

## Научно-познавательный ГАСТРО-РИНГ с разборами клинических случаев актуальных заболеваний ЖКТ

В современном мире фармакотерапии нет гарантий, есть только возможности, которые зависят от наших знаний и умений.

Наши знания есть сумма того, чему мы научились.

*Кукес В.Г.*



# Мейнстрим в лечении билиарных расстройств у полиморбидной пациентки с постхолецистэктомическим синдромом.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет)  
кафедра поликлинической терапии лечебного факультета  
(зав. кафедрой проф. М.А. Осадчук)  
кандидат медицинских наук Буторова Л.И.

**1/4 населения старше 60 лет и  
1/3 населения старше 70 лет имеют камни в желчном пузыре**

**«... В последние десятилетия на нас  
надвигается целая туча  
воспалительных процессов желчных  
путей, желчнокаменная болезнь  
учащается во всем мире  
невиданными темпами...»**

**Василенко В.Х. 1969 г.**



- ✓ По данным ВОЗ каждая пятая женщина и каждый пятнадцатый мужчина в возрасте старше 20 лет страдают билиарными дисфункциями, холециститом, желчнокаменной болезнью (ЖКБ) или перенесли холецистэктомию.
- ✓ По данным отечественных экспертов, частота ЖКБ в РФ составляет от 5 до 25% (500000 холецистэктомий в год)
- ✓ По данным исследователей количество больных с ЖКБ в мире каждое десятилетие увеличивается как минимум вдвое.

# Коморбидность желчнокаменной

«Всеу свое время: время разбрасывать  
камни, и время собирать камни...»

*глава 3 Книга Экклезиаста*

## болезни



проф. О. М. Драпкина *Заболевания билиарного тракта: новые методы профилактики и лечения. Эффективная фармакотерапия №5, 2016)*

# Клинический пример



Больная А. 38 лет.

## Жалобы:

- на эпизодические в течение 3-х месяцев, повторяющиеся **боли в правом подреберье и эпигастральной области** по интенсивности от умеренной до сильной, длительностью примерно 40-60 мин, обычно начинающиеся **после еды**, особенно после жирной пищи, **распространяющиеся в спину**, иногда сопровождающиеся тошнотой и рвотой желчью;
- **на горечь во рту**, обильные воздушные отрыжки, чувство быстрого насыщения и вздутия живота;
- **на поносы** ( стул 3-5 раз) с выделением зловонных кашицеобразных каловых масс в течение 1,5 - 2 месяцев.

# Клинический пример

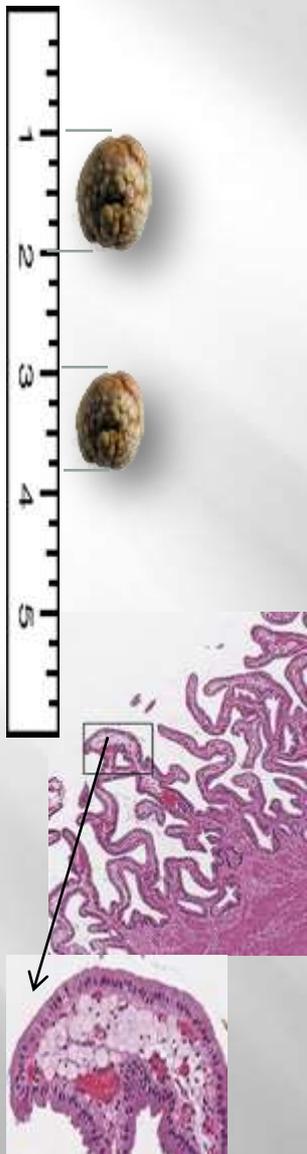
Больная А. 38 лет.

## История заболевания:

В течение последних 2-х лет беспокоили приступы болей в правой верхней половине живота. Боли возникали примерно 1 раз в неделю, как правило, после нарушений диеты. Интенсивность боли от умеренной до сильной, продолжительность от 30 мин до 1,5-2 часов. С целью купирования болей принимала антациды, парацетамол (ацетаминофен), ибупрофен, слабительные, накладывала тепло, но все без существенного эффекта.

В марте 2016 при УЗИ выявлены камни в желчном пузыре. В июне 2016 г. пациентке выполнена холецистэктомия по поводу холелитиаза (в желчном пузыре 2 камня: 0,8x0,5 мм и 10x0,8 мм, при морфологическом исследовании в стенке желчного пузыря - признаки холестероза: ксантомные клетки в слизистой оболочке и в строме мышечного слоя).

Через 3 месяца после операции вновь стали беспокоить боли в правом подреберье, подобные тем, что возникали до операции. В лабораторных анализах после двух последних болевых эпизодов отмечалось двукратное повышение активности сывороточных аминотрансфераз. Проводилось лечение спазмолитиками (мебеверин, дротаверин) и адеметионином. В межприступном периоде уровень аминотрансфераз оставался в пределах нормы.



Ксантомные клетки в слизистой оболочке и в строме мышечного слоя стенки желчного пузыря

# Клинический пример

Больная А. 38 лет.

## История заболевания:

1,5 месяца назад по поводу острого тонзилофарингита проводилась антибактериальная терапия (амоксциклин 2,0 г в сутки), осложнившаяся **антибиотикоассоциированной диареей** на 5-й день лечения. Проводилось лечение энтеролом ( 1 кап. 250 мг x 3 раза в день) в течение 7-ми дней с последующей 10-ти дневной терапией лоперамидом, но безуспешно. Помимо послаблений стула стали беспокоить вздутия живота, чувство переполнения желудка после еды, появилась горечь в ротовой полости, отрыжки воздухом.

С 35-ти летнего возраста отмечает **повышение АД до 140/90** мм рт. ст. Гипотензивные препараты (амлодипин) принимает нерегулярно, при появлении головной боли.

С 25-ти летнего возраста – **избыточная масса тела.**

Пациентка А. 38 лет

**Данные объективного осмотра:**

Состояние удовлетворительное, рост 170 см, масса тела 88,5 кг, ИМТ=30,6

Окружность талии= 90 см.

Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, тургор кожи нормальный.

Периферические лимфоузлы не увеличены. Суставы не деформированы.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, число дыханий- 16 в мин.

Границы сердца не изменены. Соотношение тонов сердца над всеми точками аускультации нормальное. Пульс -78 уд в мин., АД – 136/98 мм рт ст. Аускультативных шумов в зоне проекции абдоминальных сосудов не выслушивается. Пульсация на малоберцовой артерии сохранена с обеих сторон

Язык влажный, обложен белым налетом. Живот умеренно вздут. При пальпации живота – умеренная болезненность в пилородуоденальной области, стабильное урчание в проекции слепой кишки. Печень и селезенка не увеличены. Кишечные шумы не усилены.

У пациентки 2 детей. Семейно-бытовые условия удовлетворительные.

**У матери** – сахарный диабет 2 типа, в возрасте 40 лет – **холецистэктомия** по поводу ЖКБ.

Отец умер от инфаркта миокарда в возрасте 52-х лет.

Профессиональных вредностей нет

Не курит, алкоголь не употребляет.

