

Учебно-методическое пособие разработано сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и гастроэнтерологии МГМСУ (зав. кафедрой – д.м.н., профессор И.В. Маев); д.м.н., проф. И.В. Маевым, д.м.н., проф. А.А.Самсоновым, д.м.н. Л.М. Саловой. Под редакцией проф. И.В. Маева.

Рецензенты:

А.И.Парфенов – д.м.н., профессор, заведующий научно-клиническим отделением патологии тонкой кишки ЦНИИ гастроэнтерологии;

А.Р.Златкина – д.м.н., профессор, МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского.

Маев И.В., Самсонов А.А., Салова Л.М. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (Алгоритм диагностики и лечебной тактики). Пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов: Учебное пособие. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006. – 72 с.

Пособие предназначено для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, интернов и клинических ординаторов высших медицинских учебных учреждений, а также для курсантов квалификационных и сертификационных циклов усовершенствования врачей и специализации по гастроэнтерологии в рамках факультета постдипломного образования.

В пособии представлены алгоритмы диагностики и лечения дисфункциональных расстройств билиарного тракта. Пособие предлагает систему диагностического поиска, этапов диагностики, дифференциальной диагностики дисфункциональных расстройств билиарного тракта с разбором современных подходов к терапии.

Содержание

Дисфункциональные расстройства билиарного тракта.	
Определение	5
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	6
ПРОФИЛАКТИКА	7
СКРИНИНГ	7
КЛАССИФИКАЦИЯ	8
ДИАГНОСТИКА	12
План обследования	12
Анамнез и физикальное обследование	13
Лабораторная и инструментальная диагностика	15
Показания к консультации других специалистов	36
Дифференциальный диагноз	36
ЛЕЧЕНИЕ	37
Цели лечения	37
Консервативная терапия	38
Медикаментозная терапия	40
ОСЛОЖНЕНИЯ	52
1. КУПИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ	53
2. ТЕРАПИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ	63
3. ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ	66
ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНОГО	67
Рекомендуемая литература	68

Список сокращений

АЛТ - аланинаминотрансфераза
 АСТ - аспартатаминотрансфераза
 γ-ГТП - гамма-глутаматтранспептидаза
 ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
 ДГР - дуоденогастральный рефлюкс
 ДЖП - дискинезия желчевыводящих путей
 ДСО - дисфункция сфинктера Одди
 ЖВП - желчевыводящие пути
 ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
 УЗИ - ультразвуковое исследование
 ФХДЗ - фракционное хроматическое дуоденальное зондирование
 ХЦК - холецистокинин
 ЩФ - щелочная фосфатаза
 ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия
 ЭРХПГ - эндоскопическая ретроградная холангио-панкреатография
 дуоденальное зондирование
 ХЦК - холецистокинин
 ЩФ - щелочная фосфатаза
 ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия
 ЭРХПГ - эндоскопическая ретроградная холангио-панкреатография
 ДРБТ - дисфункциональные расстройства билиарного тракта

Дисфункциональные расстройства билиарного тракта

В настоящее время в соответствии с Римским консенсусом (Рим, 1999) функциональные заболевания желчных путей определяются как комплекс клинических симптомов, развившихся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров, без признаков органического происхождения (воспаления, камнеобразования). Данные симптомы могут быть постоянными или возникать периодически. Функциональная патология ЖВП может развиваться и вторично в результате органической патологии печени, системы желчевыделения, двенадцатиперстной кишки, желудка, толстого кишечника и других органов.

Для осуществления нормального желчеотделения необходимо:

- ненарушенная функция печени, синтез и секреция желчных кислот в количестве, адекватном пищевой нагрузке;
- сохранение концентрационной функции желчного пузыря;
- сохранение моторной функции желчного пузыря, отсутствие его аномалий, в том числе перегибов, перетяжек;
- адекватное функционирование сфинктерного аппарата желчевыводящей системы;
- отсутствие явлений дуоденостаза.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Первичные дискинезии ЖВП встречаются по данным разных авторов от 15 до 30 и более процентов. Большинство пациентов в возрасте до 30 лет, преимущественно женщин, при обращении в поликлинику с жалобами на боли в правом подреберье страдают той или иной формой дискинезии ЖВП. Первичной дискинезией ЖВП страдают чаще лица молодого возраста (18-35 лет), астенической конституции и пониженного питания.

Вторичные дисфункциональные нарушения билиарного тракта диагностируются в 85-90% случаев при патологии ЖВП воспалительного характера и при аномалиях развития. Так дискинетические расстройства в большинстве случаев сочетаются с вариантами формы и аномалиями развития желчного пузыря, сифонопатиями (шаровидный, удлинённый желчный пузырь, в виде песочных часов, перегибов, перетяжек, мембран и пр.). При сифонных аномалиях желчного пузыря имеются острые углы между шейкой пузыря, воронкой, пузырным протоком.

Следует иметь в виду, что врожденные аномалии, как и воспалительные процессы в шеечной области желчного пузыря, пузырном, общем желчном протоке, в области фатерова соска, редко распознаются и могут расцениваться как первичные дискинезии ЖВП. Тяжело бывает дифференцировать первичную дискинезию от вторичной при бескаменном холецистите, дуодените, хроническом панкреатите, особенно с небольшим анамнезом заболеваний.

В любом случае диагноз первичной дискинезии ЖВП можно ставить только после всестороннего

тщательного исследования пациента на предмет исключения органического заболевания ЖКТ и гепатобилиарного тракта в частности.

ПРОФИЛАКТИКА

Общие и диетические рекомендации:

Проведение активного образа жизни (физическая активность, занятия спортом, соблюдение четкого распорядка дня и т.п.).

Соблюдение режима питания, включение в рацион питания продуктов, обладающих холецистотоническим и желчегонным действием.

- Исключение стрессовых ситуаций в быту и на производстве, седативная терапия.
- Коррекция гормонального статуса при эндокринной патологии.

СКРИНИНГ

Пациентам с повышенной вероятностью развития дискинетических расстройств в желчевыводящей системе, предъявляющим жалобы на ощущение дискомфорта в правом подреберье, имеющим факторы риска развития ДЖП, показано проведение УЗИ органов брюшной полости, фракционное хромотическое дуоденальное зондирование.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время в соответствии с Римским консенсусом (Рим, 1999г.) различают:

1. По локализации

А. *Дисфункция желчного пузыря*

В. *Дисфункция сфинктера Одди*

2. По этиологии

А. *Первичные (10-15%)*

В. *Вторичные (85-90%)*

3. По функциональному состоянию

А. *Гиперфункция*

В. *Гипофункция*

Функциональным расстройствам подвержены следующие структуры:

а) желчный пузырь, как по гиперкинетическому, так и по гипокинетическому типу,

б) сфинктер Одди, Люткенса (гипертония - спазм, гипотония, атония).

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДЖП

Рассматривая причину *первичных* дисфункциональных расстройств ЖВП, следует в первую очередь учитывать:

- нейрогуморальные нарушения регуляции моторной функции билиарного тракта;
- изменение висцеро-висцеральных связей;
- наличие хронического дуоденита с моторными нарушениями (дуодено-гастральный рефлюкс);

- наличие дуоденального папиллита на фоне язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Ведущим является влияние психогенных факторов:

- «соматовегетативные расстройства»,
- неврозы,
- депрессии,
- стрессовые факторы,
- отрицательные эмоции,
- формирующиеся очаги «застойного» возбуждения в гипоталамусе, ретикулярной формации.

Известно, что нарушение подвижности нервных процессов в коре головного мозга приводит к ослаблению регуляции высших вегетативных центров, расстройству нейро-гуморальных регуляторных механизмов, а затем к нарушению моторики желчевыводящих путей.

Обсуждается роль в возникновении функциональной патологии ЖВП очаговой хронической инфекции (хронический тонзиллит, синусит, кариес и пр.) а также органических заболеваний других отделов ЖКТ и патологии других систем организма, по типу висцеро-висцеральных рефлексов.

Большое значение в развитии ДЖП имеют гастроинтестинальные пептиды (гормоны и нейротрансмиттеры). Известно, что большинство регуляторных пептидов обладают выраженным влиянием на моторную активность органов ЖКТ.

*Регуляторные пептиды и нейротрансмиттеры
моторной активности органов ЖКТ*

Ацетилхолин	Стимуляция
Норадреналин	Угнетение
Холецистокинин	Стимуляция
Допамин, серотонин	Стимуляция
Оксид азота	Угнетение
Гамма-аминомасляная кислота, АТФ	Угнетение
Вазоактивный интестинальный пептид	Угнетение
Субстанция Р	Стимуляция
Галанин	Стимуляция
Гастрин, гастрин-рилизинг пептид, кальцитонин ген-связанный пептид	Стимуляция
Мотилин	Стимуляция
Нейропептид Y	Угнетение
Нейротензин	Стимуляция
Панкреатический полипептид, пептид гистидин-изолейцин, пептид YY	Угнетение
Половые гормоны	Угнетение
Соматостатин	Возможен двойной эффект
Тиреотропин-рилизинг пептид	Стимуляция
Энкефалины/эндорфины	Угнетение
Энтеролюкагон	Угнетение

Как видно, кроме холецистокинина в регуляции деятельности системы желчеотделения участвует большое количество гуморальных агентов. В частности, в дистальных отделах ЖВП, в том числе в области сфинктера Одди, обнаруживается серотонин, энкефалин, нейропептид Y, соматостатин, субстанция Р, кальцитонин ген-связанный пептид, бомбезин. Однако роль многих из названных биологически активных веществ в регуляции деятельности сфинктеров системы желчеотделения в настоящее время до конца не ясна. Имеются данные, что соматостатин вызывает угнетение секреции желчи и ингибирование сокращений желчного пузыря, возможно через подавление действия холецистокинина.

Пути развития дискинетических расстройств ЖВП на основе нарушений нейрогуморальной регуляции кроются в обнаруживаемых взаимосвязях между хроническим стрессом и реакцией в ответ на него нейрогуморальной системы ЖКТ. Причина избирательности поражения функции ЖКТ в ответ на стресс, возможно, связана с наследственно-конституциональными факторами, определяющими восприимчивость некоторых органов и систем, а также с патологическими установками в пищевом поведении, сформированными еще в детском возрасте. Генетические факторы предопределяют слабость механизмов, регулирующих функции желудка, кишечника, билиарного тракта и могут стать причиной тропности агента повреждающего их функцию к тому или иному органу ЖКТ.

Морфологических проявлений при первичной дисфункции ЖВП в структуре билиарной системы не обнаруживается.

