

# Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика

О.Н. Мишушкин

Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ, Москва

Функциональные заболевания желчных путей – это комплекс клинических симптомов, развивающихся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря (ЖП), желчных протоков и сфинктеров.

Согласно последней международной классификации вместо термина «функциональные заболевания билиарного тракта» (Римский консенсус, 1999 г.) был принят термин «функциональные расстройства билиарного тракта». При этом независимо от этиологии их принято подразделять на два типа: дисфункцию желчного пузыря и дисфункцию сфинктера Одди. И, наконец, третий важный аспект этой проблемы заключается в том, что принятая Международная классификация болезней (МКБ-10), которой мы пользуемся в настоящее время, выделяет под рубрикой К.82.8 «дискинезию желчного пузыря и пузырного протока», а под рубрикой К.83.4 – «спазм сфинктера Одди». Таким образом, и в статистических сводках и других медицинских документах за какой-то отрезок времени, мы можем встретить представленные терминологические обозначения.

Современная анатомо-морфологическая структура билиарного тракта представлена на рис. 1. Анатомические элементы сфинктера Одди представлены на рис. 2.

Мускулатура сфинктера Одди не зависит от мускулатуры двенадцатиперстной кишки. Он состоит из (см. рис. 2):

- 1) собственного сфинктера большого дуоденального сосочка (сфинктера Вестфала), который обеспечивает разобщение протоков от двенадцатиперстной кишки;
- 2) собственного сфинктера ОЖП;
- 3) сфинктера панкреатического протока.

Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот в организме здорового человека совершается 2–6 раз в сутки в зависимости от режима питания. Поскольку ферментные системы печени подвергают вторичные желчные кислоты превращениям, то наличие последних в желчи в определенной степени характеризует функциональное состояние печеночных клеток. Определение концентрации желчных кислот в сыворотке крови имеет большое значение для ранней и специфической оценки функционального состояния печени.

Функции различных составляющих билиарной системы:

а) желчный пузырь:

- концентрация и депонирование желчи,
- эвакуация желчи в ответ на стимуляцию холецистокинином,

– поддержание гидростатического давления в желчных путях (движение желчи по желчным путям осуществляется преимущественно «градиентом давления»);

б) сфинктер Люткенса функционирует постоянно, открываясь для выхода желчи в ЖП. Этот механизм «срабатывает» при функциональной полноценности сфинктера Одди (СО);

в) образование желчи в печени процесс постоянный, а в кишечник она поступает лишь в процессе пищеварения (все остальное время депонируется в ЖП);

– желчные пути всегда заполнены желчью, а движение по ним осуществляется за счет градиента давления на всех уровнях;

– в зоне сфинктера Одди фиксируется два типа «моторной активности»: базальное давление (ответственное за регуляцию оттока желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку) и периодическая сократительная активность, которая срабатывает в зависимости от давления в дуоденум;

– при отсутствии ЖП регулирующим движения желчи фактором является давление в ОЖП. От этого зависят и сброс желчи, и ее секреция печенью: (снижение давления в дуоденум ведет к сбросу желчи из ОЖП в дуоденум и ускорению секреции желчи печенью; повышение давления в дуоденум ведет к замедлению сброса, повышению давления в ОЖП и замедлению секреции желчи печенью).

Таким образом, нарушение синхронности в работе ЖП и сфинктерного аппарата лежит в основе функциональных расстройств билиарного тракта и формирует клиническую симптоматику.

Регуляция двигательной активности билиарной системы.

В регуляции участвуют:

- вегетативная нервная система (симпатический и парасимпатический отделы);
- эндокринная система (гастроинтестинальные гормоны: холецистокинин, глюкагон, секретин, метилин, гистамин, вазоактивный пептид, гастрин);
- опиоидная система (истинные механизмы ее участия в системе регуляции изучены недостаточно, но реализующий ком-

