

М.Б. Щербинина

Українська асоціація по  
визученню захворювань печені

## ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА СИРИН У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

### Резюме

В статье даны современные представления о постхолецистэктомическом синдроме, механизмы клинических изменений состояния пациентов, возникающие после удаления желчного пузыря. Показан благоприятный спектр терапевтического действия Сирина на печень, благодаря разнообразным механизмам и точкам приложения компонентов препарата. В этой связи применение препарата у пациентов, перенесших холецистэктомию, является целесообразным.

### Ключевые слова

Хронические диффузные заболевания печени, Сирин, гепатопротекторы, холецистэктомия

Во второй половине XX столетия отмечено быстрое увеличение распространенности желчнокаменной болезни (ЖКБ), преимущественно в промышленно развитых странах [1]. Так, в это время среди взрослого населения Европы и США холелитиаз выявляется в пределах 10-15% и становится одним из наиболее часто встречаемых и самых финансово затратных для лечения заболеваний пищеварительной системы, требующих госпитализации [2].

Важно подчеркнуть выраженную тенденцию к увеличению количества пациентов с ЖКБ: за последние 40 лет заболеваемость в мире в среднем удваивалась каждые 10 лет [3]. Так, за этот период по данным аутопсии число больных холелитиазом выросло в Великобритании в 3,4 раза; в Японии – в 5,6; в России – в 2,8 [4]. По мнению ведущих специалистов, ЖКБ в России является одним из самых распространенных заболеваний, достигая 40% [5].

По мнению экспертов ВОЗ, наиболее важными причинами роста распространенности ЖКБ являются ежегодное увеличение потребления табака и алкоголя, повышенный уровень холестерина крови, избыточная масса тела, недостаточное употребление фруктов и овощей, малоподвижный образ жизни [6].

В Украине эпидемиологические исследования ЖКБ не проводились, что усложняет оценку состояния здоровья населения. С целью установления реальной распространенности ЖКБ и ее отдельных стадий нами были обследованы 273 сотрудника медицинского учреждения [7]. Из них у 123 лиц диагностировали ЖКБ разных стадий (82 – билиарный сладж, 25 – желчные камни, 16 – состояние после холецистэктомии). Согласно полученным результатам распространенность ЖКБ в

популяции, выбранной для изучения, составила 45,1%. Экстраполяция данных исследования на генеральную совокупность (население Украины) с учетом гендерных показателей определяет показатель распространенности ЖКБ в Украине 42,4%, что в абсолютных числах составляет более 19,4 млн человек. Соотношение пациентов с проведенной холецистэктомией к пациентам с желчными камнями составляет 2:3, следовательно, каждые два из трех пациентов в будущем будут прооперированы.

Постоянно возрастающая в отношении ЖКБ хирургическая активность привела к тому, что операции на желчных путях количественно превосходят любые другие абдоминальные вмешательства (включая аппендэктомию) во многих странах. Например, в США ежегодно более, чем у 1 млн человек впервые диагностируют ЖКБ, и приблизительно 700 тыс. пациентам выполняют холецистэктомию [2].

К сожалению, в медицинских кругах укрепилось мнение, что «выполненная по показаниям своевременная плановая холецистэктомия в условиях высококвалифицированного хирургического стационара приводит к полному выздоровлению и полному восстановлению трудоспособности и качества жизни у большинства пациентов» [8]. Следовательно, пациенты, перенесшие холецистэктомию, не нуждаются в какой-либо дальнейшей медикаментозной «вспомогательной коррекции», т.е. само по себе удаление желчного пузыря «автоматически» устраняет факторы, способствующие развитию и прогрессированию заболевания. И все же чаще удаление желчного пузыря не только не решает проблему, но и приводит к ряду патологических процессов, которые

требуют медикаментозной коррекции.

