

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЮСПАТАЛИНА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Липницкий Е. М., Исакова О. В., Джаджанидзе А. Д., Ардатская М. Д. *

МПФ ММА им. И. М. Сеченова, кафедра хирургии. Москва

*ФГУ УНМЦ УД президента РФ. Москва

Среди болезней органов пищеварения желчнокаменная болезнь (ЖКБ) встречается очень часто. В последние годы число больных увеличивается в драматических пределах, подтверждая мысль, высказанную еще в 1969 г. академиком В. Х. Василенко: «В последние десятилетия на нас надвигается целая туча хронических воспалительных заболеваний желчевыводящих путей. Желчнокаменная болезнь учащается во всем мире невиданными темпами». Эти слова наглядно подтверждают данные мировой и российской статистики. В частности, в нашей стране частота ЖКБ в зависимости от региона колеблется в пределах от 5 до 20% [3]. По данным Департамента здравоохранения Москвы, заболеваемость ЖКБ составляет 222 человека на 100 000 населения, а распространенность — 2985 человек на 100 000 населения [14].

С сожалением приходится констатировать, что, несмотря на достигнутые успехи в консервативном лечении, число операций холецистэктомии (ХЭ) не сокращается, продолжая расти [6, 11]. Однако хирургическое вмешательство далеко не всегда приводит к полному излечению. У 15–40% [5, 14, 15] пациентов сохраняются клинические симптомы, развиваются различного рода изменения органов пищеварения, объединяемые термином «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС). Согласно Римскому консенсусу по функциональным расстройствам органов пищеварения (1999 г.), термином «постхолецистэктомический синдром» принято обозначать дисфункцию сфинктера Одди, обусловленную нарушением его сократительной функции, препятствующую нормальному оттоку желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий [9].

Терапия данной патологии включает широкий спектр препаратов различных фармакологических групп, в первую очередь восстанавливающих тонус сфинктера Одди. В настоящее время в терапевтическом арсенале для коррекции болевого синдрома и нормализации моторики ЖКТ и билиарного тракта используют миорелаксанты гладкой мускулатуры нескольких групп [7]. Ведущее значение

в лечении абдоминальной боли при данных заболеваниях принадлежит миотропным спазмолитическим средствам.

Многочисленные клинические исследования доказали эффективность и хорошую переносимость миотропных спазмолитиков при функциональных заболеваниях кишечника и билиарного тракта. Однако фармакологическая группа миотропных спазмолитических средств неоднородна, и при выборе препарата следует учитывать его механизм действия, поскольку абдоминальная боль очень часто сочетается с другими клиническими симптомами, такими как метеоризм, запор и диарея.

Среди спазмолитических препаратов, используемых для купирования спазма сфинктера Одди, а также для восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника, препаратом выбора является мебеверин (Дюспаталин). Препарат обладает избирательным действием в отношении сфинктера Одди. Доказано, что мебеверин в 20–40 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать сфинктер. Исследования показывают, что мебеверин обладает двумя эффектами: с одной стороны, оказывает антиспастический эффект, снижая проницаемость клеток гладкой мускулатуры для Na^+ ; с другой стороны, — непрямым образом уменьшает отток K^+ , что соответственно не вызывает гипотонии. В отношении коррекции моторно-эвакуаторной функции кишечника главной особенностью препарата Дюспаталин является то, что гладкомышечные сокращения подавляются мебеверином не полностью, при этом сохраняется нормальная перистальтика после подавления гипермоторики.

По данным отечественной литературы, проводимые клинические исследования доказали эффективность Дюспаталина в ранние сроки послеоперационного периода [2]. Однако исследования в отношении длительного применения мебеверина, в частности для профилактики ПХЭС, не проводились.

Таким образом, целью нашего исследования явилось оценить клиническую эффективность миотропного спазмолитика Дюспаталина в пролонгированном лечении и профилактике постхолецистэктомического синдрома.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить динамику клинических проявлений и качества жизни у больных калькулезным холециститом, перенесших холецистэктомию, на фоне лечения Дюспаталином.

2. Определить состояние микробиоценоза 12-перстной кишки и толстой кишки у больных калькулезным холециститом после холецистэктомии на фоне приема Дюспаталина по данным изучения короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в дуоденальном содержимом и кале.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 40 пациентов, страдающих желчнокаменной болезнью. Диагноз был установлен согласно стандартам после полного клинико-лабораторного обследования.

1-ю (основную) группу составили 20 пациентов с ЖКБ (из них 10 человек с ОКХ и 10 — с ХКХ), получающие Дюспаталин. В основную группу вошли 4 мужчин и 16 женщин в возрасте от 29 до 77 лет. Средний возраст больных в 1-й группе составил $56,1 \pm 10$ лет, длительность заболевания варьировалась от 1 года до 15 лет.

