



**Проф. Т.Д. Звягинцева,**

**доц. И.И. Шаргород**

Харьковская медицинская академия

последипломного образования

Кафедра гастроэнтерологии

## Патологические состояния после холецистэктомии: от патогенеза к лечению

В последние десятилетия во всех странах мира отмечается рост желчнокаменной болезни (ЖКБ), частота которой удваивается каждые 10 лет в среднем в 2 раза. Ежегодно в мире выявляют до 1 миллиона больных холелитиазом, что приводит к значительному увеличению числа холецистэктомий и все к большей актуальности проблемы развития у таких больных постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС).

**Постхолецистэктомический синдром** следует трактовать как функциональное расстройство, развивающееся после холецистэктомии и в значительной степени связанное с дисфункцией сфинктера Одди билиарного и панкреатического типов. ПХЭС включает также и другие функциональные расстройства (дуоденостаз, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, хроническую билиарную недостаточность, синдром избыточного бактериального роста, функциональные кишечные расстройства).

В мировой практике по числу оперативных вмешательств холецистэктомия занимает 1-е место среди хирургических вмешательств на органах брюшной полости. В США ежегодно производится от 300 тыс. до 600 тыс. холецистэктомий в Украине — 200 тысяч в год. ПХЭС развивается у 5—40% оперированных больных. Статистика последнего времени показывает, что только у 46,7% оперированных больных наступает улучшение, у 25% операция не приносит облегчения, а у 28% фиксируется возврат приступов.

Холецистэктомия, как открытая (традиционный доступ), так и выполняемая с помощью миниинвазивных технологий (лапароскопия, минидоступ), приводит к патофизиологическим и патохимическим нарушениям, проявляющимся функциональными и/или органическими изменениями.

Считают, что в первый месяц после холецистэктомии более чем у 80% больных преобладает гиперто-

нус сфинктера Одди, что связано с выключением регулирующей роли сфинктера Люткенса и мышечной активности желчного пузыря (ЖП). У части пациентов после холецистэктомии, наоборот, преобладает недостаточность сфинктера Одди, обусловленная его неспособностью длительно выдерживать высокое секреторное давление печени. Непрерывное желчеистечение влияет на формирование билиарных рефлюксов и развитие гипертонуса сфинктера Одди.

Сведения по оценке отдаленных результатов холецистэктомии, по данным хирургов и терапевтов, значительно различаются. Это объясняется тем фактом, что после операции значительную часть пациентов наблюдают гастроэнтерологи. Реже эти пациенты нуждаются в повторных хирургических вмешательствах, когда возникает билиарная гипертензия с наличием органических препятствий току желчи: у 11—15% больных выявляется стеноз большого дуоденального сосочка, у 5—10% — рецидивирующий холедохолитиаз, у 5—10% — стриктуры желчных протоков и желчевыводящих анастомозов, у 0,1—2% — избыточная культя пузырного протока.

Оценка отдаленных результатов после холецистэктомии затруднена, так как зависит от многих причин: длительности предшествующего заболевания, наличия осложнений, сопутствующей патологии, объема диагностических исследований и т.д.

Удаление ЖП приводит к функциональной перестройке желчевыводительной системы, связанной с исключением пузырной желчи из процесса пищеварения и изменением внешнесекреторной функции печени вследствие холецистэктомии. По данным Р.А. Иванченковой, после холецистэктомии увеличивается холерез за счет как кислотозависимой, так и кислотонезависимой фракций. Увеличение желчевыделения наступает уже через 2 нед. после холецистэктомии.

Удаление желчного пузыря с потерей его функций и развитием вследствие этого дисфункции сфинктера Одди приводит к снижению качества и количества оттекающей желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку (ДПК), что не всегда полноценно компенсируется работой других органов пищеварения.

**Дисфункция сфинктера Одди (ДСО)** характеризуется частичным нарушением проходимости протоков на уровне сфинктера и может иметь как органическую (структурную), так и функциональную природу и клинически проявляться нарушением оттока желчи и панкреатического сока. В ряде случаев после операции возможно снижение тонуса сфинктера Одди и поступление в кишечник, вне зависимости от фазы пищеварения, недостаточно концентрированной желчи. Данное обстоятельство может способствовать инфицированию желчи и развитию в желчных протоках воспалительного процесса.

Одним из **патогенетических механизмов ПХЭС** является выпадение эвакуаторной и концентрационной функций ЖП, что приводит к нарушению процессов липолиза в тонкой кишке, уменьшению бактерицидных свойств желчи.

