

ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Часть II

Лечение *

Н.Б. Губергриц, А.В. Юрьева, П.Г. Фоменко

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького

Ключевые слова: постхолецистэктомический синдром, лечение, панкреатическая недостаточность, резидуальный и рецидивный холедохолитиаз, урсодезоксихолевая кислота.

Современная медикаментозная терапия иной раз острее скальпеля хирурга.

Б.Е. Вотчал, советский терапевт и клинический фармаколог

Действительно, медикаментозная терапия постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС) должна быть «острее скальпеля хирурга», удалившего желчный пузырь. Лечение должно компенсировать отсутствие желчного пузыря, помочь органам пищеварения адаптироваться в новых условиях.

Лечение больных, перенесших холецистэктомию, направлено на нормализацию поступления желчи и панкреатического секрета из билиарных и панкреатических протоков двенадцатиперстной кишки (ДПК). Задачи лечения: нормализовать химический состав желчи; восстановить проходимость сфинктера Одди; нормализовать состав кишечной микрофлоры, процессы пищеварения и моторику тонкой кишки для профилактики дуоденальной гипертензии [20].

Для профилактики образования желчного сладжа или камней во внепеченочной билиарной системе рекомендуют [20]:

- ограничение (но не полное исключение) в рационе продуктов, содержащих холестерин (жиры животного происхождения) и жирные кислоты (жареные продукты);

- 4—6-кратный прием пищи;

- медленное снижение массы тела. При использовании низкокалорийных диет (2110 кДж/сут и меньше), голодании, при проведении шунтирующих операций необходимо дополнительно назначать урсодезоксихолевую кислоту в дозе 10 мг/кг/сут;

- добавление в пищу волокон, содержащихся в продуктах растительного происхождения, или пищевых добавок (отруби и др.). При этом овощи, фрукты, травы лучше использовать после термической обработки (отварные, запеченные). Отруби можно применять в виде завтраков (мюсли, каша, хлеб) и патентованных препаратов;

- обеспечение ежедневного стула.

Если есть склонность к запору или затрудненный, удлинённый или болезненный акт дефекации, необ-

ходимо прежде всего исключить органическую патологию (геморрой, язвенная болезнь, дивертикулярная толстокишечная болезнь, полипоз прямой и ободочной кишки, колоректальный рак и др.), внести соответствующие изменения в режим питания (ежедневно употреблять не менее 0,5 кг овощей и фруктов, до 1,5—2 л/сут жидкости, есть только «темные» сорта хлеба) и образ жизни, то есть повысить физическую активность (ходьба быстрым шагом, плавание и т. д.). После еды рекомендуют принимать препарат «Аллохол» (по 3—4 таблетки в 1 сут). Рекомендуют так называемый утренний блок: вечером залить кипятком 4—10 плодов чернослива, а утром выпить его настой и съесть ягоды. Затем позавтракать салатом из свежих овощей или фруктов и обязательно выпить стакан любого сока. При идиопатическом функциональном запоре наряду с соблюдением диетического и физического режимов можно на короткое время назначать слабительные средства, преимущественно «Мукофальк» (по 4 чайные ложки гранул в 1 сут) либо «Дуфалак» (30 мл сиропа или 20 г гранул в 1 сут). Другие слабительные средства применяют реже [6].

При вовлечении в процесс печени (жировой гепатоз, реактивный гепатит) наряду с соответствующими пищевым и физическим режимами на длительный период назначают препараты, обладающие гепатопротективным и желчегонным эффектом («Гепабене» по 2 капсулы в 1 сут в течение года, «Урсофальк» по 10 мг/кг).

Литогенность желчи устраняет длительное (многомесячное) применением хенодезоксихолевой кислоты («Хенофалька») в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой («Урсофальком») из расчета 5—10 мг/кг. Например, перед сном принимают 1—2 капсулы «Урсофалька» в течение 6 мес [6].

Больным не рекомендуют курить и употреблять алкогольные напитки. Необходимо увеличить физическую активность.

