

Функциональные и метаболические нарушения у пациентов с желчнокаменной болезнью после перенесенной холецистэктомии

С. В. Тихонов, к.м.н., доцент¹

В. Д. Декканова, клинический ординатор¹

Н. В. Бакулина, д.м.н., проф.¹

М. Д. Коржева, ст. лаборант¹

М. А. Калинина, врач-хирург третьего хирургического отделения²

¹Кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», г. Санкт-Петербург

Functional and metabolic disorders in patients with cholelithiasis after undergone cholecystectomy

S. V. Tikhonov, V. D. Dekkanova, N. V. Bakulina, M. D. Korzheva, M. A. Kalinina

North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, City Hospital № 2; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье описаны результаты клинического наблюдательного исследования пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию. Особое внимание уделяется метаболическим заболеваниям у пациентов с желчнокаменной болезнью, механизм развития функциональных и метаболических нарушений после холецистэктомии — генетическим, гормональным факторам, а также роли микробиоты и желчных кислот.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, дислипидемия, дисфункция сфинктера Одди, желчные кислоты.

Summary

The article describes the results of a clinical observational study of patients with cholelithiasis after cholecystectomy. The article is about the metabolic disorders in patients with gallstone disease, the mechanisms of development of functional and metabolic disorders after cholecystectomy. Particular attention is paid to the genetic, hormonal mechanisms, the role of microbiota and bile acids.

Key words: gallstone disease, cholecystectomy, dyslipidemia, Oddi sphincter dysfunction, bile acids.

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) или холелитиаз — многофакторное и многостадийное заболевание гепатобилиарного тракта с генетической предрасположенностью, характеризующееся патологическими изменениями обмена холестерина и (или) билирубина с образованием камней в желчных путях [1]. Основным вариантом лечения ЖКБ является холецистэктомия — хирургическое удаление одного из органов-мишеней существующих метаболических нарушений. Сохраняющиеся после холецистэктомии дефекты метаболизма, в частности хроническое нарушение синтеза холестерина и желчных кислот (ЖК), могут обуславливать возникновение функциональных и органических расстройств в гепатобилиарнопанкреатической и гастродуоденальной зонах в послеоперационный период.

ЖКБ является одной из самых распространенных «болезней благополу-

чия». По мнению В. Х. Василенко, это плата за долгую и счастливую жизнь [2]. В Европе при проведении ультразвуковых исследований холелитиаз выявляется у 9–21 % населения, а заболеваемость составляет 0,63 случая на 100 человек в год [3]. За последние десятилетия в мире наблюдается тенденция увеличения заболеваемости ЖКБ как по результатам ультразвуковых исследований, так и аутопсий, что может быть связано с изменением стереотипа питания и пандемией ожирения [4, 5].

Среди всех гастроэнтерологических заболеваний ЖКБ занимает второе место по стоимости для системы здравоохранения США, уступая место лишь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [6].

Основным вариантом терапии ЖКБ является хирургическое удаление желчного пузыря — холецистэктомия. Ежегодно, по данным Всемирного союза хирургов, в мире выполняется более 1,5 млн холецистэктомий [7]. В Соеди-

ненных Штатах Америки проводится около 700 тыс., в Германии — 190 тыс., в России — 600 тыс. операций в год. По частоте проведения среди всех хирургических операций холецистэктомия занимает второе место, уступая лишь аппендэктомии [10]. Летальность при лапароскопическом доступе находится на уровне 0,1 % [11].

Несмотря на эффективность и безопасность данного оперативного вмешательства, у ряда пациентов сохраняются жалобы, предшествовавшие холецистэктомии, или появляются новые.

Материалы и методы

В наблюдательном исследовании приняли участие 27 пациентов с ЖКБ. Участникам исследования проводились физикальное, клиническое обследование, включая определение выраженности гастроэнтерологических жалоб, эндоскопическое обследование верхних отделов желудочно-кишеч-

Таблица 1
Факторы риска ЖКБ у мужчин и женщин

Фактор риска	Отношение шансов
Женщины	
Множественные беременности и (или) роды (более трех)	4,62
ИМТ > 26 кг/м ²	4,57
Нерациональное питание	3,94
Мужчины	
Гиподинамия	4,25
Дислипидемия	3,87
Отягощенная наследственность	2,05

Таблица 2
Факторы риска ЖКБ в зависимости от типа камней

Факторы риска формирования холестериновых камней	Факторы риска формирования билирубиновых камней
Немодифицируемые факторы риска	
Возраст	Возраст
Женский пол	
Наследственность	
Национальность	
Модифицируемые факторы риска	
Высококалорийная, богатая простыми углеводами диета	Обширная резекция желудка (черные камни)
Низкое содержание пищевых волокон	Цирроз печени
Беременность	Болезнь Крона
Гиподинамия	Хронический гемолиз (черные камни)
Ожирение, метаболический синдром	Муковисцидоз (черные камни)
Сахарный диабет второго типа, инсулинорезистентность	Инфекции желчевыводящих путей (коричневые камни)
Резкое снижение веса, колебания веса	
Парентеральное питание	
Лекарства: эстрогены, прогестерон, октреотид, цефтриаксон, тиазидные диуретики	
Бариатрические операции, гастрэктомия	
Хронический гепатит С	