Необходимо подчеркнуть, что течение ЖКБ имеет комплексный характер. В патологическом процессе образования желчных камней, кроме билиарной системы, активная роль принадлежит печени и кишечнику. Продолжает изучаться связь холецистэктомии с увеличением риска развития рака желудка и толстой кишки. Как показывают исследования, холецистэктомия нередко усугубляет атрофические изменения в слизистой оболочке антрального отдела желудка, у  $\frac{1}{3}$  пациентов формируются очаги кишечной метаплазии, наблюдается пилоризация фундальных желез, сопровождающаяся секреторной недостаточностью желудка. Выявлено повышение пролиферативной активности колоноцитов, повышение содержания ТФР- $\beta$  в клетках стромы и экстрацеллюлярном матриксе при нарастании процессов атрофии и склероза в слизистой оболочке толстой кишки. Резко снижается число ЕС-клеток, продуцирующих серотонин, что приводит к формированию моторных нарушений кишечника.

Примерно у 40% пациентов после холецистэктомии сохраняются или через какое-то время возникают нарушения работы пищеварительной системы, прямо или косвенно связанные с самой операцией, а также заболевания, прогрессирующие в результате операции, что связывают, с так называемым, постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС). Несмотря на то, что ПХЭС включен в современную классификацию болезней МКБ-10 (шифр K91.5), точного понимания сути этого синдрома до настоящего времени нет. Этот термин считают собирательным понятием, объединяющим многие патологические состояния, развившиеся в различные сроки после холецистэктомии. Выделяют по меньшей мере 4 группы основных причин, обуславливающих клиническую симптоматику после хирургического вмешательства: 1) диагностические ошибки, допущенные на дооперационном этапе во время обследования пациента и/или во время операции; 2) технические погрешности и тактические ошибки, допущенные при проведении операции; 3) функциональные нарушения, связанные с удалением желчного пузыря; 4) обострение или прогрессирование существовавших до операции заболеваний, в первую очередь гепатопанкреатобилиарной зоны, а также развитие новых патологических состояний, обусловленных адаптационной перестройкой органов пищеварения в связи с холецистэктомией. Первые две группы причин затрагивают в основном хирургические аспекты проблемы. Для терапевта, который сталкивается с пациентом, уже перенесшим операцию, важно понимание характера патофизиологических нарушений, обусловленных холецистэктомией, что позволяет правильно оценить характер клинической симптоматики и подобрать наиболее оптимальную терапию для коррекции выявленных нарушений [9].

Многочисленными исследованиями доказано, что именно моторная дисфункция сфинктера

Одди (ДСО) является одной из причин формирования острой или хронической абдоминальной боли и диспепсического синдрома после холецистэктомии. В этой связи Римским консенсусом по функциональным расстройствам органов пищеварения II-III (1996, 2006 гг.) сужено понятие ПХЭС, которым принято обозначать ДСО, обусловленную нарушением его сократительной функции, препятствующим нормальному оттоку желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий. При формулировке диагноза вместо «ПХЭС» рекомендуется использовать термин «ДСО» с указанием типа расстройства (билиарный или панкреатический).

Дисфункция сфинктера общего желчного протока приводит к билиарной гипертензии, холестазу и сопровождается болями в подложечной области и правом подреберье. При преобладании дисфункции сфинктера панкреатического протока появляется клиническая картина, характерная для патологии поджелудочной железы. Однако полиморфизм клинической симптоматики не всегда позволяет однозначно выделить тип нарушений. У части пациентов ДСО в виде гипертонуса может носить временный или постоянный характер и проявляется чаще в первые месяцы после операции. В ряде случаев, наоборот, преобладает недостаточность сфинктера Одди. При поражении гепатоцитов или наличии холестаза, существовавших до операции, что отмечается, например, при ЖКБ с длительным камненосителеством, билиарная недостаточность сохраняется и после удаления желчного пузыря [9].