После холецистэктомии целесообразно проводить сонографию органов брюшной полости один раз в 6—12 мес, особенно пациентам с факторами риска

* Продолжения. Часть I у № 2, с. 70—80.

рецидива ЖКБ (сахарный диабет, ожирение, болезнь Крона, а также длительный прием цефтриаксона, октреотида, клофибрата, эстрогенов и т. д.).

Медикаментозное лечение:

- коррекция физико-химических свойств желчи;
- устранение дисфункции сфинктера Одди;
- деконтаминация ДПК;
- устранение нарушений пищеварения;
- регуляции стула;
- устранение органических препятствий оттоку желчи;
- лечение сопутствующих заболеваний.

Препаратом, который корригирует биохимический состав желчи, ее физико-химические свойства, снижает литогенность желчи, является урсодезоксихолевая кислота («Урсофальк»). Такое влияние препарат имеет благодаря следующим свойствам: торможение всасывания холестерина в кишечнике; образование жидких кристаллов с холестерином, содержащемся в желчи; торможение активности ГМК-КоА-редуктазы, которая играет ключевую роль в синтезе эндогенного холестерина; холеретический эффект (индукция гидрокарбонатного холереза).

«Урсофальк» в дозе 5—10 мг/кг/сут показан не только при желчнокаменной болезни (ЖКБ), но и после холецистэктомии (или литотрипсии) для профилактики рецидива холелитиаза. Кроме того, лечение «Урсофальк» при ПХЭС показан еще с двух позиций: для лечения хронического гепатита, который, как правило, развивается при ЖКБ (неалкогольный стеатогепатит, неспецифический реактивный гепатит), или вторичного билиарного цирроза, гепатита с синдромом холестаза как осложнения ЖКБ; для лечения желчного дуоденогастрального рефлюкса (рефлюкс-гастрита) или дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (то есть повреждения слизистой оболочки пищевода желчными кислотами) [2]. Выше уже шла речь о высокой вероятности развития таких рефлюксов при ПХЭС.

Эффективность «Урсофалька» для профилактики формирования желчных камней доказана рядом исследований.

Высокий риск образования желчных камней отмечается у больных ожирением, после операции в целях быстрого снижения массы тела (с наложением желудочного обходного анастомоза). В исследовании, включавшем 233 больных, подвергнутых такой операции, у 32 % пациентов, применявших плацебо, образовались желчные камни. Напротив, у больных, получавших урсодезоксихолевую кислоту, камни формировались значительно реже — у 13, 2 и 6 % пациентов в группах, получавших по 300, 600 и 1200 мг урсодезоксихолевой кислоты в день соответственно [27].

Аналогичным образом профилактическое назначение урсодезоксихолевой кислоты (600 мг/сут) достоверно предотвращает образование желчных камней у пациентов, находящихся на многодневных разгрузочных диетах в связи с патологическим ожирением [26].

Длительная терапия «Урсофальком» предотвращает у 75 % больных развитие атак идиопатического рецидивирующего панкреатита, который в большинстве случаев обусловлен билиарным сладжем [28].

После холецистэктомии «Урсофальк» необходимо рекомендовать принимать не менее 6 мес. Если больной все же не принимал «Урсофальк», то после рецидива ЖКБ лечение начинают сразу после выявления конкрементов по схемам, предусматривающим назначение отдельно «Хенофалька» или «Урсофалька» либо их комбинацию (уровень доказательности А) [22].

«Хенофальк» назначают внутрь по 15 мг/кг/сут. Принимают всю дозу перед сном, запивая жидкостью (вода, чай, сок, молоко и т. д.). «Урсофальк» принимают по 10 мг/кг/сут однократно, вечером перед сном, также запивая жидкостью. Или «Хенофальк» принимают по 7—8 мг/кг/сут в комбинации с «Урсофальком» по 7—8 мг/кг/сут однократно вечером, запивая жидкостью. Такое лечение позволяет добиться растворения холестериновых камней у 70—90% больных. Затем необходимо контролировать состояние каждые 6 мес. Если нет рецидива в течение 3—5 лет, наблюдение можно прекратить. При соблюдении такого алгоритма лечения рецидивов 80% пациентов избавляются от ЖКБ [22].