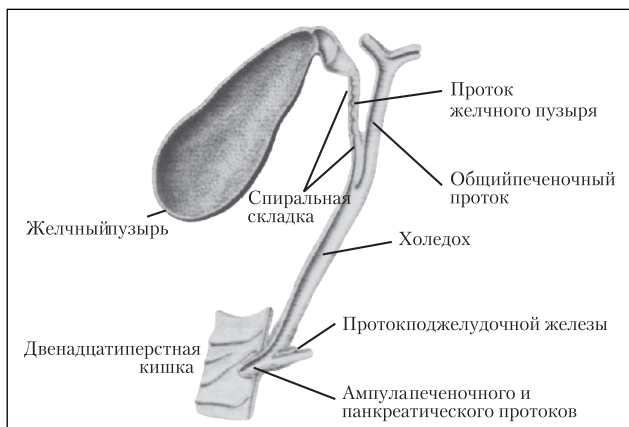


Рис. 1. Билиарный тракт.

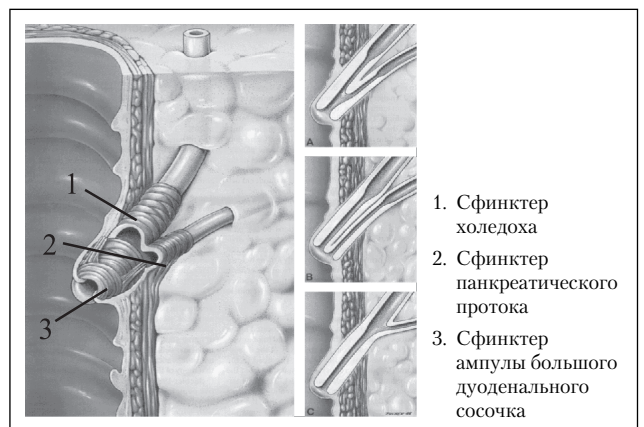


Рис. 2. Анатомические элементы сфинктера Одди.

понт ее участия в системе регуляции осуществляется через периферические рецепторы:  $\mu$  (мю),  $\delta$  (дельта),  $\kappa$  (каппа), при этом через  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторы происходит стимуляция, а через  $\kappa$  – замедление моторики.

Все три системы, участвующие в регуляции моторики вообще и билиарной в частности, дублируют друг друга, и это важно, так как регуляция осуществляется в целях сохранения гомеостаза (конкретной системы и организма в целом). Основным принципом регуляции является саморегуляция (местная и общая). Нарушение синхронности в работе ЖП и сфинктерного аппарата лежит в основе функциональных расстройств билиарного тракта.

В настоящее время различают первичные и вторичные дисфункциональные расстройства. Первичные составляют 10–15% всех функциональных расстройств. Если говорить о желчном пузыре, то снижение сократительной способности может быть связано как с уменьшением мышечной массы, так и со снижением чувствительности рецепторов к нейрогуморальной стимуляции. Вторичные дисфункциональные расстройства связаны с патологией как билиарно-печеночной системы, так и другой патологией, так или иначе связанной с функционированием билиарного тракта.

Настоящая классификация дисфункциональных расстройств билиарного тракта производится:

1. По локализации:

- А) дисфункция желчного пузыря;
- Б) дисфункция сфинктера Одди.

2. По этиологии:

- А) первичные;
- Б) вторичные.

3. По функциональному состоянию:

- А) гиперфункциональные;
- Б) гиподисфункциональные.

Если говорить о сфинктере Одди, то предлагают выделить 4 типа расстройств, в основе которых лежат боли «билиарного типа». Это приступ болей в правом подреберье или эпигастриальной области с иррадиацией в спину и/или правую подлопаточную область, который провоцируется едой или будит ночью, в сочетании с некоторыми признаками.

### **I. Билиарная дисфункция сфинктера Одди 1 типа**

Приступ болей билиарного типа в сочетании с тремя следующими признаками:

- А) подъем АСТ и/или ЩФ в два и более раз при двукратном исследовании;
- Б) замедленное выведения контрастного вещества при ЭРПХГ (более 45 минут);
- В) расширение общего желчного протока более 12 мм.

### **II. Билиарная дисфункция сфинктера Одди 2 типа**

Приступ болей «билиарного» типа в сочетании с одним или двумя следующими признаками:

- А) подъем АСТ и/или ЩФ в два и более раз при двукратном исследовании;
- Б) замедленное выведения контрастного вещества при ЭРПХГ (более 45 минут);
- В) расширение общего желчного протока более 12 мм.