ного тракта, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биоимпедансометрия с целью определения компонентного состава организма, лабораторное обследование, включавшее анализ мочи, клинический и биохимический анализ крови. Всем пациентам была проведена лапароскопическая холецистэктомия, контрольный осмотр проводился через 3 месяца после проведенного оперативного вмешательства.

Результаты

В исследовании приняли участие 4 (15%) мужчины и 23 (85%) женщины среднего возраста $51 \pm 6,9$ года.

Средний ИМТ пациентов составил $29 \pm 4,2$ кг/м², обхват бедер — $97,8 \pm 14,5$ см, обхват талии — $101,1 \pm 15,7$ см.

У участников исследования были выявлены следующие коморбидные ЖКБ состояния: избыточный вес (ИМТ более 25 кг/м²) — 10 (37%) пациентов, ожирение (ИМТ более 30 кг/м²) — 10 (37%); абдоминальное ожирение — 21 (77%); сахарный диабет (СД второго типа) — 9 (33%); дислипидемия — 14 (51%); неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — 18 (66%); стеатогепатит — 4 (14%) пациента.

Лапароскопическая холецистэктомия прошла без осложнений у всех 27 пациентов.

Через 3 месяца после оперативного вмешательства у больных имелись следующие гастроэнтерологические жалобы: изжога беспокоила 6 (22%) пациентов; регургитация — 5 (18%); чувство горечи в ротовой полости возникло у 4 (14%); чувство тяжести и переполнения в эпигастрии — у 7 (26%); боль в правом подреберье — у 8 (30%); послабление стула — у 3 (11%); задержки стула — у 8 (30%) пациентов. Вышеописанные жалобы после перенесенной холецистэктомии могут носить транзиторный характер, однако в ряде случаев они могут являться проявлением хронической патологии.

Обсуждение результатов

Эпидемиология ЖКБ

Преобладание среди пациентов с ЖКБ женщин среднего возраста, имеющих избыточный вес или ожирение, является стандартной ситуацией. Так, в соответствии с известным правилом «пяти F», факторами риска выявления камней в желчном пузыре являются: женский пол, возраст старше 40 лет, индекс массы тела более 30, множественные беременности, диспепсия с метеоризмом [12].

Учитывая гендерные различия во встречаемости холелитиаза (соотношение женщин и мужчин составляет в среднем 4–6: 1), ряд авторов выделяют факторы риска, характерные для пациентов мужского и женского пола (табл. 1) [7, 13, 14].

Факторы риска ЖКБ различаются в зависимости от типа камней (табл. 2) [15].

Патофизиология ЖКБ

Основными причинами камнеобразования является изменение компонентного состава желчи, в частности перенасыщение холестерином и недостаточность ЖК, а также нарушение эвакуаторной функции желчного пузыря.

Генетическая предрасположенность играет важную роль в патогенезе ЖКБ. Так, у пациентов с холелитиазом чаще встречаются изменения в коротком плече первой хромосомы в локусе 1p36.21. Генетическая предрасположенность к камнеобразованию может быть реализована на уровне ферментных систем печени, ответ-

ственных за синтез холестерина, ЖК и фосфатидилхолина. К данным ферментам относятся ацетил-КоА-холестеролацилтрансфераза, 7 α - и 27 α -гидроксилазы, гидроксиметил-глутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) [16].

В норме при употреблении пищи с высоким содержанием жиров у человека происходит уменьшение активности ГМГ-КоА-редуктазы, отвечающей за синтез эндогенного холестерина, понижение активности 7 α -гидроксилазы (фермент СУР7А1) и 27 α -гидроксилазы (фермент СУР27А1). Выявлено, что у людей с генетической предрасположенностью к камнеобразованию отмечается недостаточное снижение активности данных ферментных систем при повышенном поступлении экзогенных жиров [16].

Известно, что риск камнеобразования, а также характер имеющихся камней определяются пищевыми привычками. Больные с холестериновыми желчными камнями потребляют больше животных жиров, говядины, свинины и жареной пищи, чем пациенты с пигментными желчными камнями и пациенты без ЖКБ [17].

Даже 3-дневное увеличение потребления холестерина до 500–1000 мг в сутки приводило к перенасыщению желчи холестерином как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с холелитиазом [18].