# Общеклиническое исследование крови

Показатели крови	Пациентка А.	Рекомендуемые значения (для женщин)
Гемоглобин	135 г/л	130-160 г/л
Гематокрит	40	40-48%
Эритроциты	4,6	$4,5-5,5 \times 10^{12}/л$
средний объём эритроцитов (MCV)	86,43	79-92 мкм <sup>3</sup>
содержание Hb в эритроците (MCH)	27,68	27,0-33,3 пг
концентрация Hb в эритроците(MCHC)	28,7	30-38%
Цветной показатель	1,01	0,85-1,05
Тромбоциты	200	$200-350 \times 10^9/л$
Лейкоциты	5,8	$4,5-8,5 \times 10^9/л$
нейтрофилы п/яд	3	1-5
нейтрофилы с/яд	78	40-70
лимфоциты	13	20-45
моноциты	4	3-8
эозинофилы	2	1-5
СОЭ	10	до 10

# Биохимическое исследование крови

Показатели крови	Пациентка А.	Рекомендуемые значения
АлАТ	82 МЕ/мл	10 - 40 МЕ/л
АсАТ	51МЕ/мл	7- 41 МЕ/л
АсАТ/АлАТ	0,62	1,33
ЛДГ	238	240-480 Ме/л
Билирубин сыворотки: прямой билирубин	19,8 мкмоль/л 9,1 мкмоль/л	3,40 -18,8 мкмоль/л 0,00 - 5,1
Щелочная фосфатаза	265 МЕ/л	< 270 МЕ/л
ГГТП	45 МЕ/л	8 - 61МЕ/л
Общий белок	68 МЕ/л	66-87 г/л
Альбумины	54	52-65
альфа-1 глобулины	3,5	2,5-5
альфа-2 глобулины	7,0	7-13
бета глобулины	8	8-14
гамма - глобулины	14	12-22

# Результаты биохимического исследования крови

Показатели крови	Пациентка А.	Рекомендуемые значения
Общий холестерин сыворотки (ОХС)	5,2 мкмоль/л	< 5,17 мкмоль/л – желательный 5,17- 6,18 – погранично высокий
Триглицериды (ТГ)	2,6 ммоль/л	< 1,7 ммоль/л - нормальный 1,71- 2,27 ммоль/л - погранично высокий
Лipoproteины высокой плотности (ЛПВП-ХС)	2,1 ммоль/л	<1,04 повышенный риск ССЗ >1,55 анти-атерогенный фактор
Лipoproteины низкой плотности (ЛПНП-ХС)	3,1 ммоль/л	< 2,6 ммоль/л – оптимальный
Железо	20,6 ммоль/л	6,6-26,0 мкмоль/л
Глюкоза	5,9 ммоль/л	3,3-5,5 ммоль/л
Гликозилированный гемоглобин	4,5%	2,8-3,8%
Пероральный глюкозотолерантный тест	8,0 ммоль/л	<7,8 ммоль/л

# Результаты биохимического исследования

Показатели крови	Пациентка А.	Рекомендуемые значения
Креатинин сыворотки	88,4 мкмоль/л	59-104 мкмоль/л
Мочевая кислота сыворотки	41 мг/д	34-70 мг/д
Азот мочевины сыворотки	2,5 ммоль/л	1,7-8,3 ммоль/л
Альбумин в моче	18 мг/л	Нормоальбуминурия – менее 20 Микроальбуминурия – 20-200 Макроальбуминурия – более 200

Общий анализ мочи без патологии

Маркеры вирусных гепатитов не выявлены.

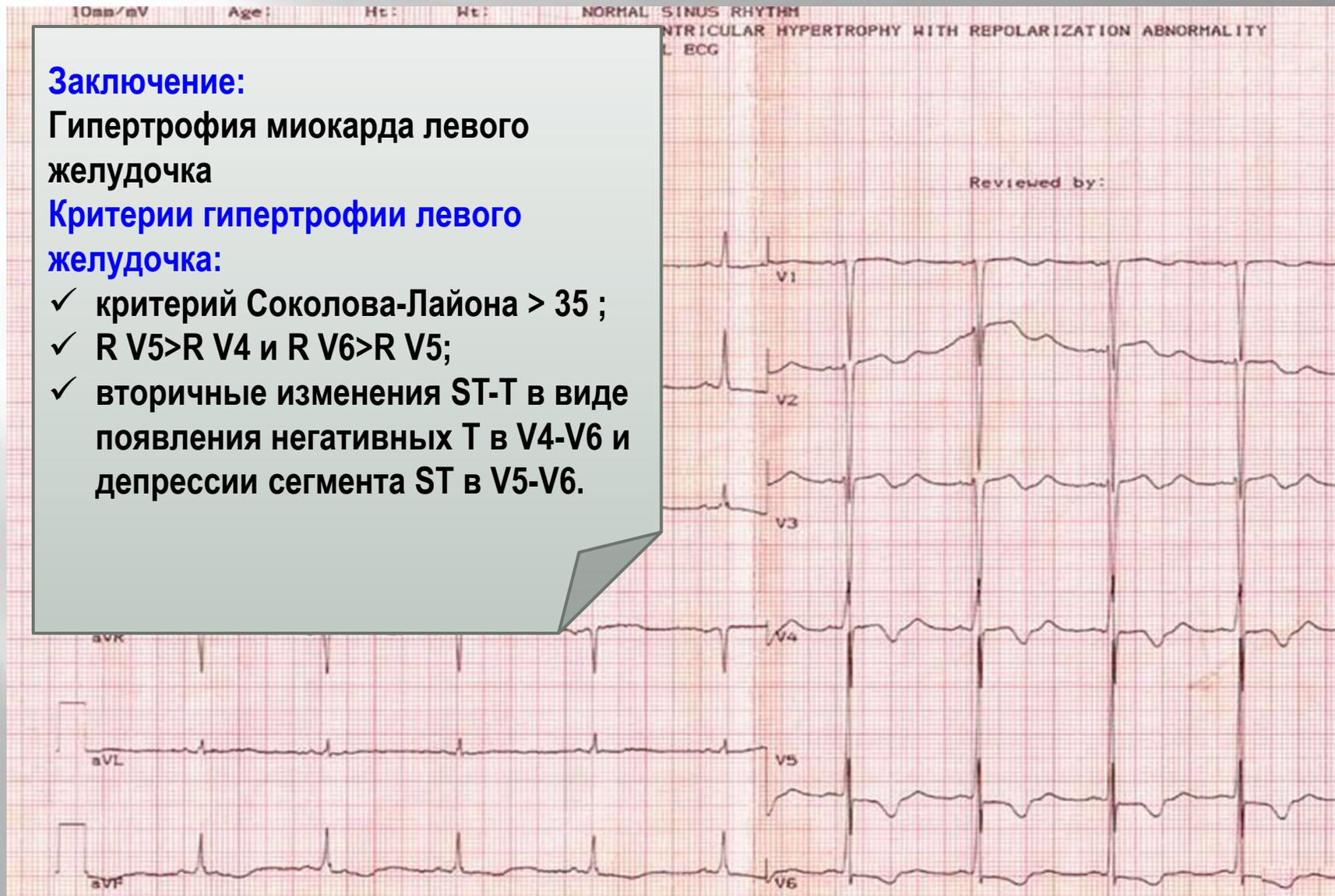
# ЭКГ

## Заключение:

Гипертрофия миокарда левого желудочка

## Критерии гипертрофии левого желудочка:

- ✓ критерий Соколова-Лайона  $> 35$  ;
- ✓  $R V5 > R V4$  и  $R V6 > R V5$ ;
- ✓ вторичные изменения ST-T в виде появления негативных T в V4-V6 и депрессии сегмента ST в V5-V6.



# Данные ультразвукового исследования

**Размеры печени:** левая доля 85 мм, правая доля 145мм, хвост 58x34 мм. Контуры печени ровные, четкие, **эхоструктура неоднородно повышенной эхогенности**. Внутривнутрипеченочные желчные протоки не расширены. **Ширина холедоха 11 мм**. Сосудистый рисунок обеднен. Печеночные вены - 6 мм, кровоток по ним двухфазный. В области диаметра воротной вены - 0,9 мм, кровоток низкоскоростной непрерывно гепатопетальный (по направлению к печени). Объемная скорость кровотока 14, 5 мл/мин. Диаметр нижней полой вены (печеночный отдел) -15 мм, направление кровотока правильное.

Желчный пузырь удален.

Поджелудочная железа не увеличена, контуры ровные, паренхима неоднородная, гиперэхогенная. Главный панкреатический проток расширен.

Селезенка не увеличена, её размеры 115x45мм, эхоструктура однородная. Селезеночная вена- 5 мм.

Свободной жидкости в брюшной полости нет.

**Заключение:** стеатоз печени, стеатоз поджелудочной железы



# Протокол эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ

Серо-розовая слизистая пищевода. Неполное смыкание кардии.

В сформированном по типу заднего каскада желудке слизистая розовая, неравномерно утолщенные извитые складки. В просвете слизь и желчь. Выходной отдел правильно формировался. Прием ретрофлексии дополнительных сведений не дал.

В луковице и нисходящем отделе 12ПК слизистая гиперемированная и отечная. На участках наиболее выраженного отека выявляются множественные белесоватые зерна, резко отличающиеся по цвету от окружающей отечно-гиперемированной слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и выступающие над ее поверхностью, диаметр которых 0,5—0,8 мм ( феномен «манной крупы») Взята биопсия. В просвете двенадцатиперстной кишки определяется скопление большого количества жидкого содержимого со значительной примесью желчи и слизи

**Заключение:** поверхностный гастрит, дуоденит. Дуодено-гастральный рефлюкс. Узелковая лимфоидная гиперплазия слизистой 12 ПК.

