

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Н.В. Беляева, А.Е. Клочков, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

## Постхолецистэктомический синдром: как избежать полипрагмазии?

Лозунгом клинической фармакологии должно быть: «Поменьше лекарств – только совершенно необходимые», а не «Что бы еще дать больному?».

Б.Е. Вотчал, русский терапевт



Н.Б. Губергриц

**Проблема постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС) становится все более актуальной из-за учащения желчнокаменной болезни (ЖКБ). Так, этим заболеванием страдают каждая пятая женщина и каждый десятый мужчина в мире. ЖКБ имеет место у 25% пациентов в возрасте >60 лет и у 33% лиц в возрасте >70 лет в мире, а также у 10-15% населения Западной Европы. В Украине заболеваемость ЖКБ с 2006 по 2010 год выросла на 1,6% и достигла 108,1 на 100 тыс. взрослых пациентов; ее распространенность выросла на 11,8% и составляет, соответственно, 727,7 на 100 тыс. человек. Действительно, совершенно прав был академик В.Х. Василенко, когда еще в 1969 г. говорил: «В последние десятилетия на нас надвигается целая туча холестериновых желчных камней. ЖКБ учащается во всем мире невиданными темпами». До настоящего времени основным методом лечения ЖКБ является холецистэктомия. Ежегодно в мире осуществляется 2,5 млн данных оперативных вмешательств, т. е. по частоте выполнения холецистэктомия уступает лишь аппендэктомии.**

Термин «ПХЭС» предложил Малли Ги (Франция) в 1926 г. Представления о патогенезе расстройств и причинах болевого синдрома после холецистэктомии менялись на протяжении 100 лет. Вначале основной причиной ПХЭС считали спаечный процесс после операции, затем собственно отсутствие желчного пузыря и связанное с этим нарушение желчеоттока. Потом во главу угла предлагали поставить технические погрешности во время операции (в связи с чем рекомендовали осуществлять раздельную перевязку пузырного протока и артерии, большее значение придавали необходимости формирования короткой культы протока).

Понятие «ПХЭС» до настоящего времени остается расплывчатым, так как существуют различные взгляды на то, какие состояния следует включать в это понятие.

Большинство клиницистов считают термин «ПХЭС» неудачным и даже неправомерным, так как он не отражает сути страдания, причин возникновения и сущности патологических процессов, наблюдаемых у больных после холецистэктомии. Однако исторически сложилось так, что термин нашел широкое распространение в клинической практике.

Большинство авторов различают ПХЭС истинный – как результат тактических и технических ошибок во время операции и неустраненных заболеваний желчных путей, и ложный – развивающийся в результате патологических состояний, не относящихся к желчным путям (синдром-спутник).

В МКБ-10 ПХЭС имеет рубрику K91.5. В соответствии со взглядами различных авторов на то, какие патологические состояния следует включать в понятие «ПХЭС», существуют различные его классификации: О.С. Радбила (1960), А.И. Хазанова (2002), П.Я. Григорьева и соавт. (2004).

Для анализа патогенеза ПХЭС определили его сущность в широком и узком значении.

В широком понимании ПХЭС – это собирательный термин, объединяющий группу заболеваний и состояний, связанных прямо или косвенно с самой операцией, а также возникших или прогрессирующих после нее. Таким образом, в термин «ПХЭС» следует включать симптомы, обусловленные хирургическим вмешательством; симптомы, не имеющие отношения к хирургическому вмешательству; новые заболевания, появившиеся после операции, но не связанные с ней; поздно выполненная операция; продолжение уже имевшихся симптомов; новые жалобы; результат хирургических ошибок; жалобы, связанные с неправильным диагнозом до операции и т.д.

На развитие ПХЭС в широком значении влияют следующие факторы:

- позднее проведение операции (миграция камня в холедох, острый холецистит, вторичный билиарный цирроз печени и др.);
- неполноценное обследование до и во время операции (камни и стриктуры холедоха, папиллостеноз – неполный объем операции);
- технические ошибки (повреждение протоков, узкий холедоходуоденостомоз, неправильная установка дренажей и др.);

- невыполнение больным рекомендаций по профилактике ПХЭС (устранение причин: избыточной массы тела, гиподинамии, неправильного режима питания и др.).

К этим предикторам, по мнению И.В. Суздальцева и соавт. (2003), необходимо добавить наличие невыявленных или диагностированных, но недостаточно оцененных и неучтенных при оперативном вмешательстве заболеваний и патологических состояний печени, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, других органов и систем (в том числе гемолитической анемии, остеопороза, заболевания почек и др.).