Повышенное потребление насыщенных жиров связано с увеличением частоты образования камней в желчном пузыре [19, 20], тогда как потребление полиненасыщенных или мононенасыщенных жирных кислот ассоциировано со снижением данного риска [21]. Добавление в рацион пациентов с желчнокаменной болезнью 11,3 г рыбьего жира уменьшало насыщение желчи холестерином на 25% [22].

В ряде работ было продемонстрировано, что более высокое потребление рафинированных сахаров, таких как сахароза и фруктоза, связано с повышенным риском камнеобразования [23, 24]. Данный факт может быть связан с более частым наличием ожирения среди таких пациентов, тогда как непосредственное литогенное влияние рафинированного сахара является недоказанным.

Следование вегетарианской диете значительно снижает риски камнеобразования. Так, 20-летнее исследование с участием 80898 женщин продемонстрировало, что длительное потребление растительной пищи ассоциировано с достоверным снижением риска холелитиаза [25].

Позитивное влияние на риски возникновения ЖКБ выявлено для клетчатки. Так, добавление в ежедневный рацион 10–50 г клетчатки в течение 4–6 недель достоверно уменьшает насыщение желчи холестерином у здоровых добровольцев, лиц с запорами и пациентов с холелитиазом [26, 27]. Механизм позитивного действия клетчатки может быть связан с влиянием на микробиоту и уменьшением образования дезоксихолевой кислоты, увеличивающей литогенность желчи, и увеличением образования хенодезоксихолевой кислоты, уменьшающей литогенность желчи [28].

Риск камнеобразования увеличивается при выраженных колебаниях веса и после проведения бариатрических операций [29]. Регулярная физическая активность способствует снижению риска развития ЖКБ за счет контроля веса и уменьшения инсулинорезистентности [30].

Выявлено, что пищевая аллергия может играть важную роль в патогенезе ЖКБ. В экспериментальных исследованиях на обезьянах было продемонстрировано, что смоделированная аллергическая реакция на хлопковый белок проявляется в том числе повышенной секрецией слизи, отеком и гиперемией стенки желчного пузыря. Для обозначения данного патологического процесса был предложен термин «аллергический холецистит». Вышеописанные патологические изменения способствуют возникновению моторных нарушений по типу гипокинезии, что провоцирует камнеобразование [31].

У пациентов с целиакией, не соблюдающих на элиминирующей диете, время сокращения желчного пузыря на 50% после желчегонного завтрака равнялось в среднем 154 минутам, тогда как у здоровых добровольцев и пациентов с целиакией на аглютеновой диете данный показатель был равен 20 минутам [32].

В исследовании 69 пациентов с ЖКБ или перенесших холецистэктомию по поводу холелитиаза было показано, что назначение гипоаллергенной диеты без изменения потребления жиров устраняет симптомы, связанные с желчевыводящими путями, у 70% пациентов [33].

Протективное влияние потребления кофе, орехов, бобовых, алкоголя, лука и чеснока в плане развития ЖКБ было продемонстрировано в ряде клинических исследований, тогда как недостаточное потребление железа и витамина С увеличивает риск камнеобразования [34].

Постхолецистэктомический синдром

Длительное время в медицинской литературе использовался термин «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС) — понятие, подразумевающее совокупность заболеваний, прямо или косвенно связанных с операцией удаления желчного пузыря. По своей сути ПХЭС является собирательным понятием и включает в себя:

1. функциональные патологические синдромы, обусловленные удалением ЖП и выпадением его резервуарной, концентрационной и моторно-эвакуаторной функций;
2. симптомы, связанные с техническими ошибками оперативного вмешательства;
3. симптомы, обусловленные патологическими (органическими) процессами, осложнившими течение ЖКБ еще до операции, которые не могли быть устранены при хирургическом удалении желчного пузыря;
4. симптомы, связанные с сопутствующими ЖКБ заболеваниями гастродуоденальной зоны, нераспознанными до операции [35].

В медицинской литературе сообщается о различной частоте ПХЭС, составляющей 5–63% [36, 37], при этом многие авторы считают, что частота истинного ПХЭС 10–15% является разумной [9]. В систематическом обзоре английских исследователей было продемонстрировано, что около 10% пациентов, перенесших холецистэктомию, имеют относительно стабильные

Таблица 3
Милуокская классификация дисфункции панкреатической части сфинктера Одди 2012 года

Тип дисфункции	Клинические маркеры	Лабораторные маркеры	Инструментальные маркеры
	Панкреатический тип боли	Двухкратный подъем уровня амилазы и (или) липазы при как минимум двухкратном исследовании	По результатам УЗИ диаметр протока ПЖ > 6 мм в ее головке и 5 мм в теле
I	+	+	+
II	+	Один из перечисленных признаков	
III	+	Ни одного из перечисленных признаков	

Примечание: УЗИ — ультразвуковое исследование; ПЖ — поджелудочная железа.