При дисфункции сфинктера Одди центральное место занимают спазмолитики. Препаратом выбора в этом отношении является «Дуспаталин» (мебеверин). Напомним недостатки других спазмолитиков, ограничивающие их назначение для лечения дисфункции сфинктера Одди [1]:

- для нитратов характерны выраженные кардиоваскулярные эффекты, развитие толерантности;
- прием М-холинолитиков (группа атропина, пирензепин) может вызвать тахикардию, запор, повышение внутриглазного давления, нарушение зрения, задержку мочеиспускания, сухость во рту, сонливость и др.;
- неселективные блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин, дилтиазем) вызывают выраженные кардиоваскулярные эффекты;
- для миотропных спазмолитиков (дротаверин, бенциклан, альверина цитрат и др.) не характерна селективность, возможны усугубление дуоденостаза, разная эффективность при дисфункции сфинктера Одди у конкретных больных.

Назначение «Дуспаталина» при ПХЭС обосновано еще и тем, что неселективные спазмолитики, уменьшая тонус сфинктера Одди, усугубляют также и дуоденостаз, который характерен для ПХЭС. Корректируя тонус сфинктера Одди и ДПК, он не вызывает гипотонии, тем самым способствуя нормализации тонуса и сократительной активности и сфинктера Одди, и ДПК (ведь одним из принципиальных преимуществ препарата является высокая спазмолитическая активность, но в то же время неспособность вызывать гипотонию гладких мышц).

Эффективность «Дуспаталина» при ПХЭС доказана [11, 13—15, 24]. Кроме того, «Дуспаталин» эффективно корригирует деятельность сфинктера Одди на физико-химической стадии ЖКБ, то есть в случае формирования билиарного сладжа после холецистэктомии [10].

При ПХЭС эффективен также препарат «Гепабене», обладающий спазмолитическими и желчегонными свойствами [4, 13].

Для деконтаминации ДПК проводят 1—2 семидневных курса антибактериальной терапии со сменой препарата при очередном курсовом лечении. Препаратами выбора являются: доксициклин (по 0,1 г 2 раза в 1 сут), тетрациклин (по 0,25 г 4 раза в 1 сут), «Бисептол» (по 960 мг 2 раза в 1 сут), фуразолидон (по 0,1 г 3 раза в 1 сут), «Эрсефурил» (по 0,2 г 4 раза в 1 сут, ципрофлоксацин (по 250 мг 2 раза в 1 сут), метронидазол (по 0,25 г 4 раза в 1 сут), «Интетрикс» (по 1 капсуле 4 раза в 1 сут), реже — «Левомецетин» (по 0,25 г 4 раза в 1 сут) [20].

Подбор лекарственных средств проводят, как правило, эмпирически. При выраженных симптомах диспепсии назначают сразу два препарата, один из которых должен действовать преимущественно на анаэробную микрофлору (например, метронидазол). Одновременно с приемом кишечных антисептиков в ряде случаев назначают пребиотики: при поносе — «Хилак форте» (по 60 капель 3 раза в 1 сут в течение 1 нед, затем по 30 капель 3 раза в 1 сут в течение 2 нед); в случаях преобладания запора — «Дуфалак» (лактоулоза; по 1—2 столовые ложки 1 раз в 1 сут до нормализации стула). После окончания антибактериальной терапии показаны пробиотики. Представителями этой группы являются «Бифиформ», «Лактовит» и др. [20].

В комплексе с антибактериальными средствами необходимо назначать алюминийсодержащие буферные антациды («Маалокс» и др.). Целесообразность использования «Маалокса» объясняется следующими его свойствами [20]:

- связывать органические кислоты, что приводит к уменьшению осмолярности кишечного содержимого и прекращению тока жидкости в просвет кишки;
- повышать интрадуоденальный уровень pH, что создает условия для нормальных процессов пищеварения;
- связывать деконъюгированные желчные кислоты, что уменьшает секреторную диарею и их повреждающее действие на слизистую оболочку;
- уменьшать всасывание антибактериальных препаратов, что повышает их концентрацию в просвете кишки и усиливает антибактериальный эффект, а также смягчает побочные эффекты препаратов.