Известно, что удаление пузыря по поводу желчно-каменной болезни (ЖКБ) не избавляет больного от обменных нарушений, в том числе от печеночноклеточной дисхолии. У 70 — 80% больных после холецистэктомии определяются признаки высокой литогенности желчи с низким холатахолестериновым коэффициентом. Данные явления возникают из-за изменения после холецистэктомии химического состава желчи и ее хаотичного поступления в ДПК. Нарушается переваривание и всасывание жира и других веществ липидной природы, снижается бактерицидность дуоденального содержимого, что приводит к микробному обсеменению ДПК, ослаблению роста нормальной микрофлоры, расстройству печеночно-кишечной циркуляции желчных кислот и снижению общего пула желчных кислот. Под влиянием микрофлоры желчные кислоты подвергаются преждевременной деконъюгации, что сопровождается повреждением слизистой оболочки ДПК, тонкой и толстой кишки с развитием билиарного эзофагита, рефлюкс-гастрита, дуоденита.

**Дуоденит** ассоциирован с дуоденальной дискинезией, дуоденальной гипертензией, развитием *дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов* (ДГЭР). У больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, клинические признаки патологии эзофагогастродуоденальной зоны встречаются в 64%.

Доказана физиологическая роль ДГР как фактора, регулирующего желудочную секрецию путем стимулирующего влияния на гастриновые рецепторы. Важными являются данные о мутагенном влиянии желчных кислот на слизистую оболочку желудка и пищевода.

**Нарушениям моторной функции пищевода (гипокинезии)** способствуют: дисбаланс в сфере нейротрансмиттеров — избыток продукции оксида азота (NO) ведет к расслаблению пищевода; недостаточ-

ность холинергической возбуждательной иннервации, которая усугубляется при попадании рефлюктата в пищевод, нарушает моторную функцию пищевода и НПС.

**Основным повреждающим фактором СОП** являются агрессивные составляющие рефлюктата — соляная кислота, пепсин, желчные кислоты. Длительное воздействие соляной кислоты ингибирует действие  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы, уменьшает выход натрия из клеток, вызывает отек и некроз клеток, а также химический ожог СОП.

В основе развития щелочного рефлюкса лежит несостоятельность сфинктерного аппарата, которая является следствием антродуоденальной дисмотрики в результате дисбаланса координации сократительной активности антрального отдела желудка и ДПК.

Наличие дуоденального содержимого в рефлюктате — щелочной рефлюкс — является более агрессивным для СОП и чаще вызывает кишечную метаплазию эпителия СОП. При смешанном рефлюксе в присутствии кислоты конъюгированные тригидроксильные желчные кислоты и лизолецитин приобретают особые свойства, усиливается их цитотоксическое действие, что потенцирует разрушающее действие соляной кислоты на СОП. Обладающие детергентными свойствами желчные кислоты способствуют солюбилизации липидов мембран эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и пищевода.

Процесс солюбилизации во многом зависит от свойств желчных кислот, и в частности от уровня конъюгации и гидроксирования, а также от уровня кислотообразования в желудке. При этом было показано, что конъюгированные и тригидроксильные желчные кислоты, и прежде всего тауриновые конъюгаты и лизолецитин, усиливают цитотоксическое воздействие на слизистую оболочку пищевода в условиях кислого pH, потенцируя разрушающее действие соляной кислоты. Щелочной рефлюкс угнетает слизеобразование, нарушает синтез простагландинов в слизистой, оказывает прямое цитотоксическое действие на слизистую оболочку.

Длительно существующий контакт агрессивных факторов в желудке и пищеводе приводит к развитию воспалительно-деструктивных поражений слизистой оболочки этих органов. Морфологами было показано, что изменения слизистой оболочки заключаются в фовеолярной гиперплазии, отеке и пролиферации гладких миоцитов в собственной пластинке.

По данным исследователей **катаральный эзофагит** после холецистэктомии встречается чаще, чем при ЖКБ (8,1%), частота его обнаружения была сходной в различные сроки после операции (9,3 и 9,8%).

Наибольшей частотой и многообразием характеризуются **изменения гастродуоденальной зоны**, преимущественно слизистой оболочки желудка (СОЖ), которые были диагностированы у 90,7% в ранние и у 96% в отдаленные сроки после холецистэктомии. В период от 1 до 3 лет после операции достоверно чаще, чем при ЖКБ, обнаруживались поверхностный гастрит (20,9%), рефлюкс-гастрит

(13,9%), острые эрозии СОЖ (6,9%), ДГР (34%), хронический дуоденит и папиллит (18,6 и 11,6%).