Таблица 4
Милуокская классификация дисфункции билиарной части сфинктера Одди 2012 года

Тип дисфункции	Лабораторные маркеры	Инструментальные маркеры	
	Подъем уровня АЛТ/АСТ/ЩФ $\geq 1,1$ нормы по крайней мере при двухкратном исследовании	По результатам УЗИ или холангиографии диаметр общего желчного протока > 10 мм	По результатам ЭРХПГ увеличение времени эвакуации контрастного вещества > 45 мм в положении супинации
I	+	+	+
II	+	Один из перечисленных признаков	
III	+	Ни одного из перечисленных признаков	

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

гастроэнтерологические жалобы. При этом основными причинами данных жалоб являются дисфункция сфинктера Одди (СО) (1/3 пациентов), заболевания желудка, в частности рефлюксный гастрит и холедохолитиаз [38].

По мнению профессора Я. С. Циммермана, истинный ПХЭС — это понятие, объединяющее комплекс функциональных расстройств билиарной системы, развивающихся у части больных после холецистэктомии по поводу ЖКБ и его осложнений. В основе данных функциональных нарушений лежит выпадение резервуарной, концентрационной, моторно-эвакуаторной и гормональной функций желчного пузыря [35]. Таким образом, симптомы, связанные с техническими ошибками операции, патологическими органическими процессами, осложнившими течение ЖКБ до операции, а также симптомы, связанные с сопутствующими ЖКБ заболеваниями, не должны относиться к ПХЭС.

После удаления желчного пузыря у пациентов возникают следующие нарушения: выпадают накопительная, концентрационная и эвакуаторная функции желчного пузыря; изменяется химический состав желчи; изменяется

нейрогуморальная регуляция в билиопанкреатической зоне; нарушается пассаж желчи в двенадцатиперстной кишке за счет дисфункции СО; происходит ретроградный заброс желчи в желудок; возникают дисбиотические сдвиги в тонкой и толстой кишках.

Согласно Римским критериям IV пересмотра функциональные расстройства, возникающие после удаления желчного пузыря, относятся к разделу дисфункций СО, возникающих из-за нарушения сократительной функции сфинктера холедоха, вирсунгова или общего протока и нарушения нормального оттока желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку (12ПК) [39].

Для классификации вариантов и обозначения типа дисфункции СО в настоящее время используется Милуокская классификация 2012 года. Выделяют два типа дискинезии сфинктера Одди: по панкреатическому и по билиарному типу. По тяжести поражения сфинктера дискинезия подразделяется на дискинезию I типа (фактически соответствует стенозу), II типа (функциональная дискинезия с элементами стенозирования) и III типа (функциональное нарушение) [40].

Диагностические критерии дисфункции СО по панкреатическому или билиарному типу представлены в табл. 3 и 4.

В экспериментальном исследовании на животных было показано, что при выпадении резервуарной функции желчного пузыря накопительную функцию берет на себя подвздошная кишка. При этом у экспериментальных животных было продемонстрировано снижение адсорбционной способности слизистой оболочки подвздошной кишки по сравнению с животными из контрольной группы [41].

Нарушение нормальной циркуляции ЖК оказывает негативное влияние на работу всего пищеварительного тракта. ЖК, являясь естественными лигандами фарнезоидных X-рецепторов (FXR-рецептор) и прегнанных ксенорецепторов (PXR-рецептор), отвечают за регуляцию активности ферментных и транспортных систем печени и подвздошной кишки, а также регулируют метаболизм глюкозы, липидов и других ключевых участников метаболизма [42].

В работе F. Zhang *et al.* у мышей после перенесенной холецистэктомии размер общего пула желчных кислот суммарно уменьшался примерно на 40% преимущественно за счет вторичных ЖК, количество которых достоверно снижалось уже через 2 недели, а также за счет третичных ЖК, в том числе урсодезоксихолевой. Выделение ЖК с калом увеличилось на 27,6% по сравнению с животными из контрольной группы. Эти показатели подтверждают нарушение процесса всасывания ЖК в подвздошной кишке после перенесенной холецистэктомии [41].

Выпадение накопительной функции желчного пузыря также негативно сказывается на физико-химических свойствах желчи. После перенесенной холецистэктомии у пациентов нарушаются процессы конъюгации первичных ЖК с таурином и глицином, что ухудшает процесс мицеллообразования и приводит к перенасыщению желчи свободным холестерином. В условиях перенасыщения желчи холестерином отмечается уменьшение чувствительности рецепторов к эндогенному холецистокинину, что обуславливает возникновение дискинетических

расстройств, в частности спазма СО. Кроме того, кристаллы холестерина могут травмировать сфинктерный аппарат Фатерова сосочка, провоцируя рефлекторный спазм, воспаление и развитие рубцового стеноза [38].

