенсусом III (Рим, 2006 г.) в рубрику Е «Функциональные расстройства желчного пузыря и СФО» включены:

- Е1 «Функциональное расстройство желчного пузыря»;
- Е2 «Функциональное билиарное расстройство СФО»;
- Е3 «Функциональное панкреатическое расстройство СФО».

Клинические проявления дисфункции СФО зависят в первую очередь от вовлечения в процесс той или иной его структуры. При изолированной дисфункции сфинктера холедоха развиваются билиарные боли, при преимущественном вовлечении панкреатического протока – панкреатические боли.

Е2. Диагностические критерии функционального билиарного расстройства СФО должны включать оба критерия из обеих групп, приведенных ниже:

1. Для дисфункции СФО билиарного типа характерны:

- рецидивирующие приступы болей, локализованные в эпигастрии/или в правом верхнем квадранте живота, длительностью 30 минут и более, симптомы могут рецидивировать с различными интервалами (не ежедневно), боли во время приступа достигают постоянного уровня; боли умеренные или сильные (боль определяется как умеренная, когда она нарушает ежедневную деятельность пациента, и как тяжелая, когда требует незамедлительной медицинской консультации или медикаментозного купирования); боли не уменьшаются после стула, при перемене положения тела, после приема антацидов;
- боли могут сочетаться с 1 или более из следующих симптомов: тошнотой или рвотой; иррадиацией в спину и/или правую подлопаточную область; могут возникать в ночное время.

2. Подтверждающими критериями является подъем трасаминаз, щелочной фосфатазы или конъюгированного билирубина, в количестве, превышающим норму более чем вдвое, в ближайшие 6 часов, связанный по времени по крайней мере с двумя эпизодами болей при нормальных показателях амилазы/липазы сыворотки крови.

Е3. «Функциональное панкреатическое расстройство СО»

При панкреатическом типе расстройства СФО боли обычно локализуются в левом подреберье с иррадиацией в спину и уменьшаются при наклоне вперед, отмечается повышение уровня амилазы/липазы, связанное по крайней мере с двумя эпизодами болей.

Однако оценка только клинических симптомов является недостаточной для исключения органической патологии билиарной системы. Экспертами, участвующими в разработке Римских критериев, под-

черкивается, что данная клиническая картина не исключает наличия желчнокаменной болезни или хронического панкреатита. С этой целью используется ряд скрининговых и уточняющих методов исследования.

3.2. Диагностические тесты при заболеваниях билиарного тракта

Диагностические тесты при заболеваниях билиарного тракта можно разделить на 2 группы: скрининговые и уточняющие.

Скрининговые методы:

- функциональные пробы печени, панкреатические ферменты в крови и моче;
- трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ);
- эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с осмотром БДС (дуоденоскопия является обязательным тестом при заболеваниях билиарного тракта)

Уточняющие методы:

- УЗИ с оценкой функционального состояния СФО;
- эндоскопическая ультрасонография;
- динамическая холесцинтиграфия;
- магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).
- эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) с интрахоледохеальной манометрией;

При наличии билиарных симптомов необходимо определить активность печеночных и панкреатических ферментов, провести УЗИ билиарного тракта, печени, поджелудочной железы, выполнить ЭГДС. У больных ЖКБ после холецистэктомии для осмотра БДС необходимо проводить дополнительно дуоденоскопию аппаратом с боковой оптикой, позволяющим осмотреть БДС детально и залуковичные отделы двенадцатиперстной кишки.

Лабораторные исследования необходимо проводить во время приступа или не позднее 6 часов после окончания болевого приступа, а также в динамике. Транзиторное повышение в 2 и более раз уровня печеночных или панкреатических ферментов не менее чем при двух последовательных приступах болей важно для подтверждения дисфункции СФО. Аналогичное значение имеет провокационный морфино-простигминовый тест, когда парентеральное введение препаратов провоцирует развитие болевого приступа, чаще смешанно-

го, билиарно-панкреатического в сочетании с повышением в крови уровня аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, панкреатических ферментов. Однако диагностическая ценность данного теста лимитируется его низкой чувствительностью и специфичностью, в настоящее время он не проводится.

При трансабдоминальном УЗИ важное значение придается расширению холедоха и главного панкреатического протока, которое свидетельствует о нарушении тока желчи и панкреатического секрета на уровне СФО. Верхняя граница нормы диаметра общего желчного протока составляет 6 мм, после удаления желчного пузыря диаметр его не должен превышать 10 мм. В то же время у 3–4% больных, перенесших холецистэктомию и не имеющих симптомов, отмечается расширение общего желчного протока.

Определенное значение имеет динамическое ультразвуковое исследование диаметра общего желчного протока с использованием жирных завтраков, стимулирующих выработку эндогенного холецистокинина и увеличивающих холерез. После пробного завтрака измерение диаметра холедоха проводится каждые 15 минут в течение 1 часа. Увеличение его диаметра на 2 мм и более по сравнению с исходным позволяет предположить наличие неполной обтурации холедоха как в результате дисфункции СФО, так и органической патологии.

Профессором Минушкиным О.Н. предложен следующий вариант исследования дисфункции СФО с использованием УЗИ с пищевой нагрузкой. У пациента измеряется диаметр общего желчного протока натощак, затем дается пищевая нагрузка, включающая 20 г сливочного масла, сыр, сладкий чай (6,5 г сахара), белый хлеб. Повторное УЗИ проводят через 30 и 60 минут для определения диаметра общего желчного протока.

Трактовка результатов УЗИ:

- Расширение общего желчного протока даже на 1 мм после пищевой нагрузки может свидетельствовать о спазме СФО или об органическом его стенозе.
- Уменьшение диаметра общего желчного протока свидетельствует о нормальном его функционировании.
- Отсутствие изменений диаметра общего желчного протока после пищевой нагрузки может свидетельствовать о гипотонии либо о зиянии СФО в связи с его недостаточностью (спаечный процесс).

УЗИ-осмотр через 60 минут после пищевой нагрузки:

- Расширение общего желчного протока нарастает (появляется боль).

- Расширение общего желчного протока сохраняется (без нарастания).

- Сохраняется исходный диаметр общего желчного протока.

Однако следует отметить сложность подобной интерпретации в связи небольшим диаметром общего желчного протока, т. к. незначительные колебания его диаметра бывает чрезвычайно трудно выявить.

Для изучения изменения диаметра панкреатических протоков может использоваться проба с введением секретина в дозе 1 мг/кг. В норме после стимуляции панкреатической секреции секретинном при эндоУЗИ отмечается расширение панкреатического протока в течение 30 минут с последующим его уменьшением до исходного уровня. Если проток остается расширенным более 30 минут, это свидетельствует о нарушении его проходимости. Однако в клинической повседневной практике это исследование пока не используется.

При билиосцинтиграфии о дисфункции СФО свидетельствует увеличение времени транзита радиофармпрепарата от ворот печени до двенадцатиперстной кишки, при этом оно пропорционально уровню базального давления СФО.

К инвазивным методам оценки функции СФО относится непрямой метод – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и прямой – манометрия СФО. Косвенными признаками повышения тонуса СФО являются увеличение диаметра холедоха более 12 мм, задержка контраста в холедохе свыше 45 минут. О дисфункции сфинктера главного панкреатического протока свидетельствует расширение последнего более 5 мм и замедление эвакуации контраста из его просвета.

Наиболее точным методом, подтверждающим дисфункцию СФО, является манометрия. При этом возможно раздельное канюлирование холедоха и панкреатического протока с проведением манометрии их сфинктеров, что позволяет выделить билиарный или панкреатический тип расстройств, а также установить этиологию рецидивирующих панкреатитов у больных, перенесших холецистэктомию. Манометрическое исследование СФО может быть проведено с помощью Т-образного зонда, вводимого или при чрескожной транспеченочной канюляции общего желчного протока, или, наиболее часто, при ЭРХПГ. Обычно используется перфузионный катетер с 3 датчиками, расположенными с интервалом 2 мм. Показатели манометрического исследования СФО представлены в табл. 2.

Признаками дисфункции и сфинктера Одди при манометрическом исследовании являются:

- повышение базального давления в просвете сфинктеров;
- увеличение амплитуды и частоты фазовых сокращений (тахидодия);
- увеличение частоты ретроградных сокращений;
- парадоксальный ответ на введение аналогов холецистокинина.

Таблица 2. Показатели манометрии сфинктера Одди

Показатели	Норма	Патология
Базальное давление (мм рт. ст.)	3–35	>40
Амплитуда фазовых волн (мм рт. ст.)	95–195	>300
Частота фазовых волн (в мин)	2–6	>7
Фазовые волны (%)		
Антеградные	12–100	–
Одновременные	0–50	–
Ретроградные	0–50	>50
Реакция на введение холецистокинина октапептида (20 нг/кг)	Расслабление СО	Сокращение СО

Следует отметить, что около 25% попыток манометрии СФО оказываются неудачными из-за технических сложностей, также эта процедура имеет высокий риск развития панкреатита. Манометрия СФО показана далеко не всем больным. Выбор данного исследования основывается на оценке степени тяжести клинических проявлений и эффективности консервативной терапии.

Для объективизации выбора тактики ведения больных с дисфункцией СФО используются следующие признаки:

- классический приступ билиарных или панкреатических болей;
- изменение активности печеночных или панкреатических ферментов (двухкратное увеличение);
- замедление выведения контрастного вещества из холедоха при ЭРХПГ >45 минут;
- расширение холедоха > 12 мм или главного панкреатического протока.

Авторы Римских критериев III (2006 г.) пересмотрели систему классификаций вариантов функционального расстройства СФО Green-Hogan (табл. 3) в пользу использования УЗИ в качестве неинвазивного метода для измерения диаметра общего желчного протока вместо ЭРХПГ. По данным УЗИ, диаметр холедоха не должен превышать 10 мм. Таким образом, на ранних стадиях диагностического обследования пациента с билиарной патологией не требуется применение ЭРХПГ для определения времени дренирования контраста (табл. 3). Это пе-

ресмотр классификации позволяет избежать использования этого агрессивного метода, который нередко связан с потенциальными осложнениями после данной процедуры. Частота панкреатита после ЭРХПГ может достигать 24%.

Таблица 3. Подтипы билиарной дисфункции сфинктера Одди (по Green-Hogan)

I тип	II тип	III тип
ДСО со структурными нарушениями билиарной системы	ДСО как с наличием так и с отсутствием структурных нарушений билиарной системы	ДСО без структурных нарушений
Приступ болей билиарного типа в сочетании с двумя признаками	Приступ болей билиарного типа в сочетании с одним из признаков	Приступ болей билиарного типа
1. Расширенный общий желчный проток >12 мм (ЭРХПГ)	1. Расширенный общий желчный проток >12 мм (ЭРХПГ)	
2. Подъем АСТ, АЛТ, билирубина или ЩФ >2 при 2 и более приступах	2. Подъем АСТ, АЛТ, билирубина или ЩФ >2 при 2 и более приступах	

У пациентов с I типом дисфункции СФО с билиарным типом боли наблюдается повышение уровня аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), билирубина или щелочной фосфатазы > 2 раз от нормального значения, зарегистрированное при 2 или более приступах, расширение диаметра общего желчного протока свыше 10 мм по данным УЗИ. Это наиболее тяжелый тип билиарной дисфункции, СФО, т. к. расширение протока свидетельствует о стойком спазме сфинктера. 65–95% таких пациентов имеют манометрическое подтверждение билиарной дисфункции, при этом выявляются, как правило, структурные изменения СФО, требующие хирургической коррекции.

У пациентов с типом II боль билиарного типа, отмечается один из лабораторных или визуальных признаков. При билиарном типе II 50–63% пациентов имеют манометрическое подтверждение билиарной дисфункции. Таким пациентам рекомендуется медикаментозное лечение и при отсутствии эффекта показано дообследование для исключения органической патологии билиарного тракта (ЭРХПГ с манометрией с последующей папиллосфинктеротомией или стентированием).

Пациенты с типом III жалуются только на периодически возникающую боль билиарного типа и не имеют ни одного из лабораторных или визуальных отклонений. При билиарном типе III только 12–59% пациентов имеют манометрическое свидетельство билиарной дисфункции

СФО. Такие пациенты, как правило, хорошо отвечают на медикаментозное лечение.

Аналогичная классификация используется у больных с панкреатическим типом дисфункции СФО. В этих случаях большое значение придается не менее чем двукратному повышению уровня панкреатических ферментов в крови в период двух последовательных приступов болей, а также расширению панкреатического протока (табл. 4).

Таким образом, в начале обследования должны быть использованы менее инвазивные процедуры и при невыявлении причин, объясняющих болевой синдром, может быть выполнена эндоскопическая манометрия. Однако в ряде случаев ЭРПХГ технически невыполнима. Кроме того, она связана с лучевой нагрузкой и побочными эффектами от введения контрастного вещества, а также с развитием острого панкреатита (3–4%), панкреонекроза (1–1,5%). В связи с этим манометрия СФО выполняется чаще в научно-исследовательских целях и реже в практической медицине.