К статистически достоверным факторам риска развития ПХЭС у больных острым холециститом относятся возраст старше 60 лет, сроки госпитализации более 3 сут с момента возникновения приступа, острый транзиторно-обтурационный холецистит, расширение объема операции, патоморфологические изменения в удаленном желчном пузыре по типу хронического рецидивирующего холецистита. Знание причин и факторов риска развития ПХЭС позволяет своевременно прогнозировать и корректировать данное патологическое состояние. Особо значимым фактором риска ПХЭС считают пожилую и старческий возраст. Это обусловлено в первую очередь тем, что с возрастом значительно увеличивается количество больных атеросклерозом, эмфиземой легких, хроническим обструктивным бронхитом, сахарным диабетом, ожирением и др. Все это указывает на то, что при холецистэктомии следует чаще прибегать к оперативному лечению, не ожидая достижения больным пожилого и старческого возраста. Это, в частности, позволит значительно снизить риск возникновения в старости таких осложнений холелитиаза, как острый холецистит, эмпиема желчного пузыря, желчные свищи, а также уменьшить вероятность развития ПХЭС и вторичного панкреатита.

Следует учитывать, что патогенез ПХЭС в широком понимании включает также персистирование симптомов заболеваний, которые имели место до холецистэктомии. Это заболевания, которые первичны или вторичны по отношению к ЖКБ, т. е. являющиеся ее результатом, следствием, сформировавшимся еще до операции.

Примером состояния, первичного по отношению к ЖКБ и которое не устраняется после холецистэктомии, является липидный дистресс-синдром. В центре его патогенеза находятся гипер- и дислипидемия, реализуемые в целом ряде органов поражений – атеросклерозе, холестерозе желчного пузыря, ЖКБ, стеатогепатозе и стеатогепатите, жировой инфильтрации поджелудочной железы, липогенном панкреатите и др. Все эти заболевания остаются и продолжают прогрессировать после холецистэктомии, так как у больных удерживается нетронутым центр патогенеза – гипер- и дислипидемия. Если у пациента до оперативного вмешательства развился метаболический синдром (патогенез которого пересекается с патогенезом липидного дистресс-синдрома), то после холецистэктомии сохраняются его проявления, в частности нарушение углеводного обмена.

Вторичными по отношению к ЖКБ заболеваниями являются билиарный панкреатит, папиллостеноз, вторичный билиарный цирроз печени и др. Понятно, что если папиллостеноз не был вовремя диагностирован, то болевой синдром, связанный с ним, а также панкреатическая боль из-за билиарного панкреатита сохраняются и после холецистэктомии.

Целью лечения больных, перенесших холецистэктомию, является восстановление нормального поступления желчи и панкреатического секрета из билиарных и панкреатических протоков в двенадцатиперстную кишку.

Для профилактики образования билиарного сладжа или камней в билиарном тракте рекомендуется:

- ограничение (но не полное исключение) употребления продуктов, содержащих холестерин (жиры животного происхождения), и продуктов, содержащих жиры, прошедших термическую обработку >100°C, т.е. жареных;
  - регулярный 4-6-кратный прием пищи;
  - медленное снижение массы тела (при использовании низкокалорийных диет (≤2110 кДж/сут), голодании, проведении шунтирующих операций необходимо дополнительное назначение урсодезоксихолевой кислоты – УДХК – в дозе 10 мг/кг/сут);
  - добавление в пищевой рацион пищевых волокон, содержащихся в продуктах растительного происхождения, или пищевых добавок (отрубей и др.); при этом овощи, фрукты, травы лучше использовать после термической обработки (в отварном, запеченном виде); отруби могут входить в состав готовых завтраков (мюсли, каш, хлеба) и патентованных препаратов;
  - обеспечение ежедневного стула.
- Медикаментозное лечение включает ряд направлений:
- коррекция физико-химических свойств желчи;
  - лечение дисфункции сфинктера Одди;
  - деконтаминация двенадцатиперстной кишки;
  - устранение нарушений пищеварения;
  - регуляция стула;
  - устранение органических препятствий оттоку желчи;
  - лечение сопутствующих заболеваний.

Для лечения по всем этим направлениям используется препарат Холеплант, который включает в себя УДХК, экстракт листьев артишока и экстракт корня дягиля лекарственного. УДХК как компонент данного лекарственного средства корректирует биохимические свойства, снижает литогенность желчи. Такое действие препарата Холеплант обусловлено торможением всасывания холестерина в кишечнике; образованием жидких кристаллов с холестерином, содержащемся в желчи; торможением активности ГМК-КоА-редуктазы, которая играет ключевую роль в синтезе эндогенного холестерина; холеретическим эффектом (индукцией бикарбонатного холереза).

