

КУПИРОВАНИЕ ДИСПЕПСИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Н. Агафонова, кандидат медицинских наук,
З. Яковенко, доктор медицинских наук, профессор,
А. Иванов, кандидат медицинских наук,
А. Яковенко, кандидат медицинских наук,
В. Бакирова, кандидат медицинских наук,
Е. Фридкина

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

E-mail: natana_1612@mail.ru

Рассматриваются вопросы патогенеза формирования диспепсических симптомов у больных, перенесших холецистэктомию; в частности, уточнена роль синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Показано, что Закофальк® может являться средством выбора в комплексной терапии больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии. Такая терапия направлена на купирование диспепсических симптомов, в патогенезе которых значительное место занимает нарушение микрофлоры тонкой и толстой кишки.

Ключевые слова: диспепсические симптомы, холецистэктомия, синдром избыточного бактериального роста, деконтаминация, Закофальк®.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) широко распространена в цивилизованных странах, в том числе в России. Особенно высока заболеваемость женщин 35–40 лет и старше. Основным методом ее лечения — холецистэктомия.

У 25–40% больных после удаления желчного пузыря (ЖП) или сохраняются, или через некоторое время появляются абдоминальные боли и диспепсические расстройства, подлежащие лечению. Адекватная терапия зависит от правильного понимания патогенеза клинических симптомов, развивающихся после холецистэктомии. Особенности их формирования связаны, с одной стороны, с нарушениями в обмене холестерина, присущими ЖКБ, с другой — с тем обстоятельством, что патологический процесс протекает в новых анатомо-физиологических условиях, т.е. в отсутствие ЖП [3, 6].

Известно, что удаление ЖП по поводу ЖКБ не избавляет больных от обменных нарушений; у большинства пациентов после холецистэктомии определяется литогенная желчь с низким холатахолестериновым коэффициентом. Выпадение физиологической роли ЖП, а именно концентрация желчи в межпищеварительный период и выброс ее в двенадцатиперстную кишку во время еды, сопровождается нерегулярным пассажем желчи в кишечник и расстройством пищеварения. Изменение химического состава желчи и хаотическое ее поступление в двенадцатиперстную кишку (билиарная недостаточность) нарушают переваривание и всасывание жира и других веществ липидной природы; уменьшается бактерицидность дуоденального содержимого, что приводит к микробному обсеменению двенадцатиперстной (контаминация)

и тонкой кишки (избыточный бактериальный рост – ИБР), ослаблению роста и функционирования нормальной кишечной микрофлоры [5].

ИБР в тонкой кишке представляет собой полиэтиологичный синдром, характеризующийся увеличением в ней количества нормальной и (или) появлением патологической микрофлоры, что приводит к нарушению функций пищеварительного конвейера [9]. Микрофлора, которая определяется в содержимом и слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у больных ЖКБ после удаления ЖП, представлена чаще всего бактериальной флорой толстой кишки [1]. Под влиянием микрофлоры желчные кислоты подвергаются преждевременной деконъюгации, что сопровождается повреждением слизистой оболочки двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишки с развитием дуоденита, рефлюкс-гастрита, энтерита и колита. Дуодениту сопутствуют моторные нарушения и в первую очередь – дуоденальная гипертензия с развитием дуоденогастральных рефлюксов и забросом содержимого в общий желчный проток и проток поджелудочной железы. Под действием бактериальной флоры происходят разрушение и инактивация панкреатических ферментов, усугубляющие нарушения процессов пищеварения. С другой стороны, микрофлора участвует в ферментации нутриентов с образованием высокоосмолярного содержимого, большого количества газа и задержкой жидкости в просвете кишки, что увеличивает дуоденальную гипертензию [3].

О наличии дуоденальной гипертензии могут свидетельствовать следующие симптомы: горечь во рту; чувство быстрого насыщения; тяжесть и боли в эпигастрии, усиливающиеся после еды; обильные воздушные отрывки или срыгивания горького содержимого; тошнота, реже – рвота желчью. При пальпации могут определяться болезненность и урчание в проекции двенадцатиперстной кишки [8]. Развитие дуоденальной гипертензии способствует формированию или усугублению дискинезий сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы, желчного и панкреатического протоков (сфинктер Одди – СО). Мальабсорбция желчных кислот, их ранняя деконъюгация, стимуляция желчными кислотами аденилатциклазы энтероцитов сопровождаются формированием диареи секреторного типа. Токсины бактерий могут не только повреждать эпителиоциты, что способствует формированию воспаления, но и ускорять транзит по кишке. Следует подчеркнуть, что диарея у больных ЖКБ после удаления ЖП при развитии ИБР в тонкой кишке имеет сложный генез: сочетаются секреторный, осмотический и в ряде случаев – гиперкинетический тип ее формирования. Кроме того, рядом исследований установлено, что холецистэктомия может способствовать формированию синдрома раздраженного кишечника (СРК) [10].