Были проведены исследования, которые показали, что с увеличением времени, прошедшего после операции, до 3 лет и более возрастает частота рефлюкс-гастрита (21,6%), очагового и мультифокального атрофического гастрита (13,7 и 5,9%), ДГР (35,3%), хронического дуоденита и папиллита (21,6 и 17,6% соответственно). Реже диагностировали поверхностный гастрит (9,8%) и острые эрозии антрально-отдела желудка (3,9%).

При изучении биоптатов СО пищевода частота умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрации в рассматриваемые сроки после холецистэктомии была сходной и составила 9,3 и 9,8%. Однако в период наблюдения более 3 лет после хирургического вмешательства были выявлены признаки дистрофии (5,9%) и атрофии (3,9%) эпителия, цилиндрической метаплазии (3,9%). Подобные изменения характерны для длительного течения эзофагита и могут быть связаны с агрессивным действием желчных кислот и пепсина в результате ДГЭР.

**Воспалительные и эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки зофагогастродуоденальной зоны** у пациентов, перенесших холецистэктомию, возникают и прогрессируют на фоне дисбаланса цитокинов и метаболитов соединительной ткани в сыворотке крови.

По данным проведенных исследований в отдаленные сроки после ХЭ достоверно реже регистрировалась гиперацидность, чаще — гипо- и анацидность. Появление острых и хронических эрозий СОЖ у 65% пациентов без ЖП происходило при нормальной или пониженной продукции соляной кислоты, а обострение язвенной болезни ДПК в 71,4% случаев протекало на фоне нормальной кислотопродукции. Сделан вывод, что при отсутствии ЖП соляная кислота как фактор агрессии не имеет доминирующего значения в развитии деструктивных изменений слизистой оболочки ГДЗ.

С увеличением срока, прошедшего после холецистэктомии, отмечается прогрессирование моторной и секреторной дисфункции, усугубляются атрофические и дизрегенераторные изменения слизистой оболочки ГДЗ.

**Холагенную диарею (ХД)**, развивающуюся после холецистэктомии, можно рассматривать, как отдельный вариант ПХЭС. Повышение холереза — основная причина холагенной диареи после холецистэктомии. *Патогенетическим механизмом развития ХД* является повышенное поступление желчи в толстую кишку, где она тормозит всасывание и усиливает секрецию воды и электролитов, вызывая гиперсекреторную диарею.

Присутствие большого количества желчи в стуле сопряжено с появлением некоторых, свойственных только ей, симптомов.

При отсутствии ЖП всасывание ЖК не нарушено, но асинхронное с пищей поступление их в большом количестве в тонкую кишку в межпищеварительный период возбуждает пропульсивную деятельность

и в слепую кишку поступает значительно большее, чем в норме, количество желчи.

Нерегулярное поступление желчных кислот нарушает энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, переваривание и всасывание жиров, уменьшает бактерицидные свойства дуоденального содержимого, способствуя нарушению микробиоценоза тонкой кишки. В случае недостаточности сфинктера Одди, который при отсутствии резервуарной функции желчного пузыря не способен выдержать повышенное давление (более 300—350 мм вод. ст.) в общем желчном протоке, отмечается постоянное поступление желчных кислот в кишечник, что может быть причиной развития холагенной диареи.

У здорового человека при наличии ЖП синтезированные в гепатоцитах первичные желчные кислоты экскретируются в желчь конъюгированными с глицином или таурином и по желчевыводящим путям поступают в ЖП, где и накапливаются. В стенках желчного пузыря происходит всасывание незначительного количества желчных кислот. У здорового человека при наличии ЖП основной пул желчных кислот находится в желчном пузыре и только после стимуляции пищей рефлексорно происходит сокращение ЖП и желчные кислоты поступают в ДПК. Вторичные желчные кислоты — дезоксихолевая и литохолевая — образуются из первичных (холе- и хенодезоксихолевой соответственно) под воздействием анаэробных бактерий толстой кишки.