Таблица 4. Дисфункция сфинктера Одди по панкреатическому типу

I тип	II тип	III тип
ДСО со структурными нарушениями	ДСО с наличием или с отсутствием структурных нарушений	ДСО без структурных нарушений
Приступ боли панкреатического типа в сочетании с следующими признаками	Приступ боли панкреатического типа в сочетании с одним или двумя признаками	Приступ болей панкреатического типа
Задержка эвакуации из панкреатического протока (>9 мин)	Задержка эвакуации из панкреатического протока (>9 мин)	Нет
Расширение панкреатического протока (в головке > 6 мм, в теле > 5 мм)	Расширение панкреатического протока (в головке > 6 мм, в теле > 5 мм)	Нет
Повышение активности амилазы сыворотки в 1,5–2 раза при двух приступах подряд	Повышение активности амилазы сыворотки в 1,5–2 раза при двух приступах подряд	Нет

Симптомы дисфункции СФО должны быть дифференцированы в процессе обследования от органических поражений билиарного тракта.

3.3. Органические поражения билиарной системы

К органическим поражениям гепатопанкреатодуоденальной зоны могут быть отнесены:

- стеноз СФО, сужения или стеноз общего желчного протока;
- камни желчных протоков – резидуальные («забытые», не удаленные во время холецистэктомии, клинические проявления, как правило, появляются в первые 2 года после операции) или рецидивные (вновь образованные) камни;
- парафатеральные дивертикулы;
- опухоли БДС, чаще аденомы;
- воспалительный процесс, кисты, опухоли в головке поджелудочной железы;
- рубцовые стриктуры желчных протоков;
- стенозы билиодегестивных анастомозов;
- длинная культя пузырного протока;
- спаечный процесс в зоне операции.

Большинство из перечисленных состояний сопровождается клиникой нарушенного оттока желчи или холангита. Приступы болей или боли в правом подреберье могут сопровождаться повышением температуры (субфебрилитет или лихорадка), явлениями холестаза от биохимического (повышение щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, АСТ, АЛТ, билирубина за счет прямой фракции в сыворотке крови) до механической желтухи (иктеричности склер и окрашивания кожных покровов). Такие пациенты должны быть тщательно обследованы и при необходимости направлены к хирургу для решения вопроса о тактике ведения (хирургической или эндоскопической коррекции выявленных изменений).

Для проведения дифференциальной диагностики между дисфункцией СФО и органическими изменениями в желчевыведительных путях применяется МРХПГ и ЭРХПГ. В настоящее время предпочтение отдается МРХПГ как достоверному и менее инвазивному методу исследования желчевыводящих путей для распознавания причин нарушения оттока желчи и секрета поджелудочной железы. МРХПГ позволяет оценить протоки билиарной системы без прямого введения в них контрастного средства: измерить диаметр, выявить дефекты наполнения (камни), установить наличие стенозов и стриктур, оценить культю пузырного протока.

Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием также является высокоэффективным методом для оценки состояния билиарной системы.

Эндоскопическое УЗИ также относится к высокоэффективным, перспективным, но инвазивным методам исследования, требует, так же как и ЭРХПГ, анестезиологического сопровождения и пока еще широко не внедрено в повседневную практику.

ЭРХПГ используется не только для диагностики изменений протоков желчевыделительной системы и поджелудочной железы, но и для проведения эндоскопических пособий (экстракции и литотрипсии конкрементов при холедохолитиазе, папиллотомии, установки стентов).

Частота первичной дисфункции СФО в популяции неизвестна, но, по данным манометрии, у больных идиопатическим панкреатитом частота дисфункций СФО колеблется в интервале 39–90%.

В ходе экспериментальных и клинических наблюдений установлено, что выпадение функционирующего желчного пузыря отражается на работе сфинктерного аппарата желчных путей. В настоящее время преобладает точка зрения, что после холецистэктомии развивается гипертонус СФО. Механизм гипертонуса СФО связывают с выключением регулирующей роли сфинктера Люткенса и мышечной активности желчного пузыря, т. к. тонус СФО рефлекторно понижается во время сокращения желчного пузыря, что обеспечивает скоординированную деятельность всего сфинктерного аппарата желчных путей. Функционирующий желчный пузырь модулирует ответ СФО на влияние холецистокинина. У больных после холецистэктомии отмечается повышение базового давления >40 мм рт. ст., увеличение частоты сокращений СФО, парадоксальный ответ на холецистокинин (вместо нормального расслабления СФО сокращается и замедляет отток). В подавляющем большинстве случаев функциональный спазм СФО развивается после удаления функционирующего желчного пузыря. В первые месяцы после операции эта патология отмечается у 85,7% больных. В дальнейшем под действием адаптационных процессов и при отсутствии патологических изменений в органах гепатодуоденопанкреатической системы возможна нормализация тонуса сфинктера. Так через год спазм СФО отмечался у 63%, а через 2 года – у 30% (Иванченкова Р. А. 1987). Происходит адаптация к новым условиям в билиарной системе. Но это справедливо для пациентов с ЖКБ, у которых нет сопутствующей патологии в гепатопанкреатодуоденальной зоне, например хронического панкреатита. В связи с этим целесообразно своевременно направлять пациента на холецистэктомию и тщательно обследовать его перед направлением на оперативное лечение для выявления сопутствующей патологии. Своевременное выполнение холецистэктомии является достаточно сложным вопросом в связи с разнообразной клиникой ЖКБ: латентного камненосительства, повторяющихся приступов желчной колики, хронического калькулезного холецистита, диспепсической формы, обусловленной холециститом или панкреатитом. Полагают, что пациент должен быть направлен к хирургу для решения вопроса об оперативном лечении при появлении любой клиники ЖКБ, но до развития ее осложнений.

ческого калькулезного холецистита, диспепсической формы, обусловленной холециститом или панкреатитом. Полагают, что пациент должен быть направлен к хирургу для решения вопроса об оперативном лечении при появлении любой клиники ЖКБ, но до развития ее осложнений.

Таблица 5 (1, 2). Международные рекомендации по отбору пациентов с ЖКБ для хирургического лечения

Кол-во баллов	Клиническая ситуация	Кол-во баллов	Основные характеристики	Сумма баллов
1	Нет симптомов	1	Камни желчного пузыря (ЖП)	2
		2	Камни ЖП + нефункционирующий ЖП	3
2	Есть симптомы	1	Камни ЖП	3
		2	Камни ЖП + нефункционирующий ЖП	4
		3	Камни ЖП + нефункционирующий ЖП + дилатация холедоха	5
3	Желчная колика	1	Камни ЖП	4
		2	Камни ЖП + нефункционирующий ЖП	5
		3	Камни ЖП + нефункционирующий ЖП + дилатация холедоха	6

Кол-во баллов	Клиническая ситуация	Кол-во баллов	Основные характеристики	Сумма баллов
4	Острый холецистит	1	Камни ЖП	5
		2	Камни ЖП + любые другие характеристики	6
5	Острый панкреатит	1	Камни ЖП	6
		2	Камни ЖП + любые другие характеристики	7
6	Рецидивирующий панкреатит	3	Камни ЖП	7
		1	Камни ЖП + любые другие характеристики	8
7	Обтурационная желтуха	2	Камни ЖП	8
		3	Камни ЖП + любые другие характеристики	9

Примечание. Для выбора тактики ведения больных суммируются баллы разделов «Клиническая ситуация» и «Основные характеристики». При сумме баллов: 1-2 – операция не рекомендуется, 3-4 – показания к операции относительные, 5 и выше – показания к операции абсолютные

В какой-то степени вопрос на этот ответ дают Международные рекомендации по отбору пациентов с ЖКБ для хирургического лечения, представленные в табл. 5 (1, 2).

Однако и при латентном камненосительстве, при отсутствии клиники ряду пациентов с ЖКБ показано оперативное лечение. Показаниями для холецистэктомии при латентном камненосительстве могут являться:

- обызвествление стенки желчного пузыря («фарфоровый желчный пузырь») – обоснованием показания является риск развития рака желчного пузыря;
- большие размеры конкрементов (диаметр более 3 см) – обоснованием показания является риск развития некроза, обусловленного давлением камня, и риск развития рака желчного пузыря;
- серповидно-клеточная анемия – обоснованием показания является частый переход ЖКБ в клинически манифестную форму.

Таким образом, своевременная холецистэктомия, с одной стороны, избавляет больного с ЖКБ от осложнений, а с другой – может предотвратить развитие симптомов, обуславливающих нарушения пищеварения после удаления желчного пузыря.

Расстройства пищеварения, возникающие после холецистэктомии, чаще всего являются функциональными, и понимание механизма их формирования определяет подходы к их коррекции уже на ранних этапах после холецистэктомии.

Глава 4

Патофизиологические особенности формирования диспепсических симптомов и моторных нарушений ЖКТ у больных ЖКБ после холецистэктомии

4.1. Дуоденальная гипертензия, синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки

Установлено, что удаление желчного пузыря по поводу ЖКБ не избавляет больных от обменных нарушений; у большинства пациентов после холецистэктомии определяется литогенная желчь с низким холатохолестериновым коэффициентом. Выпадение физиологической роли желчного пузыря, заключающейся в концентрации желчи в межпищеварительный период и выбросе ее в двенадцатиперстную кишку во время еды, сопровождается нерегулярным пассажем желчи в кишечник и расстройством пищеварения после холецистэктомии. Изменение химического состава желчи и ее хаотическое поступление в двенадцатиперстную кишку (билиарная недостаточность) нарушают переваривание и всасывание жира и других веществ липидной природы; уменьшается бактерицидность дуоденального содержимого, что приводит к микробному обсеменению двенадцатиперстной (контаминация) и СИБР тонкой кишки, ослаблению роста и функционирования нормальной кишечной микрофлоры в толстой кишке – дисбиозу (рис. 5).

СИБР в тонкой кишке представляет собой полиэтиологичный синдром, характеризующийся увеличением в ней количества нормальной и (или) чаще появлением патологической микрофлоры, чаще фекальной, что приводит к нарушению функций пищеварительного конвейера и сопровождается хронической диареей, мальабсорбцией в первую очередь жиров и витамина В12. Микрофлора, которая определяется в содержимом (просветная) и в слизистой оболочке (мукозная) двенадцатиперстной кишки у больных ЖКБ, после удаления желчного пузыря представлена чаще всего бактериальной флорой толстой кишки.

Под влиянием микрофлоры желчные кислоты подвергаются преждевременной деконъюгации. В этих условиях увеличивается содержание токсичных вторичных желчных кислот (прежде всего литохолевой и деоксихолевой) и уменьшается продукция третичной желчной кислоты – урсодезоксихолевой. Нарушения микрофлоры могут сопровождаться повреждением как токсичными желчными кислотами, так и эндотоксинами бактерий слизистой оболочки двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишки с развитием дуоденита, энтерита и колита. Дуодениту сопутствуют моторные нарушения и в первую очередь дуоденальная гипертензия с развитием дуоденогастрального рефлюкса и забросом содержимого в желудок (рефлюкс-гастрит) и пищевод (рефлюкс-эзофагит), а также в общий желчный проток и проток поджелудочной железы, что приводит к формированию или прогрессированию панкреатита.

Рисунок 5. Патогенез СИБР и дисбактериоза при билиарной недостаточности и нарушении желчеоттока



У большей части пациентов с ЖКБ хронический панкреатит формируется еще до операции, особенно у пациентов с частыми приступами желчной колики. Наличие общего канала для холедоха и панкреатического протока (85% анатомического строения БДС) при прохождении мелких конкрементов травмирует эту зону с формированием воспаления, отека и спазма, что нарушает отток панкреатического секрета

и создает условия для формирования панкреатита (билиарнозависимого). После холецистэктомии сформировавшийся панкреатит прогрессирует. Под действием бактериальной флоры происходят разрушение и инактивация панкреатических ферментов, усугубляющие абсолютную и/или относительную внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы. С другой стороны, микрофлора участвует в ферментации нутриентов с образованием высокоосмолярного содержимого, большого количества газа и задержкой жидкости в просвете кишки, что увеличивает дуоденальную гипертензию и формирует осмотический тип диареи.

О наличии дуоденальной гипертензии могут свидетельствовать следующие симптомы: горечь во рту, чувство быстрого насыщения, тяжесть и боли в эпигастрии, усиливающиеся после еды, обильные воздушные отрыжки или срыгивания горького содержимого, тошнота, реже рвота желчью. При пальпации могут определяться болезненность и урчание в проекции двенадцатиперстной кишки. Развитие дуоденальной гипертензии способствует формированию или усугублению дискинезий СФО.

Происходит дальнейшее усугубление нарушенных процессов пищеварения и метаболизма желчных кислот. Литогенность желчи в этих условиях может увеличиваться. Эндотоксины бактерий, поступая по портальной системе в печень, нарушают работу купферовских клеток, мононуклеарных макрофагов, способствуя формированию и прогрессированию стеатогепатита, усугубляется дислипопроteinемия.

Мальабсорбция желчных кислот, их ранняя деконъюгация, стимуляция желчными кислотами аденилатциклазы энтероцитов сопровождаются формированием диареи секреторного типа (холагенной). Токсины бактерий могут не только повреждать эпителиоциты, что способствует формированию воспаления, но и ускорять транзит по кишке. Следует подчеркнуть, что диарея у больных ЖКБ после удаления желчного пузыря при развитии СИБР в тонкой кишке имеет сложный генез: сочетаются секреторный, осмотический и в ряде случаев гиперкинетический типы ее формирования.

