Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта

С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева

Приведены признаки функциональных расстройств билиарного тракта (ФБР), методы обследования больных ФБР, общие подходы к лечению ФБР, включая медикаментозное, хирургическое и противорецидивное лечение.

Algorithm of observing patients with functional disorders of biliary tract

Clinical presentations of functional disorders of biliary tract (FDB) and methods of examining patients suffering from FDB were considered, as well as general approaches to FDB treatment, including drug, surgical and anti-recurrence treatment.

Функциональные расстройства билиарного тракта (ФРБТ), или, как их еще нередко называют врачи-практики, дискинезии желчевыводящих путей, являются одним из самых распространенных видов патологии, связанным с нарушениями регулярного оттока желчи и панкреатического секрета. В экономически развитых странах ФРБТ встречается у 15–20% населения (частота встречаемости данной патологии растет по мере увеличения возраста пациентов), прогрессируя в органические заболевания [1].

В Римских критериях III пересмотра (2006 г.) ФРБТ обозначены как «Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди» и включают:

- функциональное расстройство желчного пузыря (ФРЖП) Е1;
- функциональное расстройство сфинктера Одди (ФРСО), которое, в свою очередь, подразделается на функциональное расстройство сфинктера Одди (СО) билиарного типа (ФБРСО), Е2, и функциональное расстройство СО панкреатического типа, Е3.

По мнению экспертов, участвовавших в разработке Римских критериев функциональных расстройств органов пищеварения, клиническую картину ФРБТ сложно отличить от других заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, желчнокаменной болезни (ЖКБ), хронического панкреатита (ХП), функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника и других [2].

Одним из основных поводов для принятия III Римских критериев явилось общее желание специалистов избежать опасных диагностических и лечебных вмешательств, в первую очередь эндоскопической ретроградной холецистопанкреатографии (ЭРХПГ), так как в предыдущих рекомендациях эта методика, в сочетании с манометрией сфинктеров, рассматривалась как «золотой стандарт» диагностики данной патологии.

Тем не менее, несмотря на то, что в 2006 г. были определены III Римские критерии по ведению пациентов с ФРБТ, проблема верификации и лечения данной патологии продолжает оставаться актуальной.

Так, для практического применения сохраняет свою сложность вопрос о критериях диагностики ФРБТ. Согласно модифицированному авторами варианту, общими признаками для всех ФРБТ являются:

1. Боль в виде эпизодов или дискомфорт, локализованные в эпигастрии и/или в правом/левом верхнем квадранте живота (подреберьях), имеющие характеристики:

- длительноть эпизодов боли или дискомфорта достигает 30 минут и более;
- боли возникают, как правило, после еды (от 15 минут до 3 часов);
- боли рецидивируют (не обязательно ежедневно), от 1 и более раз в неделю, в течение 12 месяцев;

- боли нарастают и приобретают устойчивый характер, достигают постоянного уровня, а интенсивность достаточна для нарушения повседневной активности и госпитализации больного;
- боли не изменяются или не уменьшаются: после стула, при перемене положения тела, после приема антацидов;
- исключены другие заболевания, объясняющие боль.

2. Боли могут сочетаться с подтверждающими симптомами:

- ассоциированы с тошнотой или рвотой;
- иррадиируют в спину и/или правую подлопаточную область;
- будят в середине ночи (обычно после 2 часов).

3. Возможная сопутствующая симптоматика:

- диспепсические проявления в виде горечи во рту, отрыжки воздухом, быстрого насыщения;
- астеноневротические симптомы.

Отдельным вопросом, не до конца раскрытым в III Римских критериях, следует считать тему моторики. Так, традиционными для ФРБТ являются особенности гипер- и гипомоторных изменений, однако в последних и предыдущих рекомендациях о них не упоминается. Тем не менее, специалистам известно, что эти нарушения могут проявляться либо замедленным выделением желчи, ее застоем в желчном пузыре (ЖП) (гипомоторная дискинезия), либо, наоборот, в ускоренном выведении (гипермоторная дискинезия). Аналогична ситуация и для СО, в сократительной активности которого могут преобладать либо гипер-, либо гипомоторные расстройства. Поэтому рассмотрение индивидуальных особенностей ФРБТ следует производить с учетом моторных нарушений.

Методы обследования больных ФРБТ

Кроме жалоб, в качестве диагностических критериев при этой патологии учитывают: наличие ЖП или факт холецистэктомии, показатели печеночных трансаминаз, прямого билирубина и амилазы/липазы крови, данные ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости. Последнее позволяет измерить ширину холедоха (в норме он менее 6 мм), частично исключить билиарный сладж, ЖКБ, ХП, а также оценить сократимость ЖП при выполнении динамических проб с пищевыми раздражителями.

Проведение УЗИ со стимуляцией пищей, богатой жирами, или введением холецистокинина или секретина можно рассматривать как скрининговый тест для выявления признаков дисфункции СО. Диаметр желчных протоков измеряют с интервалом в 15 мин в течение 1 часа. Расширение желчного протока после употребления жирной пищи (введения холецистокинина) на 2 мм и более указывает на нарушение эвакуации желчи, преходящее расширение панкреатического протока после введения секретина — на нарушение выведения панкреатического сока. В целом, однако, чувствительность и специфичность этой методики недостаточно высоки.