Вторичные функциональные нарушения ЖВП могут наблюдаться:

- при гормональных расстройствах, в том числе при лечении соматостатином, при предменструальном и климактерическом синдромах, беременности, сахарном диабете;
- при гепатите, циррозе печени;
- при дизэнцефальных расстройствах;
- при правостороннем нефроптозе;
- на фоне хронического холецистита и желчно-каменной болезни;
- при хроническом гастродуодените и хроническом дуодените;
- при язвенной болезни желудка и ДПК. (имеются данные, что нарушение функции желчного пузыря, протоков, сфинктерного аппарата ЖВП может возникать при поражении слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и опосредуется через нарушение синтеза холецистокинина).

ДИАГНОСТИКА

План обследования:

Диагноз дисфункциональных расстройств желчевыводящей системы ставят на основании данных анамнеза, результатов физикальных методов исследования, лабораторно-инструментального обследования (УЗИ, ФХДЗ, микроскопического и биохимического исследования желчи).

Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза имеет значение оценка характера болевого синдрома:

- характер (ноющая, схваткообразная, чувство тяжести в правом подреберье),
- иррадиация,
- причины возникновения,
- длительность болевого синдрома,
- чем сопровождается боль,
- от чего проходит.

Болевой синдром имеет свои особенности в зависимости от вида дискинетических расстройств и позволяет поставить диагноз уже на стадии опроса больного.

Болевой синдром часто сопровождается:

- тошнотой, рвотой, иногда с примесью желчи;
- поверхностным дыханием (живот слабо участвует в акте дыхания).

При обследовании больного необходимо исключить симптомы воспаления жёлчного пузыря:

- **Симптом Мерфи** — непроизвольная задержка дыхания на вдохе при давлении на область правого подреберья.

- **Симптом Кера** — боль при вдохе во время пальпации правого подреберья.

- **Симптом Ортнера** — болезненность при поколачивании по краю правой рёберной дуги.

- **Симптом Мюсси–Георгиевского** (френикус-симптом) — болезненность при надавливании пальцем между ножками правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы.

При сборе анамнеза необходимо подробно расспросить больного и уточнить:

- наличие психотравмирующих ситуаций в быту и на производстве;
- возраст больного (в пожилом и старческом возрасте чаще возникают
- вторичные дискинезии);
- наличие желчных колик в прошлом.

При физикальном обследовании необходимо провести:

- измерение температуры тела;
- осмотр видимых слизистых оболочек (склеры, конъюнктивы, уздечка языка) и кожных покровов для своевременного выявления желтухи холестатического характера;
- определение напряжения мышц передней брюшной стенки, особенно в правой подрёберной и эпигастральной областях;
- пальпацию живота, правой подрёберной области, с целью выявления увеличенного жёлчного пузыря с одновременной проверкой симптомов воспаления жёлчного пузыря.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Обязательные лабораторные исследования:

- клинический анализ крови: лейкоцитоз (свидетельствует о присоединении к функциональным расстройствам воспалительного процесса; его выраженность коррелирует со степенью тяжести холецистита и влияет на исход)
- общий анализ мочи
- копрограмма
- билирубин и его фракции
- холестерин
- АСТ
- АЛТ
- ЩФ
- γ -ГТП
- общий белок и белковые фракции
- амилаза сыворотки крови

Обязательные инструментальные исследования:

- обзорная рентгенография органов брюшной полости
- УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы
- ЭГДС
- фракционное хромотическое дуоденальной зондирование
- микроскопическое, бактериологическое, биохимическое исследование желчи

Дополнительные инструментальные исследования:

- сцинтиграфия жёлчного пузыря и желчевыводящих путей
- ЭРХПГ с манометрией сфинктера Одди
- гепатобилисцинтиграфия с ^{99m}Tc
- ультрасонография с холецистокинином
- билисцинтиграфия

Основным методом диагностики дискинетических расстройств в желчевыводящей системе является фракционное хроматическое дуоденальное зондирование с микроскопическим и биохимическим исследованием желчи. Достоинством данного метода является возможность его применения как в амбулаторных условиях, так и в стационаре. Данный метод является если не единственным, то наиболее доступным для диагностики функциональных расстройств сфинктерного аппарата желчевыводящих путей.

Зондирование позволяет раздельно получить желчь из просвета двенадцатиперстной кишки, холедоха, желчного пузыря, печеночных протоков. Желчь собирается отдельно пятиминутными порциями, объем каждой порции регистрируется. **Хроматическое** дуоденальное зондирование предусматривает использование 5 мл 0,4 % индигокармина, вводимого перед зондированием внутривенно. Попадая с током крови в печень, индигокармин в клетках печени редуцируется с образованием бесцветной лейкобазы, в связи с чем желчь, поступающая из печени, не меняет своего цвета, т.е. золотисто-желтая, и в таком виде выделяется из печени. В желчном пузыре лейкобаза

красителя вновь восстанавливается в синий цвет, образуя хромоген, который и окрашивает пузырную желчь в сине-зеленый цвет.

Хроматическое дуоденальное зондирование позволяет выявить динамику выделения пузырной желчи, дифференцировать пузырную желчь от холедоховой и печеночной у больных хроническим холециститом, с резко сниженной концентрационной функцией желчного пузыря, когда пузырная желчь внешне трудноотличима от печеночной.

Исследование начинается с момента введения оливы в двенадцатиперстную кишку. Отделяемая по зонду желчь собирается, каждые 5 минут, в отдельные градуированные пробирки, объем желчи в каждой пробирке измеряется (полученные объемные данные необходимы для построения графика ФХДЗ). После начала отделения желчи из двенадцатиперстной кишки ее собирают до тех пор, пока выделение полностью не прекратится (в среднем 20 минут). Сбор желчи в данный период соответствует **первой фазе** ФХДЗ. Эта фаза характеризует период от момента попадания зонда в двенадцатиперстную кишку до введения в нее холецистокинетики. При этом получается дуоденальное содержимое характерное для межпищеварительного периода (**дуоденальная желчь**). Данный период обозначается как **порция А-дуоден.**, представляющая собой смесь секретов двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и печеночной желчи, поступающей из общего желчного протока.

В течение первой фазы исследования поступает 20-30 мл желчи (в среднем каждые 5 минут выделяется до 8 мл желчи), выделение ее происходит равномерно, без толчков.

• Если выделяется более 45 мл содержимого, то это чаще всего свидетельствует о задержке эвакуации из двенадцатиперстной кишки в межпищеварительный период (дуоденостаз), реже это характерно для гиперсекреции.

• Если получено менее 15 мл содержимого за 30 минут наблюдения, то это свидетельствует о патологии экскреторной функции печени, нарушении проходимости внепеченочных желчных протоков, общего желчного протока (стеноз, стриктура, сдавление, обтурация конкрементом и т.д.).

• Отсутствие порции А-дуод. может наблюдаться в острый период вирусного гепатита, при закупорке общего желчного протока камнем, при выраженном дуоденоспазме.

При наличии оливы в двенадцатиперстной кишке, о чем свидетельствует выделение дуоденального секрета щелочной реакции, но желчеотделения нет, то необходимо проведение проб для выявления дуоденоспазма:

а) глюкозо-новокаиновая (интрадуоденально, т.е. через зонд, вводится 60 мл 5 % глюкозы и 40 мл 0,5 % новокаина в смеси);

б) проба со спазмолитиками (внутримышечно вводится 2 мл но-шпы или папаверина).

Если после введения глюкозо-новокаиновой смеси или спазмолитиков начинается выделение желчи, то это подтверждает наличие дуоденоспазма, который ликвидируется в ходе проведения пробы.

После сбора дуоденальной желчи, для получения пузырной желчи необходимо через зонд ввести холецистокинетическое средство. Различают интрадуоденальные (вводимые через зонд) и парентеральные холецистокинетики:

а) холецистокинетики, вводимые интрадуоденально:

- 40 мл 33% сернокислой магнезии;
- 50 мл 10 % сорбита;
- 40 % ксилита;
- 20 мл оливкового масла;
- 10% раствор пептона;
- 40 % глюкозы; 10 % раствор хлористого натрия;
- яичные желтки.

б) парентеральные холецистокинетики:

- 2 мл питuitрина;
- холецистокинин (75 ед. в 10 мл изотонического раствора, обычно вводится внутривенно половинная доза — 37,5 ед.).

Чаще применяются холецистокинетические средства, вводимые интрадуоденально (сернокислая магнезия, глюкоза, сорбит, ксилит).

Выбрав холецистокинетик, приступают к стимуляции *второй фазы ФХДЗ - фазе закрытого сфинктера Одди*. Под этой фазой понимают время от введения холецистокинетика до появления в зонде желчи. При введении в ДПК холецистокинетика сфинктер Одди на короткое время закрывается, что проявляется прекращением поступления желчи через зонд. Время данной фазы (закрытого сфинктера Одди, спазма сфинктера) исчисляется по секундомеру от момента окончания введения холецистокинетика до начала выделения желчи. У здоровых лиц продолжительность этой фазы колеблется от 3 до 6 минут.

• Если после введения холецистокинетика желчь не выделяется более 6 минут, т.е. продолжительность второй фазы ФХДЗ удлиняется, то это чаще говорит о *гипертонусе сфинктера Одди* (дис-

функция сфинктера Одди по гипертоническому типу) или об органических его поражениях (стриктуры, опухоли, папиллит, холелитиаз).

- Уменьшение времени закрытого сфинктера Одди (менее 3 минут) свидетельствует о *гипотонии сфинктера* (дисфункция сфинктера Одди по гипотоническому типу).

Необходимо дифференцировать спазм сфинктера Одди (функциональное нарушение со стороны сфинктера) от его органического поражения. Для этого через зонд вводится 20 мл 2% раствора новокаина или атропин, подкожно. Появление желчи после данных проб свидетельствует о спазме сфинктера Одди, а не о наличии органического препятствия току желчи.

Далее от момента появления желчи после фазы закрытого сфинктера Одди начинается *третья фаза* ФХДЗ - латентный период пузырного рефлекса - время выделения холедоховой желчи, исчисляемое от момента открытия сфинктера Одди до момента открытия сфинктера Люткенса (до появления пузырной желчи темно-оливкового или зеленого цвета при ФХДЗ). В нормальных условиях у здоровых людей количество выделившейся в данную фазу светлой желчи из желчных внепеченочных протоков составляет 3-5 мл. Продолжается данная фаза - 3-4 минуты, т.е. до тех пор, пока сокращение желчного пузыря не преодолеет тонус пузырного сфинктера Люткенса. Третья фаза ФХДЗ обозначается как А-1.