В ходе ряда исследований было установлено, что холецистэктомия может приводить к структурной перестройке слизистой оболочки толстой кишки. После холецистэктомии в ней развивается атрофия и одновременно повышается пролиферативная активность слизистой оболочки. Холецистэктомия некоторыми исследователями рассценивается как фактор риска колоректального рака. Изменяется число клеток, продуцирующих серотонин, что приводит к формированию

моторных нарушений со стороны толстой кишки и может способствовать развитию или проявлению синдрома раздраженного кишечника (СРК) или СРК-подобных расстройств.

Механизмы усугубления билиарной недостаточности и моторных расстройств у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, представлен на рис 6.

Рисунок 6. Усугубление билиарной недостаточности и моторных нарушений кишечника у пациентов с билиарной патологией при наличии СИБР



Ведущие патогенетические факторы формирования клинических симптомов, которые необходимо учитывать при лечении больных ЖКБ после холецистэктомии:

1. Избыточная продукция органических кислот в результате микробного гидролиза пищевых компонентов сопровождается:

- увеличением осмолярности кишечного содержимого;
- снижением уровня внутрикишечного pH;
- нарушением процессов пищеварения и всасывания.

Клинические симптомы: боли в животе, метеоризм, поносы, стеаторея, потеря массы тела, гиповитаминозы, анемия.

2. Преждевременная бактериальная деконъюгация и избыточный пассаж желчных кислот в толстую кишку, гидроксилирование жирных кислот сопровождается:

- стимуляцией интестинальной секреции воды и потерей жидкости и электролитов;
- повреждением слизистой оболочки кишки;
- нарушением гидролиза и всасывания компонентов пищи.

Клинические симптомы: секреторная диарея (не купируется после 24-часового голодания), потеря массы тела (только при тонкокишечных нарушениях), развитие воспалительных изменений в слизистой оболочке.

3. Моторные расстройства различных отделов кишечника, наиболее частыми из которых являются:

- дуоденальная гипертензия, характеризующаяся наличием горечи во рту, воздушными отрыжками, чувством быстрого насыщения, тяжести и болей в эпигастрии, тошноты и эпизодической рвоты, приносящей облегчение;
- гипермоторная дискинезия тонкой и/или толстой кишки, ведущим симптомом которой являются безболевые поносы;
- спастическая дискинезия толстой кишки с наличием запоров, бобовидного кала и болей в животе.

Для уточнения состояния слизистой оболочки, характера моторных расстройств и подтверждения избыточного бактериального роста используется ряд дополнительных исследований.

4.2. Дополнительные методы исследования

Рентгенологическое исследование желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки, а также ирригоскопия являются достаточно информативными для оценки моторики и структурных изменений. Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ЖКБ после холецистэктомии целесообразно проводить при наличии симптомов, свидетельствующих о наличии гастро- и дуоденостаза для исключения органической природы их происхождения и характера моторных нарушений, что определяет выбор адекватной терапии. В норме скорость транзита контрастной массы по двенадцатиперстной кишке составляет 10–12 секунд. Рентгенологическими признаками дуоденостаза являются задержка контраста в двенадцатиперстной кишке свыше 30 секунд, усиление перистальтики в сочетании с антиперистальтическими волнами (компенсированный дуоденостаз), снижение перистальтической активности, эктазия кишки, скопление бария в нижней горизонтальной ветви ДПК (субкомпенсированный и декомпенсированный дуоденостаз).

Рентгенологическое исследование двенадцатиперстной кишки, проведенное у 102 больных ЖКБ, показало, что до операции нарушения моторики были у 74% больных. После холецистэктомии частота моторных нарушений увеличивалась: так, через 6 месяцев она

составляла 92%. В отдаленные сроки (более 10 лет) после операции прослеживалась четкая тенденция к увеличению частоты моторных нарушений двенадцатиперстной кишки и частоты дуоденогастрального рефлюкса. Наблюдались сочетания спазмов и стаза в различных отделах кишки с замедлением продвижения контраста из проксимальных в дистальные отделы двенадцатиперстной кишки и забросом содержимого в желудок. У ряда больных на фоне гипермоторики отмечалось замедление эвакуации из кишки и заброс дуоденального содержимого в желудок, что свидетельствовало о наличии компенсированного функционального дуоденостаза. Клинические проявления и тип выявленных моторных нарушений определяет выбор корректирующей медикаментозной терапии: спазмолитик, прокинетики или нормокинетики.

Целью эндоскопического исследования является не только выявление эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осмотра БДС для исключения папиллита, стеноза, парафатерального дивертикула, но и обнаружение лимфоангиоэктазий в двенадцатиперстной кишке (симптом «манной крупы»), дистального дуоденита, косвенно свидетельствующих о наличии контаминации двенадцатиперстной кишки микрофлорой и транслокации бактерий за пределы кишечной стенки.

При проведении эндоскопического исследования желудка и двенадцатиперстной кишки также можно обнаружить подтверждение моторных нарушений этих органов. У больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, часто отмечается наличие антрального рефлюкс-гастрита, в т. ч. и эрозивного, как правило, на фоне дуоденогастрального рефлюкса и скопления желчи в нижней горизонтальной ветви, также косвенно указывающих на явления дуоденостаза.

Эндоскопическое исследование должно дополняться биопсией слизистой оболочки тонкой кишки. Это позволяет не только оценить визуально, но и подтвердить наличие воспалительного процесса при внешне нормальной слизистой оболочке кишки. Аналогичное значение имеет колонофиброскопия.

Исследования биоптатов из антрального отдела желудка, проведенные у 94 пациентов с ЖКБ после холецистэктомии, показали, что причиной формирования и прогрессирования антрального гастрита являлся не только заброс агрессивного дуоденального содержимого (рефлюкс-гастрит), но и наличие инфекции *Helicobacter pylori* (H.p.) у 58% больных. Ранее предполагалось, что заброс дуоденального агрессивного содержимого в желудок создает неблагоприятные усло-

вия для размножения H.p. и формирование антрального гастрита связывали с повреждающим действием лизолецитина и желчных кислот в составе дуоденального рефлюктанта. В настоящее время доказано, что антральный гастрит у пациентов с ЖКБ после холецистэктомии может носить смешанный характер и наличие дуоденогастрального рефлюкса не исключает H.p. При наличии картины антрального гастрита у данной группы больных их следует тестировать на H.p. и при положительном результате теста проводить антихеликобактерную терапию.

Для подтверждения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке могут использоваться прямые и непрямые методы.

К прямым методам относится посев аспирата из тонкой кишки или дуоденального содержимого, полученного с помощью стерильного зонда. Избыточный рост бактерий диагностируется в случае, если количество бактерий превышает 10^5 /мл или в нем определяются микроорганизмы, находящиеся в толстой кишке (энтеробактерии, бактероиды, клостридии и др.). На основании характера и количества микрофлоры в тонкой кишке различают три степени выраженности СИБР в тонкой кишке:

- I – увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры ($>10^5$ – 10^6 КОЕ/г);
- II – увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий ($>10^6$ – 10^7 КОЕ/г);
- III – преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^9 КОЕ/г и более).

Так, по данным наших исследований, в посевах из дуоденального содержимого и биоптатов слизистой оболочки дистальных отделов двенадцатиперстной кишки у 20 больных ЖКБ после холецистэктомии отмечена идентичность внутрипросветной и мукозной флоры. Она была представлена толстокишечной микрофлорой: *Escherichia* (60%), *Enterobacter* (15%), *Citrobacter* (10%), *Klebsiella* (5%). Чаще высевались представители двух родов. Однако в клинической практике данный метод трудно реализуем. Кроме того, исследование культуры бактерий может характеризоваться высоким процентом ложноотрицательных результатов в связи с развитием СИБР в дистальных отделах тонкой кишки и плохой воспроизводимостью этого исследования.

К непрямым методам относятся тесты, основанные на изучении метаболитов микрофлоры: водородный дыхательный тест, в т. ч. с нагрузкой лактулозой, а также определение короткоцепочечных жир-

ных кислот методом газожидкостного хроматографического анализа в содержимом тонкой или двенадцатиперстной кишки.

Чаще для подтверждения СИБР в тонкой кишке используется **водородный дыхательный тест** с нагрузкой лактулозой. Метод основан на корреляции образования водорода в пищеварительном тракте при метаболизации бактериями субстрата и выделении его в выдыхаемом воздухе. Степень обсеменения тонкой кишки находится в прямой зависимости от концентрации водорода в выдыхаемом воздухе натощак и после нагрузки лактулозой, которая в норме не расщепляется в тонкой кишке.

Таким образом, тщательно проведенное обследование пациентов ЖКБ, перенесших холецистэктомию, позволяет в большинстве случаев отказаться от использования термина «посхолецистэктомический синдром» в качестве диагноза. При формулировке диагноза у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, на первое место ставится ведущий диагноз, являющийся причиной формирования клинических проявлений, а диагноз «желчнокаменная болезнь» сохраняется пожизненно с указанием проведенной холецистэктомии и других, в т. ч. и эндоскопических вмешательств (папиллотомия, стентирование).

4.3. Примеры формулировки диагнозов:

1. Дисфункция сфинктера Одди билиарного типа. Желчнокаменная болезнь, холецистэктомия в 1989 г.

2. Дисфункция сфинктера Одди билиарного типа. Желчнокаменная болезнь, холецистэктомия в 2001 г. Сопутствующие заболевания: хронический катаральный, преимущественно дистальный дуоденит, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

3. Хронический рецидивирующий билиарный панкреатит с нарушением внешнесекреторной функции в стадии обострения. Желчнокаменная болезнь, холецистэктомия в 2003 г. Сопутствующие заболевания: хронический антральный гастрит с эрозиями, ассоциированный с Н.р., синдром раздраженного кишечника с диареей, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Глава 5

Лечение больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию

Цель лечения: восстановить нормальное поступление желчи и панкреатического секрета из билиарных и панкреатических протоков в двенадцатиперстную кишку.

Задачи лечения:

- восстановить проходимость сфинктера Одди;
- нормализовать химический состав желчи;
- восстановить нормальный состав кишечной микрофлоры;
- нормализовать моторику тонкой кишки для профилактики дуоденальной гипертензии и толстой кишки;
- нормализовать процессы пищеварения (компенсировать билиарную и панкреатическую недостаточность).

5.1. Диета

После холецистэктомии, как правило, остаются нарушения биохимического состава желчи, пересыщение ее холестерином и сниженное содержание желчных кислот. Для профилактики образования желчных сладжей, или камней, во внепеченочной билиарной системе больным ЖКБ после холецистэктомии рекомендуется ограничить (но не полностью исключить) прием продуктов, содержащих холестерин (жиры животного происхождения), и жирных кислот (жиров, прошедших термическую обработку при температуре $>100^{\circ}\text{C}$, – жареных продуктов), обеспечить регулярный 4–6-кратный прием пищи. Рекомендуется добавление в рацион пищевых волокон в виде продуктов растительного происхождения или пищевых добавок (отруби, мукофальк) для обеспечения ежедневного эффективного стула. При этом овощи, фрукты, травы лучше использовать после термической обработки (отварные, запеченные).

При избыточной массе тела рекомендуется медленное снижение веса. При использовании низкокалорийных диет (2110 кДж/сут и ниже), при голодании, проведении шунтирующих операций необходимо дополнительное назначение препаратов УДХК (Урсофальк) в дозе 10 мг/кг в сутки.

5.2. Коррекция дисфункции сфинктера Одди

Восстановление проходимости СФО проводится оперативным путем (сфинктеротомия или стентирование) или консервативным путем.

Показания для сфинктеротомии.

1. Стеноз СФО.
2. Рецидивирующие панкреатиты, при которых отмечается положительный эффект от введения стента в панкреатический проток.
3. Отсутствие эффекта от консервативной терапии дисфункции СФО, если испробованы все медикаментозные варианты.

Медикаментозное лечение дисфункции СФО

Медикаментозное лечение дисфункции СФО направлено на снятие спазма его гладкой мускулатуры, для чего применяют ряд препаратов, дающих спазмолитический эффект.

Нитраты (нитроглицерин) используются для быстрого купирования болей, нитросорбит – для курсового лечения. Механизм действия нитратов сводится к образованию в гладких мышцах свободных радикалов оксида азота (NO), которые активируют гуанилатциклазу и увеличивают содержание цГМФ, что приводит к их расслаблению. Однако выраженные кардиоваскулярные эффекты, побочные действия и развитие толерантности делают их малоприменимыми для длительной терапии дисфункции СО.