Из основной группы холецистэктомия из мини-доступа была выполнена 6 пациентам, лапароскопическая холецистэктомия — 11 пациентам, традиционная холецистэктомия — 3 пациентам.

2-ю (контрольную) группу составили 20 пациентов с ЖКБ (из них 10 человек с ОКХ и 10 с ХКХ), получающие стандартную спазмолитическую терапию (Но-шпа 2 т. х 3 р.).

В контрольную группу вошли 2 мужчин и 18 женщин в возрасте от 27 до 79 лет. Во второй группе средний возраст больных составил $54,95 \pm 9,5$ года. Длительность анамнеза также варьировала от 1 года до 15 лет.

Из контрольной группы холецистэктомия из мини-доступа была выполнена 7 пациентам, лапароскопическая холецистэктомия — 10 пациентам, традиционная холецистэктомия — 3 пациентам.

Пациентам обеих групп в до- и послеоперационный период проводилась антибиотикотерапия препаратами группы цефалоспоринов (Цефазолин 1,0 х 3 р. в/м, Цефтриаксон 1,0 х 2 р. в/м). Причем в основной группе цефазолин получали 6 (30%) пациентов, в контрольной — 8 (40%) пациентов, цефтриаксон — 14 (70%) и 12 (60%) больных соответственно.

Таким образом, основная и контрольная группы сопоставимы по полу и возрасту, длительности анамнеза, проводимой антибактериальной терапии и оперативному лечению.

Исходно все пациенты (100%) предъявляли жалобы на боли умеренной интенсивности в правом подреберье различного характера (ноющие, тяну-

щие, тупые), провоцирующиеся приемом пищи, которые часто сочетались с наличием диспепсического синдрома (горечь во рту, тошнота, отрыжка, тяжесть, рвота съеденной пищей отмечалась у 60% пациентов) и кишечными расстройствами (метеоризм, урчание в животе, неустойчивый стул отмечены в 40% случаев).

Схема лечения. Дюспаталин назначали в дозировке 200 мг х 2 р/сут за 20 минут до еды в течение 7 дней перед операцией (холецистэктомией) и в течение 3 месяцев после нее.

Параметрами оценки эффективности лечения явились:

- оценка влияния препаратов на болевой, диспепсический синдромы, характер стула (по бристольской шкале) по данным индивидуального дневника пациента;
- оценка качества жизни по визуально-аналоговой шкале (ВАШ);
- исследование КЖК в дуоденальном содержимом и в кале методом ГЖХ-анализа для определения состояния кишечного микробиоценоза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика клинических симптомов в группах представлена в *табл. 1*.

Из представленных данных видно, что через 7 дней лечения болевой синдром был купирован у 15 (75%) пациентов основной группы, в контрольной группе — у 8 (40%) пациентов. У 2 (10%) больных основной группы и у 7 (35%) больных контрольной группы через 1 месяц после ХЭ интенсивность боли значительно уменьшилась до слабой и была полностью купирована у больных основной группы к окончанию курса лечения. В контрольной группе боли сохранялись у 3 пациентов (15%) на протяжении всей терапии.

Лечение было эффективно также и в отношении купирования диспепсического синдрома: тошнота и рвота купированы к 7-му дню лечения у 10 (50%) больных из 13 (65%) и у 9 (45%) из 11 (55%) соответственно в основной группе. В контрольной группе тошнота и рвота исчезли только у 4 (20%) пациентов из 14 (70%) и у 7 (35%) из 12 (60%) соответственно.

В течение месяца тошнота беспокоила 2 (10%) пациентов в основной группе, а рвота была полностью купирована. В контрольной группе тошнота и рвота продолжали оставаться у 4 (20%) из 2 (10%) пациентов соответственно. К концу лечения тошнота сохранялась у 1 (5%) пациента основной группы и у 3 (15%) пациентов контрольной группы.

Горечь во рту полностью купирована к 7-му дню терапии у 6 (30%) из 11 (55%) пациентов основной