- Если продолжительность третьей фазы составит более 4 минут, это говорит:

- *гипертонусе* сфинктера Люткенса,
- не функционирующем желчном пузыре («отключенный» желчный пузырь, - при заку-

порке пузырного протока камнем, его атонии, опухолевой обструкции и т. п.),

- воспалительном отеке слизистой оболочки пузырного протока.

Всю желчь, полученную в первую и третью фазы, обозначают как *порцию «А»* (А-дуод. плюс А-1).

После получения холедоховой желчи собирают оливкового или зеленого цвета (при применении индигокармина) пузырную желчь. Это так называемая *четвертая фаза* ФХДЗ - фаза опорожнения желчного пузыря. Данная фаза характеризуется выделением густой, концентрированной желчи.

В норме, в течение 20-30 минут выделяется около 60-70 мл темной пузырной желчи. Средняя скорость ее выделения составляет 12-20 мл за 5 минут.

- Если средняя скорость выделения пузырной желчи меньше 12 мл за 5 минут, а время выделения пузырной желчи удлиняется от 40 минут до 2 часов и более, то это свидетельствует о снижении сократительной способности желчного пузыря, его гипокинезии (*дисфункции желчного пузыря по гипокинетическому типу*).

- Если у обследуемого желчь в данный период выделяется со скоростью более 20 мл за 5 минут, а время ее выделения уменьшается до 10-15 минут, то это говорит о гиперкинезе желчного пузыря (*дисфункции желчного пузыря по гиперкинетическому типу*). Желчь, полученная в эту фазу, обозначается как *порция «В»*.

После получения пузырной желчи наступает *пятая фаза* ФХДЗ - фаза получения желчи из печеночных протоков. Данная фаза определяется

от момента выделения светлой золотисто-желтой желчи после окончания фазы пузырного рефлекса. Желчь, собранная в эту фазу, обозначается как **порция «С»** и собирается в течение 60 минут. Нормальная скорость выделения желчи из печеночных протоков – 10–15 мл за 5 минут. Скорость выделения двух первых пятиминутных порций протоковой желчи должна быть выше, чем скорость выделения последних порций пузырной желчи.

- Если скорость выделения протоковой желчи меньше скорости выделения последних порций пузырной желчи, то это свидетельствует, как правило, о недостаточности сфинктера Мирizzi.

После получения желчи из печеночных протоков, для уточнения полноты опорожнения желчного пузыря, интрадуоденально вводится повторно холецистокинетик. Выделяющаяся на повторное введение холецистокинетика пузырная желчь называется «остаточной желчью», что может иметь место и при нормально функционирующем желчном пузыре. Кроме того, появление дополнительной пузырной фракции может свидетельствовать о наличии в желчном пузыре мембран или перетяжек, препятствующих полноценному опорожнению желчного пузыря за один цикл сокращения.

Результаты клинко-лабораторно-инструментальных исследований имеют особенности в зависимости от типа дискинетических расстройств в желчевыводящей системе.

Дисфункция желчного пузыря

Дисфункция желчного пузыря характеризуется расстройством его моторной активности, сократимости, в ответ на прием пищи, которая проявляется, в первую очередь, болевым синдромом. Однако, нельзя исключить и патологию наполнения желчного пузыря в межпищеварительный период. Вид болевого синдрома зависит от формы дискинезии.

Особенности дисфункции желчного пузыря по гиперкинетическому типу

- Болевые приступы схваткообразного характера возникают часто в связи:

- с сильными эмоциями;
- со стрессами;
- с нервно-психическими моментами;
- на фоне диэнцефального синдрома;
- выраженных вегетативных нарушений;
- со значительной физической нагрузкой с повышением внутрибрюшного давления.

- *Схваткообразные боли протекают по типу желчной колики, средней и малой интенсивности, длительностью несколько минут и купируются самостоятельно или спазмолитиками.*

Возникновение боли обычно обусловлено внезапно наступающими спастическими сокращениями мышечного слоя желчного пузыря. Желчная колика при гиперкинетической дисфункции желчного пузыря отличается от колики при желчнокаменной болезни.

Особенности желчной колики дискинетического характера:

- боли менее интенсивные;
- кратковременные;
- без иррадиации;
- возникают чаще в связи с отрицательными эмоциями;
- отсутствие желтухи и повышения температуры тела;
- в промежутках между приступами колик больные не испытывают боли, иногда ощущают чувство тяжести, распирания в правом подреберье.

При общем осмотре положение больного активное. Сознание ясное, больные эмоционально лабильны, легко возбудимы, отличаются повышенной раздражительностью, часто без видимых причин наблюдается кратковременное покраснение кожных покровов, потливость, стойкий красный дермографизм (вегетативная симптоматика). Больные, чаще имеют астеническое телосложение. Температура тела не повышается. Живот обычной величины и формы, участвует в акте дыхания.

При поверхностной ориентировочной пальпации живота отмечается незначительная болезненность в правом подреберье. **При глубокой пальпации** отмечается сильная болезненность в области желчного пузыря. Край печени у реберной дуги, ровный, безболезненный. Симптомы Ортнера, Мюсси, Мерфи отрицательные.

При проведении дополнительных лабораторных и инструментальных исследований следует отметить, что клинический и биохимический анализы крови не отличаются от показателей у здоровых лиц.

При проведении ФХДЗ в четвертую фазу отмечается ускорение опорожнения желчного пузыря: скорость сокращения желчного пузыря в среднем более 20 мл за 5 минут, время выделения пузырной желчи сокращается до 10-15 минут, объем пузырной желчи менее 60 мл.

При микроскопическом исследовании желчи пузырная порция прозрачная, светло-коричневого цвета (светло-зеленого при хроматическом зондировании); лейкоцитов определяется не более 8 в поле зрения, эритроциты отсутствуют, эпителий единичный или отсутствует, слизь, кристаллы не обнаруживаются.

При биохимическом исследовании желчи показатели соответствуют таковым у здоровых лиц, холатехолестериновый коэффициент более 10.

При проведении ультразвукового исследования желчный пузырь четко контурируется, свободен от внутренних эхонегативных образований, овоидной формы, толщина стенки не превышает 3 мм.

Особенности дисфункции желчного пузыря по гипокинетическому типу

Наиболее частыми причинами развития гипокинезии желчного пузыря являются:

Первичные:

- Патология гладкомышечных клеток желчного пузыря.
- Снижение чувствительности к нейрогормональным стимулам.
- Дискоординация желчного пузыря и пузырного протока.

- Длительное увеличенное сопротивление пузырного протока.

Вторичные:

- На фоне высокого уровня эстрогенов в крови (при беременности, во вторую фазу менструального цикла и при приеме гормональных противозачаточных средств).
- На фоне соматостатиномы, терапии соматостатином.
- В результате послеоперационных состояний (резекция желудка, наложение анастомозов, ваготомия).
- На фоне строгой длительной диеты при заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки (гастрит, язвенная болезнь), приводящей к развитию «ленивого» желчного пузыря.
- На фоне атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, приводящей к снижению синтеза гормона холецистокинина (атрофический дуоденит).
- При малоподвижном образе жизни, ожирении, нерегулярном питании, больших интервалах между приемами пищи.
- При системных заболеваниях (диабет, цирроз печени, целиакия, миотония, дистрофия).
- При воспалительных заболеваниях желчного пузыря и наличии в его полости конкрементов.

Основным клиническим проявлением гипокINETической дисфункции желчного пузыря является **характерный болевой синдром**, чаще дистензионного характера:

- чувство распираания в правом подреберье, длительностью от 20 минут и более;

- иногда постоянные, длительные, тупые, ноющие, неинтенсивные, периодически усиливающиеся, реже - выраженные болевые ощущения в правом подреберье;

Болевой синдром характеризуется как умеренный, если он нарушает ежедневную деятельность пациента и как тяжелый, если требует срочной медицинской помощи (медикаментозной).

- боли часто без иррадиации, реже отмечается иррадиация боли в спину или правую лопатку;
- характерна связь боли с приемами пищи (усиление) и уменьшение ее после дуоденального зондирования, «слепых» зондирований, приема холецистокинетических средств;
- боли часто возникают ночью, связаны с переполнением желчного пузыря желчью, растяжением его стенок (особенно при слабом тоне гладкой мускулатуры желчного пузыря, снижением его сократительной способности).

Наряду с болью в правом подреберье больных беспокоят **диспепсические явления**:

- ухудшение аппетита;
- отрыжка воздухом, пищей, горьким (при наличии ДГР);
- тошнота, реже рвота желчью;
- запоры;
- диарея, особенно после обильной жирной пищи в результате поступления в кишечник неадекватного количества несвоевременно выделившейся желчи, или недостаточном полостном переваривании липидов, в том числе и из-за вторичного билиарнозависимого хронического панкреатита с нарушением внешнесекреторной функции.

При общем осмотре обращает на себя внимание флегматичность таких больных, признаки нарушения жирового обмена, избыточная масса тела.

Кожные покровы, как правило, обычного цвета. Температура тела нормальная. Живот не вздут, часто увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки.

При поверхностной ориентировочной пальпации живота отмечается незначительная болезненность в правом подреберье. При глубокой пальпации по методу Образцова и Стражеско отмечается умеренная болезненность в области желчного пузыря. При значительной дистензии пузырь может пальпироваться. Край печени у реберной дуги, ровный, безболезненный. Симптомы Ортнера, Мюсси, Мерфи, Захарьина отрицательные.

Клинический и биохимический анализы крови не отличаются от показателей здоровых лиц.

При проведении ФХДЗ выявляется гипокинезия желчного пузыря. Скорость выделения пузырной желчи в среднем менее 12 мл за 5 минут, увеличивается время выделения порции «В» до 45-60 минут и более, а объем пузырной желчи может превышать 100 мл, что указывает на дистензию желчного пузыря вследствие гипотонии его и застоя желчи в нем.

При микроскопическом исследовании желчи пузырная порция прозрачная, коричневая или темно-оливковая, иногда почти черная (застойная). Лейкоцитов обнаруживается не более 8 в поле зрения, эритроцитов нет, эпителий единичный или отсутствует, слизь, кристаллы не обнаруживаются.

При биохимическом исследовании желчи показатели свидетельствуют о нарушении коллоидной стабильности желчи, развившейся за счет застойного синдрома. Возможно появление склонности к камнеобразованию: холатехолестериновый коэффициент снижается, становится менее 10,

возрастает индекс концентрации билирубина (более 20).