Антихолинергические средства блокируют мускариновые рецепторы на постсинаптических мембранах органов-мишеней, в результате чего происходит блокада кальциевых каналов, прекращается проникновение ионов кальция в цитоплазму гладкомышечных клеток и, как следствие, снимается мышечный спазм. В качестве спазмолитиков используются как неселективные М-холиноблокаторы (препараты красавки, метацин, платифиллин и др.), так и селективные (гиосцина бутилбромид). Однако при приеме неселективных препаратов данной группы может наблюдаться достаточно широкий спектр побочных эффектов: сухость во рту, задержка мочеиспускания, нарушения зрения, повышение внутриглазного давления, тахикардия, запоры, сонливость. Сочетание довольно низкой эффективности с широким спектром побочных действий ограничивает применение препаратов этой группы при дисфункции СФО.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

К неселективным препаратам этой группы относятся фенилалкиламины (веропамил, галлопамил), 1-4-дегидроперидины (нифе-

дипин, амлодипин) и бензотиазепины (дилтиазем). Препараты этой группы блокируют кальциевые («медленные») каналы клеточных мембран, препятствуют входу ионов кальция в цитоплазму клеток гладкой мускулатуры и вызывают ее релаксацию. Препараты обладают многочисленными кардиоваскулярными эффектами, в первую очередь вазодилатирующими, в связи с чем используются для лечения патологии сердечно-сосудистой системы. Имеются лишь единичные сообщения об использовании нифедипина при дисфункции СФО.

К селективным блокаторам кальциевых каналов относится пинаверия бромид. Пинаверия бромид является антагонистом кальция с высокоселективным спазмолитическим действием в отношении гладких мышц кишечника, действуя посредством блокады α_1 субъединицы кальциевого канала L-типа, преимущественно локализованной в клетках кишечника. Прямого действия на гладкомышечные клетки билиарной системы у пинаверия бромида не обнаружено, возможно, оказывается опосредованное действие, связанное с уменьшением внутрипросветного давления в кишке, что облегчает транзит желчи. Однако широкого применения для лечения билиарных дисфункций препарат не получил.

К группе **миотропных спазмолитиков**, механизм действия которых заключается в ингибировании фосфодиэстеразы, или в активации аденилатциклазы, или в блокаде аденозиновых рецепторов, что приводит к снижению тонуса и двигательной активности гладкой мускулатуры, относятся дротаверин, бенциклан (галидор), альверина цитрат и др. Основные их недостатки: существенные различия в эффективности терапии дисфункции СФО в каждом конкретном случае, отсутствие селективного воздействия на СФО, наличие нежелательных эффектов, обусловленных воздействием на гладкую мускулатуру сосудов, мочевыделительной системы и всех отделов пищеварительного тракта, наличие побочных эффектов.

В отличие от вышеперечисленных препаратов, **мебеверин** является селективным спазмолитиком, воздействующим на желудочно-кишечный тракт и оказывающим выраженное спазмолитическое действие на СФО. Мебеверин блокирует натриевые каналы гладкомышечных клеток ЖКТ. Препарат не повышает давления в желчных путях, не влияет на тонус кишечника, секреторную функцию пищеварительных желез и процессы кишечной абсорбции. Мебеверин является препаратом выбора для курсового лечения дисфункции СФО у больных ЖКБ и после холецистэктомии.

Среди миотропных спазмолитиков, использующихся при патологии билиарной системы, также следует отметить препарат Гимекромон. Гимекромон (7-гидрокси-4-метилкумарин) – препарат химического синтеза, оказывает избирательное спазмолитическое действие на СФО и сфинктер желчного пузыря, а также усиливает образование и отделение желчи. Сочетая спазмолитические и желчегонные свойства, Гимекромон обеспечивает гармоничное опорожнение внутри- и внепеченочных желчных путей, своевременное и беспрепятственное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку. Гимекромон не обладает прямым желчегонным действием, но, облегчая приток желчи в пищеварительный тракт, усиливает энтерогепатическую рециркуляцию желчных кислот, которые участвуют в первой фазе образования желчи. Преимущество Гимекромона по сравнению с другими спазмолитиками заключается в том, что он практически не оказывает влияния на другие гладкие мышцы, в частности кровеносной системы и кишечной мускулатуры. Кроме того, Гимекромон не повышает давления в желчных путях. Увеличение поступления желчи в просвет тонкой кишки способствует улучшению процессов пищеварения, активизирует перистальтику кишечника, что приводит к нормализации стула. Гимекромон не оказывает отрицательного влияния на секреторную функцию пищеварительных желез и процессы кишечной абсорбции. Таким образом, Гимекромон, в отличие от других спазмолитиков, оказывает избирательное спазмолитическое действие на СФО и сфинктер протока желчного пузыря, улучшает отток желчи в двенадцатиперстную кишку и снижает давление во внутри- и внепеченочной билиарной системе, оказывает опосредованный желчегонный эффект, не влияет на гладкую мускулатуру кровеносной системы и кишечника, не оказывает влияния на секрецию пищеварительных желез и процессы всасывания. Гимекромон назначается по 200–400 мг (1–2 таблетки) 3 раза в день за 30 минут до приема пищи. Продолжительность лечения индивидуальная: от 1 до 4 недель. Наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдается после нескольких дней приема препарата. Препарат малотоксичен, и его переносимость обычно хорошая.

Используется **дифференцированный принцип выбора спазмолитика** для купирования болевого синдрома, обусловленного спазмом СФО.

При интенсивном болевом абдоминальном синдроме, обусловленном повышением тонуса СФО, спазмом циркулярной мускулатуры, в течение нескольких дней показано парентеральное вве-

дение М-холиноблокаторов (платифиллин и др.) или миотропных спазмолитиков – дротаверина (Но-шпа 2%-ный раствор 2–4 мл в виде монотерапии), или папаверина, или метамизила натрия (Баралгина, Спазгана) 5 мг в/в капельно 3–5 дней с последующим переходом на селективные спазмолитики: Мебеверин 200 мг 2 раза в день до еды или Гемикромон по 200 мг 3 раза в день до еды, или гиосцина бутилбромид по 1 таблетке 3–4 раза в день до еды (курсовая терапия).

При умеренно выраженном болевом синдроме при болевом приступе назначаются селективные спазмолитики: Мебеверин 200 мг 2 раза в день до еды, Гимекромон по 200 мг 3 раза в день до еды. Курсовая терапия – 4–8 недель или в режиме по требованию.

5.3. Разрешение дуоденальной гипертензии

В восстановлении нормального оттока желчи при отсутствии желчного пузыря наряду с проходимостью СФО большое значение имеет уровень давления в двенадцатиперстной кишке. Если он превышает секреторное давление желчи и панкреатического сока, последние будут депонироваться в билиарных и панкреатических протоках с соответствующими последствиями. В связи с этим разрешение дуоденальной гипертензии является непременным условием ведения больных ЖКБ после холецистэктомии. Хотя назначение спазмолитиков купирует спазм СФО и улучшает отток желчи, которая обладает прокинетическим действием на двенадцатиперстную кишку, этими мерами не всегда удается справиться с симптомами дуоденостаза. При превалировании в клинической картине у больных ЖКБ после холецистэктомии симптомов дуоденальной гипертензии (тяжесть в эпигастрии, боли в эпигастрии, усиливающиеся после еды; обильные воздушные отрыжки или срыгивания горького содержания; тошнота, режущая рвота желчью) могут быть использованы прокинетики.

Прокинетики

Для стимуляции перистальтики ЖКТ используются препараты, непосредственно или опосредованно усиливающие действие парасимпатической нервной системы: агонисты парасимпатических и дофаминовых рецепторов, агонисты 5HT₄ и антагонисты 5HT₃, серотониновых рецепторов. К препаратам, разрешенным для использования в России в настоящее время, относятся метоклопрамид, домперидон, итоприда гидрохлорид. Основными физиологическими эффектами перечисленных прокинетиков являются повышение тонуса ниже-

го пищеводного сфинктера, повышение эвакуаторной функции желудка, повышение антродуоденальной координации, повышение пропульсивной перистальтики двенадцатиперстной кишки. Кроме того, при применении прокинетики восстанавливается моторика взаимоотношений «желудок – двенадцатиперстная кишка», выравнивается градиент давления «двенадцатиперстная кишка – желудок» и «двенадцатиперстная кишка – желчные протоки», что способствует также и улучшению желчеоттока.

Наиболее эффективным и безопасным препаратом является итоприда гидрохлорид. Преимуществом препарата является наличие двойного механизма действия: он обеспечивает блокаду допаминовых рецепторов, что увеличивает активность аденилатциклазы в гладкомышечных клетках пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, а также блокаду холинэстеразы, благодаря которой увеличивается продолжительность действия ацетилхолина в гладких мышцах этих органов. Двойной эффект итоприда гидрохлорида оказывает выраженный прокинетики эффект на верхний отдел ЖКТ, ускоряет транзит по желудку и улучшает его опорожнение, ускоряет транзит химуса по двенадцатиперстной кишке, купирует тошноту и рвоту. Благодаря своей безопасности может использоваться для курсового лечения. Назначается по 50 мг за 30 минут до еды 2–3 раза в сутки в течение 4 недель и более. Особенности метаболизма итоприда, а именно метаболизм в печени флаavin-зависимой монооксигеназой, а не цитохромом P450 (через который метаболизируются большинство препаратов, включая остальные прокинетики), позволяют снижать вероятность лекарственных взаимодействий с другими препаратами, применение которых необходимо в комплексном лечении больных ЖКБ после холецистэктомии.

Препараты метоклопрамид и домперидон рекомендованы в настоящее время только в качестве симптоматической терапии и ограничены для применения в курсовом лечении в связи с наличием побочных эффектов.

Однако в большинстве случаев у пациентов ЖКБ, перенесших холецистэктомию, наблюдается значительное многообразие сочетаний гипер- и гипокинетических дискинезий в различных отделах пищеварительного тракта и выбор адекватной терапии создает значительные трудности, когда для нормализации моторных нарушений в одном отделе требуется спазмолитик, а в другой – прокинетики. Наиболее частыми сочетанными нарушениями являются

дуоденостаз со спазмом СФО или с СРК с запором, функциональная диспепсия по типу постпрандиального дистресс-синдрома (функциональный дуоденостаз) с СРК или СРК-подобными нарушениями. Для купирования сочетанных моторных нарушений перспективным является использование препаратов, влияющих на процессы регуляции моторики и висцеральную чувствительность ЖКТ, а также участвующих в антиноцицептивных механизмах контроля боли. В данной ситуации особое место принадлежит тримебутину, обладающему уникальными фармакологическими свойствами. Тримебутин, являясь агонистом периферических μ , δ , κ опиоидных рецепторов, расположенных на интерстициальных клетках Каяла, гладкомышечных клетках и ганглиях ЭНС, в зависимости от исходной функциональной активности миоцитов оказывает спазмолитическое или прокинетики действие на органы ЖКТ, в т. ч. и на билиарную систему. Так, при гиперкинетики состояниях препарат связывается с κ -рецепторами, блокирует возбуждающие импульсы нейронов ЭНС и угнетает моторику ЖКТ. Конечным этапом спазмолитического действия препарата является блокада Na^+ и Ca^{2+} каналов гладкомышечных клеток ЖКТ. При этом ингибируется вход внеклеточного Ca^{2+} в гладкомышечную клетку через вольтаж-зависимые кальциевые каналы L-типа и блокируется высвобождение запасов внутриклеточного Ca^{2+} . Прокинетики действие тримебутина обусловлено блокадой μ -рецепторов и восстановлением функциональной активности клеток Каяла, которые генерируют потенциалы физиологического ритма кишечника. Кроме того, Тримебутин оказывает обезболивающий эффект как за счет связывания с каппа-энкефалическими рецепторами, так и за счет местного анестетического действия, что приводит к повышению порога болевой чувствительности и снижению висцеральной гиперчувствительности. Показано курсовое назначение Тримебутина по 200 мг 3 раза в день за 30 мин. до еды в течение 30 и более дней.

Наше исследование по использованию Тримебутина (тримедата) в курсовом лечении (28 дней) у пациентов с функциональными расстройствами желчного пузыря ($n=30$) и у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию ($n=20$), показало, что препарат оказывает спазмолитический эффект на СФО, о чем свидетельствовали исчезновение билиарной боли и нормализация диаметра холедоха к окончанию курсовой терапии у большинства (80%) пациентов, перенесших холецистэктомию. Важно, что препарат оказал положи-

тельный эффект на купирование симптомов дуоденальной гипертензии (тошноту, отрыжку, изжогу) и способствовал купированию СРК-подобных симптомов (абдоминальных болей, метеоризма, нарушения стула). Оценка клинических симптомов через месяц после окончания курса терапии показала, что положительная динамика сохраняется у 82% больных. Тримедат хорошо переносился пациентами и не оказывал побочных эффектов.