Учитывая, что желчные кислоты в норме предотвращают развитие избыточного микробного роста в кишечнике, у пациентов после холецистэктомии они рассматриваются также в качестве одной из причин развития данного синдрома, а также в качестве классических повреждающих факторов по отношению к слизистой оболочке желудка, пищевода, кишечника. Повреждающий эффект желчных кислот зависит не только от их концентрации, но и от конъюгации и рН окружающей среды, два последних процесса обеспечиваются микрофлорой кишечника. Желчные кислоты, обладающие детергентными свойствами, способствуют солюбилизации липидов мембран клеток поверхностного эпителия.

Растворимые желчные кислоты проникают в эпителиальные клетки. Внутриклеточные концентрации желчных кислот могут в 8 раз превосходить их внеклеточные концентрации. Такое избыточное накопление приводит к повышению проницаемости мембран клеток, их разрушению, повреждению межклеточных контактов и в итоге к гибели клетки. Этот повреждающий эффект зависит не только от концентрации желчных кислот в рефлюктате, но и от продолжительности времени, в течение которого слизистая оболочка подвержена действию желчи. Под действием желчных кислот снижается количество фосфолипидов, теряется гидрофобность слизи.

Конъюгированные желчные кислоты оказывают негативное влияние при кислых значениях рН, а неконъюгированные — при рН, равном 5—8. В силу указанных причин при нарушении микробиоценоза кишечника неконъюгированные желчные кислоты

оказывают выраженное повреждающее действие на эпителиоциты. Зрелые и незрелые бокаловидные клетки из ткани толстой кишки здорового человека под действием желчных кислот подвергаются апоптозу.

**Микрофлора кишечника** принимает непосредственное участие в метаболизме и элиминации токсичных желчных кислот, в частности холевой кислоты. В норме невсосавшаяся в дистальных отделах подвздошной кишки конъюгированная холевая кислота в толстой кишке подвергается деконъюгации микробной холеглицингидролазой и дегидроксилированию при участии 7-альфа-дегидроксилазы. Образовавшаяся дезоксихолева кислота связывается с пищевыми волокнами и выводится из организма. Большое значение имеет рН в просвете кишечника. При повышении значений рН дезоксихолева кислота ионизируется и хорошо всасывается в толстой кишке, а при снижении — выводится. Повышение значений рН в толстой кишке приводит к повышению активности ферментов, приводящих к синтезу дезоксихолева кислоты, ее растворимости и всасыванию и, как следствие, повышению в крови уровня желчных кислот, холестерина и триглицеридов. Одной из причин повышения рН может быть недостаток пребиотических компонентов в питании, нарушающих рост нормальной микрофлоры, в т. ч. бифидо- и лактобактерий.

Не менее важны эффекты, связанные с синтезом короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в результате анаэробного брожения доступных для бактерий ди-, олиго- и полисахаридов. Локально КЦЖК определяют снижение рН, обеспечивая колонизационную резистентность кишечника, принимают участие в регуляции кишечной моторики. КЦЖК важны для эпителия толстой кишки, т. к. именно бутират колоноциты используют для обеспечения своих энергетических потребностей. Кроме того, снижение рН, связанное с образованием КЦЖК, приводит к образованию ионов аммония из аммиака, образовавшегося в толстой кишке в процессе микробного метаболизма белков и аминокислот, который уже не может свободно диффундировать через кишечную стенку в кровь, а выводится с калом в виде аммонийных солей.

Результатом совместной симбиотической деятельности клеток эпителия кишечника и физиологической микрофлоры является формирование сложной специфической преэпителиальной структуры — слизистого барьера (биопленки, микробиологического барьера), состоящего из слизи, молекул секреторного IgA, индигенной флоры и ее метаболитов и защищающего слизистую оболочку кишечника от действия бактериальных и других токсинов физической и химической природы, включая желчные кислоты.

Исследование дуоденального содержимого и гомогенатов слизистой оболочки ДПК показывает, что у пациентов с диспепсическим синдромом после холецистэктомии в 91,7% случаев выявляется рост микробной флоры. Среди выделенной микрофлоры преобладает *E. coli* (64,7%), чаще в монокультуре.

Микроорганизмы рода *Clebsiella*, *Proteus*, *Streptococcus* spp., *Enterobacter* выделяются только у пациентов с наличием воспалительных изменений в слизистой оболочке ДПК. Исследованиями Л.П.Аверяновой и соавт. показано, что у больных ЖКБ и ПХЭС имеются значительные нарушения пищеварения, затрагивающие переваривание и всасывание белков, жиров и углеводов.