Если имеются подозрения на наличие мелких конкрементов или изменения большого дуоденального сосочка (БДС), целесообразно проведение эндоскопической ультрасонографии. Еще более прогрессивным подходом представляется эндоскопическое УЗИ со стимуляцией секретином, что позволяет выявить микролиты и опухоли в зоне сфинктера.

Для исключения микрохолелитиаза целесообразно оценивать желчь, взятую путем дуоденального зондирования, но данная методика доступна только специализированным учреждениям.

ЭРХПГ, применяемая ранее в качестве «золотого стандарта» диагностики указанной патологии, позволяет прицельно осмотреть фатеров сосочек и контрастировать протоки. Однако эта процедура сопряжена с высоким риском осложнений (острый панкреатит развивается с частотой до 24%) и имеет ряд ограничений [3].

В III Римских критериях были конкретизированы показания для проведения ЭРХПГ, которую рекомендуется выполнять в специализированных центрах, где это исследование можно дополнить при необходимости манометрии сфинктера и хирургическим вмешательством.

«Золотой стандарт» диагностики ФРСО — прямая эндоскопическая манометрия, позволяющая определить базальное давление в сфинктере (в норме не превышает 40 мм рт. ст.) и

зарегистрировать периодические сокращения (в норме в это время давление в сфинктере не должно превышать 240 мм рт. ст., а частота сокращений не должна быть более 10 в минуту). При манометрии можно зафиксировать парадоксальный ответ сфинктера на холецистокинин. Наиболее важным показателем, позволяющим прогнозировать положительный эффект эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ), является высокое базальное давление в сфинктере.

Процедура эндоскопической манометрии технически сложна и несет риск осложнений, поэтому показания к ее проведению также необходимо строго обосновывать.

Одним из экспертных и объективных методов оценки моторики СО и ЖП является динамическая гепатобилисцинтиграфия (ДГБСГ), при проведении которой с помощью провокационных проб в виде желчегонного завтрака или внутривенного введения холецистокинина можно выявить наличие гипер- и гипомоторных изменений ЖП и СО. Так, в норме после стимуляции холецистокинином объем ЖП уменьшается на 40% и более. Однако при оценке результата необходимо учитывать влияние других факторов, в том числе особенности питания и приема препаратов, влияющих на сократимость гладкомышечных волокон.

Наиболее современным методом исследования пациентов с ФРБТ является проведение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, применяемой также со стимуляцией секретином. Секретин усиливает секрецию панкреатического сока и отделение желчи, что обеспечивает хорошую визуализацию протоков. Данное исследование существенно безопаснее, чем инвазивные методы.

ФРЖП — изменение сократительной активности ЖП по гипер- или гипомоторному типу, обусловленное первичными функциональными нарушениями при отсутствии, по крайней мере в начале, гиперсатурации желчи холестерином.

Диагностические критерии ФРЖП:

- общие критерии ФРБТ;
- наличие ЖП;
- снижение/увеличение фракции выброса ЖП при ДГБСГ.

Подтверждающие критерии ФРЖП:

- деформация/перегиб ЖП;
- нормальные размеры холедоха (менее 6 мм) по данным УЗИ;
- нормальные показатели аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглютамилтранспептидазы (ГГТП), билирубина, амилазы и липазы крови.

ФРСО — это расстройства моторики СО и/или панкретического сфинктера у больных, перенесших холецистэктомию, или рецидивирующие билиарные/панкреатические боли у больных с неизмененным ЖП, нормальным составом пузырной желчи и неизмененной поджелудочной железой.

Согласно накопленным данным, ФРСО представляют одну из наиболее часто встречающихся форм так называемых постхолецистэктомических расстройств, развивающихся не менее чем у 20% больных, перенесших операцию [4]. Возможно, это объясняется тем, что в условиях отсутствия ЖП функцию депонирования желчи отчасти берет на себя холедох.

В основе ФРСО лежит нарушение его сократительной активности, выражающееся в повышении базального давления и/или парадоксальных сокращениях гладкомышечных волокон. Такие изменения связывают с неадекватным ответом сфинктера на холецистокинин.

К факторам, предрасполагающим к развитию этой патологии, относят женский пол, изменения гормонального фона (предменструальный период, беременность, прием гормональных контрацептивов), сахарный диабет, стрессы, заболевания органов, связанных с механизмами желчевыведения (печень, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка (ДПК)), операции на желудке и желчных путях, сопровождающиеся нарушением иннервации и изменением секреции гастроинтестинальных гормонов (холецистокинин, мотилин, секретин, гастрин).

Типичными клиническими проявлениями ФРСО служат боль «билиарного» и/или «панкреатического» типа (в зависимости от того, какая порция мышечных волокон сфинктера вовлечена в патологический процесс). Боль обычно носит приступообразный характер (схваткообразный или постепенно стихающий) различной продолжительности: от минут до

нескольких часов, иногда она бывает персистирующей. Первоначально боль обычно локализуется в подложечной области с иррадиацией в левое подреберье при панкреатическом типе и в правое — при билиарном. Кроме того, боль может иррадиировать в грудную клетку и симулировать приступ стенокардии. При этом боль купируется нитроглицерином, так как препарат оказывает расслабляющее действие на гладкомышечные клетки.

Приступы боли могут развиваться через 2–3 часа после употребления жирной или жареной пищи, в части случаев провоцируются эмоциональными стрессами. Достаточно часто наблюдается развитие атак боли и в отсутствие причинных факторов, особенно в ночные часы, во сне. Такие крайние проявления, как лихорадка, озноб, желтуха, — отсутствуют.