Для разрешения дуоденальной гипертензии и лечения первичной панкреатической недостаточности показаны ферментные препараты [9, 25].

Нарушение моторики желудка и ДПК влечет нарушения пищеварения и, наоборот, недостаточность пищеварения сопровождается дисфункцией моторной функции желудка и кишечника, т. к. все функции желудка и ДПК взаимосогласованы и нацелены, в первую очередь, на эффективную организацию процесса пищеварения. Известно, что синдром мальдигестии замедляет эвакуацию содержимого желудка в ДПК и дальнейший транзит по ней пищевого химуса [16, 17].

Таким образом, ферменты поджелудочной железы (ПЖ) выполняют не только пищеварительную функцию, но и регулируют моторную функцию желудка и ДПК. Эффективность терапии ферментами ПЖ доказана не только при диспепсических расстройствах, но и в случае коррекции моторных нарушений гастродуоденального комплекса [16].

Так, доказано, что при назначении больным с ПХЭС «Креона» нормализуется эвакуация химуса из желудка, которая исходно была замедлена [16, 17].

«Креон» показан и при необходимости в проведении заместительной терапии в случае внешнесекреторной панкреатической недостаточности у больных с ПХЭС. Выбор «Креона» определяется его преимуществами перед другими ферментными препаратами (минимикросферическая форма выпуска; высокая активность ферментов; надежная кислотоустойчивая, но в то же время и энтеросолюбильная оболочка минимикросфер с быстрым растворением ее в ДПК; наличие в препарате дополнительных липолитических ферментов, то есть в дополнение к липазе; оптимальное соотношение колипаза/липаза; отсутствие эурагита в оболочке и др.).

Для регуляции стула при запоре показаны «Мукофальк» и/или «Дуфалак» (лактоулоза). Оба препарата безопасны и эффективны. Преимущества «Мукофалька» состоят в возможности подбора дозы препарата для лечения как запора, так и поноса, а также в том, что он способствует снижению уровня холестерина в крови (это важно, если ЖКБ является одним из проявлений липидного дистресс-синдрома). Однако препарат имеет и недостаток: лечение «Мукофальком» требует приема дополнительного количества жидкости, что может сыграть негативную роль у пожилых пациентов с недостаточностью кровообращения.

«Дуфалак» при ПХЭС показан не только потому, что обладает послабляющим действием, но и с точки зрения его избирательного влияния на кишечную флору (пребиотический эффект). В неизменном виде он достигает толстой кишки, где сахаролитическая флора расщепляет лактулозу на органические кислоты (молочную, пировиноградную и др.), происходит ацидификация содержимого толстой кишки. В результате усиливается рост сахаролитической флоры (лакто-, бифидобактерий) и, наоборот, угнетается рост протейнолитической флоры и *Candida*. Кроме того, «Дуфалак» уменьшает литогенные свойства желчи [8]. Механизм такого эффекта представлен в виде схемы в одной из наших работ [7]), обоснован при заболеваниях печени. Препарат улучшает энергетический статус эпителия кишечника [8]. Однако, в отличие от «Мукофалька», «Дуфалак» не показан при диарее.

При наличии у больного с ПХЭС хологенной диареи назначают препараты, связывающие желчные кислоты в просвете кишки, например, холестирамин. Можно использовать и алюминийсодержащие антациды, которые слабее, чем холестирамин, но все же связывают желчные кислоты в кишечном просвете. В качестве симптоматического средства назначают «Имодиум» (лоперамид) [12].

Больным с ПХЭС для реабилитации назначают физиотерапевтическое (лечебные грязи, СМТ-, ДМВ-терапия, магнитотерапия и др.) и санаторно-курортное [3, 23] лечение.