Таблица 1

| ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ | | | | | | | | |
|--|--------------------------|--------------|-------------|-------------|-----------------------------|--------------|-------------|-------------|
| Симптомы | Основная группа (n = 20) | | | | Контрольная группа (n = 20) | | | |
| | при поступлении | через 7 дней | через 1 мес | через 3 мес | при поступлении | через 7 дней | через 1 мес | через 3 мес |
| Боли в правом подреберье/эпигастрии | 20 (100%) | 5 (25%) | 2 (10%) | 0 (0%) | 20 (100%) | 12 (60%) | 7 (35%) | 3 (15%) |
| Тошнота | 13 (65%) | 3 (15%) | 2 (10%) | 1 (5%) | 14 (70%) | 10 (50%) | 4 (20%) | 3 (15%) |
| Рвота | 11 (55%) | 2 (10%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 12 (60%) | 5 (25%) | 2 (10%) | 1 (5%) |
| Горечь во рту | 11 (55%) | 5 (25%) | 2 (10%) | 1 (5%) | 13 (65%) | 8 (40%) | 6 (30%) | 4 (20%) |
| Метеоризм, вздутие живота | 8 (40%) | 2 (10%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 7 (35%) | 6 (30%) | 3 (15%) | 2 (10%) |
| Характер стула | | | | | | | | |
| Тип 1 | 3 (15%) | 3 (15%) | 2 (10%) | 0 (0%) | 7 (35%) | 7 (35%) | 3 (15%) | 2 (10%) |
| Тип 2 | 5 (25%) | 4 (20%) | 5 (25%) | 3 (15%) | 3 (15%) | 3 (15%) | 3 (15%) | 3 (15%) |
| Тип 3 | 3 (15%) | 4 (20%) | 5 (25%) | 7 (35%) | 3 (15%) | 3 (15%) | 4 (20%) | 5 (25%) |
| Тип 4 | 4 (20%) | 6 (30%) | 7 (35%) | 10 (50%) | 3 (15%) | 3 (15%) | 5 (25%) | 6 (30%) |
| Тип 5 | 2 (10%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 4 (20%) | 4 (20%) | 3 (15%) | 2 (10%) |
| Тип 6 | 3 (15%) | 3 (15%) | 1 (5%) | 0 (0%) | 3 (15%) | 3 (15%) | 2 (10%) | 2 (10%) |
| Тип 7 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

группы, у 5 (25%) больных из 13 (65%) пациентов контрольной группы. В течение месяца горечь во рту сохранялась у 2 (10%) больных основной группы и у 6 больных (30%) контрольной группы. Через 3 месяца горечь во рту продолжала беспокоить 1 (15%) пациента основной группы и 4 (20%) больных контрольной группы.

Явления метеоризма к 7-у дню лечения значительно уменьшились у 6 (30%) из 8 (40%) больных основной группы, у 1 (5%) больного из 7 (35%) контрольной группы. В течение месяца вздутие живота было полностью купировано у пациентов основной группы, в контрольной группе продолжало сохраняться у 3 (15%) пациентов. Через 3 месяца явления метеоризма наблюдались у 2 (10%) больных в контрольной группе.

Таким образом, положительный эффект был получен в отношении болевого в 100% и диспепсического синдрома в 95% случаев в основной группе, в контрольной группе — в 85 и 65% соответственно.

На фоне трехмесячного курса приема Дюспаталина у пациентов 1-й группы отмечены также положительные сдвиги в характере стула. Через 7 дней стул стал оформленным (тип 3, 4) у 10 (50%) больных (исходно у 7 пациентов (35%), через 1 месяц — у 12 (60%), и через 3 месяца лечения — у 17 человек (85%) основной группы.

Полуоформленного и кашицеобразного стула (тип 5, 6) после трехмесячного курса приема Дюспаталина не отмечено (исходно выявлялся у 5 пациен-

тов (25%). Запоры (тип 1, 2) в конце лечения разрешились у 5 пациентов (25%) из 8 (40%), но сохранились в менее выраженной степени у 3 человек (15%).

В контрольной группе изменений со стороны характера стула в первые 7 дней выявлено не было. К концу 1-го месяца стул стал оформленным (тип 3, 4) у 9 (45%) больных (из 6 пациентов (30%) исходно), через 3 месяца — у 11 человек (55%). К концу лечения полуоформленный и кашицеобразный стул (тип 5, 6) сохранился у 1 пациента (10%) и появился у 3 человек (15%). Запоры продолжали беспокоить (или усилились) (тип 1, 2) 5 человек (25%).

Таким образом, нормализация моторно-эвакуаторной функции кишечника отмечается в 85% случаев в основной группе, причем тенденция к восстановлению частоты и консистенции стула отмечена в 15%. В контрольной группе эффект достигнут в 60% случаев, но у 3 (15%) пациентов развился диарейный синдром, обусловленный ХЭ.

В ходе динамического наблюдения за пациентами обеих групп в течение 6 месяцев со стороны клинической картины отмечалась положительная динамика у пациентов основной группы. Только у 1 (5%) пациента в основной группе было зафиксировано нарушение стула (тип 5, 6), в связи с чем был возобновлен прием Дюспаталина.

В контрольной группе вышеуказанные жалобы отмечались у 3 (15%) пациентов.

У больных основной группы в динамике изучались биохимические показатели сыворотки крови,

Таблица 2

| ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ | | | |
|---------------------------------|------------|---------------|---------------|
| | До лечения | Через 1 мес | Через 3 мес |
| Основная группа | 4,7 ± 0,3 | 6,3 ± 0,3*,** | 9,2 ± 0,7*,** |
| Контрольная группа | 5,2 ± 0,3 | 5,8 ± 0,3* | 7,6 ± 0,7*,** |

* $p < 0,05$ между группами, ** $p < 0,05$ при сравнении показателей на фоне лечения

показатели общего анализа крови. Отрицательной динамики отмечено не было.