Хорошо известно, что у пациентов после холецистэктомии ведущим в клинике является астенический синдром, который проявляется общей слабостью, быстрой утомляемостью, снижением физической и умственной трудоспособности, похудением. Этот синдром может быть выражен в разной степени, однако имеет место у каждого пациента. Большинство пациентов также беспокоит ряд диспептических нарушений: ощущение тяжести и/или периодически возникающей тупой боли в правом подреберье и подложечной области, снижение аппетита, тошнота, рвота, ощущение горечи во рту утром после сна и в течение дня после употребления пищи. Из объективных изменений часто наблюдаются гепатомегалия, гипербилирубинемия, гипертрансаминаземия, повышение уровней щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы. При этом обычно имеются изменения липидного обмена в виде повышения фракций общего холестерина, триглицеридов, коэффициента атерогенности.

Особое место среди медикаментов, применяемых для профилактики и лечения заболеваний печени, занимают лекарственные средства, препятствующие разрушению клеточных мембран и стимулирующие регенерацию гепатоцитов. Гепатопротекторы повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают ее детоксикационную функцию путем повышения ак-

тивности ферментных систем (включая цитохром P450 и другие микросомальные энзимы), способствуют восстановлению ее функций при различных повреждениях [10].

Гепатопротекторный эффект в той или иной степени могут проявлять различные фармакологические препараты, действие которых направлено на улучшение метаболических процессов в организме. Одним из таких препаратов является Сирина (АРМ, Австралия). Это комбинированный препарат в виде таблеток, в состав которых входят экстракты плодов расторопши пятнистой (50 мг в перерасчете на силибин), листьев артишока полевого (4,6 мг), плодов лимонника китайского (40 мг), инозит (40 мг), холина битартрат (30 мг), DL-метионин (20 мг) и таурин (20 мг). Эффект препарата обусловлен действием отдельных компонентов лекарственного средства. Эти компоненты подобраны в соотношении, оказывающем многостороннее регулирующее воздействие на организм в целом, и, в частности, на печень, что обусловлено участием ингредиентов препарата в метаболизме белков, жиров и углеводов.

Фармакологические свойства растительных

компонентов Сирина наиболее значимые с клинической точки зрения представлены в таблице.

Необходимо отметить, что растительные компоненты представляют комплекс родственных соединений, которые влияют на организм человека гораздо мягче, чем синтетические средства, лучше переносятся, как правило, не накапливаются и значительно реже вызывают побочные аллергические реакции. Комплекс веществ, входящих в состав лекарственных растений придает им дополнительные полезные свойства, которые у индивидуальных соединений, выделенных из тех же растений, отсутствуют. Так, например, существенные преимущества имеет естественный комплекс микроэлементов, т.к. в растениях микроэлементы находятся в органически связанной, т.е. наиболее доступной и усвояемой, форме, а также наборе, свойственном живой природе в целом. В последние годы появились сообщения, что для нормального функционирования печени необходим селен. Этот микроэлемент является важным компонентом антиоксидантной системы организма. Входит в состав активного центра антиоксидантного фермента - глутатионпероксидазы, которая