**После холецистэктомии происходит структурная перестройка слизистой оболочки толстой кишки** в ней, развивается атрофия и одновременно повышается пролиферативная активность. Исследования биопсийного материала толстой кишки, проведенные с использованием компьютерной флюориметрии, показали, что у больных после холецистэктомии по сравнению с неоперированными значительно возрастает пролиферативная активность колоноцитов.

Получены данные, свидетельствующие о снижении числа ЕС клеток, продуцирующих серотонин, что приводит к формированию моторных нарушений со стороны толстой кишки.

Таким образом, у больных, перенесших холецистэктомию, клинические проявления болезни могут быть обусловлены физико-химическими свойствами желчи, нарушением ее пассажа в ДПК, дискинезией сфинктера Одди, избыточным бактериальным ростом в кишечнике.

**Клинические симптомы у больных с удаленным ЖП** могут быть обусловлены:

- изменением химического состава желчи и внешнесекреторной функции печени: печеночно-клеточная дисхолия, литогенность желчи с низким холато-холестериновым коэффициентом, увеличение холереза;
- нарушением пассажа желчи в ДПК: хаотическое поступление желчи, нарушение ощелачивающей функции ДПК, дуоденит, функциональный дуоденостаз, дуодено-гастральный рефлюкс, ГЭРБ, расстройство пищеварительной функции ДПК и других отделов тонкого кишечника с появлением диспепсических расстройств (диарея, метеоризм, симптомы СРК);
- дисфункцией сфинктера Одди: гипертонус БДС с желчной гипертензией, гипотонус и недостаточность БДС, изменение скорости энтерогепатической циркуляции желчных кислот;
- синдромом избыточного бактериального роста.

Основными клиническими симптомами ХД являются частый водянистый стул с ярко-желтой или зеленоватой окраской фекалий (холерея) и боли в правой подвздошной области при поступлении большого количества желчи в слепую кишку.

**Обследование пациентов после холецистэктомии** требует дифференцированного подхода.

В качестве скрининговых диагностических методов используют лабораторные тесты (общий анализ крови, определение уровней гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансфе-

разы, амилазы) и инструментальные методы диагностики (трансабдоминальная ультрасонография, эзогастроуденоскопия с прицельным осмотром ФС, ультразвуковое исследование (УЗИ) с оценкой функционального состояния СО (пищевая и фармакологическая пробы), эндоскопическая ультрасонография, динамическая эхография, магнитная резонансная холангиография и ЭРХПГ с манометрией СО, рентгенологическое исследование (при подозрении на синдром гастродуоденостаза).

После того как диагноз поставлен и уточнен его патогенез, назначается **лечение, целями которого является:** купирование боли, восстановление нормального поступления желчи в ДПК для профилактики дуоденальной гипертензии, восстановление проходимости и сократительной способности ЖВП, нормализации химического состава желчи, моторики кишечника и состава его микрофлоры, а также восстановление нарушенных процессов пищеварения.

**Диета** должна содержать достаточно высокое количество белка (130—150 г в сутки), ограниченное содержание жиров (до 80—90 г) и углеводов (до 350 г). Общий принцип диеты — режим питания с частыми приемами небольших количеств пищи (5—6-разовое питание). Из рациона исключают алкогольные напитки, газированную воду, копченые, жирные и жареные блюда и приправы, так как они могут вызывать спазм сфинктера Одди. С целью адекватной функциональной адаптации органов пищеварения к выпадению функций желчного пузыря целесообразно как можно более раннее (в зависимости от сопутствующих заболеваний) расширение диеты. Для восстановления моторно—эвакуаторной функции кишечника показано употребление пищевых волокон, так как нормализация внутрибрюшного давления приводит к нормальному пассажу желчи в ДПК. Кроме того, нормализуется энтерогепатическая циркуляция желчных кислот за счет восстановления популяции микроорганизмов, принимающих в ней участие.

Фармакотерапия зависит от формы ПХЭС:

- антихолинергические препараты: неселективные (метацин, платифиллин, баралгин) и селективные М1-холиноблокаторы (гастроцепин);
- миотропные спазмолитики;
- блокаторы натриевых каналов — мебеверина гидрохлорид (дуспаталин, мебецин ретард, меверин, аспазмин);
- блокаторы кальциевых каналов (спазмомен);
- прокинетики (итоприда гидрохлорид, домперидон);
- регуляторы моторики (тримебутин);
- антибактериальная терапия (антибактериальные препараты — невсасывающиеся при установлении СИБР);
- препараты урсодезоксихолевой кислоты (при установлении хронической билиарной недостаточности);
- ферментные препараты (при нарушении пищеварения, преимущественно жиров);

- пробиотики и пребиотики;
- сорбенты желчных кислот.