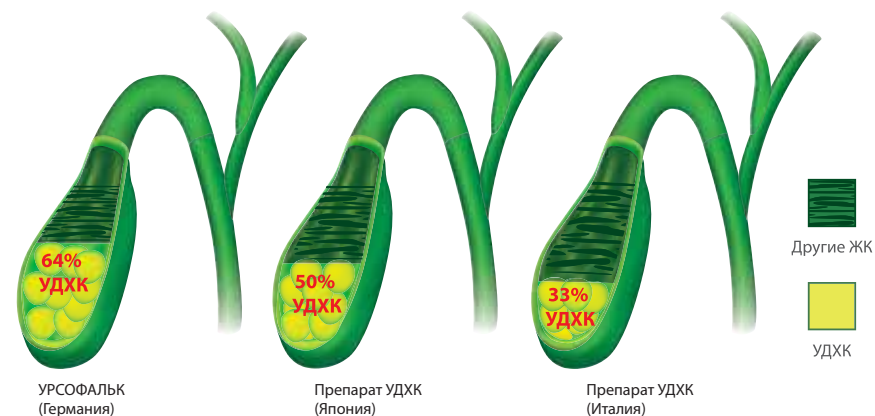
5.4. Коррекция билиарной и ферментативной недостаточности

Препараты УДХК в лечении больных ЖКБ после холецистэктомии

Ввиду отсутствия концентрационной функции желчного пузыря, продукции желчи с низким холатохолестериновым индексом, нерегулярного поступления желчи в двенадцатиперстную кишку в результате дисфункции СФО, развития дуоденальной гипертензии у больных ЖКБ после холецистэктомии формируется билиарная недостаточность, требующая проведения **заместительной терапии препаратами УДХК**. Оптимальным препаратом УДХК является Урсофальк (Доктор Фальк Фарма, ГмбХ, Германия). Урсофальк является референтным препаратом УДХК в Евросоюзе. Это значит, что все другие препараты УДХК для регистрации в Евросоюзе должны представить данные о полной эквивалентности. На сегодняшний день в России Урсофальк представлен в 2 лекарственных формах: капсулы и суспензия (рекомендуется детям с рождения и пациентам с затрудненным глотанием). При сравнении содержания УДХК в желчи даже в случае использования одинаковых доз биоэквивалентных препаратов наибольшая ее концентрация отмечается при приеме Урсофалька (рис. 7), что обеспечивает его более высокую терапевтическую активность – это было продемонстрировано несколькими клиническими исследованиями.

УДХК, входящая в состав Урсофалька, участвует в процессах пищеварения, улучшая переваривание нутриентов липидной природы, не подвергается микробной деконъюгации, не оказывает токсического влияния на кишечный эпителий, усиливает бактерицидный эффект желчи, оказывает прокинетическое действие на кишку и предупреждает развитие патологических процессов в печени. **Препарат назначают по 5–7 мг/кг в день в 2–3 приема во время еды курсами по 1–3 мес., которые целесообразно проводить 2–3 раза в год.**

Рисунок 7. Содержание УДХК в пузырной желчи после приема биоэквивалентных препаратов УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела



Как известно, ЖКБ часто сочетается с наличием метаболического синдрома, сопровождающегося гиперлипидемией, формированием стеатоза и стеатогепатита. В последние годы появляется все больше клинических сообщений, свидетельствующих о гипохолестеринемическом действии препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Гипохолестеринемический эффект связан с конкурентным подавлением всасывания холестерина в кишечнике, снижением синтеза холестерина в гепатоцитах, уменьшением экскреции холестерина в желчь и увеличением экскреции печенью липопротеидов низкой плотности. В литературе имеются данные о том, что эффективность комбинации малых доз статинов и УДХК выше, чем удвоенной дозы статинов. Применение препаратов УДХК (Урсофальк) для коррекции атерогенной дислипидемии у больных ЖКБ при наличии неалкогольной жировой болезни печени дополнительно оправдано их положительным воздействием на основные патогенетические механизмы формирования неалкогольного стеатогепатита и предотвращения прогрессирования фиброза в печени. Следует обратить внимание, что УДХК (Урсофальк) оказывает не только опосредованное за счет противовоспалительного, антиапоптотического и цитопротективного эффекта, но и прямое антифибротическое действие при диффузных поражениях печени.

Схема приема препарата Урсофальк при неалкогольном стеатогепатите: 13–15 мг на 1 кг массы тела в сутки, разделенные на три приема. Длительность лечения – 6–12 месяцев и более. Фармакологические эффекты препарата Урсофальк представлены на рис. 8.

Рисунок 8. Физиологические эффекты Урсофалька



Еще одним показанием для назначения препаратов УДХК у больных ЖКБ после холецистэктомии является наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сопровождающейся забросом в пищевод смешанного рефлюктанта. Холецистэктомия, по мнению некоторых авторов, может быть связана с умеренным повышением риска аденокарциномы пищевода, возможно, в связи с токсичным воздействием забрасываемого дуоденального содержимого на слизистую пищевода. Под желчным или щелочным рефлюксом принято понимать ретроградное попадание желчи из двенадцатиперстной кишки в желудок, пищевод и даже в ротовую полость. Существует синергизм между HCl и желчными кислотами, ведущий к увеличению повреждающего действия рефлюктанта на слизистую желудка (рефлюкс-гастрит) и пищевода (рефлюкс-эзофагит). Гидрофобные желчные кислоты разъедают слизистую пищевода и желудка, вызывают апоптоз эпителиоцитов. Типичные симптомы: горечь во рту, окрашивание слюны в желтый цвет. В этом случае эффективно назначение препаратов УДХК. Механизм действия УДХК обусловлен цитопротективным действием за счет вытеснения гидрофобных желчных кислот, индуцирующих апоптоз эпителиоцитов, и замещения их на нетоксичные желчные кислоты, входящие в состав Урсофалька.

Схема применения Урсофалька при рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите: 250–500 мг х 2 раза в сутки, при ночных рефлюксах – последний прием перед сном на ночь. Курс до 2 мес.

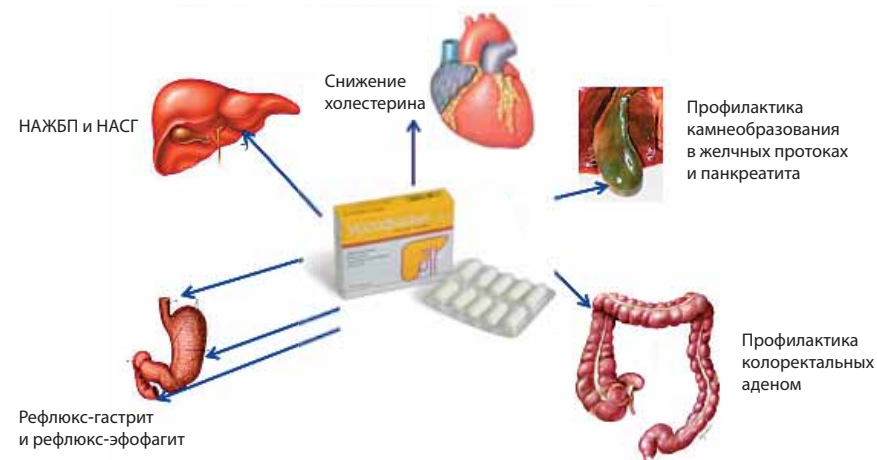
Чаще всего причиной заброса щелочного рефлюктанта в пищевод у больных ЖКБ после холецистэктомии является наличие дуоденальной гипертензии, которая требует ее разрешения. Целесообразно в ситуа-

ции с наличием эрозивного эзофагита дополнять терапию прокинетиком (препочтительнее использовать итоприда гидрохлорид) или регулятором моторики (Тримебутином). Поскольку гастроэзофагельный рефлюкс носит смешанный характер, больные, как правило, получают одновременно ингибитор протонной помпы. Доза и кратность приема ингибиторов протонной помпы определяется формой рефлюкс-эзофагита.

Удаление желчного пузыря приводит к увеличению количества солей вторичных желчных кислот, циркулирующих в просвете кишечника. Вторичные желчные кислоты (дезоксихолевая и, особенно, литохолевая кислоты) токсичны по отношению к слизистой оболочке толстой кишки, разрушают колоноциты, являются канцерогенами и факторами непосредственного риска развития колоректального рака. Обнаружена корреляция между содержанием желчных кислот в кале и повышением частоты аденом толстой кишки (Owen R., 1996). Дезоксихолиевая кислота вызывает активацию транскрипционного фактора NF-κB и активирующего протеина AP-1, способствует развитию колоректального рака (David S. Alberts et al. 2005). На фоне приема препаратов УДХК отмечается ингибирование транскрипционного фактора NF-κB и активирующего протеина AP-1, способствующих развитию колоректального рака, других канцерогенных ферментов. Назначение препаратов УДХК у больных ЖКБ после холецистэктомии может также рассматриваться как средство профилактики рака толстой кишки.

Таким образом, использование препаратов УДХК у больных ЖКБ после холецистэктомии имеет многофункциональное назначение (рис. 9).

Рисунок 9. Урсофальк – препарат многоцелевой терапии у пациентов, перенесших холецистэктомию



Ферментная терапия

Как было указано выше, у больных ЖКБ часто обнаруживается сопутствующий панкреатит, получивший название билиарно-зависимого, сопровождающийся абсолютной ферментативной недостаточностью в связи с потерей части функционирующей ткани поджелудочной железы. Также следует помнить об уменьшении объема желчи, необходимого для активации панкреатической липазы после удаления желчного пузыря. Кроме того, после холецистэктомии создаются условия, которые могут способствовать формированию и других причин относительной ферментной недостаточности поджелудочной железы вследствие разрушения пищеварительных ферментов дуоденальной и тонкокишечной микрофлорой при развитии СИБР, снижения интрадуоденального уровня до величины $\text{РН} < 5$ за счет сброса соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку при гиперсекреторных состояниях, а также нарушения процесса смешивания ферментов с пищевым химусом. Это обосновывает назначение ферментных препаратов для улучшения процессов пищеварения и создания благоприятных условий для функционирования других органов ЖКТ, даже если наличие панкреатита не установлено. Предпочтение отдают препаратам панкреатина в мини-микросферах, как наиболее эффективным препаратам панкреатина последнего поколения, в частности Креону (мини-микросферы до 1,2 мм в диаметре, имеющие защитную кислотоустойчивую оболочку). После курсового лечения пациентам ЖКБ после холецистэктомии может быть рекомендована терапия ферментами по требованию: во время больших приемов пищи и при нарушениях рациона питания. Постоянную заместительную терапию назначают в каждый прием пищи, если наличие хронического панкреатита подтверждено и имеется стеаторея или доказана внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Таким образом, терапия ферментами у пациентов ЖКБ после холецистэктомии может быть курсовой, по требованию и постоянной (заместительной). Дозы подбираются индивидуально: от 10 до 25–40 и более тыс. ЕД липазы во время приема пищи. Адекватность назначения заместительной терапии может быть проверена проведением копрологического исследования и исследования кала на эластазу 1.

5.5. Деконтаминация двенадцатиперстной и тонкой кишки

При выборе тактики лечения больных ЖКБ после холецистэктомии следует учитывать, что основным патогенетическим механизмом раз-

вития дуоденальной гипертензии является избыточное содержание жидкости и газа в просвете двенадцатиперстной кишки в результате бродильно-гнилостных процессов, обусловленных микробной контаминацией и развитием СИБР тонкой кишки на фоне билиарной и часто панкреатической недостаточности. Восполнения дефицита желчи и панкреатических ферментов, коррекции моторных нарушений бывает недостаточно для устранения клинических симптомов у больных ЖКБ после холецистэктомии. Значительная роль в разрешении дуоденальной гипертензии и улучшении процессов пищеварения принадлежит деконтаминационной терапии двенадцатиперстной и тонкой кишки, т. к. при этом прекращается деконъюгация желчных кислот и разрушение панкреатических ферментов бактериальной флорой.

Для деконтаминации двенадцатиперстной кишки, устранения СИБР в тонкой кишке традиционно используют кишечные антисептики или антибактериальные препараты, а для восстановления микрофлоры толстой кишки – пребиотики и пробиотики.

Лекарственные средства для деконтаминации подбирают, как правило, эмпирически. Однако при наличии контаминации двенадцатиперстной кишки с транслокацией бактерий за пределы кишечной стенки, папиллите, развитии воспалительных процессов в билиарной системе препаратами выбора являются всасывающиеся антибактериальные препараты, вступающие в энтерогепатическую циркуляцию. К таким препаратам относятся Доксикалин (0,1 г х 2 раза в день), Тетрациклин (0,25 г х 4 раза в день), Бисептол (960 мг х 2 раза в день), Ципрофлоксацин (250 мг х 2 раза в день), Кларитромицин (500 мг х 2 раза в день), Фуразолидон (0,1 г х 3 раза в день). Проводится 1–2 курса антибактериальной терапии со сменой препарата в очередном курсовом лечении. В качестве второго средства, действующего преимущественно на анаэробную микрофлору, используют, например, Метронидазол. При выраженных симптомах диспепсии назначаются сразу два препарата.

При СИБР в тонкой кишке могут быть назначены кишечные антисептики: Интерикс (1 капсула х 4 раза в день), Эрсефурил (200 мг х 4 раза в день). Препаратом выбора для устранения избыточного бактериального роста в тонкой кишке в настоящее время является не всасывающийся кишечный антибиотик Рифаксимин (Альфа Нормикс), обладающий широким спектром действия на грамположительную и грамотрицательную, аэробную и анаэробную флору. Используется доза 800–1200 мг в день, разделенная на 2–3 приема, в течение 7–10 дней. Возможны повторные курсы, т. к. к препарату не развива-

ется резистентность микрофлоры и он в меньшей степени подавляет нормальную микрофлору. Кроме того, препарат практически не имеет побочных эффектов в связи с тем, что не всасывается из ЖКТ. Отсутствие поступления препарата в общий кровоток дает ему преимущество для использования у больных с диффузными поражениями печени, в т. ч. при неалкогольной жировой болезни печени, наличие которой часто отмечается у больных ЖКБ.