Целесообразно, для выявления скрытой недостаточности пищеварительной функции поджелудочной железы, часто сопутствующей дисфункции желчного пузыря, исследование уровня панкреатических ферментов и копрологическое исследование, с последующей коррекцией недостаточности ферментными препаратами.

При проведении УЗИ желчный пузырь четко контурируется, увеличен в объеме, грушевидной формы, свободен от внутренних эхонегативных образований, толщина стенки не превышает 3 мм.

Дисфункция сфинктера Одди

Дисфункция сфинктера Одди характеризуется частичным нарушением проходимости протоков на уровне сфинктера и может иметь как органическую (структурную), так и функциональную природу (нарушение двигательной активности, тонуса сфинктера холедоха и/или панкреатического протока). Клинически дисфункция сфинктера Одди проявляется нарушением оттока желчи и панкреатического сока.

В основе гипертонии сфинктера Одди чаще лежат психогенные воздействия (общий невроз, стрессы, эмоциональные перенапряжения), реализуемые через повышение тонуса блуждающего нерва.

Критерии диагностики (согласно Римскому консенсусу 1999 г.):

- Эпизоды выраженной устойчивой боли, локализованной в эпигастрии и правом верхнем квадранте живота.

- Болевые эпизоды, длящиеся более 20 минут, чередующиеся с безболевыми интервалами.
- Возникновение приступов в течение более 3 месяцев за предшествующий год.
- Устойчивость болевого синдрома, нарушающего трудовую деятельность, необходимость консультации с врачом.
- Отсутствие данных о структурных изменениях, которые могли бы объяснить эти признаки.

При общем **осмотре** больные эмоционально лабильны, легко возбудимы, раздражительны. Живот не вздут, обычной величины и формы.

При **поверхностной ориентировочной пальпации** отмечается незначительная болезненность в правом подреберье, больше в проекции желчного пузыря. Симптомы Ортнера, Мюсси, Мерфи отрицательные.

С учетом различий в клинической картине больных с ДСО классифицируют на две категории (по S. Sherman et al., 1991):

Категория 1. Пациенты (большинство) с болевым синдромом по **билиарному типу**, как при болезнях ЖВП (локализация в эпигастрии или правом подреберье с иррадиацией в спину и правую лопатку). Данный тип в свою очередь имеет подтипы:

а) **Билиарный тип 1** - приступ болей, сочетающийся с тремя следующими признаками:

- подъемом АСТ и/или ЩФ в 2 и более раз при 2-кратном исследовании;
- замедленным выделением контрастного вещества при ЭРПХГ /более 45 мин/;
- расширением общего желчного протока более 12 мм.

б) **Билиарный тип 2** - приступ болей, сочетающийся с одним или двумя перечисленными выше признаками.

в) **Билиарный тип 3** - только приступ болей "билиарного" типа.

Категория 2. Пациенты с болевым синдромом, напоминающим таковой при приступе острого панкреатита, **панкреатический тип** (боль в левом подреберье с иррадиацией в спину, уменьшающаяся при наклоне вперед).

Для данного клинического типа характерны подтипы:

А) **Панкреатический тип 1** - наличие типичного для панкреатита болевого синдрома, сочетающегося с тремя признаками:

повышением активности сывороточной амилазы и/или липазы сыворотки крови выше верхней границы нормы в 1,5-2 раза;

расширением панкреатического протока в головке поджелудочной железы более чем на 6 мм, а в теле более чем на 5 мм;

замедлением времени опорожнения протока поджелудочной железы более чем на 9 мин. при ЭРХПГ.

Б) **Панкреатический тип 2** - учитывает болевой синдром панкреатического характера и данные одного или двух пунктов из типа «а».

В) **Панкреатический тип 3** учитывает только болевой синдром характерный для панкреатита.

Кроме указанных типов может наблюдаться и **сочетанный тип**, для которого характерны опоясывающие боли.

Лабораторные исследования могут иметь значение только в случае, если они проводятся во время или сразу после болевого приступа. При остром приступе болей у некоторых пациентов определяется транзиторное повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ, γ-ГТП и/или ферментов поджелудочной железы

(амилазы, липазы). Однако это не является строго специфичным для дисфункции сфинктера Одди, необходимо исключить другие причины нарушения проходимости желчных протоков, в частности холедохолитиаз.

При проведении **ФХДЗ** в первую фазу выделяется желчи меньше, чем у здоровых лиц (менее 20 мл). При значительном повышении тонуса сфинктера Одди желчь в эту фазу может отсутствовать. Во вторую фазу зондирования удлиняется время закрытого сфинктера Одди (более 6 минут).

При **микроскопическом исследовании желчи** пузырная желчь прозрачная, коричневого или оливкового цвета (зеленая при хроматическом зондировании), густая, вязкая, лейкоцитов не более 8 в поле зрения, эритроцитов нет, эпителий единичный или отсутствует, слизь не обнаруживается, могут быть обнаружены кристаллы холестерина и билирубината кальция.

При **биохимическом исследовании желчи** показатели могут свидетельствовать о нарушении коллоидной стабильности желчи: холатохолестериновый коэффициент снижается, становится менее 10, возрастает индекс концентрации билирубина (более 20).

При проведении **УЗИ** желчный пузырь четко контурируется, свободен от внутренних экзогенных образований, округлой формы, толщина стенки не превышает 3 мм. Большое значение при дисфункции Одди придается УЗИ признакам нарушения оттока желчи: расширение холедоха и главного панкреатического протока. Однако следует учитывать, что у 3-4% больных, перенесших холецистэктомию и не имеющих симптомов постхолецистэктомического синдрома, отмеча-

ется расширение общего желчного протока. Для изучения изменения диаметра панкреатических протоков используется проба с введением секретина в дозе 1 мг/кг. В норме после стимуляции панкреатической секреции секретинотом при УЗИ отмечается расширение панкреатического протока в течение 30 минут с последующим его уменьшением до исходного уровня. Если проток остается расширенным более 30 мин, то это свидетельствует о нарушении его проходимости.

При **билисцинтиграфии** о дисфункции сфинктера Одди свидетельствует увеличение времени транзита радиофармпрепарата от ворот печени до ДПК, при этом время прохода пропорционально уровню базального тонуса сфинктера Одди. В то же время при расширенном холедохе данное исследование мало информативно для оценки функции сфинктера Одди.

В настоящее время наиболее достоверным методом изучения функции сфинктера Одди является **эндоскопическая манометрия сфинктера Одди**. При этом возможно раздельное канюлирование холедоха и Вирсунгова протока с проведением манометрии их сфинктеров, что позволяет выделить преимущественно билиарный или панкреатический тип расстройств, а также установить этиологию рецидивирующих панкреатитов у больных перенесших холецистэктомию и папиллэктомию. Признаками дисфункции сфинктера Одди являются: повышение базального давления в просвете сфинктеров (выше 30-40 мм. рт.ст.), повышение амплитуды и частоты фазовых сокращений (тахиддия); увеличение частоты ретроградных сокращений.

Что касается дисфункции сфинктера Одди, связанной с перенесенной холецистэктомией, то

здесь причин для формирования данной патологии, если она отсутствовала до операции, несколько. В первую очередь это разрушение связей между желчным пузырем и сфинктером Одди. Известно, что во время сокращения пузыря рефлекторно возникает релаксация сфинктера Одди. Кроме того, желчный пузырь модулирует ответ сфинктера Одди на гормональную стимуляцию (холецистокинин). Перечисленные причины не связаны со структурными нарушениями сфинктера Одди, не носят органической природы и базируются на нарушении функциональных путей регуляции деятельности сфинктера. Однако возможны и органические его изменения (стеноз, стриктура и т.п.). Все вышеперечисленное может быть причиной клинического синдрома, ведущим симптомом которого является болевой. В основе болевого синдрома лежит в первую очередь, усиление тонуса гладкой мускулатуры сфинктерного образования, мышечная дискинезия. Особенно выражены данные явления в первые месяцы после холецистэктомии.

У большинства больных после холецистэктомии определяются признаки высокой литогенности желчи с низким холатохолестериновым коэффициентом. Выпадение физиологической роли желчного пузыря (концентрация желчи в межпищеварительный период и выброс ее в ДПК в период пищеварения) сопровождается нарушением пассажа желчи в кишечник и расстройствами пищеварительной функции ДПК и других отделов тонкого кишечника, появлением диспепсических расстройств (диарея, запоры, метеоризм, симптомы ДГР, ГЭРБ). Данные явления возникают из-за изменения после холецистэктомии

химического состава желчи и ее хаотичное поступление в ДПК. Это приводит к нарушению переваривания и всасывания жира и других веществ липидной природы, уменьшает бактерицидность дуоденального содержимого, приводит к микробному обсеменению ДПК, ослаблению роста и функционирования нормальной микрофлоры, расстройству печечно-кишечной циркуляции желчных кислот и других компонентов желчи. Под влиянием микрофлоры желчные кислоты подвергаются преждевременной деконъюгации, что сопровождается повреждением слизистой оболочки ДПК, тонкой и толстой кишки с развитием дуоденита, колита, рефлюкс-гастрита, ГЭРБ. Дуоденит сопровождается дуоденальной дискинезией, функциональной дуоденальной недостаточностью, гипертензией, ДГР и забросом содержимого в общий желчный и панкреатический проток. На этом фоне у 10% пациентов после холецистэктомии развивается или усугубляется имевшаяся до операции дисфункция сфинктера Одди.

Очень важно провести тщательное инструментальное исследование больного и выяснить причину дисфункции, исключить ее органическую природу, так как это будет определять дальнейшую лечебную тактику — реконструктивные операции (сфинктеротомия), либо медикаментозное лечение.

Для билиарной гипертензии с наличием органических препятствий току желчи характерен, кроме наличия болевого синдрома в правом подреберье, синдром механической желтухи разной интенсивности, кожный зуд и лихорадка. У 5-20% больных выявляется рецидивный или рези-

дуальный холедохолитиаз, у 11-14% - стеноз большого дуоденального сосочка, у 6,5% - 20% - стриктуры желчных протоков и желчеотводящих анастомозов, у 0,1-1,9% - избыточная культя пузырного протока.

Показания к консультации других специалистов

Так как ведущим в возникновении ДЖП является эмоциональный фактор, возможные эндокринные расстройства, показана консультация психоневролога и эндокринолога.