Назначение УДХК в дозе 5-10 мг/кг массы тела в сутки показано не только для лечения ЖКБ, но и после холецистэктомии (или

литотрипсии) для профилактики рецидивного холелитиаза. Кроме того, применение УДХК при ПХЭС показано 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 (т. е. повреждения слизистой пищевода желчными кислотами), который часто формируется при ПХЭС.

Эффективность УДХК для профилактики формирования желчных камней доказана в ряде исследований. Высокий риск образования желчных камней отмечается у больных, страдающих ожирением, после операции с целью быстрого снижения массы тела (с наложением желудочного обходного анастомоза). По результатам исследования, включавшего 233 больных, которые были подвергнуты такой операции, у 32% пациентов в группе плацебо образовались желчные камни. Напротив, у больных, получавших УДХК в дозах 300; 600 и 1200 мг в день, камни формировались значительно реже: у 13; 2 и 6% пациентов соответственно.

Аналогичным образом профилактическое назначение УДХК (600 мг в сутки) достоверно предотвращает образование желчных камней у пациентов, находящихся на многодневных разгрузочных диетах в связи с патологическим ожирением.

Длительная терапия УДХК ингибирует у 75% больных развитие атак идиопатического рецидивирующего панкреатита, который в большинстве случаев обусловлен билиарным сладжем.

После проведения холецистэктомии пациентам необходимо принимать УДХК не менее 6 мес.

Второй компонент препарата Холеплант – экстракт артишока. Доказано, что последний имеет желчегонные свойства, влияет на тонус и сократительную функцию желчного пузыря, а также оказывает гепатопротекторный эффект за счет выраженного антиоксидантного и гипохолестеринемического действия. Артишок обладает антимикробными свойствами против различных видов патогенных бактерий, дрожжевых палочек и грибковой флоры. Положительные эффекты артишока, вероятно, являются результатом высокого содержания в них полифенольных антиоксидантов. Экстракт артишока по сравнению с аскорбиновой кислотой обладает более высокой способностью защищать эндотелий от оксидативного стресса и повышать секрецию оксида азота. Антиоксидантное действие артишока приводит к ингибированию окисления липопротеинов низкой плотности за счет повышения активности глутатион-пероксидазы.

Кроме антиоксидантных эффектов, экстракт артишока обладает рядом других лечебных свойств, например, ингибирует желатиназную активность и секрецию матриксной металлопротеиназы (ММП-9), защищая соединительную ткань от дегенерации. Также экстракт артишока стимулирует апоптоз раковых клеток печени через митохондриально-каспазный механизм.

Существенное терапевтическое действие оказывает инулин — еще один компонент артишока. Инулин — полисахарид, содержащийся в клубнях и корнях георгинов, артишоков и одуванчиков; представляет собой фруктозан, так как при его гидролизе образуется фруктоза. В исследованиях было показано, что инулин, помимо стимуляции роста и активности бифидо- и лактобактерий, повышает всасывание кальция в толстой кишке, т. е. снижает риск остеопороза, влияет на метаболизм липидов, уменьшая риск атеросклеротических изменений сосудов и, возможно, предотвращая развитие сахарного диабета 2 типа. Имеются также предварительные данные об антиканцерогенном эффекте инулина. Инулин легко усваивается организмом человека, в связи с чем используется также как заменитель крахмала и глюкозы при сахарном диабете.

В состав артишока входит ряд биофлавоноидов, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами (табл.).

Таблица. Флавоноидные антиоксиданты экстрактов артишока (по О.А. Громовой и соавт., 2009)	
Флавоноиды	Физиологические эффекты
Лютеолин	Противовоспалительный, стимулирование метаболизма, вазодилатация
Апигенин	Препятствует продукции и секреции провоспалительных цитокинов, вазодилатация
Гесперидин	Снижает содержание общего холестерина и артериальное давление, оказывает противовоспалительный и антисептический эффекты
Кверцетин	Противовоспалительное действие, модулирование активности цитохрома CYP3A4
Рутин	Осуществляет транспорт минералов, укрепляет капилляры, снижает цитотоксичность окисленных форм липопротеинов низкой плотности

Известно, что лютеолин и апигенин являются антиоксидантами, выделенными из артишоков (табл.). Апигенин обладает противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Апигенин способен блокировать образование мочевой кислоты. Лютеолин и апигенин тормозят продукцию и секрецию провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерлейкина-13. Апигенин понижает экспрессию генов фактора роста эпителия сосудов и фактора, индуцированного гипоксией.