По данным биохимического анализа крови, вскоре после приступа болей билиарного типа может быть зафиксировано более чем двукратное повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ, билирубина. Особенно важен факт повышения данных показателей после двух и более эпизодов болей. При приступах по типу «панкреатической» боли может отмечаться кратковременное повышение активности липазы/амилазы в крови и моче.

Диагностические критерии билиарного ФРСО:

- общие критерии ФРБТ;
- наличие нормальной фракции выброса ЖП при ДГБСГ;
- замедление поступления изотопа в ДПК при ДГБСГ;

Подтверждающие критерии билиарного ФРСО:

- повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, уровня прямого билирубина (до 2 норм и более), связанное не менее чем с двумя эпизодами болей; нормальный уровень амилазы/липазы;
- расширение холедоха до 6 мм и более по данным УЗИ;
- отсутствие ЖП или неизмененный ЖП и нормальный состав пузырной желчи.

Диагностические критерии панкреатического ФРСО:

- общие критерии ФРБТ;
- наличие нормальной фракции выброса ЖП при ДГБСГ;
- замедление поступления изотопа в ДПК при ДГБСГ;
- отсутствие изменений поджелудочной железы по данным УЗИ (компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии).

Подтверждающие критерии панкреатического ФРСО:

- повышение активности амилазы/липазы крови, связанное по времени не менее чем с двумя эпизодами болей;
- неизмененный ЖП или его отсутствие.

Формулировка диагноза ФРБТ

При постановке диагноза ФРБТ важны следующие характеристики:

- тип ФРБТ (ФРЖП, ФРСО: билиарный или панкреатический тип);
- деформация ЖП, наличие гипер/гипомоторики;
- факт холецистэктомии;
- наличие сопутствующей патологии.

Примеры формулировки диагноза:

1. «Деформация тела ЖП. Функциональное расстройство ЖП по гипомоторному типу».

2. «ЖКБ. Холецистэктомия в 2007 г. Функциональное панкреатическое расстройство СО».

Дальнейшее проведение дифференциальной диагностики при ФРБТ включает поиск других причин повышения активности АЛТ, ЩФ, ГГТП, амилазы/липазы, уровня билирубина.

Кроме того, к данной патологии относят формы, связанные со стенозом и стриктурами БДС, объединяя, таким образом, не только функциональные, но и структурные нарушения СО (табл. 1).

Таблица 1

Классификация типов дисфункции СО, разработанная Milwaukee Biliary Group для билиарного ФРСО

Тип ФРСО	Боли, характерные для ФРБТ	Повышение АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина более 2 норм при 2 приступах	Ширина холедоха 8 мм (по УЗИ); 10 мм (по ЭРХПГ) или более	Задержка выведения желчи более 45 мин (по ЭРХПГ)
I	+	+	+	+
II	+	+/-	+/–	–
III	+	–	–	–

Как следует из данных, представленных в табл. 1, I тип ФРСО соответствует органическим изменениям и является прерогативой эндоскопических хирургов, III тип относится к чисто функциональным проявлениям и лечится терапевтами, а изменения при II типе носят промежуточный характер и могут вначале купироваться медикаментозно.

Стеноз — сужение зоны сфинктера вследствие хронического воспаления и фиброза. Распространенность этого структурного нарушения составляет 2–3%. В качестве причин воспаления, приводящего к развитию стеноза, рассматриваются холедохолитиаз, панкреатит (в том числе аутоиммунный), глютеновая энтеропатия, хирургические вмешательства в данной области, юкстапапиллярные дивертикулы ДПК. Помимо рубцового стеноза, некоторые авторы к ФБРСО относят также случаи опухолей ампулы или сосочка, так как они могут проявляться сходной симптоматикой.

Еще во II Римских критериях была определена тактика ведения пациентов после холецистэктомии, что, однако, привело к необходимости широкого проведения ЭРХПГ и разобщило понимание данной патологии хирургами и терапевтами. Для преодоления разночтений была предложена балльная оценка состояния СО по данным ДГБСГ (табл. 2).

Таблица 2

Балльная система оценки СО по данным ДГБСГ (Hopkins Scintigraphic Scoring System)

Критерии	Баллы
1. Пиковое время	а) < 10 мин б) 10 мин и более
2. Время визуализации желчных путей	а) < 15 мин б) 15 мин и более
3. Контрастирование желчных путей	а) нет б) крупные протоки в) мелкие протоки
4. Визуализация кишечника	а) < 15 мин б) 15–30 мин в) > 30 мин
5. Опорожнение холедоха	а) > 50% б) < 50% в) без изменений г) повышение активности
6. Отношение холедох/печень на определенных минутах исследования	а) $холедох_{60} < печень_{60}$ б) $холедох_{60} > печень_{60}$, но $< печень_{15}$ в) $холедох_{60} > печень_{60}$ и $= печень_{15}$ г) $холедох_{60} > печень_{60}$ и $> печень_{15}$
Примечание: а — 0 баллов, б — 1 балл, в — 2 балла, г — 3 балла.	

Как следует из табл. 2, возможно проведение неинвазивной диагностики для дифференциации типов ФРБТ на основании оценки временных нарушений оттока желчи и панкреатического секрета. При визуализации протоков при этом могут определяться преходящее расширение холедоха, панкреатического протока, задержка эвакуации радиофармпрепарата в ДПК. Сумма баллов, равная 5 или более, указывает на наличие патологии. Эта система показала практически 100% чувствительность и специфичность в сравнении с «золотым стандартом» [5]. Вариант ее практического применения указан в алгоритме (приложение).