Дифференциальный диагноз

Проводя дифференцированную диагностику между органическим поражением желчевыводящей системы и функциональной патологией ЖВП, следует еще раз суммировать основные характерные признаки *функциональных расстройств* моторики желчевыводящей системы:

- преобладание в клинической картине неврологического синдрома;
- связь болевого синдрома со стрессами, эмоциональными перегрузками;
- кратковременность, периодичность боли;
- незначительная выраженность пальпаторной болезненности области
- желчного пузыря в период обострения и отсутствие боли в период ремиссии;
- отсутствие лихорадки во время появления болевого синдрома;
- отсутствие изменений со стороны крови (лейкоцитоза, ускорения СОЭ);

- отсутствие воспалительных элементов в желчи (лейкоцитов, слизи, эпителия);

- отсутствие признаков органического поражения желчного пузыря:

- наличие хорошо контрастированной тени желчного пузыря, по данным рентгенологического исследования (концентрационная функция пузыря в норме);

- толщина стенки желчного пузыря не более 3 мм, отсутствие в просвете его песка, конкрементов - по данным ультразвукового исследования;

- лабильность пузырного рефлекса, выделение увеличенного (при гипокинезии) или уменьшенного (при гиперкинезии) количества желчи в порции «В», изменение ритма желчеотделения.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Основной целью лечения больных с дисфункцией билиарного тракта является восстановление нормального тока желчи и секрета поджелудочной железы по протокам. В этой связи основной целью медикаментозной терапии должно являться:

- а) восстановление продукции желчи;
- б) восстановление двигательной функции желчного пузыря;
- в) восстановление тонуса сфинктерного аппарата;
- г) восстановление давления в двенадцатиперстной кишке.

КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Общие рекомендации

- Соблюдение режима работы и отдыха (регулярные физические нагрузки в виде утренней зарядки, прогулки на свежем воздухе, плавание, туризм, спортивные игры на первой стадии развития заболевания).

- Нормализация массы тела.
- Лечебное питание.

Большое значение следует уделять характеру питания больных с дисфункцией ЖВП, так как налаживание правильного питания (в соответствии с типом моторных расстройств) способствует формированию стабильного пищевого поведения пациента, что является решающим фактором в реабилитации больных с функциональными расстройствами ЖВП.

Общими принципами диеты являются:

- режим питания с частыми приемами небольших количеств пищи (5-6 разовое питание), что способствует нормализации давления в двенадцатиперстной кишке и регулирует опорожнение желчного пузыря и протоковой системы;
- из рациона исключаются алкогольные напитки, газированная вода, копченые, жирные и жареные блюда и приправы в связи с тем, что они могут вызвать спазм сфинктера Одди;
- при гипермоторной дисфункции для уменьшения тонуса гладкой мускулатуры показано применение продуктов содержащих магний

(гречневая крупа, пшеничные отруби, пшено, белокочанная и другие виды капусты);

- не рекомендуется пациентам с патологией желчевыводящих путей употребление животных жиров (кроме сливочного масла), яичных желтков, сдобного, орехов, кремов;
- при гипотонии желчного пузыря больные обычно хорошо переносят некрепкие мясные бульоны, сливки, сметану, растительные масла и яйца всмятку; растительное масло назначают по чайной ложке 2-3 раза в день за 30 минут до еды в течение 2-3 недель;
- для предотвращения запоров рекомендуют блюда, способствующие опорожнению кишечника (морковь, тыква, кабачки, зелень, арбузы, дыни, чернослив, курага, груши, мед). Это особенно важно потому, что нормально работающий кишечник это - и нормальное внутрибрюшное давление, и нормальный пассаж желчи в двенадцатиперстную кишку;
- в пищевой рацион следует добавлять пищевые волокна в виде продуктов растительного происхождения или пищевых добавок (отруби и др.) с обязательным достаточным введением жидкости (не менее 1,5 литров в сутки при отсутствии противопоказаний);
- овощи, фрукты, травы лучше использовать термически обработанными (отварные, запеченные).

- *Исключение лекарств, повышающих литогенность желчи (оральные контрацептивные препараты, эстрогены, клофибрат, никотиновая кислота).*

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Лечение функциональных первичных расстройств желчеотделения проводится обычно амбулаторно, либо в санаторно-курортных учреждениях.

Нарушения двигательной функции ЖКТ и билиарной системы играет значительную роль в формировании не только болевого синдрома, но и большинства диспепсических расстройств (чувство переполнения в желудке, отрыжка, изжога, тошнота, метеоризм, поносы, запоры). Большинство указанных симптомов наблюдается как при гиперкинетическом, так и при гипокинетическом типах дискинезий ЖВП.

В настоящее время для купирования болевого синдрома используют релаксанты гладкой мускулатуры, которые включают в себя несколько групп препаратов:

1. Антихолинэргические средства.
2. Нитраты.
3. Блокаторы кальциевых каналов.
4. Миотропные спазмолитики.
5. Интестициальные гормоны (ХЦК, глюкагон).

Антихолинэргические средства. К данной группе препаратов относятся широко применяемые М-холиноблокаторы (препараты красавки, платифиллин, метацин). Особенностью данных препаратов является выраженная индивидуальная зависимость релаксирующего эффекта от исходного тонуса парасимпатической нервной системы и широкий спектр побочных системных эффектов, что значительно ограничивает сферу применения указанных лечебных средств. Данные пре-

параты в настоящее время имеют ограниченное применение при терапии функциональных расстройств ЖВП.

Нитраты: Нитроглицерин используют для быстрого купирования болей, нитросорбит — для курсового лечения. Механизм действия нитратов — образование в гладких мышцах свободных радикалов окиси азота, которые активируют гуанилатциклазу и увеличивают содержание цГМФ, что приводит к их расслаблению. Однако в связи с выраженными кардиоваскулярными эффектами и развитием толерантности они мало приемлемы для длительной терапии дискинезии ЖВП.

Блокаторы кальциевых каналов:

а) неселективные блокаторы (нифедипин, верапамил, дилтиазем и др.) — вызывают релаксацию гладкой мускулатуры, при этом обладая многочисленными кардиоваскулярными эффектами. Для достижения гастроэнтерологических эффектов требуются высокие дозы, что практически исключает их использование.

б) селективные блокаторы — дицетел (пинаверриум бромид); спазмомен (отилониум бромид). Данные препараты в основном действуют на уровне толстой кишки. Лишь 5-10% препарата действует на уровне билиарного тракта, и имеют опосредованные эффекты, связанные с уменьшением внутрипросветного давления, что облегчает пассаж желчи.

Миотропные спазмолитики (неселективные): Механизм их действия и спектр применения рассмотрен в предыдущем разделе. Данные препараты у больных с дискинезиями ЖВП применяют кратковременно.

В настоящее время при дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди, также как и у больных

с хроническим холециститом, наиболее показано применение эффективного **селективного миотропного спазмолитика** - мебеверина гидрохлорида (Дюспаталина).

Достоинствами препарата Дюспаталин являются:

- релаксирующая селективность в отношении сфинктера Одди, в 20-40 раз превышающая эффект от папаверина;
- препарат обладает нормализующим влиянием на мускулатуру кишечника, устраняя функциональный дуоденостаз, гиперперистальтику, спазмофилию, не вызывая при этом нежелательную гипотонию;

Дюспаталин является не только препаратом патогенетического действия при патологии билиарного тракта и ДПК, но и средством, поддерживающим саногенез, нормализацию нарушенных функциональных механизмов. Данный эффект Дюспаталина возможен благодаря двойному механизму действия препарата: снижению проницаемости клеток гладкой мускулатуры для Na^+ , вызывающего антиспастический эффект и предотвращению развития гипотонии, за счет уменьшения оттока K^+ из клетки. Кроме того, Дюспаталин не действует на холинергическую систему, тем самым не вызывая соответствующих побочных эффектов.

- эффект после приема дюспаталина возникает быстро (через 20-30 минут) и продолжается в пределах 12 часов, что делает возможным его двукратный прием в сутки (продолжительная форма);

- дюспаталин выпускается в капсулах содержащих 200 мг мебеверина гидрохлорида в виде микросфер, покрытых кислотоустойчивой оболочкой;

- препарат активно метаболизируется при прохождении через стенку кишечника и печень, все метаболиты быстро выводятся с мочой, а полная его экскреция происходит в течение 24 час после приема однократной дозы. В результате Дюспаталин не накапливается в организме и даже для пожилых пациентов не требуется коррекции дозы.

Таким образом, Дюспаталин у данных больных может применяться длительно, что особенно важно для пациентов с дисфункцией сфинктера Одди после перенесенной холецистэктомии.

Дюспаталин у больных с дискинезиями ЖВП, особенно холестатического характера (первичный спазм сфинктера Одди, гиперкинез желчного пузыря и их сочетание, дисфункция сфинктера Одди после холецистэктомии) назначается по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в день. Лучше принимать за 20 мин до еды.

Требования к результатам лечения: ремиссия заболевания констатируется при устранении проявлений заболевания с восстановлением функции желчного пузыря, сфинктера Одди и моторики двенадцатиперстной кишки. Больные нуждаются в диспансерном наблюдении.

Фармакотерапия при гипофункции желчного пузыря

Основными препаратами следует считать:

1. Препараты, усиливающие моторную активность желчного пузыря.
2. Препараты, уменьшающие висцеральную гиперчувствительность или противовоспалительные средства (по показаниям).

Обязательно при гипокинетических расстройствах желчного пузыря наряду с холеретиками и холекинетиками является назначение полиферментных препаратов (Креон 10000/25000), особенно при вторичной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Ферментные препараты вызывают благоприятную реакцию со стороны поджелудочной железы и в целом положительно влияют на процесс пищеварения.

Основная цель терапии панкреатическими ферментами заключается в обеспечении достаточной активности липазы в двенадцатиперстной кишке.

Поскольку воздействие соляной кислоты на панкреатические ферменты приводит к разрушению до 90% их количества, путем преодоления кислотного желудочного барьера было осуществлено создание галенических форм полиферментных препаратов в кислотоустойчивой оболочке. Галеническая форма препарата является важным фактором, определяющим эффективность лечения.

Большинство ферментных препаратов выпускается в виде драже или таблеток в кишечнорастворимых оболочках, что защищает ферменты от высвобождения в желудке и разрушения соляной кислотой желудочного сока. Размер большинства таблеток или драже составляет 5 мм и более. Тем не менее, известно, что:

- *из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твердые частицы, диаметр которых составляет не более 2 мм при оптимальном размере 1,4 мм. Более крупные частицы, в частности, ферментные препараты в таблетках или драже, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус отсутствует в двенадцатиперстной кишке.*

В результате препараты не смешиваются с пищей и недостаточно активно участвуют в процессах пищеварения. Если таблетка или драже длительное время находятся в желудке, энтеросолюбильная оболочка разрушается, а находящиеся внутри ферменты инактивируются. Поэтому, неоспоримым является мнение, что применение таблетированных полиферментных препаратов панкреатина, особенно в традиционных дозах, и ферментных препаратов растительного происхождения для лечения экзокринной недостаточности ПЖ практически бесполезно.