В экстрактах артишока были обнаружены и другие биофлавоноиды: гесперидин, кверцетин и рутин. Гесперидин является антиоксидантом класса флаванонов, он снижает содержание общего холестерина, артериальное давление, а также оказывает антисептическое и противовоспалительное действие. Кверцетин — наиболее активный флавоноидный антиоксидант. Его противовоспалительное действие состоит в замедлении синтеза и секреции гистамина. Кверцетин способен ингибировать фермент липооксигеназу; является мощным ингибитором цитохрома CYP3A4, который участвует в метаболизме многих лекарственных препаратов. Таким образом, кверцетин может потенцировать более высокие уровни этих лекарственных средств в плазме крови.

Экстракты артишока богаты минералами и микроэлементами, прежде всего кальцием, калием, магнием и железом.

Применение артишока у больных хроническими токсическими гепатитами способствует снижению концентрации малонового диальдегида, повышению активности супероксиддисмутазы, что отражает антиоксидантный эффект артишока. Кроме того, в результате лечения нормализуется детоксикационная функция печени, о чем свидетельствует повышение активности аргиназы крови.

Очень важным эффектом артишока для клинической практики является свойство

уменьшать жировую дистрофию печени вследствие снижения синтеза холестерина, увеличения образования желчных кислот.

Третий компонент препарата Холоплант — экстракт корня дягиля лекарственного. Действующие вещества: эфирное масло; яблочная, уксусная, валериановая и ангеликовая кислоты; смолы; горечи; дубильные вещества; пектины; сахара; воск; каротин; фитостерин; фосфор; кальций; протеин; фелландрен; спирты; п-цимол и др.

Фармакологические эффекты экстракта корня дягиля лекарственного: противовоспалительный, спазмолитический, тонизирующий, мочегонный, потогонный. Экстракт корня дягиля повышает аппетит, улучшает пищеварение, деятельность сердца, оказывает седативное воздействие. Эфирное масло корня дягиля стимулирует желудочную секрецию, секрецию бронхиальных желез, оказывает положительный эффект при бронхоспазме.

Таким образом, компоненты препарата Холоплант воздействуют в отношении всех направлений медикаментозного лечения ПХЭС. Так, коррекцию физико-химических свойств желчи обеспечивают УДХК и экстракт артишока; благодаря спазмолитическим свойствам экстракта артишока и корня дягиля оказывается лечебное воздействие в отношении дисфункции сфинктера Одди; антисептические свойства артишока влияют на деконтаминацию двенадцатиперстной кишки; уменьшение выраженности нарушения пищеварения обусловлено экстрактами артишока и корня дягиля; регуляция стула осуществляется с помощью спазмолитических свойств экстрактов корня дягиля и артишока, а также косвенно желчегонных свойств УДХК и экстракта артишока. Кроме того, широкий спектр эффектов компонентов Холопланта (в том числе мочегонный, противовоспалительный, антиацетемический, гипогликемический,

иммуномодулирующий, седативный, муколитический, бактерицидный, тонизирующий и др.) обеспечивает положительные результаты лечения препаратом сопутствующих заболеваний.