**Заключение по морфологическому исследованию** биоптата из слизистой оболочки 12 ПК: узелковая лимфоидная гиперплазия без признаков неоплазии.

# Вопросы для обсуждения



**Какие основные клинические и лабораторно-инструментальные симптомы и синдромы выявляются у пациентки А.**



# Клинические синдромы у пациентки А

## Клинические симптомы и синдромы:

1. Билиарная боль;
2. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди;
3. Билиарная недостаточность;
4. Синдром избыточного бактериального роста;
5. Синдром дуоденальной гипертензии;
6. Ожирение по висцеральному типу;
7. Артериальная гипертензия.

## Лабораторно-инструментальные симптомы и синдромы:

1. Гиперферментемия умеренно выраженная
2. Гиперлиппротеинемия IIb типа по Фредриксону ( $\uparrow$ ЛПНП,  $\uparrow$ ОХС,  $\uparrow$ ТГ) - степень атерогенности высокая.
3. Нарушенная толерантность к глюкозе (натощак глюкоза  $< 6,1$  ммоль/л, через 2 часа после ПТТГ  $\geq 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л)
4. Синдром гипертрофии миокарда левого желудочка.
5. Стеатоз печени, стеатоз поджелудочной железы
6. Дуоденит, дуодено-гастральный рефлюкс
7. Стеаторея

# 1. Билиарная боль

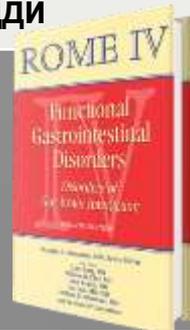


<b>E</b>	<b>Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди</b>
<b>E1</b>	<b>Билиарная боль</b> E1a функциональное расстройство желчного пузыря E1b функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди
<b>E2</b>	<b>Функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди</b>

## E1 Диагностические критерии билиарной боли

Боли локализуются в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте живота и все из следующих:

- 1 Находятся на устойчивом уровне длительностью 30 мин и более
- 2 Наблюдаются с разными интервалами времени (не ежедневно)
- 3 Боли сильные, достаточные для нарушения повседневной активности или приводящие в отделение неотложной помощи
- 4 Несущественно (< 20%) связана с дефекацией
- 5 Несущественно (< 20%) облегчается после изменения положения тела или подавления кислоты



## Поддерживающие критерии билиарной боли

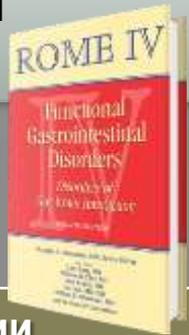
Боли могут ассоциироваться:

- 1 Тошнотой и рвотой
- 2 Иррадиацией в спину и/или в правую подлопаточную область
- 3 Пробуждением ото сна

## 2. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди



В Римских критериях IV **дисфункцию билиарного сфинктера Одди** рекомендуется рассматривать у больных с болями билиарного типа после холецистэктомии, когда камни и другая патология исключены.



### Е 1 Диагностические критерии функционального расстройства билиарного сфинктера Одди

1	Критерии билиарной боли
2	Повышенный уровень печеночных ферментов или расширение желчного протока, но не оба
3	Отсутствие желчных камней или другой структурной патологии

### Поддерживающие критерии

1	Нормальный уровень амилазы /липазы
2	Отклонения при манометрии сфинктера Одди
3	Гепатобилиарная сцинтиграфия



# 3. Синдром билиарной недостаточности

**Билиарная недостаточность\*** – уменьшение количества желчи и снижение дебита желчных кислот, поступающих в кишечник за 1 час после введения пищевого раздражителя

## Выпадение физиологической роли желчного пузыря

Отсутствие концентрации желчи в межпищеварительный период  
Уменьшение количества желчных кислот в пищеварительный период

## Билиарная недостаточность

Нарушение полостного пищеварения и всасывания жиров  
Уменьшение бактерицидности в просвете кишечника

## СИБР тонкой кишки

Нарушение метаболизма желчных кислот  
Воспалительно-деструктивные изменения слизистой пищеварительного тракта

Г  
И  
П  
Е  
Р  
Т  
О  
Н  
У  
С

сфинк.  
Одди

\*Термин и определение впервые в клиническую практику ввели В.А. Максимов и А.Л. Чернышов в 1986 г.



# Симптомы билиарной недостаточности у пациентки А.

Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Развивается при суммарном дебите холевой кислоты 0,6-1,2 ммоль/ч	Развивается при суммарном дебите холевой кислоты 0,1-0,5 ммоль/ч	Развивается при суммарном дебите холевой кислоты в пределах < 0,1 ммоль/ч
Небольшие боли в правом подреберье и в эпигастрии	Выраженные и постоянные боли в правом подреберье и эпигастрии	Вся симптоматика носит крайне выраженный характер. Выраженные нарушения гомеостаза. Угнетение жизненно важных функций
Чувство тяжести в эпигастральной области и в правом подреберье	Постоянное чувство тяжести в эпигастрии и в правом подреберье	
Ухудшение аппетита	Плохой аппетит	
Непереносимость жирной пищи	Непереносимость жирной пищи	Выраженные признаки авитаминоза. Изменения костной ткани. Ахолические кровотечения
Пневматоз кишечника	Выраженный метеоризм	
Хронические запоры	Хронические запоры	
Незначительно выраженная гемералопия	Клинические симптомы гиповитаминоза жирорастворимых витаминов и гр. В. Остеопороз	Отмечаются у больных с декомпенсированными циррозами печени и при тяжело протекающих гепатитах с резко выраженной активностью.
Снижение в сыворотке вит. А, D, Е, К и группы В		
Стеаторея периодическая	Постоянная стеаторея	

# 4. Синдром избыточного бактериального роста

**СИБР в тонкой кишке** – патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки, преимущественно фекальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией, в первую очередь жиров и вит. В12.

## Холецистэктомия

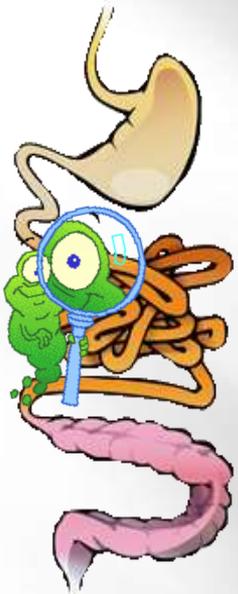
- Билиогенная вторичная панкреатическая недостаточность, снижение бактерицидности просвета кишки
- Попадание непереваренных нутриентов в толстую кишку

## Дисбиоз толстой кишки

- Размножение гнилостной и бродильной флоры
- Несостоятельность илеоцекального клапана и рефлюкс фекальной микрофлоры в тонкую кишку

## СИБР в тонкой кишке

- Микробное обсеменение тонкой кишки
- Преждевременная деконъюгация желчных кислот и увеличение концентрации вторичных желчных кислот