Вследствие возникновения препятствия оттоку желчи на уровне СО в организме пациента увеличивается продукция холецистокинина, в норме обладающего расслабляющим влиянием на сфинктерный аппарат [43]. Холецистокинин выделяется I-клетками двенадцатиперстной кишки в ответ на прием пищи, в особенности богатой жирами, и оказывает релаксирующее действие на СО и стимулирующее влияние на желчный пузырь [38]. После удаления желчного пузыря концентрация холецистокинина в сыворотке крови нарастает. Через год после оперативного вмешательства она достоверно выше, чем до операции. Однако при сформировавшемся стенозе происходит постепенная декомпенсация гуморальной регуляции, и концентрация холецистокинина снижается до исходного уровня. Так, в экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что при спазме СО концентрация ХЦК находится на уровне $2,326 \pm 0,112$ нг/мл, а при стенозе — на уровне $0,833 \pm 0,078$ нг/мл [43].

В основе развития болевого синдрома после перенесенной холецистэктомии может лежать ноцицептивная сенсibilизация. В клиническом исследовании Питтсбургского медицинского университета (США) сравнивались пациенты, которых беспокоил и не беспокоил абдоминальный болевой синдром после проведенной холецистэктомии. В каждой из вышеописанных групп проводилось определение порога болевой чувствительности в двенадцатиперстной и прямой кишках при помощи введения электронного баллона с функцией изменения объема. В процессе повышения давления внутри баллона пациент оценивал свое клиническое состояние и мог прекратить исследование, когда боль доходила до индивидуального порогового значения. В группе пациентов с болевым абдоминальным синдромом порог чувствительности был ниже, чем в группе контроля. Кроме того, у большинства пациентов из группы

абдоминального болевого синдрома порог чувствительности в двенадцатиперстной кишке был ниже, чем в прямой кишке, что также отличало их от контрольной группы. Пациенты отмечали клиническое сходство болевого синдрома при раздутии баллона в двенадцатиперстной кишке со своими обычными болями [44].

В проведенном в 2014 году исследовании EPISOD (Effect of Endoscopic Sphincterotomy for Suspected Sphincter of Oddi Dysfunction on Pain-Related Disability Following Cholecystectomy) было продемонстрировано сохранение клинической картины абдоминального болевого синдрома у большинства пациентов с дисфункциями СО III типа после эндоскопической сфинктеротомии. Данный факт также может свидетельствовать о наличии ноцицептивных нарушений у пациентов с дисфункциями СО [45].

Концепция ноцицептивной сенсibilизации у пациентов, перенесших холецистэктомию, может базироваться на том, что поджелудочная железа и двенадцатиперстная кишка иннервируются из одинаковых сегментов симпатической и парасимпатической нервной системы. В результате холецистэктомии у пациентов может повышаться давление не только в билиарном тракте, но и в двенадцатиперстной кишке за счет возникающего дисбиоза и моторных нарушений. Длительная активация чувствительных рецепторов в 12ПК обуславливает возникновение ноцицептивной сенсibilизации на уровне поджелудочной железы. В данном случае даже физиологичное повышение давления в вирсунговом протоке в период приема пищи будет обуславливать развитие болевого синдрома, неотличимого от болевого синдрома при органической дисфункции СО [46].

Не исключается влияние психологических особенностей личности, в частности наличия расстройств депрессивного или тревожного спектра на развитие ноцицептивной сенсibilизации после перенесенной холецистэктомии.

Данные о динамике изменения веса после оперативного вмешательства на желчевыводящих путях являются неоднозначными. Так, снижение веса, наблюдающееся после проведенной

холецистэктомии, как правило, носит кратковременный характер. В исследовании К. Yazdankhah *et al.* было продемонстрировано, что через 6 месяцев после оперативного вмешательства вес пациентов становится больше, чем перед оперативным вмешательством, что также сопровождается неблагоприятными изменениями липидного профиля крови [47]. В работе ирландских исследователей было показано, что через несколько лет после перенесенной холецистэктомии ИМТ пациентов увеличивался на $1,8$ кг/м², причем у женщин этот показатель равнялся $2,1$ кг/м². Через 10 лет после операции нарастание ИМТ отмечалось у 94 % больных [48].

Заключение

У пациентов с ЖКБ, как правило, имеются облигатные метаболические нарушения, которые не устраняются после удаления желчного пузыря, а, напротив, могут прогрессировать. Кроме того, в послеоперационный период у ряда больных могут возникать гастроэнтерологические жалобы, связанные с выпадением накопительной функции желчного пузыря.

С патогенетической точки зрения, с целью купирования функциональных и метаболических нарушений у пациентов с ЖКБ после перенесенной холецистэктомии оправданными видятся диетотерапия, а также назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

УДХК — гидрофильная нецитотоксичная желчная кислота, являющаяся естественным компонентом желчи и составляющая 1–5 % от общего количества желчных кислот в человеческом организме. Известно, что на фоне терапии УДХК увеличивается количество выделяемой желчи, а также изменяется ее компонентный состав. Кроме того, УДХК оказывает позитивное влияние на гепатоциты, эпителиоциты желчных протоков и слизистой оболочки ЖКТ. За счет системного влияния на FXR и PXR-рецепторы УДХК способна регулировать пищевое поведение, различные метаболические процессы, включая обмен глюкозы и липидов [49].