### **III. Билиарная дисфункция сфинктера Одди 3 типа.**

### **IV. Панкреатический тип дисфункции сфинктера Одди.**

В клинико-лабораторных проявлениях этот тип может быть представлен классическим панкреатитом с типичными болями, повышением уровня амилазы и липазы, что может привести к диагнозу рецидивирующего идиопатического панкреатита.

Сложность использования объективных критериев диагностики типов дисфункциональных расстройств (отсутствие возможности проведения панкреатохолангиографии и тяжелые осложнения ее) привели к тому, что рекомендации Рим-3, со-

хранив типы этих расстройств, рекомендовали использовать более «щадящие» и неопасные методы диагностики.

Так, современные ультразвуковые аппараты при динамической холеграфии после приема холекинетика позволяют выделить 3 периода моторики желчного пузыря:

- период от введения стимулятора до начала сокращения;
- период опорожнения ЖП;
- период заполнения желчных путей.

Большинство исследователей считает: если исходный объем ЖП к 30–40 минутам исследования уменьшается на 1/3–1/2 от первоначального и коэффициент опорожнения составляет 50–70% от исходного, то желчный пузырь имеет нормальные показатели.

Коэффициент опорожнения вычисляется по формуле:

$$КО = (V_n - V_m) / V_n \times 100\%$$

Для оценки моторной функции ЖП используют пробы с различными желчегонными «завтраками» (сорбит 20 г на 100 мл воды; внутривенное введение холецистокинина 20 мг на 1 кг массы тела; бутерброд – хлеб и 10 г сливочного масла или 100 мл 10% сливок; два яичных желтка или 50 мл растительного масла и др.).

О функциях СО судят по косвенным признакам:

- увеличение длительности латентного периода (более 10 мин после приема сорбита);
- увеличение диаметра ОЖП более чем на 1 мм;
- прекращение опорожнения ЖП через 10–15 минут в сочетании с увеличением диаметра холедоха.

Эти три показателя свидетельствуют о гипертонусе СО. О состоянии СО у больных после холецистэктомии можно судить на основании УЗИ с пищевой нагрузкой (предложено нами в 2000 г.). Исследование заключается в следующем:

- осуществляется поиск и определение диаметра общего желчного протока натошак;
- затем больному дается «пищевой завтрак» (20 г сливочного масла, сыр, сладкий чай – 6,5 г сахара, кусок белого хлеба);
- через 30 минут после «завтрака» осуществляется поиск и определение диаметра ОЖП.

Трактовка результатов:

1. После «завтрака» фиксируется расширение ОЖП, что свидетельствует о спазме, либо о стенозе СО.
2. После «завтрака» фиксируется уменьшение диаметра ОЖП, что свидетельствует о нормальной сократительной функции СО.

3. После «завтрака» фиксируется отсутствие колебаний диаметра ОЖП, что может свидетельствовать либо о гипотонии СО, либо о «зиянии» СО в связи со спячным процессом.

Повторное исследование проводится через 1 час после «завтрака» и фиксируется либо дальнейшее расширение ОЖП, либо отсутствие динамики, либо сокращение исходного диаметра ОЖП.

Результаты этого исследования позволяют убедиться либо в нормальной работе СО, либо в его функциональных расстройствах, либо предположить органический стеноз и провести уточняющее исследование с контрастированием протоковой системы.

Изучение состояния ЖП и желчных протоков с помощью УЗИ позволяет в большинстве случаев определить характер функциональных расстройств. Важно, что это исследование не несет каких-либо лучевых нагрузок, не является инвазивным и может быть легко воспроизведено повторно, что позволяет использовать его для оценки эффективности лечения. На основании этого исследования можно отобрать больных с подозрением на органическую патологию и провести уточняющее исследование (восходящую панкреатохолангиографию, эндоскопическое ультразвуковое исследование и манометрию сфинктера Одди).

Нельзя забывать также и об этапном хроматическом дуоденальном зондировании (Максимов В.А. и соавт., 1998) [16].

Предложенный комплекс исследований позволяет установить характер и тип функционального расстройства БС, определить группу больных, которые нуждаются в уточняющем исследовании (ЭРПХГ, монометрии), определить необходимость и характер хирургического пособия.