Из миотропных спазмолитиков используют дротаверин 2% — 2—4 мл в/м в/в, но-шпа форте, мебеверин, отилония цитрат (метеоспазмил).

Блокатор натриевых каналов — мебеверина гидрохлорид (дуспаталин, мебецин ретард, меверин, аспазмин) — являются производными метоксibenзамина.

Мебеверин обладает норморелаксирующим действием в отношении сфинктера Одди и кишечника: устраняет гиперперистальтику и спазм, не вызывая гипотонии.

При наличии ДГЭР прокинетики нормализуют антродуоденальную координацию, повышают тонус НПС, регулируют моторно-эвакуаторную функцию верхних и нижних отделов ЖКТ, препятствуя забросу кислого и щелочного содержимого в желудок и пищевод.

Современным селективным прокинетиическим препаратом II поколения с двойным механизмом действия, является итоприда гидрохлорид.

Прокинетиический эффект итоприда гидрохлорида связан с увеличением высвобождения ацетилхолина, стимуляцией мускариновых рецепторов, усилением перистальтики пищеварительной трубки, увеличением давления нижнего пищеводного сфинктера при его недостаточности, усилением моторики желудка. К лекарственным средствам, способным восстановить моторику билиарного тракта независимо от типа ее нарушения относится тримебутин (трибурдат, тримспа).

При дуоденогастростазе, рефлюкс-гастрите, ДГЭР комплекс лечения, включает тримебутин, ИПП, УДХК. Базисным препаратом в данной ситуации является УДХК, которая, с одной стороны, возмещает недостаток желчных кислот, а с другой — переводит синтез желчных кислот на увеличение продукции нетоксичных, так как основными повреждающими факторами являются забрасываемые в желудок желчные кислоты, лизолецитин и ферменты поджелудочной железы.

В восстановлении нормального оттока желчи при отсутствии желчного пузыря, наряду с проходимость сфинктера Одди, большое значение имеет уровень давления в ДПК. Основным патогенетическим механизмом развития дуоденальной гипертензии является избыточное содержание жидкости и газа в просвете ДПК в результате бродильно-гнилостных процессов, обусловленных микробной контаминацией.

В результате разрушения пищеварительных ферментов дуоденальной и тонкокишечной микрофлорой, снижения интрадуоденального уровня рН, а также нарушения процесса смешивания их с пищевым химусом является обоснованием назначения ферментных препаратов (креон 25 000 ЕД, эрмиталь 36 000ЕД).

Известно, что удаление желчного пузыря по поводу ЖКБ не избавляет больного от обменных нарушений, в том числе от печеночноклеточной дисхолии, в связи с чем целесообразно использование препара-

тов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (урсосан, урсолизин, урзофальк, урсохол, урсомакс).

УДХК вытесняет желчные кислоты, обладающие повреждающим действием на слизистые оболочки. При систематическом приеме УДХК становится основной желчной кислотой в сыворотке крови и составляет около 48% общего количества желчных кислот в крови, происходит дозозависимое увеличение ее доли в пуле желчных кислот до 50—75%. Это происходит, например, вследствие конкурентного захвата рецепторами желчных кислот в подвздошной кишке или за счет индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и повышенному выведению токсичных желчных кислот через кишечник. УДХК не оказывает негативного влияния на клетки (мицеллы УДХК практически не растворяют мембраны). Цитопротекторное действие УДХК имеет большое значение также с точки зрения защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

УДХК (конкурирует с токсичными ЖК в процессе абсорбции в тонкой кишке и на мембране гепатоцита; встраивается в клеточную мембрану гепатоцита и митохондрий и повышает их устойчивость к повреждающим факторам (токсичным ЖК, вирусам, продуктам метаболизма этанола).

Применение УДХК предотвращает развитие избыточного бактериального роста в кишечнике.

УДХК назначают в дозе 10—15 мг на 1 кг массы тела, срок лечения составляет 3—4 недели, а затем больные переводятся на длительную поддерживающую терапию.