Таким образом, диспепсические проявления у больных ЖКБ после холецистэктомии могут быть связаны с изменением химического состава желчи и нарушенным пассажем ее в двенадцатиперстную кишку, дискинезией СО, контаминацией микробной флорой двенадцатиперстной кишки, формированием ИБР в тонкой кишке, нарушением микрофлоры толстой кишки с синдромами мальдигестии и мальабсорбции, развитием на этом фоне дуоденита, СРК и СРК-подобных нарушений, преимущественно с диареей, усугублением абсолютной и (или) относительной недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Восстановление нормального состава микрофлоры тонкой и толстой кишки имеет важное значение для проведения терапии, направленной на устранение диспепсиче-

ских симптомов у больных ЖКБ после удаления ЖП. Для деконтаминации двенадцатиперстной кишки, устранения ИБР в тонкой кишке традиционно используют кишечные антисептики или антибактериальные препараты, а для восстановления микрофлоры толстой кишки – пребиотики и пробиотики. Лекарственные средства подбирают, как правило, эмпирически. Однако при наличии контаминации двенадцатиперстной кишки с транслокацией бактерий за пределы кишечной стенки, папиллите, развитии воспалительных процессов в билиарной системе препаратами выбора являются всасываемые антибактериальные средства, вступающие в энтерогепатическую циркуляцию. В качестве второго средства, действующего преимущественно на анаэробную микрофлору, используют, например, метронидазол. Но прием антибактериальных препаратов может способствовать подавлению нормальной микрофлоры толстой кишки и возможному развитию антибиотико-ассоциированной диареи (ААД), а также усугублению уже имеющихся диспепсических проявлений. Для профилактики развития ААД при антибактериальной терапии и восстановления нормальной микрофлоры толстой кишки после окончания приема антибиотиков традиционно используются пробиотики или пребиотики.

В России с 2011 г. зарегистрирован и уже широко применяется препарат Закофальк®. В его состав входят одна из основных короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) – масляная кислота – и инулин в дозе по 250 мг, которые помещены в полимерную мультиматриксную капсулу NMX. В отличие от про- и пребиотиков, которые стимулируют микрофлору толстой кишки, что опосредованно приводит к образованию КЖК, Закофальк® NMX напрямую доставляет масляную кислоту и инулин в толстую кишку в эффективно заданном количестве и оказывает положительное действие на рост и функционирование нормальной микрофлоры.

Нами оценена роль препарата Закофальк® в купировании диспепсических симптомов у больных ЖКБ после холецистэктомии.

Обследованы 72 больных ЖКБ с диспепсическими проявлениями в сроки от 2–5 лет после холецистэктомии. При оценке диспепсических проявлений особое внимание уделяли симптомам дуоденальной гипертензии (отрывка, горечь во рту, тошнота, абдоминальные боли) и кишечной диспепсии (вздутие живота, нарушение стула по типу запоров или диареи).

В процессе обследования для исключения эрозивно-язвенных и органических поражений использовали ряд лабораторных и инструментальных исследований: клинический анализ крови; определение уровня в крови билирубина, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз, амилазы и липазы; копрологическое исследование; анализ кала на эластазу-1; трансабдоминальное УЗИ; эзофагогастродуоденоскопию.

Наличие ИБР в тонкой кишке определяли водородным дыхательным тестом с нагрузкой лактулозой с помощью анализатора концентрации ионов водорода в выдыхаемом воздухе EC60 Gastrolyzer (Bedfont Tech. Inst., Великобритания). Положительным результат тестирования считали при концентрации ионов водорода >20 ppm (parts per million – частей на миллион). Исследование проводили до и после окончания курса терапии (через 3 нед).

Целью эндоскопического исследования являлось не только исключение эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, папиллита, парафатерального дивертикула, но и выявление дуоденогастрального

рефлюкса, лимфоангиоэктазий в двенадцатиперстной кишке (симптом «манной крупы»), дистального дуоденита, косвенно свидетельствующих о наличии контаминации двенадцатиперстной кишки микрофлорой и транслокации бактерий за пределы кишечной стенки.