Больные с исключенной органической и вторичной патологией БС подлежат лечению либо у гастроэнтеролога, либо у врача общей практики.

Лечение дисфункций БС следует проводить на фоне назначения диеты с низким содержанием жира и достаточным количеством пищевых волокон растительного происхождения (овощи, фрукты), причем желателен в термически обработанном виде (печеные, тушеные, вареные). Особенности диетотерапии зависят от типа дисфункций. Так, при гиперкинетическом типе дисфункции должны быть резко ограничены продукты, стимулирующие сокращение желчного пузыря (животные жиры, растительные масла, наваристые мясные, рыбные и грибные бульоны). При гипотонии ЖП больные обычно хорошо переносят бульоны, сливки, сметану, растительные масла, яйца всмятку. Для предотвращения запоров рекомендуются морковь, тыква, кабачки, зелень, арбуз, дыня, чернослив, курага, апельсины, груши, мед. Это важно еще и потому, что при снижении внутрикишечного давления уменьшается градиент давления на выходе из ОЖП.

Медикаментозная терапия должна быть направлена, в первую очередь, на снятие спазма гладкой мускулатуры. Спазмолитическим эффектом обладают препараты нескольких групп:

- нитраты (нитроглицерин, нитросорбит);
- антихолинергические средства (метацин, платифиллин, гиосцин и др.);
- блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дицетел и др.);
- миотропные спазмолитики (папаверин, мебеверин, гемихромон и др.);
- препараты, влияющие на опиатные рецепторы (тримебутин и др.).

Для того чтобы выбрать максимально эффективный препарат, мы предложили свести их в таблицу с определением зоны действия препарата (см. табл. 1).

Так, антихолинэргические средства имеют зависимость миорелаксации от тонуса парасимпатической нервной системы, и в связи с этим их эффект индивидуален. Зона распространения эффекта широка, и он сопровождается широким спектром «ненужных» проявлений (сухость во рту, затруднение мочеиспускания, нарушение зрения), что очень ограничивает их применение.

Нитраты обладают выраженным кардиоваскулярным эффектом и быстрым развитием толерантности. В связи с этим они непригодны для продолжительного лечения.

Блокаторы кальциевых каналов: неселективные имеют преимущественное влияние на сердечно-сосудистую систему,

а селективные действуют преимущественно на толстую кишку с мало прогнозируемым воздействием на билиарную систему.

Миотропные спазмолитики (большая часть их) влияют на разные отделы пищеварительной трубки и имеют сосудистый эффект, не всегда нужный для работы с расстройством билиарной системы.

Тримебутин влияет на желудок, кишечник и желчные пути, то есть наряду с желательным эффектом имеется значительная зона распространения, не всегда используемая в лечении билиарной дисфункции.

Из группы миотропных спазмолитиков (см. табл. 1) только гимекромон (одестон) обладает селективным эффектом действия – СО желчного пузыря на всем протяжении: расслабляет гладкую мускулатуру ЖП и общего желчного протока, снижает внутрипросветное давление, на уровне СО – снижает базальное давление, пролонгирует время открытия сфинктера Одди, тем самым увеличивая пассаж желчи по желчегонным путям. Он обладает желчегонным эффектом, не провоцируя «желчные колики» [1–10].

#### Результаты собственных исследований [11–18]

Наши исследования были посвящены изучению влияния одестона на билиарную дисфункцию (преимущественно вторичную) у 90 больных (27 мужчин, 63 женщины, возраст от 27 до 84 лет, средний возраст 53,6 года).

30 больных страдали хроническим бескаменным холециститом с гипотонической дисфункцией ЖП и гипертонической дисфункцией сфинктера Одди.

30 больных страдали желчнокаменной болезнью и хроническим калькулезным холециститом без приступов «желчной колики», но с болями в эпигастрии и правом подреберье.

30 больных после холецистэктомии, с болями в эпигастрии, правом подреберье, провоцируемыми едой, либо усиливаемыми едой (если были исходно).

Больные получали одестон по 1 таблетке (200 мг) 3 раза в сутки в течение 3 недель. Доза могла быть увеличена до 2 таблеток на прием при отсутствии или недостаточном эффекте.