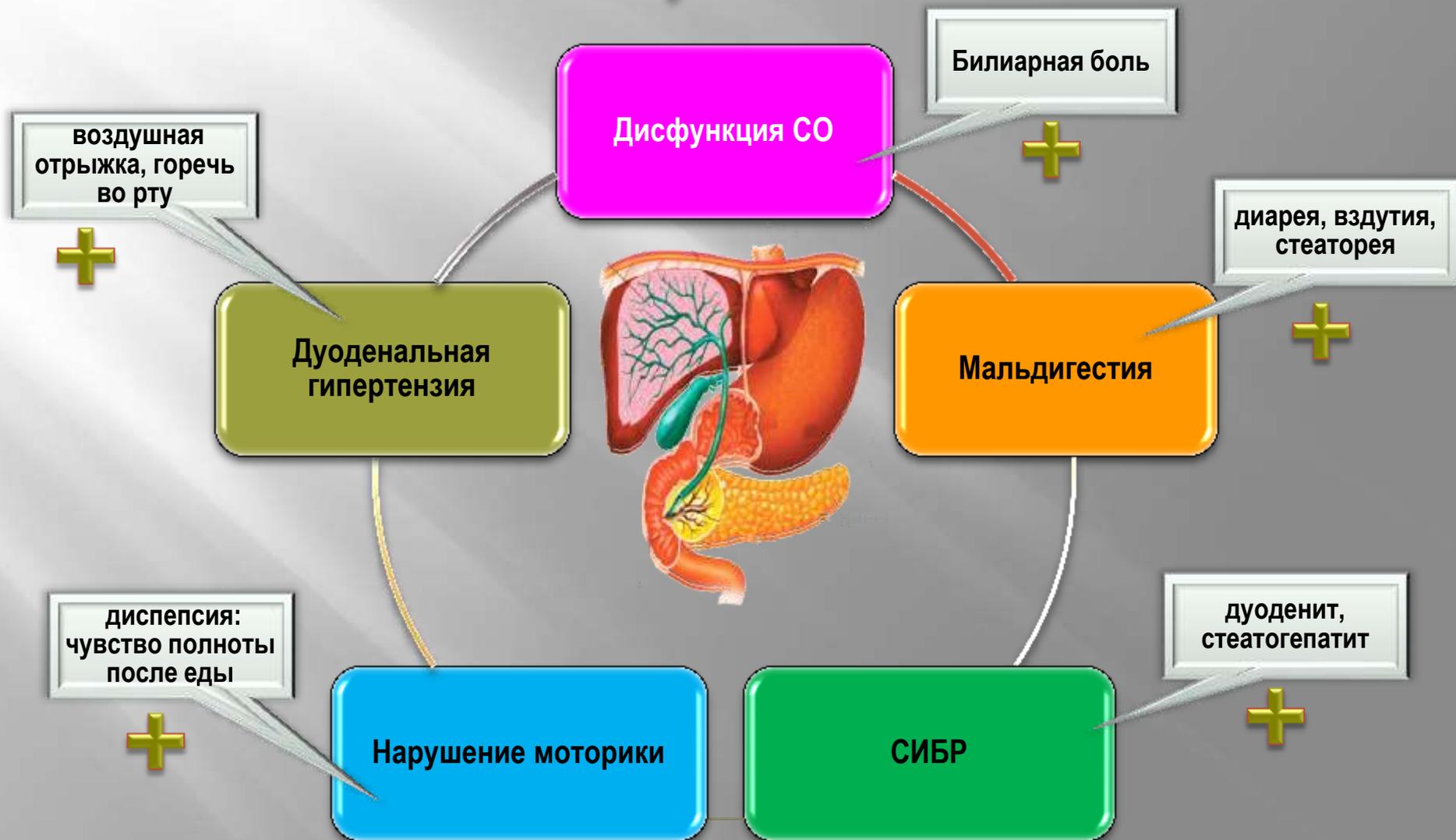


# Клинические и лабораторно-инструментальные проявления СИБР у пациентки А.



1. Диарея (осмотического и секреторного типов)
2. Стеаторея
3. Вздутия живота
4. Отрыжки воздухом
5. Дуоденит, узелковая лимфоидная гиперплазия слизистой 12 ПК
6. Стеатогепатит (поддержание и усугубление)
7. Дислиппротеинемия (поддержание и усугубление)

# 5. Синдром дуоденальной гипертензии



# Вопросы для обсуждения



## Формулировка диагноза у пациентки А:

- основное заболевание;
- осложнения основного заболевания;
- фоновое заболевание;
- конкурирующие заболевания

### Основные правила формулировки диагноза у полиморбидного пациента

Основное заболевание	нозологическая форма, которая сама или вследствие осложнений послужила причиной обращения пациентки за медицинской помощью и вызывает первоочередную необходимость лечения в данное время в связи с наибольшим значением в ограничении трудоспособности и снижения качества жизни
Осложнения основного заболевания	осложнения патогенетически и/или этиологически связаны с основным заболеванием, они способствуют неблагоприятному течению болезни, вызывая ухудшение в состоянии больной
Фоновое заболевание	способствует возникновению или неблагоприятному течению основного заболевания, повышает его опасность, способствует развитию осложнений. Данное заболевание, также как и основное, требует безотлагательного лечения

# Формулировка диагноза пациентки А.



Диагноз	
Основное заболевание	Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди. Желчнокаменная болезнь. Холецистэктомия в июне 2016 г.
Осложнения основного заболевания	Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Хронический дуоденит, дуодено-гастральный рефлюкс.
Фоновое заболевание	Метаболический синдром: Ожирение 1 степени. Неалкогольный стеатогепатит. Гипертоническая болезнь 2 степени, 2 стадии, очень высокого риска. Снижение толерантности к глюкозе.

МКБ:  
K91.5 – ПХЭС

# Вопросы для обсуждения



2

**Что такое постхолецистэктомический синдром?**

# Постхолецистэктомический синдром: история терминологии



«Едва ли в медицине можно найти какой-либо еще синдром, который столь долго и вполне заслуженно подвергается критике, как слишком общий и неконкретный, но который, тем не менее, сохраняет свою жизнеспособность и до настоящего времени...

Перед врачом, который сталкивается с больным, предъявляющим жалобы на боли после холецистэктомии, возникает абсолютная необходимость выявить истинную причину заболевания, конкретное нарушение, а не довольствоваться эфемерным понятием «постхолецистэктомический синдром»

А.А.Ильченко. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004 г.



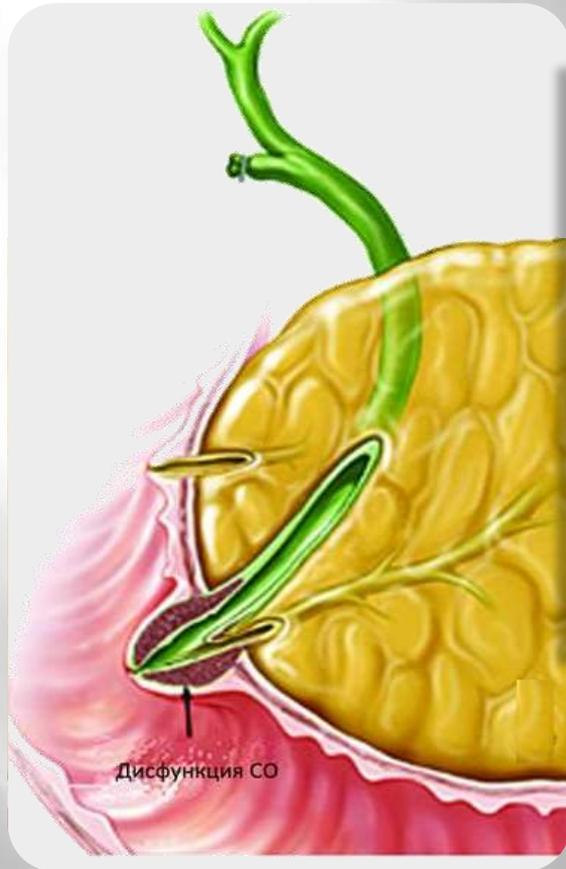
А.А. Ильченко

1926 г. французский хирург **Малли-Ги** предложил термин «*постхолецистэктомический синдром*», в который вкладывались хирургические аспекты патологических состояний, развивавшихся после холецистэктомии: хирургическая травма желчевыводящих протоков, длинная культы пузырного протока, спаечный процесс в зоне операции.

1938 г. **J. Helstrom**: у 30% пациентов (общее число наблюдаемых - 1041) после удаления ЖП сохранялись спастические боли в животе, аналогичные тем, что были до хирургического вмешательства и лишь у 9 пациентов установлена органическая причина (холелитиаз или острый панкреатит). Предложил термин – «*постхолецистэктомическая колика*».