К сожалению, указанный способ оценки не нашел широкого использования специалистами, как, впрочем, и само понимание необходимости проведения ДГБСГ.

Лечение ФРБТ

Общие подходы к лечению ФРБТ состоят из разделов:

1. Улучшение реологических свойств желчи.
2. Восстановление проходимости СО, а также сфинктеров общего панкреатического и желчного протоков, нормализация моторики ЖП, тонкой кишки.
3. Нормализации процессов пищеварения и всасывания.
4. Восстановление нормального состава кишечной микрофлоры.
5. Противорецидивное лечение ФРБТ.

1. Улучшение реологических свойств желчи

1.1. Улучшение реологических свойств желчи с помощью диеты

В целом вопросы улучшения реологических свойств желчи лежат в разделе общепопуляционного здоровья, что предполагает проведение профилактических мероприятий путем внедрения здорового образа жизни и питания. Тема правильного питания при ФРБТ имеет важное значение, состоящее в учете влияния конкретных продуктов и блюд на моторику желчевыводящей системы и состав кишечной микрофлоры.

Кроме того, важен режим питания больного, пищу рекомендуется принимать небольшими объемами, не менее 4–5 раз в день. Из рациона обязательно исключаются жирное, жареное, копченое, острое, настои (включая алкогольные — коньяк, виски и пр.). На этапе обострения исключаются продукты, оказывающие желчегонное действие, в том числе щелочные минеральные воды.

Основа питания пациентов с ФРБТ включает продукты, способствующие желчеоттоку, и естественные пребиотики (пшеничная, овсяная и гречневая крупы, зерновой или отрубный хлеб, овощи, нежирные сорта рыбы).

1.2. Лекарственное улучшение реологических свойств желчи

В период активной клинической симптоматики, в первую очередь наличия болевого абдоминального синдрома, использование желчегонных лекарственных средств не рекомендуется [6].

При этом единственным фармакологическим средством, обладающим доказанным воздействием на реологию желчи, является урсодезоксихолиевая кислота (УДХК), терапия которой общепризнанно рассматривается основой базисного лечения всех пациентов с ФРБТ. Как было указано экспертами в III Римских критериях, УДХК, являясь гидрофильной кислотой, может иметь дополнительный терапевтический потенциал в виде уменьшения избытка холестерина в мышечных клетках ЖП у пациентов с литогенной желчью. Она также нормализует эффекты окислительного стресса, что делает применимым данное лекарственное средство при всех видах ФРБТ.

Терапию УДХК следует проводить с целью нормализации физико-химических и реологических свойств желчи, уменьшения в желчи количества микролитов, предупреждения камнеобразования и возможного растворения имеющихся мелких конкрементов. УДХК назначается в постепенно увеличивающейся дозе до 15 мг/кг массы тела. Прием осуществляется 3 раза в день за 30 минут до еды, возможен прием всей дозы однократно вечером, через час после ужина или на ночь. Длительность приема зависит от клинической ситуации, составляя примерно интервал от 3 до 24 месяцев.

При наличии болевого абдоминального и диспептического синдромов дозу УДХК следует титровать, начиная с минимальной 250 мг, через час после ужина, примерно на 7–14 дней с дальнейшим повышением на 250 мг через аналогичные временные интервалы до максимально эффективной. При этом целесообразным является терапия прикрытия, включающая параллельное применение селективных спазмолитиков, действующих прицельно на желчевыводящие пути.

2. Восстановление проходимости СО, а также сфинктеров общего панкреатического и желчного протоков, нормализация моторики ЖП, тонкой кишки

Лечебное пособие при ФРБТ, как указывалось выше, включает мероприятия по коррекции оттока из поджелудочной железы и желчевыводящих путей с помощью эндоскопии (при наличии органических изменений — рубцового стеноза СО, кальцинатов и конкрементов в протоках) и/или с помощью лекарственных препаратов.

2.1. Медикаментозные методы лечения

Средствами консервативной терапии являются препараты, оказывающие спазмолитическое и эукинетическое действие. Широко используемые в клинической практике холинолитики и спазмолитики не имеют дозозависимого эффекта и обладают низкой тропностью к желчевыводящей системе.

При дисфункции II и III типов предпочтение следует отдать лекарственным препаратам, расслабляющим гладкую мускулатуру СО. Применяют спазмолитики — блокаторы М-холинорецепторов, блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), нитраты пролонгированного действия, а также гимекромон (синтетический аналог холецистокинина). Эти препараты снижают базальное давление в сфинктере и могут уменьшить выраженность симптомов.

Механизм действия неселективных спазмолитиков в целом сводится к ингибированию фосфодиэстеразы или активизации аденилатциклазы, блокаде аденозиновых рецепторов. Их недостатками являются существенные различия в индивидуальной эффективности, кроме того, отсутствует селективное действие на сфинктер Одди, имеют место нежелательные эффекты, обусловленные воздействием на гладкую мускулатуру сосудов, мочевыделительной системы, ЖКТ.