Для выявления нарушений пищеварения и оценки микрофлоры толстой кишки проводили копрологическое исследование и анализ кала на дисбактериоз. Микробиологическое исследование фекалий с качественной и количественной оценкой состояния микробиоценоза кишечника выполняли общепринятым методом; при этом определяли дисбиоз: I степени – дефицит представителей индигенной флоры; II степени – появление *Escherichia coli* с измененными ферментативными свойствами (гемолизирующая и лактозонегативная, со сниженной ферментативной активностью); III степени – избыточный рост условно-патогенной микрофлоры (*Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Clostridiaperf* и др.).

Для исключения выраженной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы использовали тест на наличие эластазы-1 в кале. При уровне эластазы-1 <200 больных исключали из исследования.

В исследование из 72 обследованных включили 57 больных ЖКБ после холецистэктомии, имеющих диспепсические проявления и ИБР в тонкой кишке по данным водородного дыхательного теста. В зависимости от применяемого лечения больных рандомизировали в 2 группы: 1-я – 29 человек, 2-я – 28. Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям больных. Пациенты обеих групп получали стандартную терапию: дюспаталин – по 200 мг 2 раза в сутки; креон – по 10 тыс. ЕД 3 раза в день; Урсофальк – 5–8 мг/кг по 1 капсуле во время основных приемов пищи; Закофальк® – по 1 таблетке 3 раза в день. Пациенты 2-й группы получали дополнительно ципрофлоксацин – по 250 мг 2 раза в день – и метронидазол – по 250 мг 3 раза в день в первые 7 дней. Комплексное лечение продолжалось 3 нед. По окончании лечения оценивали частоту диспепсических симптомов; повторно проводили водородный дыхательный тест и исследовали анализ кала на дисбактериоз.

Все больные обеих групп полностью закончили лечение и наблюдение. До лечения и через 3 нед после него оценивали частоту диспепсических симптомов и состояние микрофлоры толстой кишки (табл. 1, рис. 1).

Как видно из табл. 1, после лечения частота всех диспепсических симптомов значительно уменьшилась в обеих груп-

пах. Сравнение результатов через 3 нед лечения показало, что во 2-й группе частота диспепсических симптомов, характеризующих дуоденальную гипертензию (отрыжка, горечь во рту, тошнота), уменьшилась более значительно, чем в 1-й; различия достоверны в отношении горечи во рту: соответственно 3,6 и 13,8% ($p < 0,05$). У пациентов с сохранением симптомов также отмечалась положительная динамика: к окончанию лечения уменьшились степень их выраженности и частота, симптомы беспокоили пациентов уже не ежедневно, а 1–2 раза в неделю.

У большинства пациентов как 1-й (89,7%), так и 2-й группы (96,4%) купировались боли в правом подреберье и эпигастрии, расцениваемые как проявления спазма СО.

После лечения у значительного числа больных купировались и симптомы кишечной диспепсии. По окончании лечения частота выявления диареи в обеих группах уменьшилась и была практически одинаковой: 10,3% в 1-й группе и 7,2% – во 2-й. При этом частота стула сократилась с ≥ 3 до 1–2 раза в сутки, консистенция стула стала более оформленной. Следует обратить внимание на то, что во 2-й группе, в которой проводилась антибактериальная терапия на фоне препарата Закофальк®, не отмечено увеличения частоты диареи. Произошла нормализация стула у пациентов с запорами: во 2-й группе – у всех; в 1-й группе число таких пациентов сократилось с 6 до 2. Вздутие живота после лечения несколько чаще выявлялось у пациентов 1-й (20,6%) группы.

Данные микробного пейзажа до и после лечения представлены в табл. 2 и на рис. 2.

До лечения у всех пациентов обеих групп при микробиологическом исследовании кала определялись нарушения в составе полостной кишечной микрофлоры. Группы по этому показателю были сопоставимы. Комплексная терапия оказала положительное действие на кишечный биоценоз в обеих группах. Так, к окончанию лечения состав кишечной микрофлоры был нормальным у 19 (65,5%) больных 1-й группы и у 20 (71,4%) – 2-й, у остальных пациентов обеих групп снизилась степень его нарушения. В 1-й группе сохранился дисбиоз только I степени у 27,6% больных; во 2-й группе также преобладали больные с нарушением микробиоценоза I степени (28,6%), но у 1 (3,45%) больного 1-й группы выявлен дисбиоз II степени и у 1 (3,45%) – III.