В случае обнаружения Н.р, ассоциированного гастрита на фоне СИБР в тонкой кишке, может использоваться антихеликобактерная 10-дневная последовательная схема, которая включает ингибитор протонной помпы (Рабепразол 20 мг, или Пантопразол 40 мг, или Эзомепразол 40 мг) х 2 раза в день за 30 мин. до еды в течение 10 дней + амоксициллин 1 г х 2 раза в день с едой + висмута трикалия дицитрат 240 мг х 2 раза в день с едой (в первые 5 дней), а затем кларитромицин 500 мг х 2 раза в день с едой + висмута трикалия дицитрат 240 мг х 2 раза в день с едой (следующие 5 дней). Далее следует продолжить прием висмута трикалия дицитрат в той же дозе до 1 месяца. Последовательная терапия хорошо переносится пациентами и является эффективной не только для устранения Н.р., но может рассматриваться в качестве деконтаминационной при сопутствующем СИБР в тонкой кишке. Включение висмута трикалия дицитрат в схему лечения усиливает эффективность антихеликобактерной терапии и улучшает цитопротективные свойства слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки.

5.6. Восстановление нормального состава микрофлоры тонкой и толстой кишки

Восстановление нормального состава микрофлоры тонкой и толстой кишки имеет важное значение для проведения терапии, направленной на устранение диспепсических симптомов у больных ЖКБ после холецистэктомии. После окончания антибактериальной терапии (или параллельно) назначаются про- и пребиотики для восстановления аутохтонной микрофлоры.

Пробиотики содержат живые микроорганизмы (бифидо- и лактобактерии) и вещества микробного происхождения, при естественном способе введения нормализующие микрорасположение статус макроорганизма. Важным механизмом действия пробиотиков является антагонистический эффект в отношении ненормальных штаммов кишечной микрофлоры, обусловленный действием метаболитов нормальных бактерий, основными из которых являются короткоцепочечные жирные

кислоты (КЖК) и молочная кислота. КЖК являются основным источником питания эпителия кишки, способствуя его регенерации и росту, нормализации функций слизистой оболочки кишечника; улучшают всасывание электролитов и воды, участвуют в адаптации толстой кишки к его содержанию, влияют на моторику желудочно-кишечного тракта. Пробиотики не только предотвращают колонизацию слизистой оболочки патогенами, но и способствуют стабилизации эпителиального барьера, предотвращая транслокацию бактерий во внутреннюю среду. Механизм действия пробиотиков обусловлен также конкуренцией за нутриенты (даже кратковременное лишение только одного питательного субстрата, необходимого для жизнедеятельности определенного вида кишечной микрофлоры, приводит к подавлению его роста). Определено, что максимальный положительный эффект оказывают препараты, содержащие бифидобактерии в количестве не менее 10^8 КОЕ/мл. Бифидобактерии являются сахаролитическими микроорганизмами, продуцирующими большое количество продуктов, снижающих pH кишечного содержимого (уксусную, молочную, муравьиную и янтарную кислоты). К положительным свойствам бифидобактерий следует отнести обеспечение оптимальных условий для метаболической деятельности лактобактерий, что в целом создает благоприятную среду для полноценного функционирования кишечной палочки и самих бифидобактерий. В настоящее время получены данные о возможном влиянии бифидобактерий, в частности *B. Infantis*, на висцеральную чувствительность у больных при СРК, что открывает перспективы дальнейшего исследования этого эффекта. Это важно учитывать, поскольку у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, нередко выявляются СРК или СРК-подобные расстройства.

Не менее эффективны в поддержании нормального биоценоза кишечника и лактобактерии (род, объединяющий до 56 видов микроорганизмов). Наиболее изученными являются *L. acidophilus*, *L. salivarium*, *L. casei*, *L. plantarum* и *L. brevis*. Лактобактерии обладают особенностью эффективно подавлять гнилостную и гноеродную условно-патогенную микрофлору (протей, клостридии), а также возбудителей группы острых кишечных инфекций. Осуществление данной защитной функции обеспечивается продукцией органических кислот (в основном молочной), перекисей, антибиотиков и бактерицидных субстанций (лизоцим и спирт). Кроме того, лактобактерии индуцируют синтез интерферона, провоспалительных цитокинов, иммуноглобулина А. Пробиотики, содержащие бифидобактерии, предпочтительно использовать при нарушениях микробного состава толстой, а аэробные штаммы – тонкой кишки. В то же время комбинированные препараты имеют преимущество в восста-

новлении микробного биоценоза всех отделов кишечника. Предпочтение отдается мультивидовым пробиотикам, которые обладают явным преимуществом над одноштаммовыми и даже над мультиштаммовыми пробиотиками, т. к. они способны оказывать свое действие в различных биотопах ЖКТ и воспроизводить сложную экосистему в просвете кишечника. Любой пробиотик назначают, как правило, 2–3 раза в сутки в течение не менее 2 недель, в случае проведения курса кишечного антисептика – после его окончания.

Следует обратить внимание, что пробиотики не всегда способны колонизировать кишку и эффект чаще имеет временный характер, только во время приема препарата (заместительная терапия), поэтому возникает необходимость длительного приема пробиотика в больших концентрациях или нужно назначать одновременно пребиотик. Существует также проблема биосовместимости пробиотика с эндогенной микрофлорой.

Пребиотики – препараты или биологически активные добавки немикробного происхождения, неперевариваемые в кишечнике, наиболее физиологично оптимизируют состояние кишечного биоценоза, являясь питательным субстратом для собственной эндогенной флоры, селективно стимулируют рост и/или размножение одного или определенной группы микроорганизмов собственной микрофлоры, имеют более стойкий клинко-бактериологический эффект по сравнению с пробиотиками. Пребиотики могут усиливать действие пробиотиков и назначаться одновременно. К типичным представителям пребиотиков относят пищевые волокна, которые широко распространены в природе, и соединения, которые синтезируются химически (лактитол, лактулоза). Эти вещества принадлежат к низкомолекулярным углеводам (дисахаридам и олигосахаридам). Натуральные пищевые волокна являются пищевым субстратом для сахаролитических бактерий, прежде всего бифидо- и лактобактерий. Во время их ферментации в больших количествах образуются КЖК, обладающие, как уже было сказано выше, широким спектром действия на состояние ЖКТ, газы (водород, метан и др.) и энергия, поглощаемая толстокишечной микрофлорой для своего существования и роста. Следует учитывать, что состояние микрофлоры и состояние слизистого барьера кишки тесно сопряжены, поэтому в комплексной терапии больных с нарушением микрофлоры важно назначать средства, не только способствующие росту нормальной микрофлоры, но и обладающие благоприятным воздействием на состояние слизистого оболочки кишки. К таким препаратам может быть отнесен Мукофальк.

Мукофальк – единственный зарегистрированный препарат на основе растительных пищевых волокон. Препарат получен из оболочки

семян подорожника овального (*Plantago ovata*) – псиллиума. Данный вид подорожника содержит максимальную концентрацию слизи, что позволяет отнести Мукофальк к группе водорастворимых или «мягких» пищевых волокон. Благодаря этому препарат имеет преимущества и может быть использован при ряде заболеваний ЖКТ, где не рекомендовано или запрещено использование грубых пищевых волокон.

Мукофальк состоит из трех фракций, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект. Фракция А (30%) – фракция, растворимая в щелочной среде, не ферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем) – обеспечивает нормализующее действие на моторику кишки. Гель-формирующая фракция В (55%) (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозосодержащими боковыми цепями). Представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты (снижает уровень холестерина), обеспечивает также «смазывание» каловых масс при запоре, а при диарее – закрепляющее действие за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов.

Фракция С (15 %) – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция (замедление эвакуации из желудка и пребиотическое действие).

Именно эта фракция является пищевым субстратом для нормальной микрофлоры кишечника и распадается до КЖК. Механизм действия и клинические эффекты Мукофалька представлены в табл. 6.

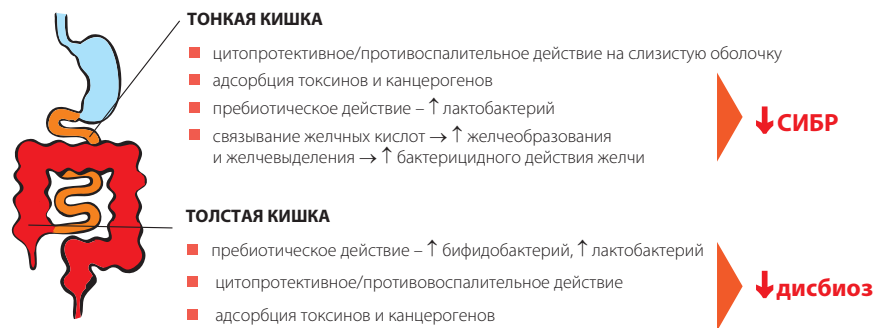
Таблица 6. Механизм действия и клинические эффекты Мукофалька

Фракция псиллиума	Механизм действия	Клинический эффект
I. Неферментируемая фракция	Нормализация моторики кишечника	Слабительное действие
II. Гельформирующая фракция Высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый	Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины	Адсорбирующее действие Антидиарейное действие Антигиперлипидемическое действие Слабительное действие Противовоспалительное действие
III. Быстроферментируемая кишечными бактериями фракция	Рост бифидо- и лактобактерий	Пребиотическое действие Противовоспалительное действие

Мукофальк оказывает положительное влияние на состояние микрофлоры как в тонкой, так и в толстой кишке. Нормализующее дей-

ствие Мукофалька на микрофлору как в тонкой, так и в толстой кишке представлено на рис. 10.

Рисунок 10. Мукофальк эффективно восстанавливает микрофлору кишечника при сибр и дисбиозе толстой кишки



Следует обратить внимание, что Мукофальк обладает регулирующим действием при различных нарушениях стула (запор, понос).

Слабительное действие пищевых волокон хорошо известно и подтверждено многочисленными исследованиями. Мукофальк, в отличие от других пищевых волокон, помимо увеличения объема стула за счет осмотического эффекта оказывает еще и размягчающее и смазывающее действие благодаря его гель-формирующей фракции, что облегчает пропульсию кишечного содержимого и увеличивает слабительный эффект препарата.

Механизм антидиарейного действия Мукофалька может быть представлен следующим образом: гель-формирующая фракция связывает воду, конечные токсические продукты обмена и канцерогены, быстро-ферментируемая фракция оказывает пребиотический эффект, кроме того, эти же фракции оказывают цитопротективное и противовоспалительное действие. Используя различные дозировки, можно добиться нормализации стула при различных типах его нарушения у больных ЖКБ после холецистэктомии. Учитывая возможность адсорбции желчных кислот, Мукофальк может применяться для купирования секреторной (холагенной) диареи, т. к. эффективные секвестранты желчных кислот (холестирамин) в настоящее время недоступны.

Мукофальк рассматривается сегодня так же, как один из наиболее безопасных препаратов, направленных на коррекцию дислипидемии у пациентов с ЖКБ, имеющих неалкогольную жировую болезнь печени.

При приеме Мукофалька образующаяся в тонкой кишке гель-формирующая фракция связывает желчные кислоты. При связывании до-

статочно большого количества желчных кислот снижается их реабсорбция в терминальном отделе подвздошной кишки и увеличивается их экскреция с калом, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня холестерина в крови (рис. 11).

Потеря желчных кислот активизирует внутриклеточную 7- α -гидроксисилазу, которая отвечает за синтез желчных кислот из холестерина, что приводит к повышенному образованию желчных кислот и уменьшению запасов холестерина внутри клеток. Как следствие, повышается активность рецепторов липопротеидов низкой плотности на поверхности клеток и увеличивается экстракция липопротеидов низкой плотности – холестерина из крови, что приводит к снижению уровня холестерина в плазме крови. Растворимые объем-формирующие вещества расщепляются кишечной микрофлорой на КЖК, ингибирующие ГМГ-КоА-редуктазу, что снижает новый синтез холестерина. Уменьшается также и всасывание холестерина из кишечника.

С 1998 г. препараты псиллиума рекомендованы FDA и Американской кардиологической ассоциацией в качестве компонента диетической терапии у пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринемией. Европейское медицинское агентство утвердило данные рекомендации в 2003 г. Следует отметить, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и секвестранты желчных кислот могут использоваться одновременно с Мукофальком для повышения эффективности гиполипидемического действия, поскольку все они имеют различные механизмы действия. Режимы дозирования мукофалька представлены в табл. 7.