В многочисленных исследованиях, включая систематические обзоры и мета-анализы, было продемонстрировано

благоприятное влияние УДХК на течение различных заболеваний печени [50, 51], патологии желчевыводящих путей [52], обмен холестерина и глюкозы [53, 54].

В ряде работ была продемонстрирована высокая эффективность УДХК после оперативного вмешательства на желчевыводящих путях, в частности положительное влияние на интенсивность жалоб после перенесенной холецистэктомии [55]. В работе R. Yamamoto *et al.* терапия УДХК уменьшала частоту рецидивов холедохолитиаза в послеоперационный период [56].

Одним из ведущих торговых наименований УДХК на отечественном и европейском рынке является препарат Урсосан®. Его эффективность была продемонстрирована в многочисленных зарубежных и отечественных постмаркетинговых исследованиях, включая исследования по терапии ЖКБ и метаболического синдрома [57].

В соответствии с инструкцией Урсосан® может быть использован при широком спектре нозологий, включая ЖКБ, хронические гепатиты различного генеза, холестатические заболевания печени, НАЖБП, дискинезии желчевыводящих путей, билиарный рефлюксный гастрит и эзофагит [58].

Список литературы

- Ивашкин Т.В., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — № 3. — С. 64–80.
- Василенко В.Х. (ред.). Постхолецистэктомические синдромы и сопутствующие заболевания // Плenum правления ВНОГ. — М.: Рязань. — 1980.
- Angelico F., Del-Ben M., Barbato A. *et al.* Ten-year incidence and natural history of gallstone disease in a rural population of women in central Italy GREPCO // *Ital J Gastroenterol.* — 1997. — N29. — P. 249–254.
- Acalovschi M., Dumitrascu D., Caluser I. *et al.* Comparative prevalence of gallstone disease at 100-year interval in a large Romanian town // *Dig Dis Sci.* — 1987. — 32. — P. 354–357.
- Aerts R., Penninckx F. The burden of GD in Europe // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2003. — N3(18). — P. 49–53.
- Everhart J.E., Ruhl C.E. Burden of digestive diseases in the United States. Part III: liver, biliary tract and pancreas // *Gastroenterology.* — 2009. — N136. — P. 1134–1144.
- Призенцов А.А., Еремченко В.П., Майстренко Н.А. Гепатобилиарная хирургия: руководство для врачей. — СПб.: Специальная литература. — 1999. — 268 с.
- Lammert F., Neubrand M.W., Bittner R. *et al.* S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract // *Gastroenterol.* — 2007. — N45. — P. 971–1001.
- Jensen S.W., Gelbel J. Postcholecystectomy Syndrome // *Medscape.* — 2015. — N16. — P. 67–72.
- Сереброва С.Ю. Внешнесекреторная недостаточность у пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей // *РМЖ.* — 2010. — № 28. — С. 1757–1761.
- Кулиш В.А., Авакимян С.В., Карипили Г.К. Этапная тактика мини-инвазивного хирургического лечения осложненного острого холецистита // *КМНБ.* — 2010. — № 9. — P. 119–122.
- Deaver J. Br. *Surgery of the Upper Abdomen.* NY.: 1930. — 520 с.
- Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Факторы, способствующие образованию желчных камней и их взаимодействие // *Терапевтический архив.* — 2010. — № 1. — С. 8–10.
- Acalovschi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to preventive // *Postgrad Med. J.* — 2007. — 77. — P. 221–229.
- The Growing Global Burden of Gallstone Disease / Acalovschi, M., Lammert, F. URL: www.worldgastroenterology.org/publications/e-wgn/e-wgn-expert-point-of-view-articles-collection/the-growing-global-burden-of-gallstone-disease (обращение от 10.11.2019).
- Захарова И.Н., Пыков М.И., Бережная И.В. и др. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта // *Медицинский Совет Гастроэнтерология.* — 2018. — № 11. — С. 91–102.
- Shin Y., Choi D., Lee K. *et al.* Association between dietary intake and postlaparoscopic cholecystectomy symptoms in patients with gallbladder disease // *Korean J Intern Med.* — 2018. — N33. — P. 829–836.
- Lee D.W., Gilmore C.J., Bonaris G. *et al.* Effect of dietary cholesterol on biliary lipids in patients with gallstones and normal subjects // *Am J Clin Nutr.* — 1998. — N42. — P. 414–420.
- Misciagna G., Centonze S., Leoci C. *et al.* Diet, physical activity, and gallstones — a population-based, case-control study in southern Italy // *Am J Clin Nutr.* — 1999. — N69. — P. 120–126.
- Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C. *et al.* Long-chain saturated fatty acids consumption and risk of gallstone disease among men // *Ann Surg.* — 2008. — N247. — P. 95–103.
- Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C. *et al.* The effect of long-term intake of cis unsaturated fats on the risk for gallstone disease in men: a prospective cohort study // *Ann Intern Med.* — 2004. — N141. — P. 514–522.
- Ber F., Holl J., Jungst D. *et al.* Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease biliary cholesterol saturation in gallstone disease // *Hepatology.* — 1992. — N16. — P. 960–967.
- Loeffer I. Gallstones and glaciers: hypothesis melting at the equator // *Lancet.* — 1988. — N2. — P. 683.
- Moerman C.J., Smeets F.W., Kromhout D. Dietary risk factors for clinically diagnosed gallstones in middle-aged men. A 25-year follow-up study (The Zutphen Study) // *Ann Epidemiol.* — 1994. — N4. — P. 248–254.
- Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C. *et al.* Dietary protein and the risk of cholecystectomy in a cohort of US women: the Nurses' Health Study // *Am J Epidemiol.* — 2004. — N160. — P. 11–18.