Контрольное исследование данных водородного дыхательного теста после лечения выявило положительный результат у незначительного числа больных: у 5 (20,7%) в 1-й

Частота симптомов диспепсии у пациентов, перенесших холецистэктомию, до и через 3 нед после лечения; абс. (%)

Таблица 1

Симптомы	1-я группа (n=29)			2-я группа (n=28)			p ₁	p ₂
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p ₁		
Тошнота	13 (44,8)	2 (6,9)	<0,05	14 (50)	–	<0,05	>0,05	
Отрыжка	21 (72,4)	5 (17,2)	<0,05	20 (71,4)	3 (10,7)	<0,05	>0,05	
Горечь во рту	18 (62,1)	4 (13,8)	<0,05	17 (60,7)	1 (3,6)	–	<0,05	
Вздутие живота	25 (86,2)	6 (20,6)	<0,05	24 (85,7)	2 (7,2)	<0,05	<0,05	
Боли в правом подреберье и эпигастрии	20 (68,9)	3 (10,3)	<0,05	19 (67,8)	1 (3,6)	<0,05	>0,05	
Диарея	11 (37,9)	3 (10,3)	<0,01	12 (42,8)	2 (7,2)	<0,05	>0,05	
Запоры	6 (20,6)	2 (6,9)	<0,05	5 (17,8)	–	–	–	

Примечание. Здесь и в табл. 2 – достоверность различий: результатов до и после после лечения в 1-й группе – p, во 2-й группе – p₁; достоверность различий результатов 1-й и 2-й групп после лечения – p₂.

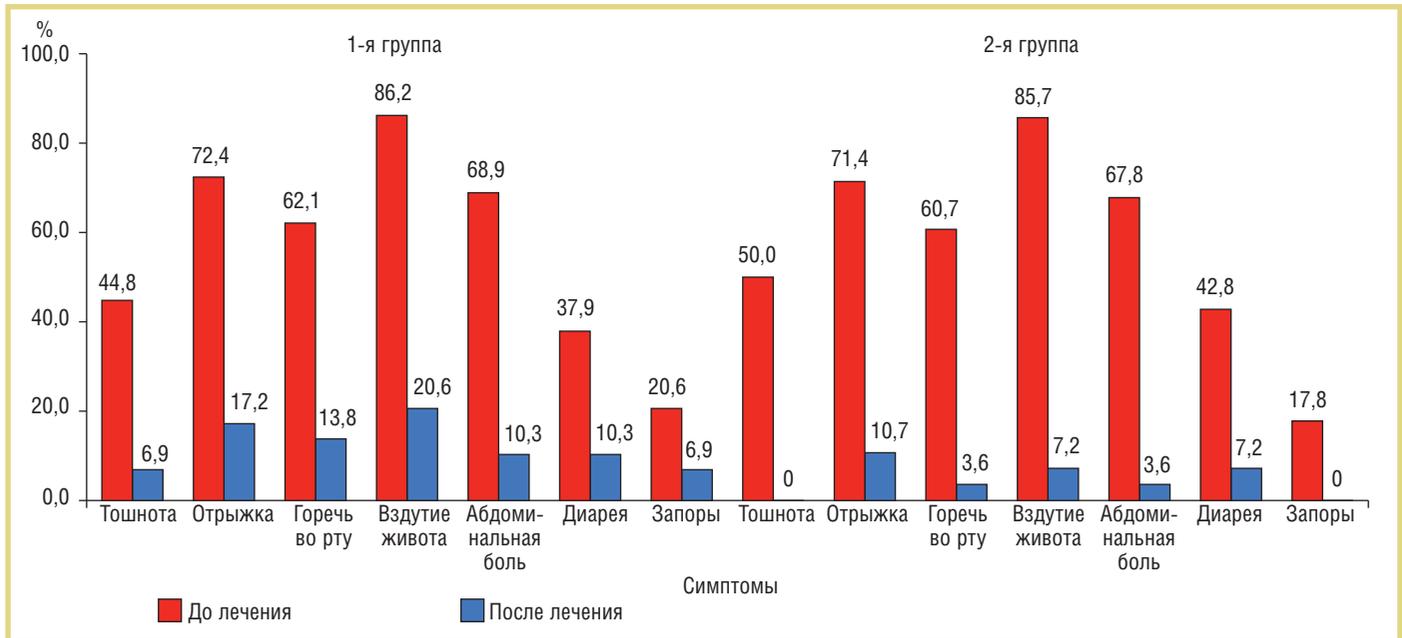


Рис. 1. Частота симптомов диспепсии у больных до и после лечения

группе и лишь у 1 (3,6%) — во 2-й. Анализ клинических проявлений у таких больных показал, что диспепсические симптомы сохранялись, но были меньше выражены: преобладали горечь во рту, отрыжка, вздутие живота.

Цели лечения больных ЖКБ после холецистэктомии — восстановить нормальное поступление желчи и панкреатического секрета из билиарных и панкреатических протоков в двенадцатиперстную кишку, задачи лечения — нормализовать химический состав желчи, восстановить проходимость СО, нормализовать состав кишечной микрофлоры, процессы пищеварения и моторику кишки.