Антихолинергические препараты (Бускопан, Платифиллин, Метацин), блокирующие мускариновые рецепторы на постсинаптических мембранах органов-мишеней, реализуют свое действие благодаря блокаде кальциевых каналов, прекращению проникновения ионов кальция в цитоплазму гладкомышечных клеток и, как следствие, снятию мышечного спазма. При сравнительно низкой эффективности, ограничивающим их применение у данной категории пациентов фактором является широкий спектр побочных действий (сухость во рту, задержка мочеиспускания, тахикардия, нарушение аккомодации и т. д.), наиболее важным из которых является дуоденостаз.

При этом в арсенале специалистов имеется спазмолитик, оказывающий нормализующее действие непосредственно на СО, — Дюспаталин (мебеверин). Препарат обладает двойным механизмом действия: снижая проницаемость клеток гладкой мускулатуры для Na^+, вызывающего антиспастический эффект, он предотвращает развитие гипотонии за счет уменьшения оттока K^+ из клетки. Будучи тропным к гладкой мускулатуре билиарного тракта и кишечника, он устраняет функциональный дуоденостаз, гиперперистальтику, не вызывая при этом гипотонии и не действуя на холинергическую систему. Препарат обычно назначается 2 раза в день, за 20 минут до еды, в дозе 400 мг/сут, курсом до 8 недель.

Одновременно со спазмолитиками целесообразно назначать антисекреторные препараты для уменьшения явлений дуоденита, а в ряде случаев также психотропные препараты, однако правила выбора последних еще не определены.

2.2. Эндоскопические и хирургические методы лечения

Как указывалось выше, основная задача снижения давления в СО — обеспечение оттока желчи и панкреатического секрета в ДПК, поэтому при неэффективности медикаментозного применяют эндоскопическое и хирургическое лечение [7, 8].

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) в настоящее время рассматривается как стандартный метод лечения дисфункции СО при неэффективности консервативной терапии. В контролируемых исследованиях при долговременном наблюдении больных показана эффективность этого метода и низкая частота осложнений [9]. Во время вмешательства целесообразно проведение диатермического разделения билиарной и панкреатической порций сфинктера. ЭПСТ — современный стандарт лечения при I типе дискинезии и II типе с высоким базальным давлением в сфинктере, при этом эффективность вмешательства составляет более 90%. При II типе с нормальным давлением в сфинктере и III типе ЭПСТ может проводиться только при отсутствии ответа на консервативное лечение, а ее эффективность не превышает 7–55%.

Наиболее частое осложнение ЭПСТ — панкреатит (до 5% случаев), для его профилактики рекомендуется назначать препараты нитроглицерина, Дюспаталин и проводить временную установку стента [10].

Другой тип эндоскопического вмешательства — баллонное расширение и стентирование — позволяет сохранить замыкательную функцию сфинктера и добиться лишь снижения давления в нем. Однако отдаленные результаты стентирования рассматриваются как не совсем удовлетворительные [11].

Хирургический метод лечения — трансдуоденальная сфинктеропластика. В неконтролируемых исследованиях было показано, что такая процедура способствует регрессии симптомов на 1–2 года. Рандомизированных исследований, в которых бы проводилось сравнение трансдуоденальной сфинктеропластики и ЭПСТ, не проводилось.

Как альтернативный метод лечения дисфункции СО рассматривается инъекция ботулинического токсина в дуоденальный сосочек — «химическая папиллосфинктеротомия», вызывающая временное расслабление мускулатуры за счет блокады высвобождения ацетилхолина нервными окончаниями. Раздельная инъекция ботулинического токсина в билиарную или панкреатическую порцию сфинктера имеет одновременно диагностическое и лечебное значение, но в широкой клинической практике данная методика пока распространения не получила [12].

3. Нормализация процессов пищеварения и всасывания

Для решения этой задачи применяются буферные антациды и полиферментные препараты. Показанием для назначения буферных антацидов (Маалокс, Фосфалюгель) у пациентов с ФРБТ является их способность:

- связывать органические кислоты;
- повышать интрадуоденальный уровень pH;
- связывать деконъюгированные желчные кислоты, что уменьшает секреторную диарею и их повреждающее действие на слизистую;
- уменьшать всасывание антибактериальных препаратов, что повышает их концентрацию в просвете кишки, усиливает антибактериальный эффект и уменьшает побочные действия.

Буферные антациды применяются через 1,5 часа после еды и на ночь, сроком до 4 недель.

Обоснованием для назначения полиферментных лекарственных средств является:

- нарушение функции поджелудочной железы на фоне повышения внутрипросветного давления в протоках, вследствие дисфункции СО;
- нарушение эмульгации жиров, на фоне измененного оттока желчи и панкреатического секрета, с последующим снижением действия панкреатической липазы и последующим нарушением активирования цепи панкреатических протеолитических ферментов;
- нарушение времени контакта пищи с кишечной стенкой на фоне изменения перистальтики.

Для коррекции указанных изменений целесообразно использовать ферментные препараты с высоким содержанием липазы, устойчивые к действию соляной кислоты, пепсина, с оптимумом действия при pH 5–7, в виде минимикросфер с максимальной поверхностью соприкосновения с химусом типа Креон 10 000–25 000 ЕД. Данные лекарственные средства применяются во время приема пищи, курсом 4–8 недель.

4. Восстановление нормального состава кишечной микрофлоры

Важным разделом в лечении ФРБТ выступает антибактериальная терапия. Вполне адекватным требованием является назначение антибиотиков в случаях выявления сопутствующих нарушений кишечного микробиоценоза [13]. Эмпирически используются производные 8-оксихинолина (ципрофлоксацин), создающие вторичную высокую концентрацию в желчевыводящих протоках, а также имипенем, цефуроксим, цефотаксим, ампиокс, азитромицин. Ограничением для применения цефтриаксона является образование билиарного сладжа при его приеме. В то же время ряд антибактериальных препаратов (тетрациклин, рифампицин, изониазид, амфотерицин) не рекомендуются к использованию ввиду токсического действия на ацинарные клетки поджелудочной железы.