Для обеспечения быстрого и гомогенного смешивания ферментов с пищевым химусом, предотвращения внутрижелудочной инактивации и адекватного пассажа из желудка в двенадцатиперстную кишку были созданы ферментные препараты панкреатина нового поколения в виде мимикросфер (Креон 10 000 и Креон 25 000), диаметр которых не превышает 1,4 мм. Препарат покрыт энтеросолюбильной оболочкой и заключен в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, мимикросферы смешиваются с пищей и постепенно поступают в двенадцатиперстную кишку. При pH дуоденального содержимого выше 5,5 оболочки растворяются, и ферменты начинают действовать на

большой поверхности. При этом, практически воспроизводятся физиологические процессы пищеварения, когда панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка. Препарат Креон также характеризуется оптимальным соотношением активности липазы и колипазы, высоким содержанием карбоксилэстеразы и фосфолипазы A_2 для наиболее эффективного расщепления жиров.

При нормальной экзокринной функции (эластазный тест — более 200 мкг/г) — рекомендуемая доза — 50000 ЕД FIP — по 1 капсуле Креона 10 000 — 5 раз в день с каждым приемом пищи, при умеренно выраженной экзокринной недостаточности (эластазный тест — 100–199 мкг/г) — рекомендуемая доза 100000 ЕД FIP — по 2 капсулы Креона 10000 — 5 раз в день, при выраженной экзокринной недостаточности (эластазный тест — менее 100 мкг/кг) — рекомендуемая доза — 150000 ЕД FIP — по 1 капсуле Креона 25000 ЕД FIP — 6 раз в день.

Лечение дисфункции сфинктера Одди

1 тип дисфункции требует проведения папиллосфинктеротомии.

При наличии 2-го и 3-го типов — возможно проведение лекарственной терапии.

При панкреатическом типе дисфункции сфинктера Одди стандартной терапией является оперативная сфинктеропластика и панкреатическая литопластика.

Консервативное лекарственное лечение осуществляется в зависимости от клинико-функциональных синдромов, как правило, комбинированное, направленное в первую очередь на вос-

становление проходимости сфинктера Одди и оттока желчи. Для решения данной задачи применяется весь перечисленный арсенал лекарственных средств, при этом предпочтение отдается селективным спазмолитикам (дюспаталин).

Положительный эффект также могут дать средства уменьшающие дуоденальную гипертензию и нормализующие процесс пищеварения в ДПК. В первую очередь при наличии микробной контаминации ДПК необходимо проведение деконтаминирующей терапии такими лекарственными средствами как рифаксимин 0,2 г х 3 раза в день, доксициклин 0,1 г х 2 раза, тетрациклин 0,25 г х 4 раза, фуразолидон 0,1 г х 3 раза, эрсефурил 0,2 г х 4 раза, интетрикс 1 капс. х 4 раза (1–2 недельных курса). После антибиотикотерапии необходим двухнедельный курс пробиотиков (бифиформ и др) и пребиотиков (дюфалак). Применение препарата дюфалак показано и при сопутствующих явлениях хронического запора, хронической патологии печени.

Показано применение и ферментных препаратов (Креон 10 000), сорбентов, антисекреторных средств (ингибиторы протонной помпы, блокаторы H_2 -рецепторов гистамина — фамотидин), абсолютно показано при гиперхлоргидрии назначение буферных антацидных средства (алюминий содержащих): алмагель, маалокс, релцер, фосфалюгель и др. по 1 дозе через час после еды на 5–7 дней. Использование буферных антацидов предотвращает повреждение деконъюгированными желчными кислотами слизистой кишечника и устанавливает оптимальный pH для работы ферментов поджелудочной железы.

При неэффективности консервативного лечения проводится вышеуказанные оперативные мероприятия.

Комбинированная терапия при ДРБТ

Максимальный терапевтический эффект в купировании основных синдромов функциональной патологии ЖВП (синдрома боли в правом подреберье и синдрома диспепсии) отмечается при назначении комбинированной терапии современных ферментных препаратов (Креон) и современных селективных спазмолитиков, с высокой тропностью к сфинктеру Одди (мебеверин). Оба препарата, имея разные механизмы воздействия на болевой синдром и диспепсию, при комплексном применении, дополняют эффект друг друга и позволяют в более короткие сроки достичь клинического результата.

В проведенном нами исследовании, целью которого было изучить клиническую эффективность применения препаратов креон и дюспаталин у лиц с дисфункциональными расстройствами ЖВП, участвовали 63 пациента (34 женщины и 29 мужчин). У 26 регистрировался спазм сфинктера Одди, у 37 — спазм сфинктера в сочетании с гипокинезом желчного пузыря. Больные были разделены на 2 группы: А-30 человек, получавшие стандартную терапию (традиционные ферменты, антациды, желчегонные препараты) и Б- 33 человека (Креон 10000 с каждым приемом пищи х 4 раза в день, Дюспаталин 200 мг х 2 раза в день). В комплексе исследований входили фракционное хроматическое дуоденальное зондирование, эндоскопическое и полное копрологическое исследование. Курс терапии составлял 30 дней с оценкой до лечения, через 14 и 30 дней. Эффективность оценивалась по данным болевого и диспепсического синдромов, с помощью самооценки больными по 4-х бальной шкале.

Табл. 1. Механизмы купирования боли и диспепсии ферментными препаратами и спазмолитиками при дисфункциях билиарного тракта

Ферментный панкреатический препарат (Креон 10 000)	Спазмолитик (Дюспаталин)
Болевой синдром	
Снижение давления в протоках	Купирует спазм гладкомышечных клеток ЖКТ
Торможение панкреатической секреции	Нормализует тонус сфинктера Одди
Диспепсический синдром	
Нормализация пищеварения	Купирует дуодено-гастральный рефлюкс
	Нормализует моторику кишечника, желчевыводящих путей, двенадцатиперстной кишки

Также оценивалась динамика купирования метеоризма, нормализации стула, копрологических показателей, показателей УЗИ. Результаты представлены на рис. 1 и 2.

Проведенные после курсов терапии повторные инструментальные исследования (УЗИ и ФХДЗ) также выявили достоверное улучшение состояния билиарного тракта. В целом отмечена значительная эффективность комбинации Креон+Дюспаталин (более полное купирование клинической симптоматики; более быстрое достижение клинического эффекта) по сравнению со стандартной терапией.

Адекватная терапия дисфункциональных расстройств билиарного тракта позволяет не только купировать основные клинические проявления

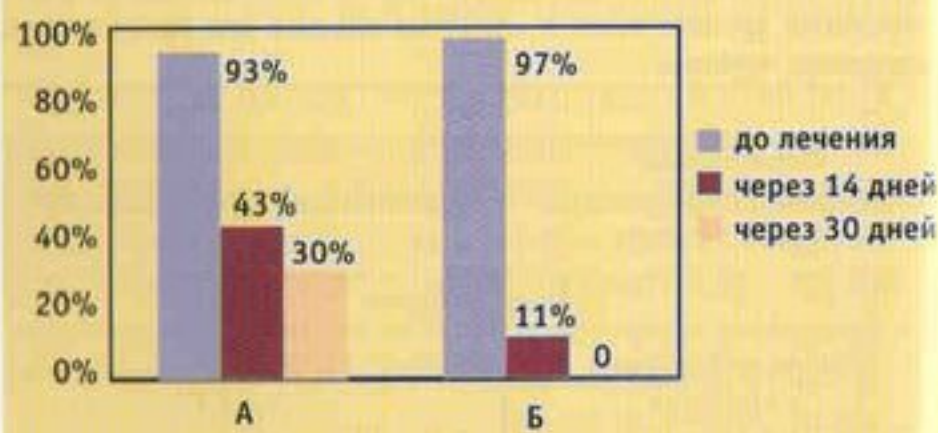


Рис 1. Динамика купирования болевого синдрома у больных с дисфункцией ЖВП на фоне стандартной терапии (А) и терапии Креон 10 000 + Дюспаталин (Б)

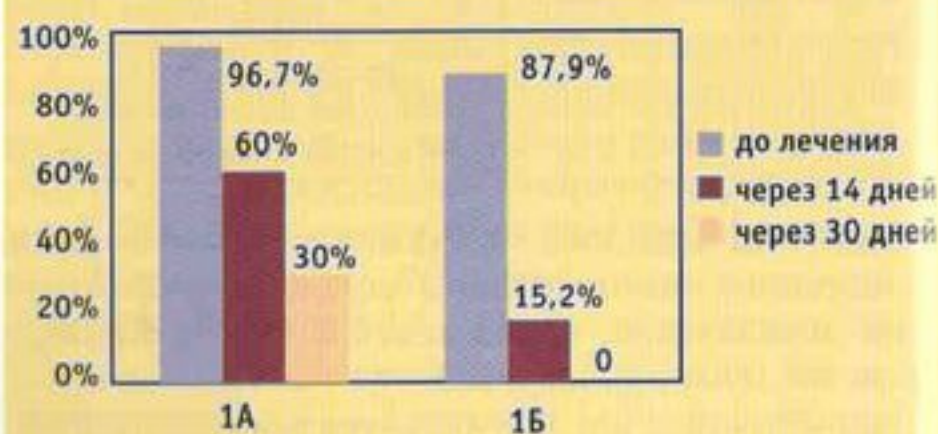


Рис 2. Динамика выраженности диспепсии у больных с дисфункцией ЖВП на фоне стандартной терапии (А) и терапии Креон 10 000 + Дюспаталин (Б)

патологии, но и препятствует прогрессированию заболевания, способствует профилактике возможных осложнений билиарных дискинезий. В первую очередь речь идет о хроническом панкреатите, хронических воспалительных заболеваниях желчевыводящих путей и ЖКБ.

Причины дисфункциональных расстройств билиарного тракта:

Первичные:

- нейрогуморальные нарушения регуляции моторной функции билиарного тракта;
- изменение висцеро-висцеральных связей;
- наличие хронического дуоденита с моторными нарушениями (дуодено-гастральный рефлюкс);
- наличие дуоденального папиллита на фоне язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Вторичные:

- при гормональных расстройствах, в том числе при лечении соматостатином, при предменструальном и климактерическом синдромах, беременности, сахарном диабете;
- при гепатите, циррозе печени;
- на фоне хронического холецистита и желчнокаменной болезни;
- при хроническом гастродуодените и хроническом дуодените;
- при язвенной болезни желудка и ДПК.