Для профилактики образования желчных сладжей, или камней, во внепеченочной билиарной системе больным ЖКБ и после холецистэктомии рекомендуются: ограничение (но не полное исключение) приема продуктов, содержащих холестерин (жиры животного происхождения) и жирные кислоты (жиры, прошедшие термическую обработку при температуре >100°C — жареные продукты); регулярный 4–6-кратный прием пищи. Овощи, фрукты, травы лучше использовать после термической обработки (отварные, запеченные).

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

Нарушения микробного пейзажа при бактериологическом исследовании кала до и после лечения; абс. (%)

Таблица 2

Степень кишечного дисбиоза	1-я группа (n=29)			2-я группа (n=28)			
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p ₁	p ₂
0		19 (65,5)	<0,05	20 (71,4)		<0,05	<0,05
I	18 (62,1)	8 (27,6)	<0,05	17 (60,7)	8 (28,6)	<0,05	>0,05
II	6 (20,7)	1 (3,45)	>0,05	5 (17,9)	–	>0,05	>0,05
III	5 (17,2)	1 (3,45)	>0,05	6 (21,4)	–	>0,05	>0,05

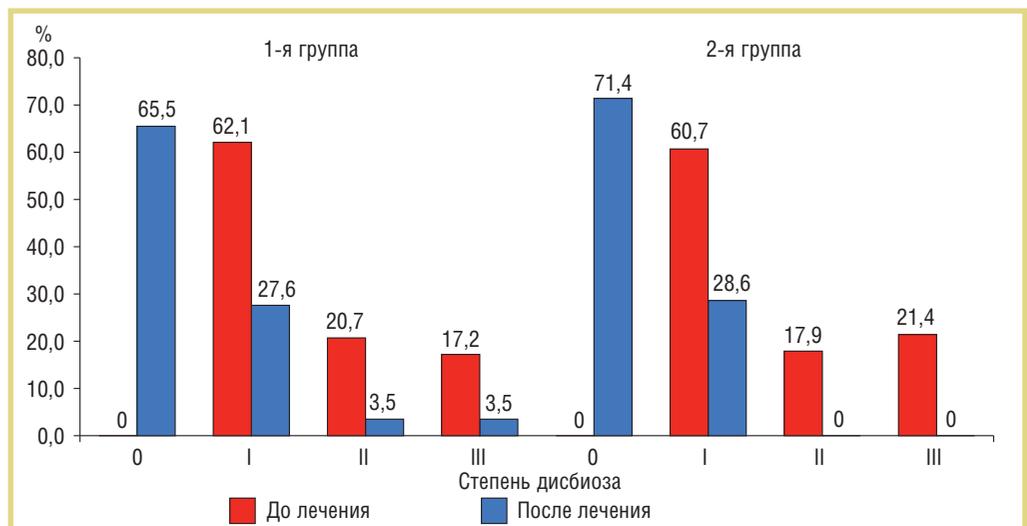


Рис. 2. Показатели дисбиоза до и после лечения

Нитраты (нитроглицерин) используются для быстрого купирования болей. Однако выраженные кардиоваскулярные эффекты, побочные действия и развитие толерантности делают их малоприменимыми для длительной терапии дисфункции СО.

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

К группе миотропных спазмолитиков, механизм действия которых заключается в ингибировании фосфодиэстеразы, или в активации аденилатциклазы, или в блокаде аденозиновых рецепторов, что приводит к снижению тонуса и двигательной активности гладкой мускулатуры, относятся: дрогаверин (но-шпа, но-шпа форте); бенциклан (галидор); альверин (метеоспазмил) и др. Основные их недостатки — существенные различия в эффективности терапии дисфункции СО в каждом конкретном случае; отсутствие селективного воздействия на СО; наличие нежелательных эффектов, обусловленных воздействием на гладкую мускулатуру сосудов, мочевыделительной системы и всех отделов пищеварительного тракта [7].

В отличие от перечисленных препаратов мебеверин (дюспаталин) является селективным спазмолитиком, воздействующим на желудочно-кишечный тракт и оказывающим выраженное спазмолитическое действие на СО. Кроме того, препарат не повышает давление в желчных путях, не влияет на тонус кишечника, секреторную функцию пищеварительных желез и процессы кишечной абсорбции. Мебеверин является препаратом выбора для курсового лечения дисфункции СО у больных ЖКБ [4].