**Таблица. Состав и фармакологические свойства растительных компонентов Сирина**

Название компонента	Основные химические компоненты	Фармакологические эффекты	Механизмы, лежащие в основе фармакологического действия
Экстракт плодов расторопши пятнистой	биогенные амины (тирамин, гистамин); флавонол-лигнаны (силибин – включает 3 основных изомера), флавоноиды, медь, высокая концентрация селена	мембраностабилизирующий, антигепатотоксический	Прямой мембраностабилизирующий эффект гепатоцитов вследствие ингибирования активности цАМФ [10]. Восстановление баланса лецитина и фосфатидилэтанолamina в основной обменной реакции между серином и эндогенными мембранными фосфолипидами в печени и мозге. Конкурентное преимущество перед токсинами ( $\alpha$ -amanitin, phalloidin) [11]
		антиоксидантный, цитопротекторный в желудке и печени	Снижение уровня перекисного окисления липидов, повышение активности антиоксидантной защиты, в частности, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-редуктазы. Увеличение содержания глутатиона в печени на 50%. Результатом этих эффектов является уменьшение повреждения структур желудочных эпителиоцитов и гепатоцитов [11]
		антифибротический	Уменьшение продукции воспалительных медиаторов (липоксигеназы, лейкотриенов), активности клеток Купфера и клеток Ито, отвечающих за синтез коллагена [12].
		регенеративный	Активация синтеза белка: увеличение содержания ядерной и цитоплазматической РНК в гепатоцитах. Не влияет на репликацию и транскрипцию в измененных клетках, что обеспечивает невозможность стимуляции опухолевого роста [11]
Экстракт листьев артишока посевного	кофеилхинные кислоты (производные кофейной кислоты, в частности, цинарин), флавоноиды и горечи	антигепатотоксический, желчегонный, диуретический	Повышение аргиназы крови, увеличение холереза и диуреза [11]
		антиоксидантный	Снижение концентрации малонового диальдегида, повышение активности супероксиддисмутазы [11].
		липотропный	Снижение синтеза холестерина, увеличение продукции желчных кислот, уменьшение явлений жировой дистрофии печени [11].
Экстракт плодов лимонника китайского	лигнаны, сесквитерпеноиды (схизандрин, схизандрол), органические кислоты (лимонная, яблочная, винная), витамины С, Р, Е, молибден, марганец, высокая концентрация селена	адаптогенный, антигепатотоксический	Антагонисты лекарственных средств, подавляющих активность ЦНС (в т.ч. барбитуратов, транквилизаторов, противосудорожных, седативных, нейролептиков). Усиление действия психостимуляторов и аналептиков (в т.ч. кофеина, камфоры, фенамина), повышение возбудимости ЦНС, стимуляция дыхательного аппарата и работы сердца. Повышение синтеза гликогена в печени, стимуляция регенерации гепатоцитов [13].

осуществляет защиту клеток от повреждающего действия перекисей и гидроперекисей липидов. В этой связи предполагается его антиканцерогенное действие. Как видно из таблицы, в препарате Сирина представлены растения-концентраты селена, что, вероятно, усиливает позитивный суммарный лечебный эффект.

Известно, что печень является органом, в котором создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма белков, жиров и углеводов. Неоспоримое значение имеет детоксикационная роль печени. Любой патологический процесс в печени сопровождается в той или иной степени выраженности нарушением ее функций, что находит свое отражение, прежде всего, в повреждении наружных клеточных мембран, а также мембран органелл гепатоцитов. Наиболее вероятная основа стеатоза печени связана с повреждением мембран митохондрий. В нормальных условиях в митохондриях сгорают жиры (триглицериды), обеспечивая клетку энергией. При разрушении мембран митохондрий, гепатоциты утрачивают способность адекватно метаболизировать жиры. В результате внутри гепатоцитов скапливаются триглицериды, препятствуя реализации различных ферментативных реакций [14].

Метионин, холин и инозит, входящие в состав Сирина, принимают участие в синтезе фосфатидилхолинов, из которых на 65% состоят клеточные мембраны. Увеличение количества фосфатидилхолинов способствует нормализации клеточных структур, а, следовательно, и выведению триглицеридов, накапливающихся в печеночных клетках при ее жировой инфильтрации. Освобождение гепатоцитов от излишков липидов делает возможной восстановление цитопротекторного и антиоксидантного механизмов, происходит опти-

мизация метаболизма углеводов.

И, наконец, таурин, входящий в состав Сирина, принимает участие в метаболизме желчных кислот, обладает холеретическим действием, способствует устранению билиарной недостаточности [10].

Компоненты Сирина характеризуются хорошей биодоступностью, что объясняет быстрое начало действия препарата. Основные фармакологические свойства Сирина обеспечивают реализацию взаимодополняющих механизмов, которые воздействуют на несколько ключевых этиопатогенетических факторов изменения состояния пациентов после холецистэктомии. О безопасности Сирина свидетельствует его хорошая переносимость.