Дисфункциональные расстройства билиарного тракта

Осложнения:

- бескаменный холецистит;
- желчнокаменная болезнь и калькулезный холецистит;
- вторичные изменения печени;
- нарушение полостного пищеварения;
- атрофический дуоденит;
- ДГР и рефлюкс-гастрит;
- ГЭРБ на фоне билиарного или смешанного (кислотный, желчный) дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов с формированием пищевода Баррета
- СРК.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Функциональные расстройства в желчевыводящей системе при длительном, хроническом течении могут приводить к формированию органической патологии:

- бескаменному холециститу;
- желчнокаменной болезни и калькулезному холециститу;
- вторичным изменением печени;
- вторичному билиарнозависимому панкреатиту;
- нарушению полостного пищеварения;
- атрофическому дуодениту;
- ДГР и рефлюкс-гастриту;
- ГЭРБ на фоне билиарного или смешанного (кислотный, желчный) дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов с формированием пищевода Баррета
- СРК.

Эффективная терапия функциональных расстройств в желчевыводящей системе не только устраняет текущую симптоматику, но и способствует профилактике возможных осложнений, которые включают холецистит, желчнокаменную болезнь, панкреатит, вторичные изменения печени, атрофический и субатрофический дуоденит.

Очень часто заболевания билиарной системы приводят к нарушению функций поджелудочной железы и развитию хронического панкреатита.

В том случае, если у пациента уже диагностируется **хронический панкреатит**, то проводится его терапия в соответствии с современными рекомендациями.

1. КУПИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

В комплексной терапии болевого абдоминального синдрома у больных ХП необходимо строжайшее соблюдение диеты, исключение алкоголя и табакокурения.

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ И НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ, ОСНОВНОЙ АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ

- *Анальгетиками первого выбора являются салицилаты или ацетоминифен, которые необходимо принимать до еды для предотвращения постпрандиального усиления боли.*

Ввиду того, что минимально негативным воздействием на слизистую оболочку желудка обладает парацетамол, показавший хороший эффект для купирования боли у пациентов с ХП, именно этот препарат в последние годы считается наиболее предпочтительным. Однако следует помнить, что именно парацетамол является наиболее гепатотоксичным из всей группы нестероидных противовоспалительных препаратов, что может ограничивать его применение у больных с сопутствующими поражениями печени, в первую очередь алкогольными.

В первую очередь назначаются препараты анальгезирующего действия и спазмолитики: 50% раствор анальгина и 2% раствор папаверина по 2 мл или 5 мл баралгина внутримышечно в сочетании с антигистаминными препаратами.

В дальнейшем показан прием спазмолитиков внутрь.

Хороший эффект, особенно при сопутствующей дискинезии желчевыводящих путей, двенадцатиперстной кишки дает применение селективного миотропного спазмолитика мебеверина (дюспаталин) в дозе 200 мг 2 раза в день (утром и вечером) внутрь в течение 2 недель и более.

Дозы анальгетиков подбираются индивидуально, причем должна использоваться самая низкая эффективная доза.

- При неэффективности ненаркотических анальгетиков, возможно их применение в максимально допустимых суточных терапевтических дозах, изменение режима приема и пути введения или попытка замены препарата на другой препарат этой группы.

- Другим путем повышения эффективности обезболивающей терапии является дополнительное включение в схему психотропных препаратов (нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы), оказывающих как прямое анальгезирующее, так и потенцирующее действие в отношении ненаркотических анальгетиков.

- В случаях резистентности к ненаркотическим анальгетикам могут быть применены опиаты и их синтетические аналоги.

СОМАТОСТАТИН И ОКТРЕОТИД

Соматостатин — природный гормон, эффектами которого являются ингибирование желудочной и панкреатической секреции, цитопротективное действие и благоприятное влияние на ретикулоэндотелиальную систему, что может быть полезно в лечении ХП. Клинические исследования показали, что соматостатин имеет антиноци-

цептивную активность у человека. Несмотря на оптимистичные результаты исследований применения прологнированного синтетического аналога октреотида в суточной дозе 100 — 600 мг у больных болевыми формами ХП, перспективность подобных исследований ограничена существенным увеличением побочных эффектов препарата при длительном его использовании. При длительном лечении октреотидом усугубляется мальдигестия за счет резкого снижения выделения ферментов ПЖ в двенадцатиперстную кишку, возможно развитие пареза кишечника и ухудшение кровоснабжения в ПЖ. Особенно осторожно применяют октреотид при желчнокаменной болезни из-за увеличения вероятности камнеобразования при создающейся на фоне лечения гипотонии желчного пузыря.

АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И СПАЗМОЛИТИКИ

Уменьшение протокового и тканевого давления и, таким образом, болевых ощущений можно достичь как прямым подавлением панкреатической секреции и опосредованно через ингибирование синтеза соляной кислоты, которое приводило бы к уменьшению образования секретина и в определенной мере холецистокинина. В силу особенностей механизма действия наиболее эффективными следует признать ингибиторы протонной помпы.

При отработке тактики лечения болевого абдоминального синдрома у больных ХП необходимо учитывать наличие нарушений моторики желчного пузыря, модификация которой обеспечит нор-

мальный пассаж секрета ПЖ. Отток желчи и панкреатического секрета может быть затруднен вследствие воспаления большого дуоденального соска, что требует назначения антибактериальной терапии с назначением полусинтетических пенициллинов, препаратов тетрациклинового ряда, цефалоспоринов, макролидов, выделяющихся в достаточных концентрациях с желчью.

При дисфункции сфинктера Одди и дискинетических расстройствах кишечника, играющих как известно немалую роль в генезе болевого абдоминального синдрома у больных ХП, хороший эффект показал селективный миотропный спазмолитик мебеверин (Дюспаталин). Препарат обладает двойным механизмом действия - блокирует натриевые каналы клеточной мембраны и поступление натрия и кальция в клетку, и блокирует депо кальция, ограничивая выход калия из клетки, что препятствует развитию гипотонии. Поэтому при приеме дюспаталина не отмечается развития атонии кишечника, наблюдаемой, в ряде случаев, при применении других спазмолитиков. Высокая селективность в отношении гладкомышечной клетки желудочно-кишечного тракта и отсутствие системных побочных эффектов позволяют использовать дюспаталин у самого широкого круга пациентов, в том числе и при лечении больных, имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, глаукому, аденому предстательной железы.

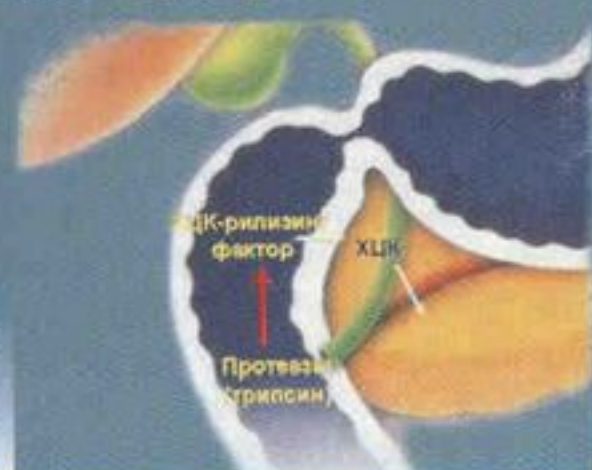
• *Таким образом, терапевтические дозы мебеверина гидрохлорида обеспечивают эффективное спазмолитическое действие на желудочно-кишечный и билиарный тракт*

ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ В КУПИРОВАНИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Внутрикишечное введение трипсина или химотрипсина по механизму обратной связи ингибирует секрецию ферментов поджелудочной железы, уменьшает ее секреторное напряжение, что способствует снижению болевого абдоминального синдрома. Эти факты позволили G.Isakson и I.Ihse еще в начале 80-х годов обосновать применение полиферментных препаратов с высокой протеолитической активностью для уменьшения боли при хроническом панкреатите посредством дуодено-панкреатического механизма обратной связи.

В норме функция поджелудочной железы регулируется по принципу отрицательной обратной связи. Холецистокинин-рилизинг фактор, который секретируется слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки, стимулирует синтез и выделение холецистокинина с последующим запуском секреции поджелудочной железы. В межпищеварительный период холецистокинин-рилизинг фактор разрушается протеазами, которые в небольших количествах выделяются поджелудочной железой, и, соответственно, не происходит запуска секреции поджелудочной железы. В фазу пищеварения протеазы и другие ферменты связываются с поступающим в кишку химусом, холецистокинин-рилизинг фактор не разрушается и, соответственно, запускается секреция поджелудочной железы (рис.3, 4).

Регуляция секреции ПЖ в межпищеварительный период



Протеазы (трипсин) разрушают ХЦК-релизинг фактор и секреция ПЖ поддерживается на минимальном уровне

Рис. 3

Регуляция секреции ПЖ в фазу пищеварения



При поступлении пищевого химуса ферменты связываются с субстратом, ХЦК-релизинг фактор не разрушается и запускается секреция ферментов

Рис. 4

По данным различных авторов средняя секреция липазы в период пищеварения составляет около 1000 Ед/мин, с максимальной средней активностью сразу после поступления пищи -

3000-6000 Ед/мин (первые 20-30 минут - первая фаза) и по 2000-4000 Ед/мин липазы - в последующие 2-3 часа (вторая фаза).

Средняя секреция панкреатической амилазы за период пищеварения варьирует от 50 до 250 Ед/мин. От 500 до 1000, а по некоторым данным и до 2000 Ед/мин достигают максимальные значения после поступления пищи, а в последующем (вторая фаза) около 500 Ед/мин.

Для трипсина, данные ученых расходятся, и значения имеют довольно большой разброс. Так в среднем во время пищеварения может выделяться от 20 до 500-1000 Ед/мин. В первой фазе - от 200 до 1000 Ед/мин. А в последующие 2-3 часа максимальные значения могут составлять от 150 до 500 Ед/мин [6].

Активность панкреатической липазы в дуоденальном соке в первую фазу составляет в среднем от 500 до 1500 Ед/мл, с последующим снижением до 400-1000 Ед/мл. Данные по трипсину и амилазе, имеющие такую же тенденцию представлены в таблице 2.