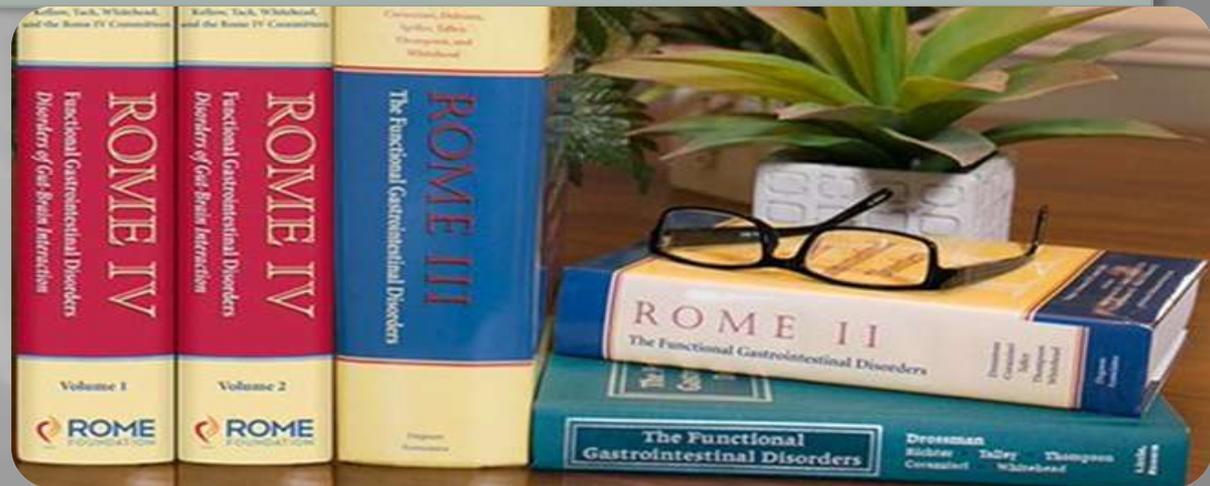
1943 г. **H. Doubilet, R.Colp**: у 40% пациентов (общее число наблюдаемых - 253) в сроки от 1 до 7 лет выявляются рецидивы спастических болей по типу «колик», в основе которых лежит дискинезия сфинктерного аппарата билиарного тракта, кишечника и пограничные расстройства психики.

# Постхолецистэктомический синдром в свете Римских критериев



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.

*Римский консенсус по функциональным расстройствам органов пищеварения.*



# Патофизиология ПХЭС



Органическая патология,  
связанная с ЖКБ и/или  
холецистэктомией

Органическая патология,  
теоретически не  
связанная с  
холецистэктомией

Дисфункция СО, имевшая  
место  
исходно/усугубившаяся  
после холецистэктомии

Нарушения пищеварения  
вследствие изменения  
свойств и выделения  
желчи

Функциональные  
нарушения органов  
пищеварения,  
обусловленные утратой  
функций желчного  
пузыря

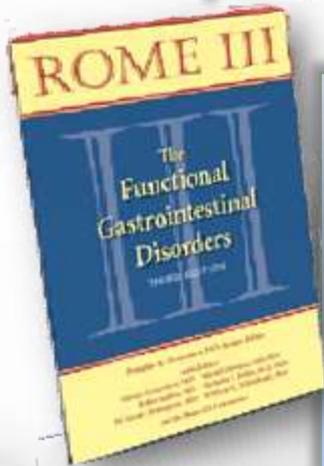
# Вопросы для обсуждения



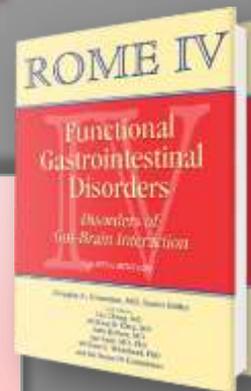
3

Какие допущены ошибки на этапе ведения пациентки до операции холецистэктомии?

# Принципы лечения функционального расстройства желчного пузыря



...Если опорожнение желчного пузыря нарушено ( $ФВ < 40\%$ ) и не выявлено других состояний, ассоциированных с уменьшением опорожнения желчного пузыря, диагноз дисфункции желчного пузыря является вероятным, **холецистэктомия является наиболее подходящим лечением.** 2006 г.



...Симптомы функционального расстройства желчного пузыря часто разрешаются спонтанно, пациенты могут отвечать на фармакотерапию спазмолитиками, нейромодуляторами или урсодезоксихолевой кислотой, так что **раннее хирургическое вмешательство нецелесообразно.**

Критерий снижения  $ФВ < 40\%$  недостаточно ценный с прогностической точки зрения, особенно при нетипичных болях. Показанием для холецистэктомии являются неэффективность других методов лечения (?) и тяжесть клинической симптоматики.

2016 г.

# **EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones**

## **European Association for the Study of the Liver (EASL)**

### **Can gallstones be prevented?**

**Healthy lifestyle and food, regular physical activity and maintenance of an ideal body weight might prevent cholesterol gallbladder stones and symptomatic gallstones**

**(low quality evidence; weak recommendation)**

### **Можно ли предотвратить появление желчных камней?**

**Здоровый образ жизни и характер питания, регулярная физическая активность, поддержание идеальной массы тела могут способствовать предупреждению образования холестериновых камней желчного пузыря и камней желчных путей с клиническими проявлениями.**

# Снижение массы тела



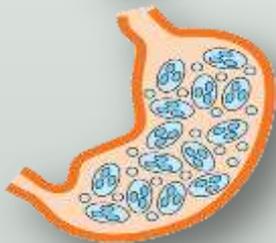
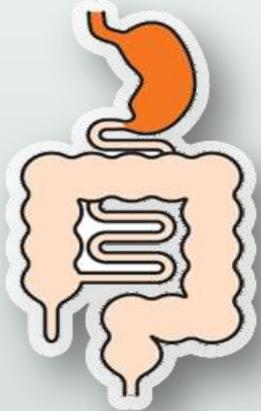
Низкокалорийная диета



Физическая активность



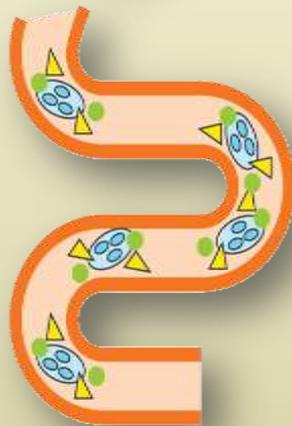
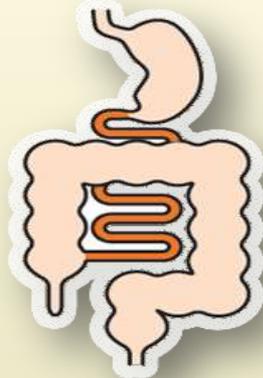
Бариатрические операции



Гель заполняет  
объем желудка

Уменьшение  
объема съеденной  
пищи

↓ Поступление  
нутриентов



Абсорбция  
липидов, желчных  
кислот и сахаров

↓ синтез  
глюкозы и  
липопротеинов  
в печени



Абсорбция  
протеолитических  
бактерий и  
эндотоксинов;  
Рост  
сахаролитической  
флоры

↓ Поступление  
эндотоксинов  
↓ Выработка TNFα

↓ инсулинорезис  
тентность

## Механизмы действия псиллиума у пациентки А.

Псиллиум оказывает комплексное действие на всем протяжении ЖКТ, выступая как:

1. «наполнитель»
2. адсорбент липидов и сахаров
3. пребиотик

# Постоянные и временные факторы риска билиарного литогенеза у пациентки А

## Постоянные факторы

- наследственность ✓
- этническая принадлежность ✓
- пол
- возраст

## Временные факторы

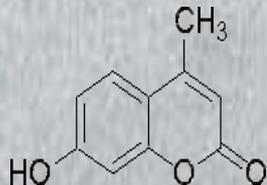
- Питание, избыточная масса тела ✓✓
- Гиперхолестеринемия ✓✓
- Беременность ✓✓
- Заболевания или резекция терминального отдела подвздошной кишки ✓
- Заболевания печени (НАСГ)
- Лекарственные препараты



# Механизмы действия УДХК



# Портрет препарата Одестон



Торговое название: **Одестон**

Международное непатентованное название: **гимекромон (4-метил-умбеллиферон)**

Гимекромон – гидрокси-производное кумарина, не имеет свойств антикоагулянтов. Гимекромон является синтетическим аналогом умбеллиферона, обнаруженного в плодах аниса и фенхеля, которые применялись в фармации как спазмолитические средства.