#### Результаты лечения

##### Диагностика болей у больных с ХБХ:

– у 50% больных боли полностью купированы к 7-му дню лечения;

– у 30% больных боли полностью купированы к 14-му дню лечения;

– у 6 больных (20%) потребовалось увеличение суточной дозы до 2 таблеток на прием, при этом у 10% больных боли значительно уменьшились, а у 10% – сохранились. Изучение сократительной способности ЖП установило снижение СС, а так как у всех больных этой группы сохранился и осадок в ЖП, они нуждались не только в продолжении лечения одестоном, но и в добавлении к лечению препаратов урсодоэксихолеволевой кислоты, поскольку у них была высока вероятность формирования камней в ЖП.

Таблица 1. Зоны распространения спазмолитического эффекта и выбор препарата

Зоны действия	Но-шпа	Папаверин	Бускопан	Мебеверин	Дицетел	Спазмомен	Гимекромон	Тримебутин
Желудок	+++	+	++	–	+	+	–	++
Желчевыводящие пути	+++	+	++	++	++	++	++	++
Сфинктер Одди	+++	+	++	+	++	+	++++	++
Кишечник	+++	++	+	+++	++	++	–	+++
Мочевыводящие пути	+++	+	+/-	–	+/-	+/-	–	–
Матка	++	+	–	–	–	–	–	–
Сосуды	+	++	–	–	–	–	–	–

Таблица 2. Состояние желчного пузыря по данным УЗИ

Состояние желчного пузыря	ХБХ (n = 30)		ХКХ и ЖКБ (n = 30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гипотония	20	7	15	10
Нормотония	10	23	15	20
Негомогенность полости	20	5	20	10

### Больные с ХКХ и ЖКБ:

– боли полностью купированы у 60% больных к 7-му дню лечения;

– у 30% больных боли полностью купированы к 14-му дню лечения;

– 10% больных потребовали увеличения дозы препарата до 6 таблеток в сутки, при этом боли за следующие 7 дней только уменьшились, что потребовало более продолжительного лечения.

В табл. 2 представлены результаты ультразвукового изучения состояния желчного пузыря.

### Общее заключение по этой группе.

Больные с хроническим бескаменным холециститом, калькулезным холециститом и желчнокаменной болезнью часто имеют билиарную дисфункцию, причиной ее наиболее часто является гипотония ЖП. Препарат «Одестон» в этой клинической ситуации является препаратом выбора, исходя из селективности его действия, а также потому, что он не провоцирует «желчную колику» у больных с камнями ЖП. 10% больных для купирования клинической симптоматики нуждаются в увеличении дозы до 6 таблеток в сутки и 10% с выраженным снижением сократительной функции ЖП нуждаются в комбинированном лечении (одестон в сочетании с препаратами урсодиолевой кислоты). Дальнейшая тактика лечения будет зависеть от того, удастся ли повысить (стимулировать) сократительную способность ЖП.

### Результаты обследования и лечения больных после холецистэктомии.

30 больных (15 женщин и 15 мужчин), возраст от 20 до 77 лет. Холецистэктомия была проведена в сроки от 2 до 19 лет. Все больные имели боли в правом подреберье или эпигастриальной области. Боли были связаны с приемом пищи, возникали в разные сроки после холецистэктомии, у 3 больных носили прогрессирующий характер. Терапия разными спазмолитиками была эффективной, но после ее окончания боли возникали вновь.

Через 2 недели лечения боли были купированы у 26 пациентов (у 2 на 6-й день), сохранились у 2 больных и уменьшились у 2 больных.

После проведения УЗИ у 4 больных были получены данные, позволяющие заподозрить стенозирование терминального отдела холедоха (СО). Им было проведено исследование с контрастированием, и стеноз подтвердился. Проведена папиллосфинктеротомия с хорошим эффектом.

### Выводы

Препарат «Одестон» эффективен в лечении билиарной дисфункции у больных, страдающих хроническим холециститом (бескаменным, калькулезным и желчнокаменной болезнью).