Как правило, у большинства пациентов с ФРБТ выявляются различной степени выраженности нарушения кишечного микробиоценоза, существенно влияющие на течение заболевания, темпы регрессии болевого абдоминального и диспепсического синдромов. Оптимальным для его коррекции рассматривается невсасывающийся в кишечнике антибиотик рифаксимин (Альфа нормикс), который назначается 3 раза в день, в дозе 1200 мг/сут, курсом 7 дней.

Обязательным является сочетание этапа санации кишки с использованием пробиотиков (живые культуры симбионтных микроорганизмов) и пребиотиков (не содержащие живых микроорганизмов препараты, стимулирующие рост и активность симбионтной флоры кишечника). Доказанным пребиотическим действием обладает лактулоза (Дюфалак). Дюфалак является препаратом с наибольшим содержанием лактулозы и наименьшим количеством остаточных сахаров и примесей. Он относится к синтетическим дисахаридам, основной механизм действия которых связан с их метаболизмом бактериями толстой кишки до короткоцепочечных жирных кислот, выполняющих важные физиологические функции, как локальные, в толстой кишке, так и системные, на уровне целостного организма. В клинических исследованиях доказано наличие у Дюфалака выраженных пребиотических свойств, реализующихся за счет бактериальной ферментации дисахаридов и усиленного роста бифидо- и лактобактерий, а также физиологичного слабительного эффекта.

С учетом изложенных подходов лечения ФРБТ, на практике при конкретных формах предполагается их индивидуализация. Указанные схемы представлены в виде ступенчатой терапии, которая может проводиться как одновременно, так и последовательно, в зависимости от клинической ситуации (приложение).

Приложение

Алгоритм терапевтических мероприятий при функциональных билиарных расстройствах (ФБР) (по материалам III Римского консенсуса, 2006 г.)

Общий симптом, характерный для всех ФБР: наличие эпизодов болей или дискомфорта, локализованных в эпигастрии и/или в правом/левом верхнем квадранте живота (подреберьях)

Общие диагностические критерии ФБР, характеристика абдоминальной боли:
1. Длительность эпизодов боли до 30 минут и более
2. Боли возникают, как правило, через 2–3 часа после еды
3. Боли рецидивируют (не обязательно ежедневно) от одного и более раз в неделю, в течение 12 месяцев
4. Боли достигают постоянного уровня
5. Интенсивность боли достаточна для нарушения повседневной активности и госпитализации
6–8. Боли не уменьшаются: после стула; при перемене положения тела; после приема антацидов
9. Исключены другие структурные заболевания, которые могли бы объяснять указанные симптомы

Боли могут сочетаться с одним или более из подтверждающих симптомов:
1. Боли ассоциированы с тошнотой или рвотой
2. Боли иррадиируют в спину и/или правую подлопаточную область
3. Боли будят в середине ночи (обычно после 2 часов)

Возможная сопутствующая симптоматика:
- Диспепсия: горечь во рту, отрыжка воздухом, быстрое насыщение, рвота
- Астеноневротические симптомы

E1. Функциональное расстройство желчного пузыря (ФРЖП)	**E2. Функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди (билиарное ФРСО)**	**E3. Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди (панкреатическое ФРСО)**
Расстройство моторики ЖП по гипер- или гипомоторному типу, при отсутствии (по крайней мере, в начале) гиперсатурации желчи холестерином	Расстройство моторики сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию, или рецидивирующие билиарные боли у больных с неизмененным ЖП, холедохом и при нормальном составе пузырной желчи	Расстройство моторики сфинктера Одди и панкреатического сфинктера у больных, перенесших холецистэктомию, или рецидивирующие панкреатические боли при неизмененной поджелудочной железе, ЖП, холедохе
Диагностические критерии: 1. Общие критерии ФБР 2. Наличие ЖП 3. Снижение/увеличение фракции выброса ЖП при динамической радиоизотопной сцинтиграфии печени (ДСП) **Подтверждающие критерии:** • Деформация ЖП • Нормальные размеры холедоха, менее 6 мм, по данным УЗИ • Нормальные показатели АЛТ, АСТ, билирубина, амилазы и липазы крови	**Диагностические критерии:** 1. Общие критерии ФБР 2. Наличие нормальной фракции выброса ЖП при ДСП 3. Замедление поступления изотопа в двенадцатиперстную кишку при ДСП 4. Нормальный уровень амилазы/липазы **Подтверждающие критерии:** • Повышение АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП или прямого билирубина (до 2 норм и более), связанное по времени не менее чем с 2 эпизодами болей • Расширение холедоха до 6 мм и более по данным УЗИ • Отсутствие ЖП	**Диагностические критерии:** 1. Общие критерии ФБР 2. Наличие нормальной фракции выброса ЖП при ДСП 3. Замедление поступления изотопа в двенадцатиперстную кишку при ДСП 4. Отсутствие изменений поджелудочной железы по данным УЗИ (КТ, МРТ) **Подтверждающие критерии:** • Повышение амилазы/липазы крови, связанное по времени не менее чем с 2 эпизодами болей • Отсутствие ЖП