- Marcus S.N., Heaton K.W. Effects of a new, concentrated wheat fibre preparation on intestinal transit, deoxycholic acid metabolism and the composition of bile // *Gut.* — 1986. — N27. — P. 893–900.
- McDougall R.M., Yakymyshyn L., Walker K. *et al.* Effect of wheat bran on serum lipoproteins and biliary lipids // *Can J Surg.* 1978. — N21. — P. 433–435.
- Heaton K.W., Wicks A.C. Bran and bile: time-course of changes in normal young men given a standard dose // *Gut.* — 1977. — N18. — P. 946–951.
- Шаяхто Е.В., Нездогода С.Б., Конради А.О. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. 2017. — 164 с.
- Leitzmann M.F., Rimm E.B., Willett W.C. *et al.* Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women // *New Engl J Med.* — 1999. — N341. — P. 777–784.
- De Muro P., Ficarì A. Experimental studies on allergic cholecystitis // *Gastroenterology.* — 1946. — N6. — P. 302–314.
- Maion P.N., Selden A.C., Fitzpatrick M.L. *et al.* Defective gallbladder emptying and cholecystokinin release in celiac disease. Reversal by gluten-free diet // *Gastroenterology.* — 1985. — N88. — P. 391–396.
- Breneman J.C. Allergy elimination diet as the most effective gallbladder diet // *Ann Allergy.* — 1968. — N26. — P. 83–87.
- Alan R. Gaby. Nutritional Approaches to Prevention and Treatment of Gallstones // *Alternative Medicine Review.* — 2009. — N14. — P. 258–267.
- Циммерман Я.С. Постхолецистэктомический синдром, его сущность, клинические проявления, диагностика и лечение // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2017. — № 8. — С. 4–11.
- Girometti R., Brondani G., Cereser L. *et al.* Post-cholecystectomy syndrome: Spectrum of biliary findings at magnetic resonance cholangiopancreatography // *Br J Radiol.* — 2010. — N83. — P. 351–61.
- Bodvall B., Overgaard B. Computer analysis of postcholecystectomy biliary tract symptoms // *SurgGynecol Obstet.* — 1967. — N124. — P. 723–32.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* — 2018. — Т. 28. — N3. — С. 63–80.
- Schmulson M.J., Drossman D.A. What Is New in Rome IV // *Neurogastroenterol Motil.* — 2017. — N2. — P. 151–163.
- Gong J.Q., Ren J.D., Tian F.Z. *et al.* Management of patients with sphincter of Oddi dysfunction based on a new classification // *World J Gastroenterol.* — 2011. — N17. — P. 385–390.
- Zhang F., Qin H., Zhao Y. *et al.* Effect of cholecystectomy on bile acids as well as relevant enzymes and transporters in mice: Implication for pharmacokinetic changes of rifampicin // *Eur J Pharm Sci.* — 2017. — N1. — P. 141–153.
- Chiang L.T., Chen W., Chiang J.Y. PXR induces CYP27A1 and regulates cholesterol metabolism in the intestine // *Lipid Res.* — 2007. — N2. — P. 37–42.
- Быстровская Е.В., Ильченко А.А., Дроздов В.Н. и др. Изменение концентрации холинэстеразы панкреатина у больных желчнокаменной болезнью до и после холецистэктомии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2010. — № 4. — С. 28–31.
- Desautels S.G., Sivka A., Hutson W.R. *et al.* Postcholecystectomy pain syndrome: pathophysiology of abdominal pain in sphincter of Oddi type III // *Gastroenterology.* — 1999. — N1. — P. 900–905.
- Cotton P.B., Durkalski V., Romagnuolo J. *et al.* Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial // *JAMA.* — 2014. — N311. — P. 2101–2109.
- Peter B.C., Grace H.E. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders // *Gastroenterology.* — 2016. — N150. — P. 1420–1429.
- Yazdankhah K.A., Nazari M. Measuring the rate of weight gain and the influential role of diet in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy: a 6-month follow-up study // *Int J Food Sci Nutr.* — 2012. — N6. — P. 6450–6480.
- Rev M.C. Results of cholecystectomy realized 10 years ago // *Rev Med Chil.* — 2000. — N12. — P. 1309–1312.
- Beuers U., Trauner M., Jansen P. *et al.* New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond // *J Hepatol.* — 2015. — N1. — P. 25–37.
- Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. *et al.* The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // *BMC Gastroenterol.* — 2013. — N13. — P. 140.
- Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И. и др. Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью // *Медицинский совет.* — 2019. — № 14. — С. 44–51.
- Wang H.H., Portincasa P., de Bari O. *et al.* Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol // *Eur J Clin Invest.* — 2013. — N4. — P. 413–426.
- Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M. *et al.* Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Pharmacol Res.* — 2018. — N135. — P. 144–149.
- Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: новый взгляд на старые взаимоотношения // *Поликлиника.* — 2018. — N1. — С. 68–74.
- Reggiani P., Anzani A., Erenbourg L. *et al.* Does post-cholecystectomy syndrome exist? Epidemiologic features and therapeutic effects of ursodeoxycholic acid // *Minerva Med.* — 1986. — N38. — P. 55–62.
- Yamamoto R., Tazuma S., Kanno K. *et al.* Ursodeoxycholic acid after bile ductstone removal and risk factors for recurrence: a randomized trial // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* — 2016. — N2. — P. 132–136.
- Гаус О.В., Ахмедов В.А. Прогнозирование эффективности пероральной литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом // *Современные проблемы науки и образования.* — 2016. — N5. — P. 41–47.
- URL: www.tnset.ru/tn_index_id_3308.htm (обращение от 18.11.19).