Эффективной дозой является доза 600 мг/сутки. 10% больных нуждаются в увеличении дозы до 1200 мг/сутки. Неэффективность дозы 1200 мг/сутки дает основание заподозрить значительное снижение сократительной способности желчного пузыря.

У больных после холецистэктомии, имеющих билиарную дисфункцию, препарат «Одестон» является препаратом выбо-

ра. Отсутствие эффекта купирования дисфункции (болей) на протяжении 2 недель лечения, а также отсутствие колебаний диаметра ОЖП при проведении пищевой пробы дает основание заподозрить стеноз сфинктера Одди. Контрастирование протока и подтверждение стеноза СО является основанием для проведения папиллосфинктеротомии.

Побочных эффектов при лечении одестонем зарегистрировано не было.

У больных с камнями желчного пузыря одестон не провоцирует «желчную колику».

### ЛИТЕРАТУРА

1. Fontaine L., Grand M., Monlo D. et al. Activite choloretique et spasmolytique, pharmacologie generale de la methyl-4-obelliferone // Therapie. – 1968 – Vol. 23. – P. 51–74.
2. Draese K., Hirche H. Pharmakologischen Beeinflussung der Sphinkter Oddi Motorik // Forsch. Med. – 1980. – Bd 98. – S. 1529–1534.
3. Walter P., Seidel W. Untersuchungen über die Wirkung von 4-Methylumbelliferon (Hymecromone) bei Patienten operativer Revision der Gallerwege // Chirurg. – 1979. – Bd 50. – S. 436–440.
4. Strohm W.D., Poschmann G. Dilatation von Gallenblase und Ductus – Choledocus nach oraler gabe von Hymecromone. Eine sonographische DoppelGlindestudie. Ed. H. Zutz, L. Reichel Ultraschalldiagnostik 83. – Stuttgart: Thieme, 1984. – S. 213–215.
5. Weiss H. Die Pharmakosonographie – ein Fortschritt in der Gallenblasendiagnostik. Ed. Reitermaier, E.G. Loch, M. Hansmann, H.G. Trier. Ultraschall der Medizin. – Stuttgart: Thieme, 1981. – S. 64–66.
6. Krawczak H.W., Heistermann H.P., Andrejewski K. et al. Postprandial bile – duct Kinetics under the influence of 4-methylumbelliferone (Hymecromone) // Intern. J. Clin. Pharm. – Thez – 1955. – Vol. 33, No. 10. – P. 569–572.
7. Mühlhig J. Hymecromone in der postoperativen Therapie nach Choledochotomie // Münchn. Med. Wschr. – 1983. – Bd 125. – S. 345–347.
8. Brunch H.P., Schmidt E., Camerer K. und andere. Motilitat und pharmakologische Beeinflussbarkeit der extrahepatischen Gallenwecep // Münchn. Med. Wschr. – 1983. – Bd 125. – S. 503–505.
9. Staritz M. Pharmacology of the sphincter of Oddi // Endoscopy – 1988. – Vol. 20. – P. 171–174.
10. Nyberg S.L., Mann H.J., Hu My et al. Extrahepatic metabolism of 4-methylumbelliferone and lidocaine in the anhepatic rabbit // Drug Metabol. Disposition. – 1988. – Vol. 20. – P. 171–174.
11. Минушкин О.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта. – М., 2002. – С. 1–16.
12. Минушкин О.Н. Билиарно-печеночная дисфункция. – М., 2006. – С. 1–27.
13. Минушкин О.Н. Билиарно-печеночная дисфункция. Понятие, классификация, диагностика и лечебные подходы // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2005. – №№ 1–2. – С. 2–8.
14. Минушкин О.Н. Фармакотерапия нарушений моторики желчевыводящих путей // Фарматека. – 2004. – № 13. – С. 1–4.
15. Минушкин О.Н., Максимов В.А. Билиарно-печеночная дисфункция. – М., 2008. – С. 1–26.
16. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М.. Дуоденальное зондирование. – М., 1998. – С. 65.
17. Минушкин О.Н. Общие принципы и место одестона в лечении билиарной дисфункции // РМЖ. – 2003. – № 2 – С. 67–72.
18. Минушкин О.Н. Одестон в лечении больных билиарной дисфункцией // Фарматека. – 2010. № 2. – С 61–64.