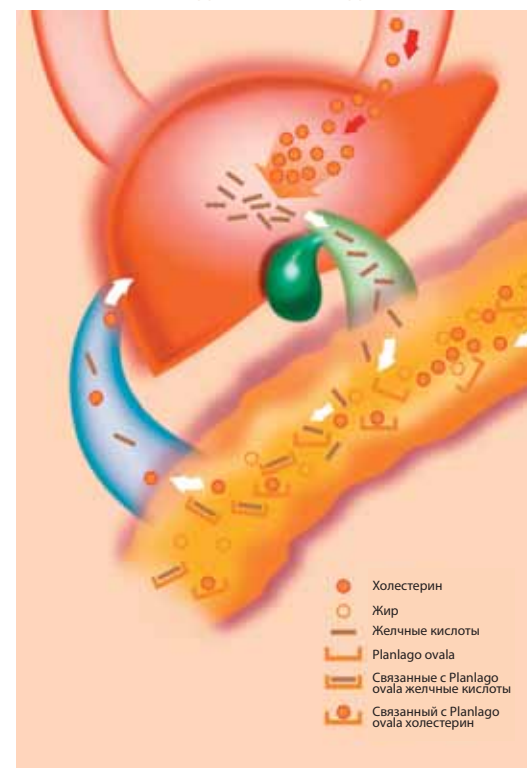
Большинство про- и пребиотиков действуют в проксимальном отделе толстой кишки, тогда как дистальный отдел толстой кишки в наибольшей степени подвержен риску развития заболеваний. У больных ЖКБ после холецистэктомии воспалительные изменения или атрофические изменения слизистой оболочки обнаруживаются преимущественно в дистальных отделах толстой кишки, и холецистэктомия рядом автором расценивается как фактор риска формирования рака толстой кишки. Кроме того, проведение антибактериальной (деконтаминационной, эрадикационной) терапии у больных этой группы сопряжено с возможным развитием антибиотикоассоциированной диареи, что приводит к еще большей степени подавления нормальной микрофлоры, а также к усугублению уже имеющихся диспепсических проявлений. В России с 2011 г. зарегистрирован и уже широко применяется препарат Закофальк®. В его состав входят одна из основных КЖК – масляная кислота – и инулин в дозе по 250 мг, которые помещены в полимерную мультиматриксную капсулу NMХ. В отличие от про-

и пребиотиков, которые стимулируют микрофлору толстой кишки, что опосредованно приводит к образованию КЖК, Закофальк® NMХ напрямую доставляет масляную кислоту и инулин в толстую кишку в эффективно заданном количестве и оказывает положительное действие на рост и функционирование нормальной микрофлоры. Основная функция масляной кислоты – это снабжение колоноцитов энергией для улучшения метаболизма и контроля нормального развития клетки. В эпителиальных клетках бутират (70 %) быстро усваивается и метаболизируется в митохондриях до CO_2 и ацетил-КоА, что представляет собой ключевой этап окислительного метаболического пути. Далее часть ацетил-КоА идет на синтез липидов мембран колоноцитов. Около 30% бутирата используется для синтеза длинноцепочечных жирных кислот. Активность масляной кислоты в препарате Закофальк усиливается присутствием инулина. Инулин, как известно, обладает способностью стимулировать рост нормальной микрофлоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты. Но масляная кислота не только источник энергии для эпителиальных клеток – она влияет на широкий спектр клеточных функций, поддерживая гомеостаз, обладает противовоспалительными, антиканцерогенными свойствами, положительно влияет на дифференцировку и пролиферацию эпителия, участвует в поддержании функции кишечного барьера, препятствует развитию окислительного стресса. КЖК, в частности масляная кислота (бутират), играют значительную роль во всасывании натрия, кальция и магния, что имеет значение не только для минерального обмена в организме, но и для моторики кишки, благодаря антидиарейному эффекту. Однако концентрация КЖК в толстой кишке неравномерна: она максимальна в проксимальных отделах кишки (70–140 ммоль/л), где происходит наиболее интенсивный их синтез, и снижается к дистальным отделам (20–70 ммоль/л), где чаще всего выявляются воспалительные процессы. Физиологические и фармакологические эффекты масляной кислоты представлены в табл. 8.

Рядом исследований доказана высокая эффективность Закофалька в купировании синдрома диареи. Антидиарейный эффект Закофалька связывают с действием масляной кислоты как одного из важнейших органических анионов в толстой кишке. Как хорошо известно, в тонкой кишке основным анионом является хлор, а в толстой кишке анионы органические. Концентрация органических анионов в толстой кишке достигает 180 ммоль/л за счет бактериального расщепления невсасываемых углеводов до КЖК, таких

как уксусная, пропионовая, масляная. Масляная кислота при этом является основным регулятором кишечной абсорбции воды и электролитов. Также в настоящее время, предполагается что снижение синтеза масляной кислоты играет важную роль в генезе диареи, вызванной антибиотиками. Таким образом, назначение препаратов, содержащих масляную кислоту (Закофальк), увеличивает концентрацию этих анионов и оказывает антидиарейный эффект, в т. ч. может являться средством профилактики развития антибиотикоассоциированной диареи при антибактериальной, в т. ч. антихеликобактерной терапии.

Рисунок 11. Механизм гипополипдемического действия псиллиума (Мукофальк)



Следует обратить внимание также на возможность препаратов масляной кислоты снижать висцеральную чувствительность при СРК. Благодаря исследованиям в этом направлении был получен патент в странах Евросоюза от 23.12.2009 «Бутират как лекарственное средство для снижения висцеральной чувствительности».

Таблица 7. Режимы дозирования Мукофалька

Показание	Доза, длительность курса
Слабительное действие	3-6 пакетиков ежедневно, один месяц и более (для лечения хронического запора)
Дивертикулярная болезнь	2-4 пакетика ежедневно, постоянно
Антидиарейное действие (антитоксическое)	1-3 пакетика до нормализации стула, далее в пребиотической дозе
Антигиперлипидемическое действие	3 пакетика ежедневно, одновременно с пищей, постоянно
Пребиотическое действие	1 пакетик ежедневно, один месяц и более
В качестве элемента сбалансированной диеты (гарантированная доза пищевых волокон)	2-3 пакетика ежедневно, постоянно

Таблица 8. Эффекты масляной кислоты и потенциальная область ее применения

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Применение
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофическое (анаболическое) действие	Атрофические, воспалительные, ишемические, дисциркуляторные процессы в толстой кишке
Прямое противовоспалительное действие и регулирование защитного барьера слизистой оболочки	Противовоспалительное действие Восстановление барьерных функций	Воспалительные процессы в толстой кишке Заболевания печени, пищевая аллергия
Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации	Проапоптотическое действие	Воспалительные и неопластические процессы в толстой кишке
Регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке	Антидиарейное действие	Синдром диареи
Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры	Пребиотическое действие	Синдром дисбиоза

Таким образом, Закофальк NMХ зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат для лечения больных с различной патологией кишечника: от функциональных нарушений до воспалительных заболеваний. Препарат оказывает воздействие на широкий спектр патологических процессов: прямое патогенетическое действие на синдром диареи (восполнение дефицита бутирата), снижает воспа-

лительную инфильтрацию и уменьшает проницаемость слизистой оболочки толстой кишки, предотвращает ишемию толстой кишки, улучшает метаболизм колоноцита, создает условия для восстановления микрофлоры, способствует снижению висцеральной гиперчувствительности.

Включение Закофалька в комплексное лечение больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, позволяет оптимизировать проводимую терапию. Механизм действия его компонентов приобретают важное значение при выборе препарата для сопровождения деконтаминационной или антихеликобактерной терапии и восстановления микрофлоры кишечника у пациентов ЖКБ после удаления желчного пузыря, т. к. у большинства из них выявляются выраженные нарушения микрофлоры в тонкой и толстой кишке, сопровождающиеся диареей, имеется СРК или СРК-подобные расстройства и нередко отмечаются воспалительные или атрофические изменения дистальных отделов толстой кишки.

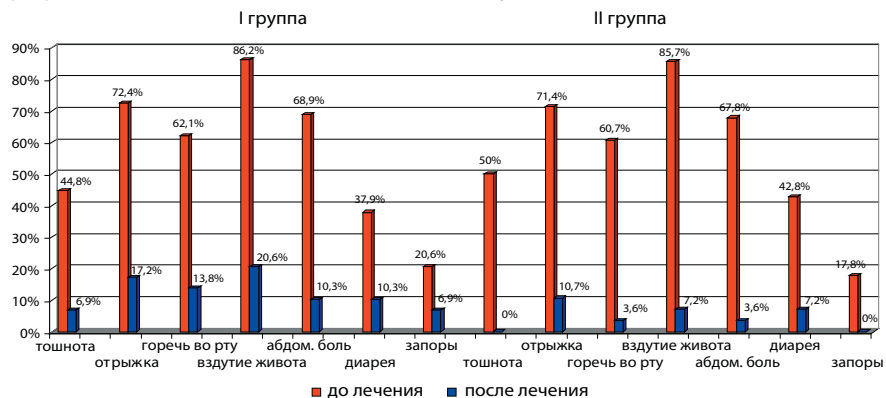
Нами оценена роль препарата Закофальк® в комплексной терапии для купирования диспепсических симптомов у больных ЖКБ после холецистэктомии. В исследование были включены 57 больных ЖКБ после холецистэктомии, имеющие диспепсические проявления и СИБР в тонкой кишке, подтвержденный положительным результатом водородного дыхательного теста. При обследовании были исключены органические и эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, а также панкреатит. В зависимости от применяемого лечения больных рандомизировали в 2 группы: 1-я – 29 человек, 2-я – 28. Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям больных. Пациенты обеих групп получали стандартную терапию: Дюспаталин по 200 мг 2 раза в сутки, Креон по 10 тыс. ЕД 3 раза в день; Урсофальк – 5–8 мг/кг по 1 капсуле во время основных приемов пищи, Закофальк® по 1 таблетке 3 раза в день. Пациенты 2-й группы получали дополнительно Ципрофлоксацин по 250 мг 2 раза в день и Метронидазол по 250 мг 3 раза в день в первые 7 дней. Комплексное лечение продолжалось 3 недели. По окончании лечения оценивали частоту диспепсических симптомов, повторно проводили водородный дыхательный тест и исследовали анализ кала на дисбактериоз.

Применение Закофалька® в комплексной терапии способствовало значительному улучшению состояния большинства больных ЖКБ после холецистэктомии: уменьшению частоты и выраженности диспепсических проявлений и нормализации микрофлоры тонкой и толстой кишки.

При сравнении результатов лечения в группах через 3 недели лечения частота диспепсических симптомов, характеризующих дуоденальную гипертензию (отрыжка, горечь во рту, тошнота), уменьшилась более значительно у пациентов 2-й группы, получавших антибактериальную терапию и Закофальк®. Достоверно различались в группах частота горечи во рту (во 2-й группе – 3,6%, в 1-й – 13,8% ($p<0,05$)) и вздутия живота (соответственно 7,2 и 20,6%; $p<0,05$).

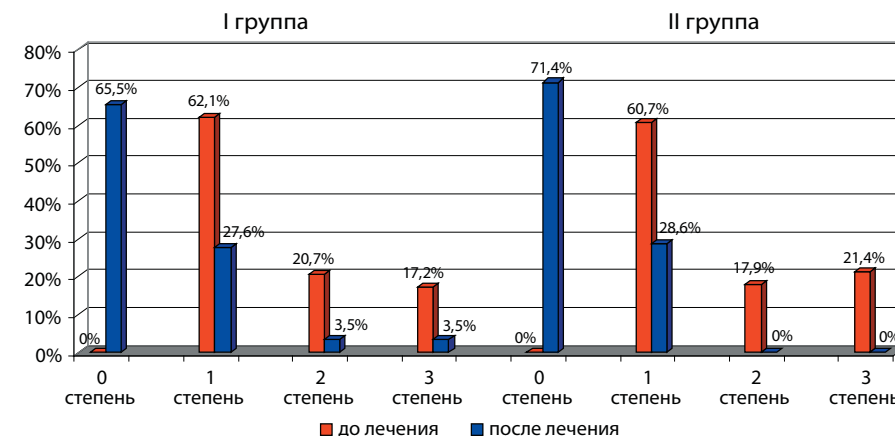
В 1-й группе после лечения у большего количества пациентов сохранились боли в правом подреберье и эпигастрии (соответственно 10,3 и 3,6%). Это позволило сделать вывод о тесной взаимосвязи дуоденальной гипертензии и функционального состояния СФО при отсутствии его органических изменений. Разрешение дуоденальной гипертензии оказывает положительное действие на состояние СФО. Значительная роль в разрешении дуоденальной гипертензии и улучшении процессов пищеварения принадлежит деконтаминационной терапии двенадцатиперстной и тонкой кишки (график 1).

График 1. Динамика симптомов диспепсии у больных до и после лечения



Комплексная терапия с включением препарата Закофальк® способствовала нормализации микрофлоры в тонкой и толстой кишке у большинства больных ЖКБ после холецистэктомии. СИБР в тонкой кишке, по данным водородного дыхательного теста, сохранялся у 20,7% пациентов 1-й группы и лишь у 3,6% во 2-й. Состояние кишечного биоценоза толстой кишки улучшилось в обеих группах. Так, к окончанию курса терапии состав кишечной микрофлоры был нормальным у 65,5% больных 1-й группы и у 71,4% 2-й. (график 2).