Как правило, в комплекс курортной реабилитации включают воды малой и средней минерализации, оказывающие благоприятное влияние на кислотно-эвакуаторную дискоординацию пилородуоденального отдела, снижающие внутридуоденальное давление, уменьшающие гипертоническое состояние

сфинктера Одди, стимулирующие желчеобразование, желчевыделение, внешнесекреторную функцию ПЖ. Большое значение придается противовоспалительному действию минеральных вод, что особенно важно при холангите. «Питьевое» лечение предупреждает развитие и ликвидирует уже развившиеся нарушения деятельности кишечника. Кроме «питьевого» лечения, минеральные воды используют для трансдуоденальных промываний, ректальных процедур [3]. Рекомендуют также лазеротерапию [18].

При органических препятствиях оттоку желчи (папиллостеноз, холедохолитиаз, стриктуры холедоха и др.) показано эндоскопическое лечение (эндоскопическая папиллосфинктеротомия, извлечение камня из холедоха и др.), а при необходимости — оперативное вмешательство [19, 21].

Новым методом лечения ПХЭС, требующим дальнейшего изучения, является электростимуляция пищеварительного канала и сфинктера Одди [5].

Остается пожелать практическим врачам лечить ПХЭС настолько эффективно, чтобы пациенты даже не замечали, что у них нет такого важного органа, как желчный пузырь. Когда мы смотрим на Венеру Милосскую, то видим шедевр мирового искусства и красоту, но не замечаем, что у нее нет рук (а если и замечаем, то это не портит впечатления). Так пусть же и органы пищеварения после холецистэктомии будут функционировать так, что отсутствие желчного пузыря покажется несущественным. Это, безусловно, возможно — ведь, как сказал Сидней Смит, английский писатель, «пищеварение — самая большая тайна человеческого организма».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова Н.А. Состояние после холецистэктомии. Патогенез, клиника, лечение // *Consilium Medicum*.— 2002.— Экстра-выпуск.— С. 9—11.
2. Бабак О.Я. Желчный рефлюкс: методы патогенетической терапии // *Здоров'я України*.— 2006.— № 3 (136).— С. 55.
3. Бабов К.Д., Драгомирецкая Н.В., Кондратюк О.А. Ранняя реабилитация больных, перенесших операции на билиарной системе // *Мед. реабилитация и курортология*.— 2000.— № 2.— С. 33—36.
4. Билиарный сладж: от патогенеза к лечению : Метод. рекомендации / Центр. ин-т гастроэнтерологии: Сост.: Ильченко А.А. и др.— М.: Б.и., 2004.— 31 с.
5. Бунтин С.Е. Корректирующие влияния АЭС ЖКТ и СО на моторную функцию билиарного тракта и внешнесекреторную функцию печени у больных, перенесших холецистэктомию // *Гепатология*.— 2004.— № 3.— С. 33—36.
6. Григорьев П.Я., Солуянова И.П., Яковенко А.В. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика // *Леч. врач.*— 2002.— № 6.— С. 26—32.
7. Губергриц Н.Б., Бен Хмида Макрем Бен Мекки. Билиарный сладж: констатировать или лечить? // *Сучасна гастроентерол.*— 2005.— № 4 (24).— С. 9—19.
8. Дегтярёва И.И., Скопиченко С.В. Дуфалак: классическое применение и перспективы.— К.: ЗАО Атлант ЮЭмСи, 2003.— 233 с.
9. Детская гастроэнтерология: функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся болью в животе // *Международ. бюл.: Гастроэнтерология*.— 2005.— № 16.— С. 1—8.
10. Дюспаталин при физико-химической стадии желчнокаменной болезни / В. Максимов, С. Бунтин, С. Каратаев и др. // *Врач.*— 2003.— № 5.— С. 47—49.
11. Заболевания внепеченочной билиарной системы: дисфункция желчного пузыря и состояния после холецистэктомии // *Международ. бюл.: Гастроэнтерология*.— 2001.— № 6.— С. 1—4.
12. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи.— М.: Гэотар-Мед, 2002.— 168 с.
13. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь.— М.: Анахарсис, 2004.— 200 с.
14. Ильченко А.А., Быстровская Е.А. Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.*— 2002.— № 4.— С. 21—22.
15. Климов А.Е. Дюспаталин в терапии функциональных заболеваний кишечника и желчевыводящих путей // *Русск. мед. журн.*— 2003.— Т. 11, № 5.— С. 2—3.
16. Коротько Г.Ф. Секрция поджелудочной железы.— Краснодар: Изд-во Кубанского гос. мед. ун-та, 2005.— 312 с.
17. Коротько Г.Ф., Пылева Е.Г. Эвакуаторная деятельность гастродуоденального комплекса и ее энзимокоррекция при желчнокаменной болезни и после холецистэктомии // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 2003.— Т. XIII, № 6.— С. 38—43.
18. Мацегора Н.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на динамику показателей перекисного окисления липидов больных с постхолецистэктомическими состояниями // *Вестн. курортол. и физиотер.*— 2004.— № 3.— С. 41—44.
19. Мишин В.Ю., Бабаев Д.Р. Ранние и поздние осложнения лапароскопической холецистэктомии и их профилактика // *Анналы хирургии*.— 2000.— № 6.— С. 24—31.
20. Постхолецистэктомический синдром: диагностика и лечение / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко, Н.Г. Агафонова и др. // *Леч. врач.*— 2004.— № 4.— С. 34—38.
21. Постхолецистэктомический синдром: причины, факторы риска, современные методы диагностики и лечения / Суздальцев И.В., Золотухин Т.Ф., Архипов О.И. и др.— М.: АНМИ, 2003.— 118 с.
22. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина.— М.: Литтерра, 2003.— 1046 с.
23. Сисоева І.О. Показники вуглеводного обміну та корекція їх порушень під впливом лікувально-реабілітаційної терапії в умовах курорту Бердянськ у хворих жовчнокам'яною хворобою після холецистектомії // *Вестн. курортол. и физиотер.*— 2004.— № 3.— С. 44—47.
24. Черненко В. Постхолецистэктомический синдром: современное состояние проблемы // *Ліки України*.— 2004.— № 4.— С. 19—22.
25. Ягмур В.Б. О причинах нарушения пищеварения у больных, перенесших холецистэктомию // *Международ. мед. журн.*— 2004.— № 3.— С. 65—68.
26. Shiffman M.L. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program // *Ann. Intern. Med.*— 1995.— Vol. 122.— P. 899—905.
27. Sugerma H.J. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric bypass-induced rapid weight loss // *Am. J. Surg.*— 1995.— Vol. 169.— P. 91—97.
28. Testoni P.A. Idiopathic recurrent pancreatitis: Long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 95.— P. 1702—1707.

ПОСТХОЛЕЦИСТЕКТОМІЧНИЙ СИНДРОМ:

Частина II

Лікування

Н.Б. Губергриц, А.В. Юр'єва, П.Г. Фоменко

У статті проаналізовано особливості дієти і медикаментозного лікування постхолецистектомічного синдрому. Особливої уваги надається профілактиці рецидиву холедохолітіазу, схарактеризовано особливості дії урсодезоксихолевої кислоти («Урсофальк»). Крім того, детально описано засоби для корекції порушень випорожнення, складу кишкової флори, а також спазмолітики, які застосовують при дисфункції сфінктера Одді, ферментні препарати.

POSTCHOLECYSTECTOMY SYNDROME

Part II

Treatment

N.B. Gubergrits, A.V. Yuryeva, P.G. Fomenko

The article presents a detailed analysis of diet peculiarities and treatment of postcholecystectomy syndrome. Special attention paid to prophylaxis of choledocholithiasis relapse and to features of ursodeoxycholic acid (Ursofalk). Besides, there were elucidated remedies for stool correction, spasmolytics for treatment of Oddi's sphincter dysfunction and enzymes' preparations.