Нами было оценено качество жизни пациентов 1 и 2 групп по визуально-аналоговой шкале исходно и на фоне лечения. Данные представлены в табл. 2.

Как видно из представленной таблицы, исходно качество жизни больных основной и контрольной групп согласно данным визуально-аналоговой шкалы составляло $4,7 \pm 0,3$ и $5,2 \pm 0,3$ балла соответственно. На фоне проводимой терапии Дюспаталином уже через 1 месяц отмечается достоверное улучшение качества жизни больных основной группы ($7,3 \pm 0,5$) по сравнению с больными контрольной группы, получавших стандартную спазмолитическую терапию ($6,1 \pm 0,5$). По окончании курса лечения согласно балльной оценке качество жизни составило $9,2 \pm 0,7$ и $7,5 \pm 0,7$ балла в 1-й и 2-й группах соответственно.

Нами были изучено содержание КЖК (фракции С2–С6 с изомерами) методом ГЖХ-анализа [15] в дуоденальном содержимом и кале у больных основной и контрольной групп до лечения и в течение курса проводимой терапии.

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК относительного содержания С2–С4 (уксусной, пропионовой, масляной) кислот и значений анаэробного индекса (АИ), отражающие окислительно-восстановительный потенциал внутрисполостной

среды, в дуоденальном содержимом и кале у больных ОКХ и ХКХ до проведения холецистэктомии представлены в табл. 3.

Как видно из представленной таблицы, у больных ОКХ отмечается повышение абсолютной концентрации КЖК в дуоденальном содержимом по отношению к норме. Аналогичная динамика показателей, но менее выраженная, отмечена в группе больных с ХКХ.

Результаты относительного содержания С2–С4 демонстрируют достоверное повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот при снижении содержания уксусной кислоты у больных ОКХ. При этом в группе больных ХКХ отмечается в основном увеличение относительного содержания пропионовой кислоты.

Для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости 12-перстной кишки был рассчитан анаэробный индекс (АИ). АИ — это отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным: (Спропионовая + Смасляная)/Суксусная (И. Гунзалус, Р. Стайнер, 1963).

У больных ОКХ значения АИ отклоняются в сторону более отрицательных значений (Δ АИ (норма) $-0,215$ ед.). Аналогичные результаты, но выраженные в меньшей степени, отмечаются и в группе больных ХКХ (Δ АИ (норма) $-0,124$

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АБСОЛЮТНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КЖК (С2–С6) (МГ/Г), ОТНОСИТЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ С2–С4 КИСЛОТ; АНАЭРОБНЫХ ИНДЕКСОВ В ДУОДЕНАЛЬНОМ СОДЕРЖИМОМ И КАЛЕ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТИТОМ ДО ХЭ

| Группы | Материал | Е (мг/г) | Уксусная кислота С2 (ед) | Пропионовая кислота С3 (ед) | Масляная кислота С4 (ед) | АИ (ед) |
|--------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| ХКХ | Дуоденальное содержимое | $0,081 \pm 0,005$ | $0,677 \pm 0,002^{*,**}$ | $0,205 \pm 0,002^{*,**}$ | $0,118 \pm 0,003^{**}$ | $-0,477 (\pm 0,007)^{**}$ |
| ОКХ | | $0,102 \pm 0,009^{*,**}$ | $0,638 \pm 0,005^{*,**}$ | $0,220 \pm 0,005^{*,**}$ | $0,142 \pm 0,004^{*,**}$ | $-0,568 (\pm 0,009)^{*,**}$ |
| Норма | | $0,074 \pm 0,004$ | $0,739 \pm 0,006$ | $0,149 \pm 0,004$ | $0,112 \pm 0,003$ | $-0,353 (\pm 0,006)$ |
| ХКХ | Кал | $9,85 \pm 1,67$ | $0,561 \pm 0,005^*$ | $0,227 \pm 0,006^*$ | $0,212 \pm 0,005^*$ | $-0,782 (\pm 0,013)^*$ |
| ОКХ | | $6,36 \pm 1,42$ | $0,573 \pm 0,006^*$ | $0,243 \pm 0,005^{*,**}$ | $0,184 \pm 0,003^{*,**}$ | $-0,745 (\pm 0,012)^*$ |
| Норма | | $10,51 \pm 2,50$ | $0,634 \pm 0,004$ | $0,189 \pm 0,004$ | $0,176 \pm 0,004$ | $-0,576 (\pm 0,012)$ |