Лечение обострения

Диета: пища принимается небольшими объемами, не менее 4–5 раз в день, исключаются жирное, жареное, копченое, острое, настои (коньяк, виски и пр.). Включает продукты, способствующие желчеоттоку и естественные пребиотики

1-я ступень: коррекция моторики и интрадуоденального pH: • Зукинетик (Дюспаталин по 200 мг, 2 раза в день, за 20 мин до завтрака и ужина) — 4–8 недель • Фермент (Креон 10 000 Ед) по 1 капсуле 3 раза в день в начале еды — 4 недели, затем по 1 капсуле в максимальный прием пищи — 4 недели • Антацидный препарат (Маалокс по 1 таблетке 3 раза в день, через 40 минут после еды и на ночь) — до 4 недель **2-я ступень: коррекция кишечного дисбиоза:** • пребиотик (Дюфалак по 2,5–5 мл в день 200–500 мл на курс с пробиотиком; при наличии показаний — Альфанормикс по 400 мг 3 раза в день, 7 дней) **3-я ступень: нормализация реологии желчи:** • Урсодеоксихолиевая кислота (УДХК — прием начинается с 250 мг/сут, далее еженедельное повышение дозы до 10–15 мг/кг массы тела. Вся доза принимается однократно, через час после ужина, в течение 3–6 месяцев. Для профилактики абдоминальной боли, в начале, комбинируется с Дюспаталином по 200 мг, 2 раза в день, за 20 мин до завтрака и ужина) — 4–8 недель	**1-я ступень: коррекция моторики, интрадуоденального pH и секреции поджелудочной железы:** • Ингибитор протонной помпы (Омепразол/ Рабепразол 20–40 мг/сут, утром и в 20 часов, 4 недели, далее 10–20 мг утром натощак, 4 недели) • Зукинетик (Дюспаталин по 200 мг, 2 раза в день, за 20 мин до завтрака и ужина) – 4–8 недель • Фермент (Креон 25000 ЕД по 1 капсуле 3 раза в день в начале еды) — 8 недель, затем по 25 000 Ед в максимальный прием пищи — 4 недели **2-я ступень:** аналогично ФРСО и ФРЖП **3-я ступень:** аналогично ФРСО и ФРЖП

В зависимости от клинической ситуации ступени терапии возможно проводить одновременно

Приложение

Алгоритм терапевтических мероприятий при функциональных билиарных расстройствах (ФБР) (по материалам III Римского консенсуса, 2006 г.) (окончание)

Противорецидивное лечение

Профилактика нарушений реологии желчи

Диета. Гидрохолеретики (щелочные минеральные воды: Боржоми, Ессентуки 4, 17 и др.) по 1 стакану, без газа, за 30 мин до еды, 3 раза в день. Курс 1–3 месяца, 2–3 раза в год

УДХК — в дозе 4–15 мг/кг массы тела, однократно вечером. Продолжительность курса 3 месяца, 2 раза в год или постоянная поддерживающая терапия. Для профилактики абдоминальной боли комбинируется с Дюспаталином по 400 мг/сут, внутрь в 2 приема, за 20 мин до еды, 4 недели

Профилактика кишечного дисбиоза: пребиотик Дюфалак по 2,5–5 мл (чайной ложке) 1 раз в день, с утра до еды, запивать стаканом жидкости, 200–500 мл на курс. Курс 1 раз в 6 месяцев

При гипотонии мышц ЖП: • беззондовые тюбажи (с отваром шиповника, кукурузными рыльцами, магнезией и др.); • желчегонные (хофитол, более эффективен в комбинации с УДХК, и др.)	Лечение сопутствующих заболеваний, вызывающих билиарные нарушения, по возможности исключение медикаментов (контрацептивов, желчегонных, снижающих уровень холестерина, цефалоспоринов 3-го поколения) и профилактика факторов риска, инициирующих холелитиаз (стресс, гиподинамия, несбалансированное питание, очаги хронической инфекции и др.)
Лечебно-диагностическая тактика ведения больных с ФБР	
1. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин, амилаза, липаза), УЗИ брюшной полости, ФГДС 2. Пробное лечение селективными спазмолитиками, УДХК 3. Если лечение неэффективно, проводят ДСП и микроскопию пузырной желчи Если опорожнение ЖП нарушено (фракция выброса менее 40%), микролитиаз 3-й, 4-й степени и не выявлено других состояний, ассоциированных с нарушением опорожнения ЖП, проводят холецистэктомию	1. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин, амилаза, липаза), УЗИ брюшной полости, эндосонография, ФГДС 2. Пробное лечение селективными спазмолитиками, УДХК, ингибиторами протонной помпы, ферментами, психотропными агентами (тактика не определена) 3. Если лечение неэффективно, проводят ДСП, магнитно-резонансную холецистопанкреатографию 4. Показаниями для эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) с манометрией сфинктера Одди являются: • наличие боли, вызывающей нарушение трудоспособности пациента; • когда неинвазивными методами не было обнаружено структурных изменений; • когда все варианты консервативной терапии оказались неэффективными Эндоскопическая сфинктеропапиллотомия (ЭСПТ) рекомендуется при наличии: • структурных изменений сфинктера Одди Проведение ЭСПТ возможно при: • повышении базального давления сфинктера Одди при манометрии; • микролитиазе желчи при удаленном желчном пузыре

5. Противорецидивное лечение при ФРБТ

Для предотвращения рецидивов клинической симптоматики при ФРБТ рассматривают разделы:

- профилактика нарушений реологии желчи и желчеоттока;
- профилактика нарушений микрофлоры.