Как известно, у больных ЖКБ часто обнаруживается сопутствующий панкреатит, получивший название билиарно-зависимого. Однако после холецистэктомии создаются условия, которые могут способствовать формированию и относительной ферментной недостаточности вследствие разрушения пищеварительных ферментов дуоденальной и тонкокишечной микрофлорой, снижения интрадуоденального уровня до величины $pH < 5$, а также нарушения процесса смешивания ферментов с пищевым химусом. Это обосновывает курсовое назначение ферментных препаратов, даже если наличие панкреатита не доказано. Предпочтение отдают препаратам панкреатина в мини-микросферах (Креон). Продолжительность лечения и дозы подбирают индивидуально. Терапия может быть курсовой и по требованию. Постоянную заместительную терапию назначают, если наличие хронического панкреатита доказано. Дозы составляют (индивидуально) от 10 до 25–40 тыс. ЕД липазы во время приема пищи [8].

Ввиду отсутствия концентрационной функции ЖП, из-за продукции желчи с низким холатахолестериновым индексом и нерегулярного поступления желчи в двенадцатиперстную кишку в результате дисфункции СО и развития дуоденальной

гипертензии больным ЖКБ после холецистэктомии при выраженных симптомах диспепсии показана заместительная терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Референтным препаратом УДХК является Урсофальк (Доктор Фальк Фарма, ГмбХ, Германия). При сравнении содержания УДХК в желчи даже в случае использования одинаковых доз биоэквивалентных препаратов наибольшая ее концентрация отмечается при приеме Урсофалька, что обеспечивает его высокую терапевтическую активность. УДХК, входящая в состав Урсофалька, участвует в процессах пищеварения, улучшая переваривание нутриентов липидной природы, не подвергается микробной деконъюгации, не оказывает токсического влияния на кишечный эпителий, усиливает бактерицидный эффект желчи, оказывает прокинетическое действие на кишку и предупреждает развитие патологических процессов в печени. Препарат назначают по 5–7 мг/кг в 2–3 приема во время еды курсами по 1–3 мес, которые целесообразно проводить 2–3 раза в год.

В восстановлении нормального оттока желчи у пациентов с ЖКБ при отсутствии ЖП наряду с проходимость СО большую роль играет давление в двенадцатиперстной кишке. Если оно превышает секреторное давление желчи и панкреатического сока, создается препятствие для нормального их оттока и усугубляется нарушение процессов пищеварения. В связи с этим разрешение дуоденальной гипертензии — неременное условие ведения больных ЖКБ после холецистэктомии. При выборе тактики лечения следует учитывать, что основным патогенетическим механизмом развития дуоденальной гипертензии является избыточное содержание жидкости и газа в просвете двенадцатиперстной кишки в результате бродильно-гнилостных процессов, обусловленных микробной контаминацией.

С целью деконтаминации двенадцатиперстной и тонкой кишки проводят 1 или 2 7-дневных курса антибактериальной терапии со сменой препарата при очередном курсовом лечении. Препаратами выбора являются: доксициклин — 0,1 г 2 раза в день; тетрациклин — 0,25 г 4 раза в день; бисептол — 960 мг 2 раза в день; фуразолидон — 0,1 г 3 раза в день; эрсефурил — 0,2 г 4 раза в день; ципрофлоксацин — 250 мг 2 раза в день; метронидазол — 0,25 г 4 раза в день; альфа нормикс — 400 мг 2–3 раза в день. Антибактериальные препараты выбирают, как правило, эмпирически. Однако при контаминации двенадцатиперстной кишки с транслокацией бактерий за пределы кишечной стенки или папиллите предпочитают всасывающиеся антибактериальные препараты. При выраженных симптомах диспепсии назначают сразу 2 препарата, 1 из которых действует преимущественно на анаэробную микрофлору. В нашем исследовании в качестве антибактериальной терапии использовался ципрофлоксацин с метронидазолом. Выбор ципрофлоксацина основан на том, что препарат обладает широким спектром действия, вступает в энтерогепатическую циркуляцию и выделяется с желчью в двенадцатиперстную кишку.

Одновременно с антибактериальными препаратами для профилактики развития ААД традиционно назначают пре- или пробиотики. Сопровождение антибактериальной терапии биологическими препаратами у пациентов с ЖКБ после холецистэктомии — важный элемент комплексного лечения, направленного не только на профилактику развития ААД, но и на предотвращение возможного усугубления уже имеющихся диспепсических нарушений.

Как известно, развитие ААД связывают с нарушением количественного и качественного состава микрофлоры и

снижением синтеза метаболитов нормальной микрофлоры — прежде всего КЖК, которые угнетают пролиферацию патогенных и условно-патогенных штаммов кишечной микрофлоры. Снижается колонизационная резистентность слизистого барьера, нарушается микробный гидролиз компонентов пищи (клетчатка, дисахариды, крахмал, жиры) с появлением в кишке гиперосмолярных субстанций, ответственных за развитие осмотической диареи [13].