### **Фармакологическое действие**

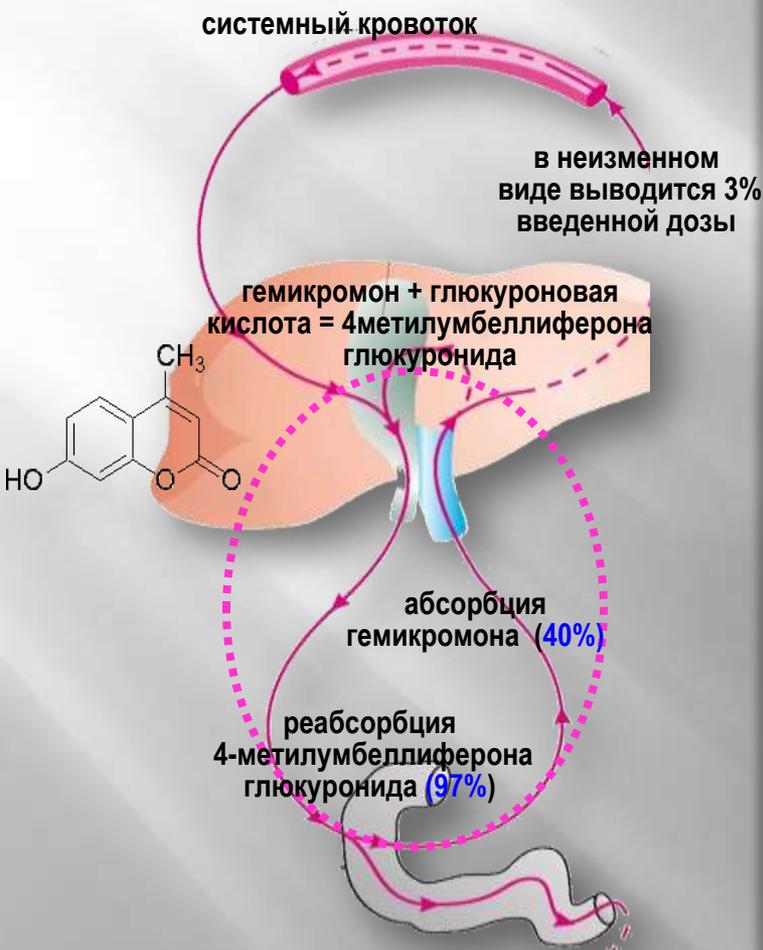
Средство с желчегонным и спазмолитическим действием. Усиливает отделение желчи. Оказывает выраженное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и тем самым купирует симптомы, появляющиеся вследствие застоя желчи.

### **Фармакокинетика**

Всасывается в тонкой кишке, по системе воротной вены попадает в печень. Системная биодоступность низкая < 3%, слабо связывается с белками плазмы,  $C_{max}$  достигается через 2-3 ч,  $T_{1/2}$  - 1 ч, выводится почками.

Согласно официальной инструкции на препарат Одестон, таблетки гимекромона в России имеют дозировку 200 мг, максимальная суточная доза – 1200 мг, рекомендуемый курс лечения составляет 2 недели. В то время как в Европе дозировка таблеток составляет 300-400 мг, а суточная доза варьирует от 900 до 2400 мг

# Энтерогепатическая циркуляция гемикромона (4-метил-умбеллиферон)



Гемикромон является пролекарством, превращение в лекарство осуществляется в печени.

Гидроксильная группа в структуре 4-метил-умбеллиферона обеспечивает преимущества в связывании с переносчиком органических анионов гепатоцитов и ускоряет его перенос в цитоплазму с последующей биотрансформацией в клетке печени.

Метаболизм происходит при помощи конъюгации с глюконовой кислотой с образованием гидрофильного метаболита (90%) 4-метилумбеллиферона глюкуронида, который выводится из организма с желчью и мочой.

Экскреция в желчь 4-метилумбеллиферона глюкуронида, сопряжена с  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  и пассивным транспортом воды (холеретический эффект)

Билиарная элиминация 4-метилумбеллиферона глюкуронида в дальнейшем подвергается энтерогепатической рециркуляции с реабсорбцией метаболитов из кишечника и окончательной элиминацией с мочой через почки.

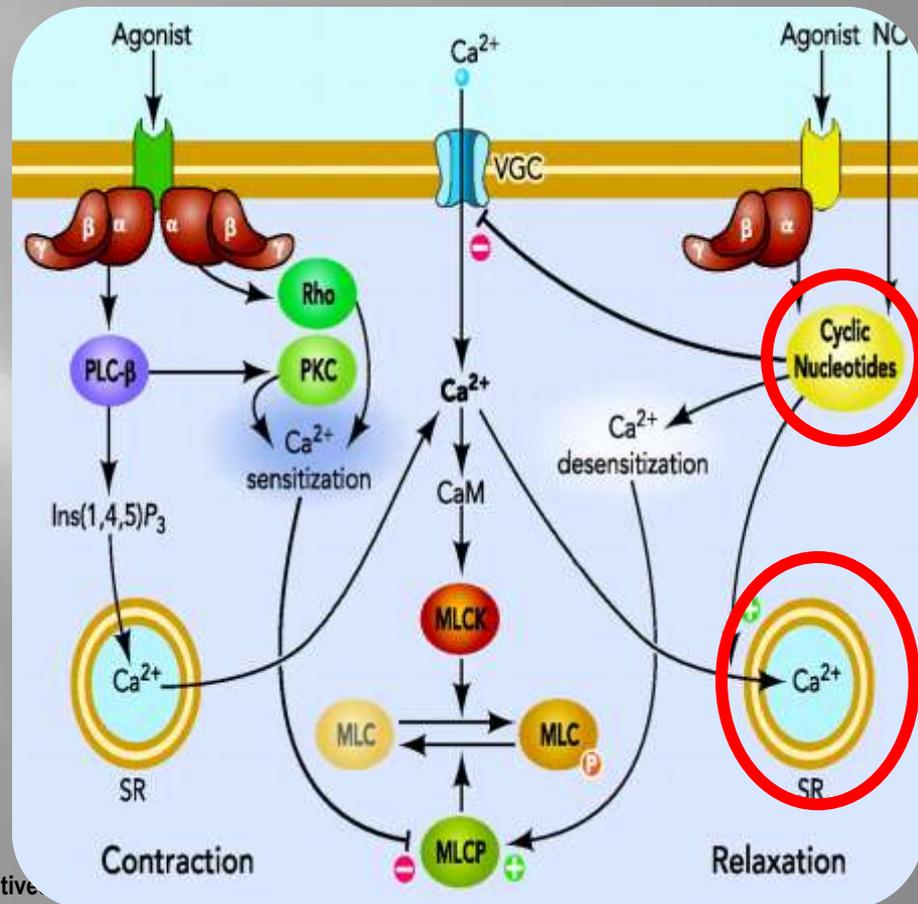
Глюкуронидация гемекромона катализируется уридин 5-дифосфоглюкуроносилтрансферазами (UGT), которые представляют большое семейство (более 20 белков), участвующих во второй фазе биотрансформации липофильных ксенобиотиков и эндогенных соединений.

Takeda S, Aburada M.. The choloretic mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. J Pharmacobiodyn (1980) 4:724–34.10.1248/bpb1978.4.724

Kakizaki I, Kojima K, Takagaki K, Endo M, Kannagi R, Ito M, et al. A novel mechanism for the inhibition of hyaluronan biosynthesis by 4-methylumbelliferone. J Biol Chem (2004) 279:33281–9.10.1074/jbc.M405918200

# Спазмолитическое действие Одестона

- ✓ Кумариновые производные расслабляют гладкую мускулатуру сосудов, бронхов, ЖКТ, мочевых путей - даже в условиях спазма под действием ацетилхолина, адреналина, хлорида бария
- ✓ Предположительный механизм - влияние на концентрацию NO, цАМФ,  $Ca^{2+}$
- ✓ Противовоспалительное действие
- ✓ Не стимулирует сокращение ЖП



Phytother Res. 2003 Apr; 17(4):335-40 <http://kk.convdocs.org/docs/index-6970.html?page=3>  
Br J Pharmacol. 1970 Feb; 38(2): 345-352  
Stacchino C, Spanò R, Pettiti A. Spasmolytic activity of some 4-methylumbelliferone derivatives. Boll Chim Farm. 1983 Mar; 122(3):158-60  
Gen Pharmacol. 1996 Jun; 27(4):713-22  
Curr Top Med Chem. 2015; 15(9):830-49 <http://physiologyonline.physiology.org/content/24/6/342>  
DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift 130(34-35):1938-43

# Одестон - селективный холеспазмолитик

## Холеретик

1. Облегчение опорожнения желчного пузыря без усиления его сокращения +
2. Предупреждает застой желчи и кристаллизацию холестерина