Таблица 2. Значения активности панкреатических ферментов в дуоденальном соке

	Весь пищеварительный период	Ранний/максимальные значения в первую фазу	Поздний/средние значения во вторую фазу
Липаза (Ед/мл)	100-400	500-1500	400-1000
Амилаза (Ед/мл)	100-150	150-300	150-300
Трипсин (Ед/мл)	20-50	80-180	60-100-150

По данным В.Т. Ивашкина и соавт. прием панкреатина в энтеросолюбивой оболочке у больных ХП приводит к достоверному купированию болевого абдоминального синдрома, причем степень уменьшения боли по результатам проведенного факторного анализа, достоверно зависела от степени подавления экзокринной функции ПЖ. Кроме того, установлена зависимость между дозой ферментного препарата и динамикой купирования боли.

В настоящее время эффективная терапия ХП стала возможной за счет назначения врачами пациентам с ХП с выраженным болевым синдромом микрокапсулированных ферментных средств, покрытых кишечнорастворимой оболочкой и содержащих достаточные дозы ферментов, способных не только корригировать нарушенное пищеварение, но и эффективно купировать боль. К таким лекарственным ферментным средствам относится ферментный препарат последнего поколения Креон 25 000, содержащий не только достаточный объем фермента липазы, расщепляющий жиры и помогающий сниженному пищеварению у больных с ХП, но и содержащий протеазы (1 000 ЕД) в количестве достаточном для коррекции болевого синдрома. Следует помнить, что назначать препарат Креон 25 000 для купирования болевого синдрома следует таким образом, чтобы часть дозы лекарственного средства принималась больным до приема пищи. Именно эта часть препарата и исключает нежелательный интенсивный выброс холецистокинин-рилизинг фактора приводящий к появлению боли.

Учитывая текущий уровень понимания патогенеза боли, на сегодняшний день не существует

золотого стандарта для лечения боли при хроническом панкреатите. Рекомендуется мультидисциплинарный индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом индивидуальной картины заболевания.

Поскольку эффективность всех групп препаратов для купирования боли (за исключением, опиатных анальгетиков) не является строго доказанной, то выбор препарата делается исходя, в первую очередь, из безопасности и переносимости терапии.

Учитывая высокий профиль безопасности креона и дюспаталина, наличие значительного числа исследований, подтверждающих их эффективность, их воздействие также на другие патогенетические звенья при хроническом панкреатите, оправданно начинать терапию болевого синдрома с назначения комбинации данных препаратов (Табл.3)

Табл. 3. Механизмы купирования боли ферментными препаратами и спазмолитиками при хроническом панкреатите

Ферментный панкреатический препарат (Креон 25 000)	Спазмолитик (Дюспаталин)
Снижение продукции холецистокинин-рилизинг фактора	Нормализация тонуса сфинктера Одди
Торможение панкреатической секреции	Снижение давления в протоках
Нормализация пищеварения, что снижает стимулирующее действие на ПЖ	Уменьшение дуоденальной гипертензии

• **Применение креона 25 000 с каждым приемом пищи + дюспаталин 400 мг/сут**

Далее при необходимости проводится включение в терапию препаратов из других фармакологических групп (ненаркотические анальгетики, ингибиторы протонной помпы и т.д.).

Для лечения хронического болевого абдоминального синдрома у больных ХП в последние годы все чаще применяются малоинвазивные и эндоскопические методики.

• Только если все возможные консервативные методики, примененные для купирования боли исчерпаны, включая малоинвазивные вмешательства, должны быть рассмотрены возможности хирургического лечения.

Вариант оперативного пособия выбирается в зависимости от этиологии панкреатита, клинико-инструментальной картины заболевания и предполагаемого механизма боли.

2. ТЕРАПИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Эффективная коррекция симптомов экзокринной недостаточности поджелудочной железы (диарея, стеаторея, диспепсия, потеря веса) требует назначения адекватной дозы ферментного препарата. Ниже представлен алгоритм подбора дозы ферментного препарата при хроническом панкреатите (рис. 5). Необходимо отметить, что данные рекомендации составлены с учетом использования ферментных препаратов в современной галенической форме, поскольку таблетированные препараты не обеспечивают необходимый уровень активности ферментов, в первую очередь липазы, в двенадцатиперстной кишке.

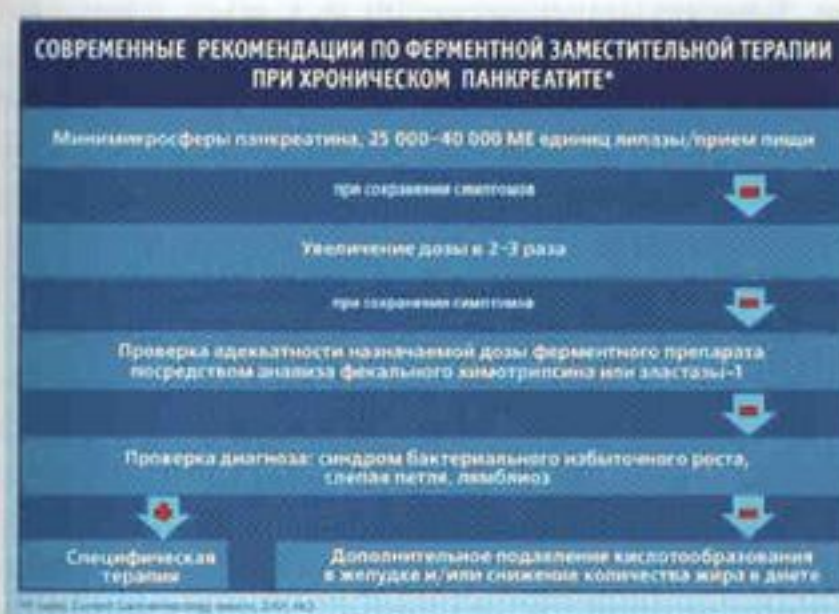


Рис. 5. Современные рекомендации по ферментной заместительной терапии при хроническом панкреатите.

Эффективность микросферических препаратов определяется, во-первых, высокой степенью активности исходного субстрата (панкреатина), используемого для их производства, во-вторых, особой их формой (микрогранулы размером от 0,3 до 2,0 мм), обеспечивающей равномерное перемешивание с желудочным содержимым и синхронное с пищей прохождение в двенадцатиперстную кишку. В ряде исследований было выявлено, что диаметр микросфер должен составлять $1,4 \pm 0,3$ мм, чтобы обеспечить их одновременное прохождение вместе с пищей через пилорический сфинктер. По этому показателю минимикросферический препарат Креон имеет преимущество не только перед таблетированными препаратами, но и перед микрокапсулированными ферментными препаратами. Диаметр микросфер Креона колеблется от 0,3 до 1,2 мм, в то время как у микрокапсулированных препаратов все микрокапсулы, заключенные в капсулу, имеют в диаметре 2,0 мм (рис. 6). Кроме того, pH-чувствительная оболочка микросфер защищает фермент от разрушения в желудке. Сами гранулы помещены в pH-чувствительные капсулы, которые защищают микросферы от преждевременной активации в ротовой полости и пищеводе и облегчают прием препарата. Капсулы достигают желудка, где и растворяются, высвобождая микросферы. В двенадцатиперстной кишке, при значении pH около 5,5 растворяется оболочка минимикросфер, и высокоактивные ферменты начинают свое действие.



Рис. 6. Диаметр минимикросфер Креона колеблется от 0,3 до 1,2 мм

Согласно нашим данным Креон при хроническом панкреатите должен назначаться в следующих дозах

- 10000 ME - 5 раз в день (суточная доза 50 000 ME) *при отсутствии экзокринной недостаточности (тест измерения эластазы I не чувствителен при легкой степени экзокринной недостаточности)* ;
- 20000 ME - 5 раз в день (суточная доза 100 000 ME) *при умеренной экзокринной недостаточности;*
- 25000 ME - 6 раз в день (суточная доза 150 000 ME) *при выраженной экзокринной недостаточности.*

3. ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Важным аспектом лечения пациентов с хроническим панкреатитом является не только коррекция болевого синдрома и клинических симптомов нарушенного пищеварения при хроническом панкреатите, но и восстановление нутритивного статуса пациента, коррекция белково-энергетической недостаточности.

Согласно существующим на сегодняшний день исследованиям показано, что у большинства пациентов с хроническим панкреатитом сохраняется и прогрессирует нутритивная недостаточность несмотря на адекватный клинический ответ на ферментную заместительную терапию. В работе Dominguez-Munoz JE (2006) были представлены данные об оптимизации ферментной заместительной терапии с целью достижения нормального нутритивного статуса у пациентов с хроническим панкреатитом с использованием C^{13} -триглицеридного дыхательного теста. Авторами было проведено исследование на 20 пациентах с хроническим алкогольным панкреатитом по оптимизации ферментной заместительной терапии и восстановлению нутритивного статуса. В исследование были включены пациенты, которые уже в течение года получали ферментную заместительную терапию микросферическим ферментным препаратом (Креон), с отсутствием потери веса и диарей, но, несмотря на это имели низкий уровень ретинол-связываемого белка (использовался как маркер нутритивной недостаточности). У всех этих пациентов была увеличена суточная доза препарата Креон до получения нормальных пока-

зателей по данным C^{13} -триглицеридного дыхательного теста. Уровень ретинол-связываемого белка измерялся до и через год после проведения оптимизированной ферментной терапии. До коррекции суточной дозы пациенты в среднем получали 20-25 000 МЕ липазы в препарате Креон с каждым приемом пищи. Получение нормальных показателей по данным C^{13} -триглицеридного дыхательного теста потребовало увеличение дозы Креона у 18 пациентов до 40 000 МЕ липазы и у двух пациентов до 60 000 МЕ липазы с каждым приемом пищи. Через год после коррекции дозы Креона уровень ретинол-связываемого протеина достиг нормальных значений у 70 % пациентов, у остальных статистически достоверно увеличился. Таким образом, у пациентов с хроническим панкреатитом часто требуется коррекция дозы ферментного препарата с целью восстановления нутритивного статуса, и доза препарата, купирующая стеаторею и диарею, не всегда является достаточной.

Соответственно, следование алгоритму подбора дозы ферментного препарата для заместительной ферментной терапии (см. выше) позволяет скорректировать все симптомы и синдромы экзокринной недостаточности при хроническом панкреатите.

ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНОГО

Больного следует проинформировать относительно природы его заболевания, вероятных осложнений. Лечащий врач должен разработать схему профилактических мероприятий и убедить больного в необходимости их выполнения.