* $p < 0,05$ по сравнению с нормой, ** $p < 0,05$ между группами

Таблица 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АБСОЛЮТНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КЖК (С2–С6) (МГ/Г),
ОТНОСИТЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ С2–С4 КИСЛОТ; АНАЭРОБНЫХ ИНДЕКСОВ
В ДУОДЕНАЛЬНОМ СОДЕРЖИМОМ И КАЛЕ У БОЛЬНЫХ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ 1-Й
И 2-Й ГРУПП НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ**

| Группы | Материал | Е (мг/г) | Уксусная кислота С2 (ед) | Пропионовая кислота С3 (ед) | Масляная кислота С4 (ед) | АИ (ед) |
|------------------------------|-----------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Норма | Дуоден. сод. | 0,074 ± 0,004 | 0,739 ± 0,006 | 0,149 ± 0,003 | 0,112 ± 0,002 | -0,353 (± 0,006) |
| | кал | 10,51 ± 2,50 | 0,634 ± 0,004 | 0,189 ± 0,005 | 0,176 ± 0,004 | -0,576 (± 0,012) |
| 1–2 гр. (до лече- ния) | Дуоден. сод. | 0,091 ± 0,006* | 0,657 ± 0,005* | 0,213 ± 0,005* | 0,130 ± 0,004* | -0,522 (± 0,009)* |
| | кал | 8,11 ± 1,54 | 0,567 ± 0,008* | 0,235 ± 0,006* | 0,198 ± 0,005* | -0,764 (± 0,012)* |
| 1 гр. (1 мес) | Дуоден. сод. | 0,084 ± 0,005* | 0,711 ± 0,005*,*** | 0,169 ± 0,004*,*** | 0,120 ± 0,003*,*** | -0,407 (± 0,009)*,*** |
| | кал | 8,54 ± 1,61 | 0,590 ± 0,011* | 0,219 ± 0,006* | 0,191 ± 0,004* | -0,694 (± 0,012)* |
| 1 гр. (3 мес) | Дуоден. сод. | 0,078 ± 0,003**,*** | 0,729 ± 0,005**,*** | 0,154 ± 0,004**,*** | 0,117 ± 0,003**,*** | -0,371 (± 0,009)*,*** |
| | кал | 9,15 ± 1,67 | 0,619 ± 0,006**,*** | 0,194 ± 0,005**,*** | 0,187 ± 0,007**,*** | -0,615 (± 0,012)*,*** |
| 2 гр. (1 мес) | Дуоден. сод. | 0,086 ± 0,004* | 0,702 ± 0,005*,*** | 0,173 ± 0,005*,*** | 0,125 ± 0,004* | -0,424 (± 0,009)* |
| | кал | 8,32 ± 1,42 | 0,581 ± 0,006* | 0,225 ± 0,007* | 0,194 ± 0,005* | -0,721 (± 0,012)* |
| 2 гр. (3 мес) | Дуоден. сод. | 0,085 ± 0,003*,** | 0,709 ± 0,005*,** | 0,168 ± 0,005*,** | 0,123 ± 0,003*,** | -0,410 (± 0,009)*,** |
| | кал | 8,96 ± 1,49 | 0,588 ± 0,006*,** | 0,220 ± 0,006*,** | 0,192 ± 0,005*,** | -0,701 (± 0,012)*,** |

* $p < 0,05$ — по сравнению с нормой, ** $p < 0,05$ между группами, *** $p < 0,05$ при сравнении показателей на фоне лечения.

ед). Эти изменения свидетельствуют о смещении окислительно-восстановительного баланса в сторону восстановленных кислот, причем наиболее выраженные изменения выявляются у больных ОКХ.

В кале у больных ОКХ и ХКХ (табл. 3) отмечается динамика к снижению абсолютной концентрации КЖК. В относительном содержании С2–С4 отмечается достоверное повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот при снижении содержания уксусной кислоты в кале у больных ОКХ. При этом в группе больных ХКХ отмечается в основном увеличение относительного содержания пропионовой кислоты.

У больных ОКХ и ХКХ значения АИ отклоняются в сторону резко отрицательных значений (ΔАИ (норма) -0,169 ед. и -0,246 ед. соответственно).

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК относительного содержания С2–С4, анаэробного индекса в дуоденальном содержимом и в кале у больных с калькулезным холециститом 1-й и 2-й групп на фоне лечения представлены в табл. 4.

Из таблицы видно, что у больных 1-й группы, получающих Дюспаталин, и больных 2-й группы, получающих стандартную спазмолитическую терапию, через 1 месяц лечения в дуоденальном

содержимом отмечается тенденция к уменьшению абсолютной концентрации КЖК.

В профиле С2–С4 кислот у пациентов обеих групп происходит снижение уровней пропионовой и масляной кислот. Значения АИ смещаются в сторону менее отрицательных значений. Однако более выраженные изменения вышеуказанных показателей прослеживаются в группе больных, получающих Дюспаталин (ΔАИ (лечение 1 месяц) — 0,115 ед. и 0,098 ед. соответственно).

После 3 месяцев лечения у пациентов 1-й группы отмечается дальнейшее снижение абсолютной концентрации КЖК в дуоденальном содержимом, уменьшение относительного содержания пропионовой и масляной кислот при смещении значений АИ в область нормальных показателей (ΔАИ (лечение 3 месяца) 0,151 ед., ΔАИ (норма) -0,018 ед.)