1. Усиление опорожнения внутри- и внепеченочных путей +
2. Непрямой желчегонный эффект

## Селективный спазмолитик:

1. снижение базального давления +
2. удлинение времени открытия сфинктера =
3. восстановление нормального тока желчи

1. Ускорение и увеличение притока желчи в пищеварительную фазу +
2. усиление энтерогепатической циркуляции желчных кислот



## Резолюция Экспертного совета «Диагностика и лечение больных со сладжем в желчном пузыре»

Рабочая группа: В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, А. В. Охлобыстин<sup>1</sup>, Д.С. Бордин<sup>2</sup>,  
М.Ф. Осипенко<sup>3</sup>, Э.Я. Селезнева<sup>2</sup>, Ю.О. Шульпекова<sup>4</sup>

Комитет экспертов: С.Р. Абдуллаев<sup>4</sup>, О.П. Алексеева<sup>5</sup>, И.Г. Бакулина<sup>6</sup>,  
Л.Г. Воложанина<sup>7</sup>, В.Б. Гриневич<sup>8</sup>, Н.В. Басулина<sup>9</sup>, Т.А. Колесова<sup>10</sup>,  
Н.В. Корочанская<sup>11</sup>, И.В. Путицева<sup>12</sup>, А.С. Сарсенбаева<sup>13</sup>, Н.С. Яленок<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней лечебной факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова», г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-образовательный центр (МКНЦ)» Департамента здравоохранения  
г. Москва, г. Москва

<sup>3</sup>Кафедра внутренних болезней лечебной факультета Новосибирского государственного  
медицинского университета, г. Новосибирск

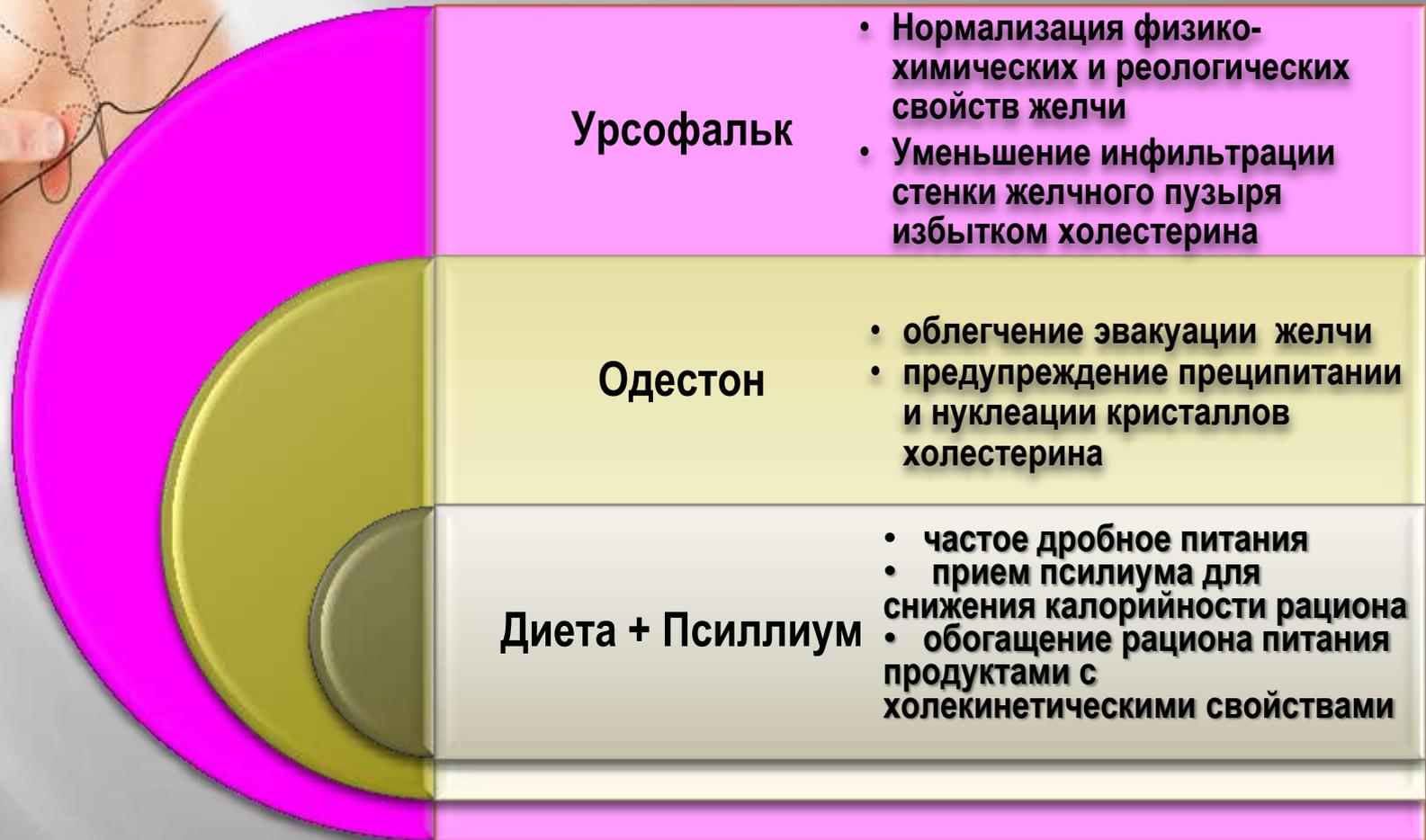
<sup>4</sup>Кафедра общей врачебной практики Казахского государственного медицинского университета, Институт  
фундаментальной медицины и биологии Казахского (Приморского) федерального университета, г. Казань

<sup>5</sup>Кафедра внутренних болезней Военно-медицинского института Федеральной службы безопасности России,  
г. Нижний Новгород

<sup>6</sup>Кафедра внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Северо-Западного  
государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова,  
г. Санкт-Петербург

1. Предварительные результаты сравнительного исследования эффективности монотерапии УДХК и комбинации УДХК с Одестоном у больных с билиарным сладжем (Бордин, Селезнева), доказывают что **добавления Одестона к УДХК повышают эффективность растворения сладжа на 14%.**
2. Предварительные результаты исследования эффективности Одестона у пациентов с ХП и билиарным сладжем (Ивашкин, Охлобыстин), доказывают что **Одестон нормализует моторику и купирует симптоматику, в частности купирует боль у большинства пациентов уже на 6 день терапии и полностью растворяет сладж более чем у 60% пациентов.**
3. Экспертный совет утвердил **«Алгоритм ведения пациентов со сладжем в желчном пузыре», с обязательным включением в лечение препаратов УДХК и гемикромона.**

# Патогенетически обоснованная терапия при функциональном расстройстве желчного пузыря



# Вопросы для обсуждения



**4**

**Какие допущены ошибки на этапе ведения пациентки после операции холецистэктомии?**

# Факторы риска развития дисфункции сфинктера Одди после удаления желчного пузыря у пациентки А.

Общие причины развития ПХЭС	Причины развития ПХЭС у пациентки А.
Факторы риска гипертонуса СО после холецистэктомии	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ калькулезный холестероз желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков</li><li>✓ избыточная масса тела</li><li>✓ дислипидемия</li></ul>
Функциональные нарушения СО, связанные с удалением желчного пузыря	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ гипертонус СФ в связи с выключением модулирующей роли сфинктера Люткенса и желчного пузыря</li><li>✓ уменьшение реакции СО на холецистокинин</li></ul>
Развитие патологических состояний, обусловленных адаптационной перестройкой органов пищеварения	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ дефицит желчных кислот → ускорение энтерогепатической циркуляции желчных кислот → подавление синтеза желчных кислот в печени → дисбаланс соотношения желчных кислот → нарушение солюбилизирующих свойств желчи</li></ul>
Развитие патологических состояний, связанных с билиарной недостаточностью	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ нарушение полостного гидролиза в первую очередь липидов</li><li>✓ СИБР</li><li>✓ хронический дуоденит и моторно-эвакуаторные нарушения 12 ПК</li></ul>

# Холестероз желчного пузыря и холецистолитиаз: стадии одного процесса

- Нарушение ПОЛ
- Появление модифицированных ЛПНП с повышенной патотрансформационной способностью в пенистые клетки