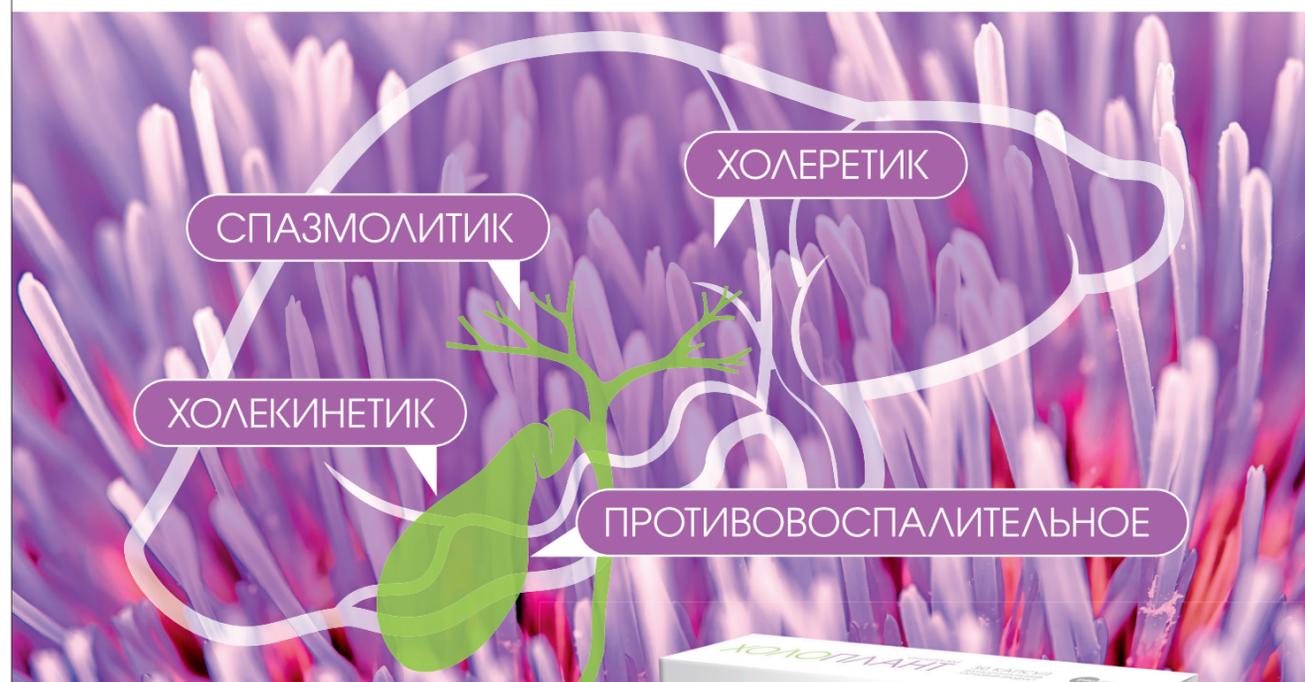
Таким образом, Холоплант — препарат, который поможет избежать полипрагмазии при лечении пациентов с ПХЭС. В заключение приведем высказывание академика Е.М. Тареева: «Больничное лечение часто избыточно, нагружено, тягостно. Лекарственная терапия, «большая лекарственная терапия во что бы то ни стало», проводимая многосторонне, по назначению ряда специалистов-консультантов, далеко не всегда согласована и рационализирована, редко когда имеет специфический патогенетический и тем более этиологический, а чаще всего симптоматический уровень».

Список литературы находится в редакции.



## КВАТРОТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

# ХОЛОПЛАНТ



- УСТРАНЯЕТ ЗАСТОЙ ЖЕЛЧИ — **ХОЛЕКИНЕТИК**
- ПРЕПЯТСТВУЕТ ОБРАЗОВАНИЮ ХОЛЕСТЕРИНОВЫХ КОНКРЕМЕНТОВ В ЖЕЛЧНОМ ПУЗЫРЕ — **ХОЛЕРЕТИК**
- СНИМАЕТ **СПАЗМ**
- СНИМАЕТ **ВОСПАЛЕНИЕ** В ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЯХ

### КОМПЛЕКСНЫЙ СОСТАВ ВЛИЯЕТ НА ВСЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ХОЛЕЦИСТИТА

#### Краткая инструкция

1 капсула содержит: экстракт листьев Артишока — 200 мг, урсодезоксихолевая кислота — 100 мг, экстракт корня дягиля Ангелика — 50 мг.

**Рекомендации к использованию:** дискинезия желчевыводящих путей, хронический некалькулезный холецистит, холестериновые желчные конкременты, хронические гепатиты, первичный билиарный цирроз печени.

**Функциональные свойства Холопланта** обусловлены комплексом биологически активных веществ, которые находятся в активных ингредиентах. Экстракт листьев артишока имеет желчегонные и гепатопротекторные свойства, способствует нормализации обменных процессов в организме. Урсодезоксихолевая кислота имеет мембраностабилизирующие и гепатопротекторные свойства, снижает концентрацию токсических для гепатоцитов желчных кислот, способствует растворению холестериновых желчных конкрементов, предотвращает их образование. Экстракт корня дягиля Ангелика обладает противовоспалительными и спазмолитическими свойствами.

**Способ применения:** 2 капсулы 3 раза/день за 15-30 мин до еды. Длительность курса — определяется врачом индивидуально.

**Производитель:** SWISS CAPS GmbH Германия.

Информация подана сокращенно. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

ООО «Универсальное агентство «ПРО-ФАРМА», г. Киев, 03680, ул. Козацкая, 120/4, буква «Е».



PRO PHARMA