У больных 2-й группы значимой динамики показателей не наблюдается: остается повышенным уровень абсолютной концентрации кислот и относительного содержания при практически неизменных значениях АИ (ΔАИ (лечение 3 месяца) — 0,112 ед., ΔАИ (норма) -0,057 ед. соответственно).

В кале пациентов 1-й группы через 1 месяц лечения отмечается незначительная динамика повышения абсолютной концентрации кислот при

практически неизменных показателях концентрации во 2-й группе. В профиле кислот у пациентов 1-й группы отмечается снижение пропионовой и масляной кислот, при снижении в основном доли пропионовой кислоты у пациентов 2-й группы. Значения АИ смещаются в сторону менее отрицательных значений (Δ АИ (лечение 1 месяц) — 0,070 ед. и 0,043 ед. 1-й и 2-й групп соответственно).

После 3 месяцев лечения у пациентов 1-й группы происходит дальнейшее снижение абсолютной концентрации КЖК и уменьшение относительного содержания пропионовой и масляной кислоты при смещении АИ в область нормальных значений (Δ АИ (лечение 3 месяца) — 0,149 ед., Δ АИ — норма -0,039 ед.).

У больных 2-й группы значимой динамики показателей не наблюдается: остается повышенным уровень абсолютной концентрации кислот и относительного содержания при практически неизменных значениях АИ (Δ АИ (лечение 3 месяца) — 0,063 ед., Δ АИ (норма) -0,125 ед. соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты нашего исследования показали, что Дюспаталин (мебеверин) осуществляет профилактику и эффективно купирует развитие симптомов, связанных с нарушением тонуса сфинктера Одди и двигательной функции кишечника.

Изменения содержания и состава КЖК у больных исследуемых групп в различных биологических субстратах исходно и на фоне лечения можно обсудить со следующих позиций.

Как известно, короткоцепочечные жирные кислоты являются метаболитами сахаролитической и протеолитической индигенной аэробной и анаэробной микрофлоры [4, 13] и могут служить отображением различных процессов, происходящих в тонкой и толстой кишке.

Установленное повышение абсолютной концентрации КЖК в дуоденальном содержимом у больных ОКХ свидетельствует об увеличении численности и активности микроорганизмов в двенадцатиперстной кишке (ДПК). Подобные изменения, но менее выраженные наблюдаются у больных ХКХ. Анализ качественного содержания КЖК, свидетельствующий о повышении пропионовой и масляной кислот, указывает на активизацию анаэробных микроорганизмов, в частности, родов бактероидов, клостридий и фузобактерий, продуцирующих данные кислоты. К этому же выводу приводит анализ значений АИ, свидетельствующий о смещении окислительно-восстановительного потенциала внутриполостной среды в область резко отрицательных значений, способствующей активизации факультативных анаэробов.

Известны 3 пути (гематогенный, лимфогенный и энтерогенный) проникновения микро-

организмов во внепеченочные желчные протоки и желчный пузырь. Ряд авторов [10, 13, 17] придают особое значение транслокации микрофлоры из 12-перстной кишки, что согласуется с результатами нашего исследования. Также, по данным микробиологического исследования пузырной и протоковой желчи, установлена высокая степень роста анаэробных ассоциаций микроорганизмов, причем более выраженная в биологических материалах, полученных от пациентов ОКХ [18]. Среди а-, анаэробов преобладали микроорганизмы родов бактероидов, фузобактерий и клостридий [18], что также подтверждает установленный нами факт активизации вышеуказанных микроорганизмов в ДПК у больных с калькулезным холециститом.

В настоящее время накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о том, что кишечная микрофлора способна осуществлять биотрансформацию желчных кислот, холестерина, стероидных гормонов в различные метаболиты в процессе энтерогепатической циркуляции этих липидов. Известно также, что вторичный обмен желчных кислот происходит в толстой кишке путем 7-альфа-дегидроксилирования их микроорганизмами.

Результаты определения КЖК в кале свидетельствуют об изменении абсолютной концентрации кислот, достоверном увеличении доли пропионовой и масляной кислот у больных калькулезным холециститом, причем более значимые изменения наблюдаются у пациентов ОКХ.