К КЖК относятся уксусная, пропионовая и масляная. Эти органические кислоты вырабатываются в процессе бактериальной ферментации неперевариваемых пищевых углеводов и эндогенных белков (слизь, слушиваемый эпителий). Важнейшая из продуцируемых КЖК — масляная кислота — не только источник энергии для эпителиальных клеток; она влияет на широкий спектр клеточных функций, поддерживая гомеостаз, обладает противовоспалительными, антиканцерогенными свойствами, положительно влияет на дифференцировку и пролиферацию эпителия, участвует в поддержании функции кишечного барьера и его моторики, препятствует развитию окислительного стресса [2].

КЖК, в частности масляная кислота (бутират), играют значительную роль во всасывании натрия, кальция и магния, что имеет значение не только для минерального обмена в организме, но и для моторики кишки, давая антидиарейный эффект [11]. Однако концентрация КЖК в толстой кишке распределена неравномерно; она максимальна в проксимальных отделах кишки (70–140 ммоль/л), где происходит наиболее интенсивный их синтез, и снижается к дистальным отделам (20–70 ммоль/л), где чаще всего выявляются воспалительные процессы [12].

Препарат Закофальк®, содержащий масляную кислоту в форме бутирата кальция (250 мг), и пребиотик инулин (250 мг), которые помещены в полимерную мультиматриксную капсулу NMX, позволяющую доставлять препарат в заданном количестве в дистальные отделы кишки, разработан с учетом важного значения масляной кислоты и недостатка ферментируемых пищевых волокон в рационе современного человека. Инулин относится к растворимым пищевым волокнам и, являясь питательной средой для микрофлоры кишечника, стимулирует рост полезных бактерий (пребиотическое действие). В результате метаболизма инулина бактериями кишки образуется эндогенная масляная кислота в дополнение к уже имеющейся в препарате. В отличие от про- и пребиотиков, которые благодаря стимуляции нормальной микрофлоры толстой кишки опосредованно способствуют образованию КЖК, Закофальк® NMX способен напрямую доставлять масляную кислоту и инулин в толстую кишку в эффективно заданном количестве.

Особенности состава Закофалька® и механизм действия его компонентов приобретают важное значение при выборе препарата для восстановления микрофлоры кишечника у пациентов с ЖКБ после удаления ЖП, так как у большинства из них выявляются выраженные нарушения микрофлоры в тонкой и толстой кишке, сопровождающиеся диареей и нередко — формированием воспалительных изменений дистальных отделов толстой кишки.

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

При сравнении результатов лечения в группах через 3 нед лечения частота диспепсических симптомов, характе-

ризующих дуоденальную гипертензию (отрыжка, горечь во рту, тошнота), уменьшилась более значительно у пациентов 2-й группы, получавших антибактериальную терапию и Закофальк®; достоверно различались в группах частота горечи во рту: во 2-й группе — 3,6%, в 1-й — 13,8% ($p < 0,05$) и вздутия живота (соответственно 7,2 и 20,6%; $p < 0,05$). В 1-й группе после лечения осталось больше случаев болей в правом подреберье и эпигастрии (соответственно 10,3 и 3,6%). Это позволило сделать вывод о тесной взаимосвязи дуоденальной гипертензии и функционального состояния СО при отсутствии его органических изменений. Разрешение дуоденальной гипертензии оказывает положительное действие на состояние СО, а нормализация оттока желчи улучшает пропульсивную активность двенадцатиперстной кишки путем прокинетического действия собственных желчных кислот и восполнения их дефицита с помощью Урсофалька. Значительная роль в разрешении дуоденальной гипертензии и улучшении процессов пищеварения принадлежит деконтаминационной терапии двенадцатиперстной и тонкой кишки, так как при этом прекращаются деконъюгация желчных кислот и разрушение панкреатических ферментов бактериальной флорой.

Комплексная терапия с включением препарата Закофальк® способствовала нормализации микрофлоры в тонкой и толстой кишке у большинства больных ЖКБ после холецистэктомии. ИБР в тонкой кишке по данным водородного дыхательного теста сохранялся у 5 (20,7%) пациентов 1-й группы и лишь у 1 (3,6%) — 2-й, у которых при ретроспективной оценке результатов дуоденоскопии выявляли симптом «манной крупы» и картину дистального дуоденита. Сохранение положительных результатов водородного дыхательного теста при наличии эндоскопических признаков, косвенно свидетельствующих о контаминации двенадцатиперстной кишки микрофлорой, указывает на необходимость учета этих признаков при дуоденоскопии у больных ЖКБ после холецистэктомии и может служить основанием для проведения деконтаминационной терапии антибактериальными препаратами.