При наличии микробной контаминации тонкой кишки необходимо проведение деконтаминирующей терапии (невсасывающиеся кишечные антибиотики — рифаксимин (альфа нормикс), или кишечные антисептики (нитрофуранового ряда — энтерофурил, эрсефурил, фторхинолоны и др.). Невсасывающийся антибиотик (альфа нормикс), купирует микробную контаминацию в желудке и 12-перстной кишке и способствует купированию гастродуоденостаза. Альфа нормикс назначают в суточной дозе 200—400 мг (каждые 8—12 часов), доза препарата и продолжительность лечения зависят от степени выраженности СИБР, продолжительность лечения 7—10 дней.

Одномоментно и/или последовательно назначают пребиотики (хилак форте, энтерол) и пробиотики (энтерожермина, пробиз, лактиале, лактимак).

Применение про- и пребиотических препаратов улучшает метаболизм желчных кислот, стимулирует регенерацию поврежденных деконъюгированными желчными кислотами эпителиоцитов кишечной стенки.

В лечении ХД наряду с кишечными антисептиками, пробиотиками и пребиотиками необходимо обязательно применять сорбенты, связывающие избыток ЖК в толстой кишке (энтеросгель, смекта, сорбекс, колестипод, холестирамин).

Таким образом, своевременная и правильная оценка клинической симптоматики, развивающейся у больных после холецистэктомии, дает возможность подобрать адекватную терапию и в результате существенно улучшить качество жизни пациентов.

#### Список использованной литературы

- Агафонова Н.А. Невсасывающиеся (кишечные) антибактериальные препараты в гастроэнтерологии: спектр применения рифаксимины. // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2009. — №1. — С. 61—66.
- Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания. // Поликлиника. — 2009. — №2. — С. 38—40.
- Ардатская Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения // Фарматека. — 2012. — №2. — С. 71—77.
- Анохина Г.А., Харченко В.В., Опанасюк Н.Д., Лопух И.Я., Якубовская И.А. Некоторые аспекты применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с экстрактами растений в лечении заболеваний гепатобилиарной системы // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 1(75). — С. 49—54.
- Басарболиева Ж.В., Ступин В.А., Кобесов Н.В. Оптимизация лечебно-диагностического алгоритма у больных с постхолецистэктомическим синдромом. Справочник врача общей практики. — 2015. — № 2. — С. 22—30.
- Винник Ю.С., Серова Е.В. Значение холецистокинина октапептида в развитии дисфункции сфинктера Одди неорганической этиологии после холецистэктомии у пациентов, оперированных по поводу калькулезного холецистита. Пермский медицинский журнал, 2013. Т. 30. №5. С. 78-85.
- Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Постхолецистэктомический синдром: дисфункция сфинктера Одди // Ліки України. — 2011. — № 2 (148). — С. 100—106.
- Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Патогенетическая коррекция билиарной боли при постхолецистэктомическом синдроме и дисфункции сфинктера Одди // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 6(68). — С. 87—91.
- Звягинцева Т.А., Гриднева С.В. Механизмы развития и подходы к лечению дисфункции сфинктера одди после холецистэктомии. Гастроэнтерология. — 2014. — Т. 52. — № 2. — С. 77—81.
- Иванченкова Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Издательство «Атмосфера», 2006. — 416 с.
- Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011, 880 с.
- Ильченко А. А. Почему холецистэктомия не всегда улучшает качество жизни? // Фарматека. 2012, 17, с. 23—29.
- Козлова И.В., Граушкина Е.В., Волков С.В. Клинико-функциональные и структурные нарушения гастродуоденальной зоны после холецистэктомии // Врач. — 2010. — № 9. — С. 72—76.
- Кучерявый Ю.А. Состояние после холецистэктомии: взгляд гастроэнтеролога. Медицинский совет. — 2013. — № 6. С. 39—44.
- Костюченко М.В. Дисфункция сфинктерного аппарата желчных путей после холецистэктомии: современные аспекты лечения // Эффективная фармакотерапия. 31.2013. Гастроэнтерология. — №3. — С. 24—30.