Дислипидемия



- Увеличение плотности желчи и снижение её однородности
- Инфильтрация стенки желчного пузыря эфирами холестерина

Гиперхолестеринхолия



- Снижение сократительной способности желчного пузыря
- Образование первичного ядра (сращенный эпителий, полип, скопление ксантомных клеток)

Холестериновый конкремент

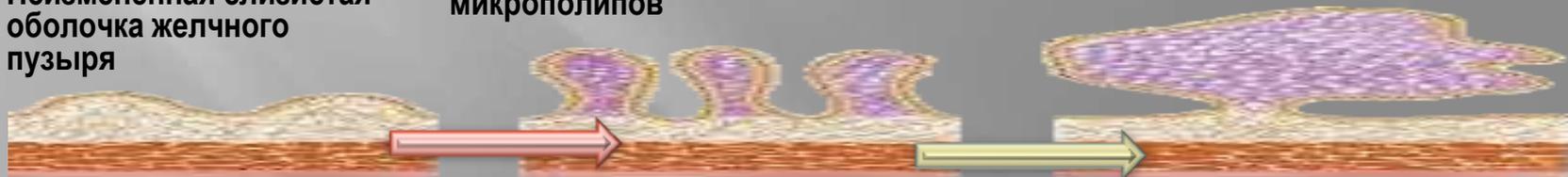


**Холестероз желчного пузыря - обязательный компонент холестеринового холецистолитиаза**

Неизменная слизистая оболочка желчного пузыря

сращиванием холестериновых микрополипов

видимых новообразований слизистой оболочки желчного пузыря и образование крупных макрополипов, видимых невооруженным глазом



# Влияние Одестона на диаметр общего желчного протока

Hofmann RM и соавторы (2005) в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном рандомизированном исследовании показали, что пероральное применение препарата в суточной дозе 800 мг на фоне стандартной пищевой нагрузки **статистически значимо увеличивало диаметр общего желчного протока** по сравнению с плацебо ( $p < 0,01$ ).

Draese P, Hirche и соавторы (1980) в исследовании методом постоперационной манометрии желчных протоков доказано, что применение гемикромона **индуцирует значительное снижение внутрипротокового давления за счет продления времени открытия сфинктера Одди**. В экспериментах было показано, что повышение давления, индуцированное введением в холедох морфина, нивелировалось в течение короткого времени введением гемикромона. После введения гемикромона не наблюдалось повышения активности щелочных ферментов.

Walter P, Seide W. и соавторы (1979) в клиническом двойном слепом исследовании изучался эффект гемикромона на постоперационный объем желчи, остаточное давление в холедохе у пациентов после холецистэктомии и холедохотомии с Т-образным дренажом. При назначении гемикромона отмечалось значительно меньший объем истечения желчи и Т-трубки, меньшая активность ферментов (ЩФ, ГГТП) и **меньшая потребность в анальгетиках**.



# Одестон® купирует боль у 89% пациентов с ПХЭС уже после первой недели терапии<sup>1</sup>



# Вопросы для обсуждения



5

**Как лечить СИБР у пациентки А.?**

# Обоснование для выбора ко-тримоксазола при СИБР



## Низкая резистентность бактериальной флоры

- Высокий уровень бактерицидности за счет синергического действия двух антибактериальных средств на одну цепочку биохимического синтеза нуклеиновых кислот в бактериальной клетке

## Широкий антибактериальный спектр

- Большинство  $G^+$  аэробных бактерий (транслокация из верхних отделов ЖКТ при билиарной недостаточности) и  $G^-$  бактерий, в том числе *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Enterococcus faecalis*, *Shigella* spp., *Yersinia* spp (транслокация из толстой кишки при недостаточности илеоцекального клапана)

## Безопасность применения

- История применения сульфаниламидов с 30-х годов XX века. (Долмарк в 1939г получил Нобелевскую премию!)
- Ко-тримоксазол введен в практику в начале 70-г. XX века.
- Сегодня самое частое применение – профилактика и лечение оппортунистических инфекций у больных СПИДом. Ко-тримоксазол входит в рекомендации CDC (центр по контролю и профилактике заболеваний США) препарат первого выбора в терапии пневмоцистной пневмонии у взрослых и детей. (рекомендации класса A1)

# Лечение пациентки А

Билиарная боль

СИБР

Дислипидемия

Стеатогепатит

удХК

Ко тримоксазол

удХК

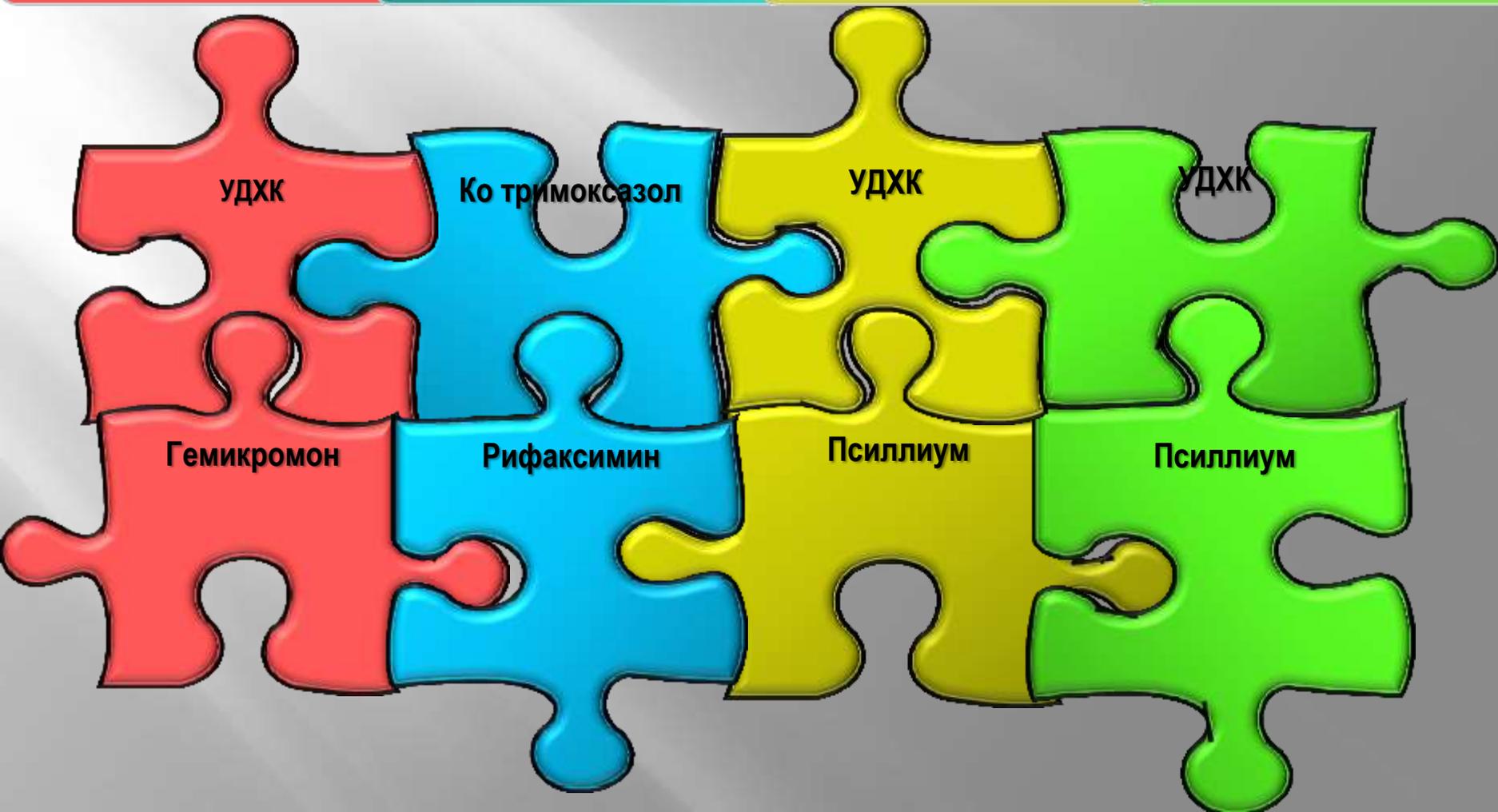
удХК

Гемикромон

Рифаксимин

Псиллиум

Псиллиум





**Спасибо за  
внимание**