Включение препарата Закофальк® в комплексную терапию оказало положительное действие на кишечный биоценоз толстой кишки в обеих группах. Так, к окончанию курса терапии состав кишечной микрофлоры был нормальным у 19 (65,5%) больных 1-й группы и у 20 (71,4%) — 2-й. У остальных пациентов обеих групп снизилась степень его нарушения: во 2-й группе сохранялся дисбиоз только I степени (у 28,6% больных); в 1-й группе также преобладали больные с нарушением микробиоценоза I степени (27,6%), но у 1 (3,45%) больного выявлен дисбиоз II степени и у 1 (3,45%) — III. Сохранение более выраженного дисбиоза у пациентов 1-й группы, характеризующегося наличием условно-патогенной флоры (III степень), показывает целесообразность включения в схемы лечения при выраженном дисбиозе толстой кишки антибактериальных препаратов. Применение препарата Закофальк® одновременно с антибиотиками не сопровождалось увеличением частоты диареи и, вероятно, предупреждало формирование ААД или усугубление диспепсических симптомов у больных ЖКБ после холецистэктомии. Для коррекции дисбиоза, не сопровождающегося ростом условно-патогенной флоры, может быть использован Закофальк® без деконтаминации антибактериальными препаратами.

После окончания лечения нормализация стула произошла у большинства больных ЖКБ после холецистэктомии

с наличием как диареи, так и запоров, что, вероятно, связано не только с улучшением процессов пищеварения благодаря заместительной терапии ферментами и препаратами желчных кислот, но и с нормализацией микрофлоры тонкой и толстой кишки благодаря применению препарата Закофальк[®], оказывающего пребиотическое и метабиотическое действие.

Таким образом, Закофальк[®] является средством выбора в комплексной терапии больных ЖКБ после холецистэктомии, направленной на купирование диспепсических симптомов, в патогенезе которых значительную роль играет нарушение микрофлоры тонкой и толстой кишки.

Литература

1. Агафонова Н.А. Состояние желудка и двенадцатиперстной кишки у больных желчнокаменной болезнью до и в различные сроки после холецистэктомии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 1986; 18 с.
2. Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001; 3: 20–9.
3. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Агафонова Н.А. Постхолецистэктомический синдром // Лечащий врач. – 2004; 4: 34–8.
4. Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных с постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2002; 4: 21–2.
5. Ильченко А.А. Билиарная недостаточность и нарушение пищеварения // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2004; 2: 76.
6. Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы // Consilium medicum. Приложение гастроэнтерология. – 2006; 2: 49–53.
7. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии // Рус. мед. журн. – 2009; 11 (2): 48–53.
8. Яковенко А.В., Яковенко Э.П., Прянишникова А.С. и др. Синдром кишечной диспепсии у больных хроническим панкреатитом // Доктор Ру. – 2014; Спец. выпуск 3 (7): 66–8.
9. Gut Microflora. Digestive Physiology and Pathology. Ed. J.-C. Rambaud, J.-P. Butsetall / Paris: J.L. Eurontext, 2006.
10. McNally M., Locke G. et al. Biliary events and increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008; 28: 334–43.
11. Sandle G. Salt and water absorption in the human colon: a modern appraisal // Gut. – 1998; 43: 294–9.
12. Topping D., Clifton P. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides // Physiological. Rev. – 2001; 81 (3): 1031–64.
13. Wisdom J., Norrby S., Myhre E. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // J. Antimicrob. Chemother. – 2001; 47: 43–50.

RELIEF OF DYSPEPTIC SYMPTOMS IN PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS AFTER CHOLECYSTECTOMY

N. Agafonova, Candidate of Medical Sciences; Professor **E. Yakovenko**, MD; **A. Ivanov**, Candidate of Medical Sciences; **A. Yakovenko**, Candidate of Medical Sciences; **V. Bakirova**, Candidate of Medical Sciences; **E. Fridkina**
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The paper considers the pathogenesis of dyspeptic symptoms in patients who have undergone cholecystectomy, and, among other issues, specifies the role of small intestinal bacterial overgrowth. It is shown that Zcofalc may be the drug of choice in the combination therapy of patients with cholelithiasis after cholecystectomy. This therapy is aimed at relieving dyspeptic symptoms, the pathogenesis of which involves the impaired small and large intestinal microflora that occupies a prominent place.

Key words: dyspeptic symptoms, cholecystectomy, cholecystectomy, bacterial overgrowth, decontamination, Zcofalc.