Профилактику нарушений реологии желчи и желчеоттока проводят с помощью диеты, УДХК, желчегонных и гидрохолеретиков. К последним относятся щелочные минеральные воды (Белинска киселка, Боржоми, Ессентуки 4, 17 и пр.) по 1 стакану, без газа, за 30 мин до еды, 3 раза в день, курсом до 1–3 месяцев, до 2–3 раза в год.

УДХК в дозе 4–15 мг/кг массы тела принимается однократно вечером. Продолжительность курса 3 месяца, 2 раза в год или постоянная поддерживающая терапия. Для профилактики абдоминальной боли возможна комбинация с Дюспаталином по 400 мг/сут, внутрь в 2 приема, за 20 мин до еды, курсом до 4–8 недель.

Желчегонные средства по механизму действия подразделяются на:

а) истинные холеретики, усиливающие секрецию желчи. К ним относятся средства, содержащие желчные кислоты (в том числе ферменты, содержащие компоненты желчи), синтетические препараты (Никодин, Оксафенамид), препараты растительного происхождения (на основе чистотела, артишока, бессмертника, шиповника, куркумы, дымянки и пр.);

б) холекинетики, которые раздражают рецепторы слизистой оболочки ДПК, вызывают выработку холецистокинина и, таким образом, стимулируют желчеотделение, сокращение ЖП и расслабление СО. К ним относятся берберина бисульфат, ксилит, сорбит, магния сульфат, циквалон, Олиметин, Холагол, гимекромон.

Как правило, желчегонные применяют по 1–2 курса в год, по 1–2 месяца, по 3–4 раза в день.

Профилактику кишечного дисбиоза проводят с помощью применения пре- и пробиотиков. Одним из оптимальных является Дюфалак по 2,5–5 мл (чайной ложке) 1 раз в день, с утра до еды, запивать стаканом жидкости, 200–500 мл на курс. Курс 1 раз в 6 месяцев.

Таким образом, несмотря на то, что III Римские критерии остаются несовершенными и не отвечают на все практические вопросы специалистов, но благодаря им унифицирована клиническая картина ФРБТ; уточнены показания для диагностических манипуляций; оптимизирована фармакотерапия, которая является универсальной для всех ФРБТ; определена хирургическая тактика.

Литература

1. *Баранская Е. К, Юрьева Е. Ю., Лемина Т. Л., Ивашкин В. Т.* Диагностика и возможности коррекции функциональной патологии билиарного тракта // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2007; 2: 5–8.

2. *Ильченко А. А.* Болезни желчного пузыря и желчных путей. Рук-во для врачей. М.: МИА, 2011.

3. *Behar J., Corazziari E., Guelrud M.* et al. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders // Gastroenterology. 2006; 130 (5): 1498–1509.

4. *Вишневская В. В., Лоранская И. Д.* Изучение моторной функции желчевыделительной системы и гастродуоденалъной зоны при патологии билиарного тракта // Рус. мед. журн. 2005; т. 1–7.

5. *Ильченко А. А., Шибаева Л. О., Ходарев Н. Н.* и др. Значение динамической холесцинтиграфии при желчнокаменной болезни // Рос. гастроэнтерол. журн. 2000; 2: 13–20.

6. *Делюкина О. В.* Моторные дисфункции желчных путей и особенности биохимического состава желчи при билиарном сладже, методы их коррекции. Дис. … канд. мед. наук. М., 2007.

7. *Corazziari E., Cicala M., Scopinaro F.* et al. Scintigraphic assessment of SO dysfunction // Gut. 2003; 52 (11): 1655–1656.

8. *Raddawi H. M., Geenenf E., Hogan W. J.* et al. Pressure measurements from biliary and pancreatic segments of sphincter of Oddi. Comparison between patients with functional abdominal pain, biliary, or pancreatic disease // Dig Dis Sci. 1991; 36 (1): 71–74.

9. *Sherman S., Troiano F. P., Hawes R. H.* et al. Frequency of abnormal of sphincter Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter Oddi dysfunction // Am. Gastroenterol. 1991; 86: 586–590.

10. *Linder J. D., Klapov J. C., Linder S. D., Wilxoc C.* Incomplete response to endoscopic sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: evidence for a chronic pain disorder // Amer J Gastroenterol. 2003; 98: 1738–1743.

11. *Cicala M., Habib El., Vavassori P.* et al. Outcome ofendo-scopic sphincterotomy in post cholecystectomy patients with sphincter of Oddi dysfunction as predicted by manometry and quantitative choledochoscintigraphy // Gut. 2002; 50 (5): 665–668.

12. *Tooulif*. Sphincter of Oddi: Function, dysfunction, and its management // Gastroenterol Hepatol. 2009; 24 (Suppl. 3): S57–62.

13. *Ильченко А. А.* Фармакотерапия при заболеваниях желчного пузыря и желчных путей. М.: МИА, 2010.

С. Н. Мехтиев*, **, *доктор медицинских наук, профессор*
О. А. Мехтиева*,** *кандидат медицинских наук*

**** ООО «Поликлиника Эксперт», ** ГОУ ВПО СПбГМУ им. ак. И. П. Павлова Росздрава РФ, *** ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ,*** *Санкт-Петербург*