Для цитирования. Тихонов С.В., Декканова В.Д., Бакулина Н.В., Коржева М.Д., Калинина М.А. Функциональные и метаболические нарушения у пациентов с желчнокаменной болезнью после перенесенной холецистэктомии // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология».* — 2019. — Т. 4. — 38 (413). — С. 37–43.

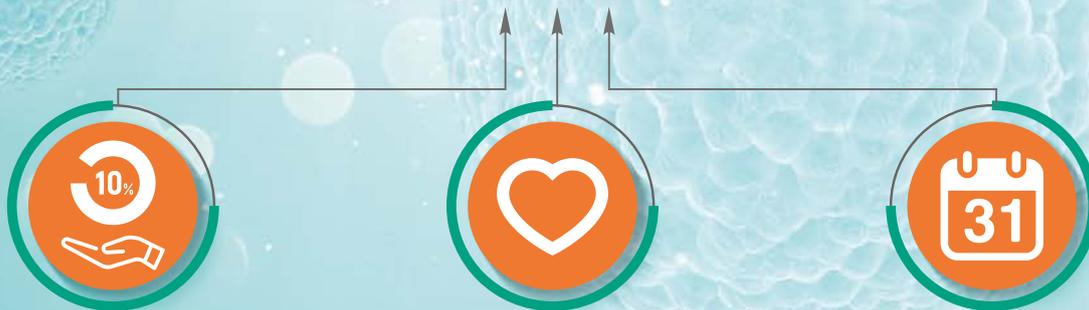


РЕБАГИТ®

ПРЕПАРАТ БАЗИСНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ^{1,2,3}



Ребагит® 90 – больше эффект от лечения⁵



лечение на 10%
дешевле⁴

выше
приверженность
к терапии⁵

курс на месяц
в одной упаковке

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1.
Тел./факс: [495] 679-07-03, [985] 993-04-15 - info@promedcs.ru - www.promedcs.ru

1. Jaafar M. et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Digestive Diseases and Sciences. 2018; 63: 1250-60.
2. Terano A. et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. J Gastroenterol. 2007 Aug; 42(8): 690-3.

3. Zhang S. et al. Rebamipide Helps Defend Against Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Gastroenteropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Digestive Diseases and Sciences. 2013 Jul; 58(7): 1991-2000.

4. По сравнению с упаковкой Ребагита 100 мг №30 по данным сайта Apteka.ru за 08.2019.

5. Кузнецов А.А., Кабакова Т.И., Кузнецов А.В. Потребительские свойства упаковки как промежуточный фактор лекарственного COMPLAINTS. Фундаментальные исследования. 2013; 3: 189-192.

РУ №ЛП-001831



РЕКЛАМА

Информация для медицинских и фармацевтических работников