Это указывает на выраженное изменение микробиоценоза кишечника и нарушение видового состава и метаболической активности микрофлоры и заключается в уменьшении количества облигатных микроорганизмов (бифидобакте-

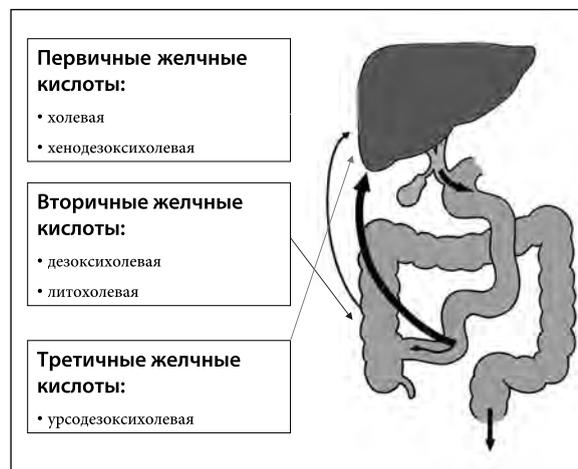


Схема 1. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКАЯ ЦИРКУЛЯЦИЯ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И ХОЛЕСТЕРИНА

1. В печени:
 - биосинтез первичных желчных кислот из холестерина;
 - конъюгация и реконъюгация желчных кислот;
 - секреция конъюгированных желчных кислот.
2. В тонкой кишке:
 - пассивная абсорбция конъюгированных желчных кислот;
 - активная абсорбция конъюгированных желчных кислот;
 - пассивная абсорбция неконъюгированных желчных кислот.
3. В толстой кишке:
 - образование вторичных желчных кислот путем бактериального 7-альфа дегидроксилирования первичных (предварительно деконъюгированных) желчных кислот.
4. Экскреция с фекалиями составляет 10–15% в сутки, что равно биосинтезу.
Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, в организме здорового человека совершается 2–6 раз в сутки в зависимости от режима питания.

рий) и увеличении анаэробных бактерий, родов *Bacteroides* и *Clostridium*, продуцирующих данные КЖК [4] и участвующих в дегидроксилировании желчных кислот. Усугубление качественных параметров КЖК у пациентов ОКХ объясняется, вероятно, нарастанием билиарной недостаточности [16], в результате которой происходит

снижение пула желчных кислот и уменьшение поступления их в кишечник.

Кроме того, нами выявлены идентичные изменения спектра КЖК в кале и дуоденальном содержимом, свидетельствующие об активизации аналогичных родов микроорганизмов в тонкой и толстой кишке. Это согласуется с установленным фактом одновременного нарушения дуоденальной и фекальной микрофлоры, взаимосвязи выраженности нарушений микробиоценоза толстой кишки с развитием такового в ДПК, совпадения выделяемых микроорганизмов из испражнений и дуоденального содержимого по роду и виду, а также присутствия в ДПК представителей фекальной флоры [10, 13, 17].

Мы проанализировали динамику изменений качественного состава КЖК в различных биологических субстратах на фоне лечения препаратом Дюспаталин и стандартной спазмолитической терапии.

Через 1 месяц терапии у пациентов обеих групп отмечается снижение абсолютной концентрации кислот в дуоденальном содержимом, что свидетельствует о тенденции к восстановлению микробиоценоза тонкой кишки. В профиле КЖК выявлено снижение содержания пропионовой и масляной кислот, которые указывают на снижение численности и активности вышеупомянутых родов микроорганизмов. С одной стороны, данный факт может быть объяснен использованием антибактериальных средств для профилактики послеоперационных осложнений, т.к. они обладают высокой степенью воздействия как на а-, так и на анаэробные популяции микроорганизмов (что подтверждается данными выборочного исследования КЖК в дуоденальном содержимом у больных исследуемых групп через 7–10 дней после операции). С другой стороны, отмеченный

Таблица 5

| АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, ПРОДУЦИРУЮЩИЕ КЖК | | |
|--|--|-------------------------------------|
| Бактерии кишечника | Основные карбоновые кислоты | Дополнительно продуцируемые кислоты |
| <i>Bifidobacterium</i> (G+), <i>Lactobacillus</i> (G+), (<i>Actinomyces</i>), <i>Ruminococcus</i> (G+) | Уксусная | + молочная |
| <i>Veillonella</i> (G-), <i>Propionibacterium</i> (G+), <i>Arachnia</i> (G+), <i>Anaerovibrio</i> (polar flagella) | Пропионовая | + уксусная |
| <i>Acidaminococcus</i> (G-), <i>Bacteroides</i> (G-), <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> (G+), <i>Lachnospira</i> (G+), <i>Butyrivibrio</i> (polar flagella), <i>Gemmiger</i> (G-), <i>Coprococcus</i> (G+), <i>Clostridium</i> (G-), <i>Fusobacterium</i> (G-), <i>Clostridium difficile</i> (!) | Масляная ... УК, МК, иМК, ВК, иВК, иКК | + уксусная без изомаляной |
| <i>Streptococcus</i> (G+), <i>Leptotrichia buccalis</i> (G-), <i>Peptococcus</i> (G-) | Молочная | |
| <i>Megasphaera</i> (G-) | Масляная, изомаляная, валериановая, капроновая, изовалериановая, изокапроновая | |

более выраженный эффект в группе больных, принимающих Дюспаталин, можно объяснить воздействием препарата на тонус сфинктера Одди и моторику кишечника, что приводит к восстановлению среды обитания и, в свою очередь, к естественной деконтаминации нерезидентной микрофлоры.