Клиническая эффективность Сирина показана в ряде исследований, проведенных в Украине. Так, хороший эффект был получен у пациентов с сочетанными алкогольно-вирусными поражениями печени вне фазы репликации вируса [15]. Достигнут высокий клинический эффект при неалкогольном стеатогепатите в сочетании с хроническим бескаменным холециститом [16] и при метаболическом синдроме [17]. Это подтверждают изменения лабораторных показателей, среди которых необходимо отметить некоторое снижение уровня билирубина, печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы. Важно отметить также факт определенного гипогликемического эффекта без дополнительного увеличения дозы сахароснижающих препаратов.

Таким образом, Сирина обладает благоприятным спектром терапевтического действия на печень. При этом позитивный клинический эффект достигается благодаря разнообразным механизмам и точкам приложения. В этой связи применение препарата у пациентов, перенесших холецистэктомию, считается целесообразным.

#### Список использованной литературы

1. Stinton L.M., Myers R.P., Shaffer E.A. Epidemiology of gallstones // *Gastroenterol. Clin. North Am.* - 2010. - Vol.39 (2). - P. 157-169.
2. Sandler R.S., Everhart J.E., Donowitz M. et al. The burden of selected digestive diseases in the United States // *Gastroenterology.* - 2002. - Vol.122. - P. 632-639.
3. Решетников О.В., Рябиков А.Н., Шахматов С.Г. и др. Значение различных методов оценки распространенности желчнокаменной болезни в популяции: патологоанатомическая и прижизненная ультразвуковая диагностика // *Тер. архив.* - 2004. - № 1. - С. 45-48.
4. Максимов В., Цицеров В.И., Чернышев А.Л. и др. Распространенность холелитиаза по данным вскрытия // *Практикующий врач.* - 1997. - № 10 (3). - С. 12-13.
5. Дорофеенков М.Е., Сухарева Г.В. Распространенность, факторы риска и значение клинических проявлений желчнокаменной болезни среди населения г. Москвы // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* - 2006. - №4. - С. 37-42.
6. Щербиніна М.Б., Закревська О.В., Скороход Т.О. та ін. Поширеність та клінічні особливості перебігу жовчнокам'яної хвороби серед співробітників медичної установи // *Сімейна медицина.* - 2011. - №1. - С.61-64.
7. ВОЗ за 60 лет: хронология основных событий в области общественного здравоохранения. - Женева: ВОЗ, 2008. - 5 с.
8. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуток А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. М.: Издательский дом Видар-М, 2000.
9. Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы // *Гастроэнтерология.* - Т.08, №2. - 2006. - <http://www.consilium-medicum.com/article/7320>
10. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / под общ. ред. В.Т. Ивашкина. - М.: Литтерра, 2003. - 1046 с.
11. Скакун Н.П. Клиническая фармакология гепатопротекторов / Н.П. Скакун, В.В. Шманько, Л.М. Охримович. - Тернополь: Збруч, 1995. - 272 с.
12. Гарник Т. Гепатопротекторное действие фитосредств в комплексной терапии и реабилитации больных хроническим гепатитом // *Ліки України.* - 2002. - № 11. - С. 2-5.
13. Зориков П.С. Основные лекарственные растения Приморского края. - Владивосток: Дальнаука, 2004. - 129 с.
14. Ishak K., Baptista A., Bianchi L. Histological grading and staging of chronic hepatitis // *J. Hepatol.* - 1995. - Vol. 22. - P. 696-699.
15. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Алкогольно-вирусное поражение печени: эффективность нового комплексного гепатопротектора «Сирина» // *Сімейна медицина.* - №2. - 2006. - С. 58-61.
16. Губерґріц Н.Б., Фоменко П.Г., Голубова О.О., Лукашевич Г.М. Перспективи застосування сучасного натурального гепатопротектора при неалкогольному стеатогепатиті у поєднанні з хронічним безкам'яним холециститом // *Практикующий лікар.* - 2012. - №4. - С. 40-50.
17. Палій І.Г., Заїка С.В., Ліфанов А.В. Неалкогольна жирова хвороба печінки у контексті метаболічного синдрому: діагностика та лікування в амбулаторній практиці // *Медичний часопис.* - 4(90), VII/VIII. - 2012.