График 2. Динамика показателей дисбиоза до и после лечения



После окончания лечения нормализация стула произошла у большинства больных ЖКБ после холецистэктомии с наличием как диареи, так и запоров. Следует обратить внимание, что при проведении деконтаминационной (антибактериальной) терапии во 2-й группе на фоне приема Закофалька не было отмечено случаев учащения или появления диареи. Пациентам обеих групп был рекомендован дальнейший прием препарата Закофальк в поддерживающей дозе (2 таблетки в день в течение 1 месяца).

Применение Закофалька в комплексной терапии диспепсических симптомов и нарушения микрофлоры у пациентов, перенесших холецистэктомию:

- уменьшает частоту и выраженность диспепсических проявлений и нормализует микрофлору тонкой и толстой кишки;
- предупреждает развитие ААД или усугубление дисбиоза на фоне приема антибиотиков;
- в случаях дисбиоза, не сопровождающегося ростом условно-патогенной флоры, Закофальк может использоваться без применения антибактериальных препаратов.

Таким образом, Закофальк® с учетом особенностей состава и механизма действия его компонентов, является средством выбора в комплексной терапии больных ЖКБ после холецистэктомии, направленной на купирование диспепсических симптомов, в патогенезе которых значительную роль играет нарушение микрофлоры тонкой и толстой кишки, сопровождающееся диареей и нередко формированием воспалительных изменений дистальных отделов толстой кишки, а также в качестве сопровождения антибактериаль-

ной терапии для профилактики развития антибиотикоассоциированной диареи.

Закофальк NMX применяется по 3–4 таблетки в день до еды. Таблетки рекомендуется принимать не разжевывая. Длительность приема не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1–2 в день.

Целесообразно сочетанное применение Закофалька и Мукофалька у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, с коррекцией дозы Мукофалька в зависимости от варианта стула. Мукофальк обеспечивает эффективную энтеросорбцию на уровне и тонкой, и толстой кишки, а в комбинации с Закофальком усиливает противовоспалительный и цитопротективный эффект в толстой кишке (табл. 9).

Таблица 9. Мукофальк и Закофальк: возможности комбинированной терапии

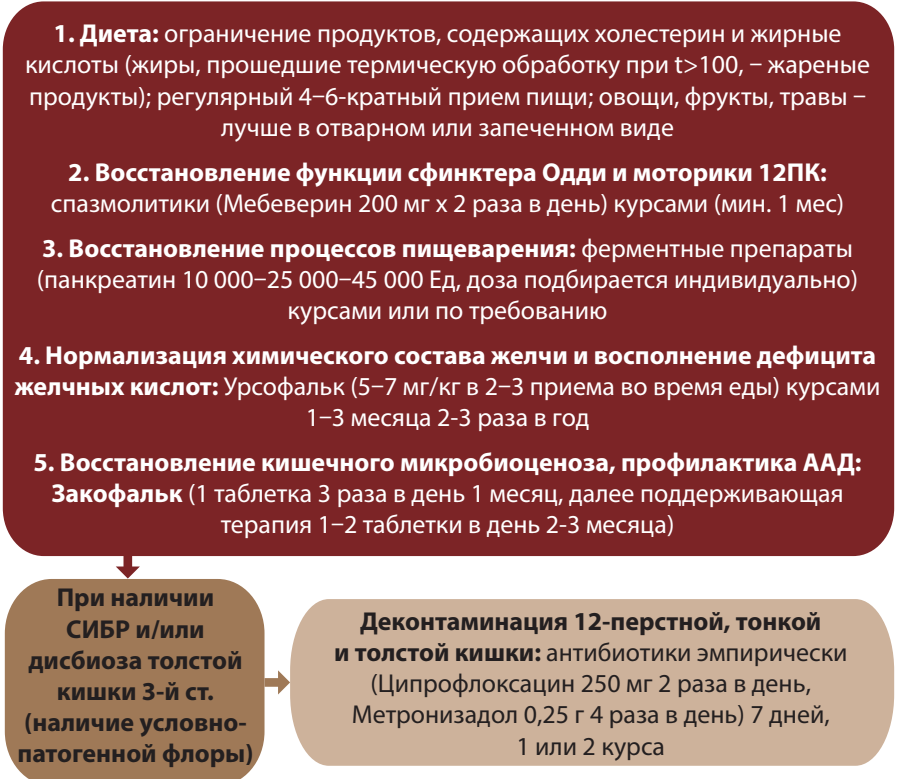
Закофальк	Мукофальк
Тонкая кишка	Тонкая кишка
Не действует	Образование гидроколлоидного матрикса: – эффективная физиологическая энтеросорбция токсинов и канцерогенов, желчных кислот
* Инулин не образует гель-формирующий матрикс, полностью растворим и не обладает адсорбирующими свойствами	– обволакивающее защитное и противовоспалительное действие на слизистую оболочку тонкой кишки
Толстая кишка	Толстая кишка
Снабжение энергией колоноцитов Синтез липидов мембран колоноцитов Противовоспалительное/цитопротективное Продукция муцина и регулирование проницаемости слизистой оболочки Антиоксидантное Регуляции роста и пролиферации колоноцитов Регуляция водно-электролитного баланса Пребиотическое действие (инулин почти полностью метаболизируется бактериями)	Образование гидроколлоидного матрикса: – эффективная физиологическая энтеросорбция токсинов и канцерогенов – обволакивающее защитное и противовоспалительное действие на слизистую оболочку толстой кишки

Таким образом своевременная и правильная оценка клинической симптоматики, развивающаяся у больных ЖКБ после холецистэктомии, позволяет правильно поставить диагноз и определить объем медикаментозной терапии, необходимой для коррекции выявлен-

ных изменений, что поможет существенно улучшить самочувствие и качество жизни пациентов.

На основании полученных данных нами разработана **универсальная схема лечения пациентов с диспепсическими симптомами после холецистэктомии** (рис. 12).

Рисунок 12. Схема лечения пациентов с диспепсическими симптомами после холецистэктомии



Ориентировочные схемы лечения в зависимости от клинического диагноза пациентов ЖКБ после холецистэктомии

1. Дисфункция сфинктера Одди билиарного типа. Желчнокаменная болезнь, холецистэктомия в 1989 г.
 - Диета с низким содержанием жира, исключение жареных, острых и кислых продуктов. Прием пищи 5–6 раз в день небольшими порциями.
 - Мебеверин 200 мг х 2 раза в день за 30 мин. до приема пищи (возможно использование других селективных спазмолитиков, например Гимекромона 200 мг х 3 раза в день) до 1 мес.

– Исключить лекарственные препараты, обладающие холеретическим и гидрохолеретическим действием (настои и отвары желчегонных трав, синтетические желчегонные, препараты, в т. ч. и ферменты, содержащие желчь).

2. Дисфункция сфинктера Одди билиарного типа. Желчнокаменная болезнь, холецистэктомия в 2001 г. Сопутствующие заболевания: хронический катаральный, преимущественно дистальный дуоденит, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

– Диета с низким содержанием жира, исключение жареных, острых и кислых продуктов. Прием пищи 5–6 раз в день небольшими порциями.

– Гимекромон 200–400 мг х 3 раза в день за 30 мин. до еды (или Мебеверин 200 мг х 2 раза в день до еды) 4 недели.

– Ципрофлоксацин 250 мг х 2 раза в день в течение 5–7 дней затем или одновременно Метронидазол 250 мг х 4 раза в день после еды 5–7 дней, Закофальк по 1 таблетке 3 раза в день, продолжить прием Закофалька по 1–2 таблетки в течение 1–2 мес.

– Мукофальк по 1 пакетику 2 раза в день в течение 1 месяца.

– Панкреатин (преимущественно в микросферах) 10–25 000 Ед х 3 раза в день во время основных приемов пищи.

3. Хронический рецидивирующий билиарный панкреатит с нарушением внешнесекреторной функции в стадии обострения. Желчнокаменная болезнь, холецистэктомия в 2003 г. Сопутствующие заболевания: синдром раздраженного кишечника с диареей, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, дисбиоз кишечника, стеатогепатит минимальной активности, ожирение II.

– Диета с низким содержанием жира, холестерина; исключение жареных, острых и кислых продуктов. Прием пищи 5–6 раз в день небольшими порциями. Снижение массы тела.

– Тримебутин 200 мг х 3 раза в день за 30 мин. до еды. Курс 4–6 недель.

– Панкреатин (преимущественно в микросферах) 25–40 000 Ед во время основного приема пищи и 10 000 Ед во время перекусов.

– Рифаксимин 400 мг х 2 раза в день. Курс 5–7 дней.

– Закофальк по 1 таблетке х 3 раза в день в течение 2 недель, далее по 1 таблетке х 2 раза в день в течение 1 месяца, при неэффективности добавить пробиотики по 1 капсуле х 2 раза в день в течение 2 недель.

– Фосфалюгель по 1–2 дозе 3 раза в день через 1 час после еды в течение 1–й недели, далее по требованию (адсорбция желчных кислот).

– Урсофальк по 1 капсуле х 3 раза в день во время еды в течение 3 месяцев.

Литература

1. Агафонова Н.А. Состояние желудка и двенадцатиперстной кишки у больных желчнокаменной болезнью до и в различные сроки после холецистэктомии. Автореф. дис. канд. мед. наук, 1986; 18 с.
2. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Прянишникова А.С., Яковенко А.В., Иванов А.Н. Патогенетическое лечение желчнокаменной болезни // Фарматека. – 2011. – №12, том 225. С. 80–86.
3. Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001; 3: 20–9.
4. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Агафонова Н.А. Постхолецистэктомический синдром // Лечащий врач. – 2004; 4: 34–8.
5. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. – М.: Атмосфера, 2006. – 399 с.
6. Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных с постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2002; 4: 21–2.
7. Ильченко А.А. Билиарная недостаточность и нарушение пищеварения // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2004; 2: 76.
8. Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром. Взгляд на проблему глазами терапевта // Анналы хирургической гепатологии, 2011. №2. С. 7–44.
9. Лопатина Е.Ю. Роль *Helicobacter pylori* инфекции в формировании диспепсических расстройств у больных желчнокаменной болезнью до и после лапароскопической холецистэктомии. Дисс. канд. мед. наук. М., 2007. С. 2–24.
10. Максимов В.А. и др. Билиарная недостаточность. – М., 2008. С. 232.
11. Минушкин О.Н. Функциональные расстройства билиарной системы (понятие, терминология, диагностика, лечение). Учебно-методические рекомендации для терапевтов, гастроэнтерологов, курсантов цикла усовершенствования. – М.: АдамантЪ, 2015.
12. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания внепеченочных желчевыводящих путей (Диагностика и лечение). Методическое пособие для врачей. Медпрактика. – М., 2000.
13. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии // Рус. мед. журн. – 2009; 11 (2): 48–53.
14. Яковенко А.В., Яковенко Э.П., Прянишникова А.С. и др. Синдром кишечной диспепсии у больных хроническим панкреатитом // Доктор Ру. – 2014; Спец. выпуск 3 (7): 66–8.
15. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Каграманова А.В., Яковенко Э.П., Аникина Е.В. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера // Лечащий врач-2014, №2, С. 56–60

16. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Яковенко А.В., Аникина Е.В. Абдоминальные боли от патогенеза к лечению // Фарматека-2015, №2, С. 89–95
17. Bar-Meir S., Halpern Z., Barden E. et al. Frequency of papillary dysfunction among cholecystectomized patients.-Hepatology.-1984.-4, p. 328-330)
18. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process.- Gut.- 1999.- v.45, suppl. II, p. 1-5
19. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. Gastroenterology 2006; 130:1377–90.
20. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A metaanalysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. Gastroenterology 1993; 105:130–41 21. Green J.E., Hogan W.J., Dodds W.J. Sphincter of Oddi. In: Sivak M.V. ed.-Gastroenterological endoscopy. Philadelphia, Saunders, 1987.-735., Sherman S., Troiano F.P., Hawes R.H. et al. Frequency of abnormal of sphincter Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter Oddi difunction.-Am. J.Gastroenterol.-1991.-86.-p. 586-590)
22. Gut Microflora. Digestive Physiology and Pathology. Ed. J.-C. Rambaud, J.-P. Butsetall / Paris: J.L. Eurontext, 2006.
23. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? Gastroenterology 2001; 121: 542–47
24. McNally M., Locke G. et al. Biliary events and increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008; 28: 334–43.
25. Reid FDA, Mercer PM, Harrison M, et al. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 160–69
26. Sandle G. Salt and water absorption in the human colon: a modern appraisal // Gut. – 1998; 43: 294–9.
27. Topping D., Clifton P. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides // Physiological. Rev. – 2001; 81 (3): 1031–64.
28. Wisdom J., Norrby S., Myhre E. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // J. Antimicrob. Chemother. – 2001; 47: 43–50.
29. И. Хлынов, М. Чикунова. Первичный билиарный цирроз: критерии диагностики и собственный опыт терапии // ВРАЧ, №1, 2015.
30. И.В. Сарвилина. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью 1-й стадии // ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ, №2, 2015.
31. Н.А. Агафонова, Э.П. Яковенко и соавт. Купирование диспепсических симптомов у больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии // ВРАЧ, №3, 2015.