Это же и объясняет продолжающуюся нормализацию показателей КЖК, отражающих дальнейшее восстановление микробиоценоза тонкой кишки в течение всего курса терапии (3 месяца), что не было выявлено в контрольной группе.

Подобная динамика изменений качественного состава кислот получена и в кале на фоне лечения Дюспаталином. Полученные результаты свидетельствуют о тенденции к восстановлению микробиоценоза кишечника под влиянием препарата, что согласуется с данными клиники.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская, М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта/М. Д. Ардатская//Дисс.... докт. мед. наук. — М., 2003. — 299 с.
2. Брехов, Е. И. Моторно-эвакуаторные нарушения и их медикаментозная коррекция при постхолецистэктомическом синдроме/Е. И. Брехов, В. В. Калинин//Материалы научно-практической конференции, посвященной 35-летию УНМЦ УД Президента РФ. — М., 2003. С.174–175.
3. Бурков С. Г., Гребенев А. Л. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, патогенез, клиника)//В кн.: Руководство по гастроэнтерологии. В трех томах. Под общей редакцией Ф. И. Комарова и А. Л. Гребенева. Т. 2. Болезни печени и билиарной системы. — М.: Медицина, 1995. С. 417–441.
4. Готтшалк, Г. Метаболизм бактерий/Г. Готтшалк. — М.: Мир, 1982. — 230 с.
5. Григорьев, П. Я. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика/П. Я. Григорьев, И. П. Солюянова, А. В. Яковенко//Лечащий врач. 2002. № 6. С. 26–32.
6. Дадвани, С. А. Желчнокаменная болезнь/С. А. Дадвани, П. С. Ветшев, А. М. Шулутко — М., 2000. С. 114–115.
7. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей. Учебное пособие//Под ред. проф. И. В. Маева. — М., 2003. — 96 с.
8. Иконников, Н. С. Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2–С7 методом газожидкостной хроматографии/Н. С. Иконников, М. Д. Ардатская, А. В. Дубинин и др.//Патент РФ № 2145511 от 09.04.1999 г.
9. Ильченко, А. А. Желчнокаменная болезнь/А. А. Ильченко — М.: Анахарсис, 2004. — 200 с.

ВЫВОДЫ

1. Установлена высокая эффективность препарата Дюспаталин в лечении и профилактике постхолецистэктомического синдрома по сравнению с традиционными схемами лечения: купирование болевого синдрома и диспепсии достигнуто в 100 и 95% случаев соответственно, нормализация моторно-эвакуаторной функции кишечника отмечена в 85% случаях и тенденция к ее восстановлению — в 15%.

2. Использование препарата Дюспаталин способствовало выраженным положительным изменениям микробиоценоза тонкой и толстой кишки, подтвержденного результатами исследования короткоцепочечных жирных кислот в дуоденальном содержимом и в кале.

10. Кноке, М. Микрофлора верхней части тонкой кишки при заболеваниях гепатобилиарной системы/М. Кноке, Х. Бернхард//Тер. архив. 1980. № 2. С. 71–73
11. Кузин, М. И. Хирургические болезни/М. И. Кузин, О. С. Шкроб, Н. М. Кузин. — М.: Медицина, 2000. — 253 с.
12. Кубышкин, В. А. Дюспаталин в практике абдоминальной хирургии/В. А. Кубышкин, О. Н. Сергеева//РМЖ. Т. 11. № 8. 2003. С. 1112–1116.
13. Курыгин, А. А. Клинические аспекты синдрома избыточной колонизации тонкой кишки толстокишечной микрофлорой/А. А. Курыгин, В. И. Кочеровец, С. И. Перегудов и др.//Вестн. хир. им. Грекова. 1993. № 5–6. С.118–122.
14. Лазебник, Л. Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре (обзор литературы и собственные данные)/Л. Б. Лазебник, М. И. Копанева, Т. Б. Ежова//Тер. арх. 2004. № 2. С. 83–87.
15. Лейшнер, У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей/Лейшнер У. — М.: ГЭОТАР-мед, 2001. — 259 с.
16. Максимов, В. А. Дуоденальное исследование/В. А. Максимов, А. Л. Чернышев, К. М. Тарасов — М.: ЗАО «Медицинская газета». — 192 с.
17. Наумова, О. В. Микрофлора кишечника и желчи у больных с сопутствующими заболеваниями гепатобилиарной системы/О. В. Наумова, Е. Е. Белова, Т. И. Хабазова//Респ. сб. научн. тр. «Аутофлора человека в норме и патологии и ее коррекция». — Горький, 1988. — 144 с.
18. Пospelова, С. В. Микробиологические аспекты калькулезного холецистита/Пospelова С. В.//Дис... канд. мед. наук — Пермь, 2000. — 151 с.