16. Лоранская И.Д., Вишневецкая В.В., Малахова Е.В. Билиарные дисфункции — принципы диагностики и лечения // РМЖ. — 2009. — № 4.
17. Лялюкова Е.А., Ливзан М.А. Дисфункция сфинктера Одди и синдром избыточного бактериального роста в кишечнике // Лечащий врач. — 2013. — № 1.
18. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Диагностика и лечение функциональных расстройств билиарного тракта. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2010. 2—3: 27—32.
19. Минушкин О. Н. Функциональные расстройства кишечника и желчевыводящих путей. Лечебные подходы, выбор спазмолитика // Лечащий Врач. — 2012. — № 2.
20. Парфенов А.И., Крумс Л.М. Холагенная диарея: особенности патогенеза, клиники и лечения // РМЖ. — 2009. — №2. — С. 114.
21. Топорков А.С. Эффективность селективных миотропных спазмолитиков для купирования абдоминальной боли // РМЖ. — 2011. — № 28.
22. Чарышкин А.Л., Бадеян В.А., Бикбаева К.И. Результаты холецистэктомии в отдаленном послеоперационном периоде. Сибирский медицинский журнал. — Иркутск. — 2011. — Т. 107. — № 8. — С. 32—34.
23. Allen A., Flemstrom G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2005. Vol. 288. P. 1—19.
24. Bertok L. Bile acids in physico-chemical host defence // Pathophysiology. 2004. — Vol.11(3). — P.139—145.
25. Binder H. J. Causes of Chronic Diarrhea NEJM —2006; 355:236—239
26. Gerok W. Pathophysiology of chronic diarrhea. Schweden Rundsch Med.Prax. 2000; 12 (89):1635—41.
27. Serag H B. Sweet S., Winchester C. C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. 2013; doi: 10. 1136/gutjnl-2012-304269.
28. Mabrut JY, Collard JM, Baulieux J. Duodenogastric and gastroesophageal bile reflux. J Chir (Paris). 2006 Nov-Dec; 143(6):355—65.
29. McColl K. E., Clarke A., Seenan J. Acid pocket, hiatus hernia and acid reflux // Gut. 2010, Apr; 59 (4): 430—431.
30. McQuaid KR, Laine L, Fennerty MB, et al. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:146—65.
31. Oh DS, Hagen JA, Fein M, et al. The impact of reflux composition on mucosal injury and esophageal function. Journal of Gastrointestinal Surgery 2005; 10:87—797.
32. Adachi JA. Rifaximin: a novel nonabsorbed rifamycin for gastrointestinal disorders./ Adachi JA, DuPont HL.// Clin Infect Dis.2006. Vol.42. — №4. — P. 541—547.
33. Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM, Steer CJ, Rodrigues CM. “Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid”. Journal of Lipid Research 50 (9) September 2009: 1721—34.
34. Guarino M.P.L., Cocca S. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, № 31. — P. 5029—5034.
35. Stein H. J., Kauler W. K., Feussner H., Siewert J. R. Bile acids as component of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance // Hepatogastroenterology. 1999. Vol. 46. P. 66—73.
36. Kirk G, Kennedy R, McKie L, Diamond T, Clements B. Preoperative symptoms of irritable bowel syndrome predict poor outcome after laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc., 2011;25(10):3379-3384.
37. Elmi F., Silverman W.B. Biliary sphincter of Oddi dysfunction type I versus occult biliary microlithiasis in post-cholecystectomy patients: are they both part of the same clinical entity? Dig Dis Sci. 2010. №55(3). P. 842-846.
38. Guarino M.P.L., Cocca S. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed// World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, №1 P.5029-5034.

## Патологічні стани після холецистектомії: від патогенеза до лікування

Проф. Т.Д. Звягінцева, доц. І.І. Шаргород

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Розглянуті патологічні стани після холецистектомії (біліарні дисфункції, ураження езофагогастроуденальної зони, холагенна діарея, зміни мікробіома кишечника). Від їх наявності залежить лікувальний підхід, вибір фармакотерапії, яка найбільш адекватно нормалізує симптоми цих розладів.

**Ключові слова:** холецистектомія, післяхолецистектомічний синдром, мікробна контамінація, метаболізм жовчних кислот, принципи лікування.

## Phatological state after cholecystectomy: from pathogenesis to treatment

Prof. T.D. Zvyagintseva, PHD I.I. Shargorod

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Considered a pathological condition after cholecystectomy (biliary dysfunction, lesions esophagogastroduodenal zone halogena diarrhea, changes in the microbiome of the intestine). Their availability determines the therapeutic approach, the choice of pharmacotherapy, most adequately relieves the symptoms of these disorders.

**Key Words:** cholecystectomy, postcholecystectomy syndrome, bacterial contamination, metabolism of bilious acids, principles of treatment.

Контактна інформація: Звягінцева Тетяна Дмитрівна — зав. кафедрою гастроентерології ХМАПО, доктор медичних наук, професор. м. Харків, пр. Московський, 197, р.т. (057) 738-81-96, e-mail: gastro@med.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 16.09.2017 р.