

# ЛЕКЦІЯ

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-13-19

УДК 616.366+616.342]-008

Скрипник І. М., Маслова Г. С., Радіонова Т. О., Якимішина Л. І.

## ФУНКЦІОНАЛЬНІ РОЗЛАДИ ЖОВЧНОГО МІХУРА І СФІНКТЕРА ОДДІ: ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ, ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ТА ЛІКУВАННЯ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

inskrypnyk@gmail.com

Функціональні розлади жовчного міхура (ЖМ) і сфінктера Одді (СО) можуть викликати больові синдроми, які приховуються під різноманітними назвами, включаючи некалькульозний біліарний біль, біліарну дискінезію, порушення моторики ЖМ і стеноз СО (або ампули).

### Е1. Біліарний біль

Концепція, згідно якої порушення функції ЖМ і СО можуть викликати біль, ґрунтується на факті існування біліарного типу болю за відсутності органічних причин у більшості пацієнтів, а також на тому, що в деяких випадках він виліковується видаленням ЖМ або хірургічними маніпуляціями на сфінктері.

#### Е1. Діагностичні критерії біліарного болю

Біль локалізується в епігастрії і/або у правому верхньому квадранті, а також всі наступні ознаки: 1) знаходиться на стійкому рівні тривалістю 30 хв. і довше; 2) виникає у різні проміжки часу (не щодня); 3) достатньо виражений, що порушує повсякденну активність або змушує звернутись у відділення невідкладної допомоги; 4) незначно (<20%) пов'язаний з перистальтикою кишківника; 5) незначно (<20%) усувається зміною положення тіла або кислотосупресією.

*Критерії підтвердження:* 1) біль може бути асоційований з нудотою та блювотою, іррадіацією в спину і/або праву підлопаткову ділянку, 2) пробудженням від сну.

Наведене визначення біліарного болю відрізняється від Римського консенсусу III лише кількісною характеристикою – “незначно”, що означає <20%. Включені положення Римських критеріїв III щодо характеристики болю, який повинен бути «не щодня», однак це не має доказової бази. Проте, в Римському консенсусі III зв'язок болю з дефекацією, положенням тіла та пригніченням кислотності розглядався як критерій виключення для функціональних розладів ЖМ і СО.

В Римському консенсусі IV виділений біліарний біль, який внесений у класифікацію біліарних розладів і йому присвоєно окрема рубрика Е1.

#### Е1А. Функціональний розлад жовчного міхура

*Визначення.* У відповідності до Римського консенсусу IV, який визначає функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР) як симптомокомплекс, котрий не пояснюється чітко визначеним механізмом або структурними змінами, доцільно використовувати термін «функціональний розлад жовчного

міхура» (ФРЖМ) для опису пацієнтів з біліарним болем і інтактним ЖМ без наявності каменів або складжу.

*Епідеміологія.* Біліарний біль – розповсюджена клінічна проблема, а холецистектомія – часта операція. Кількість та співвідношення проведених оперативних втручань при ФРЖМ збільшується у США, де ФРЖМ реєструється як показання до холецистектомії серед 10-20% дорослих [1,2] і 10-50% дітей. ФРЖМ рідко діагностуються за межами США [3].

*Патофізіологія.* ФРЖМ часто встановлюється на підставі низької фракції викиду жовчного міхура (ФВЖМ) під час холецистокинін-стимульованої холесцинтиграфії (ХЦК-ХСГ). Проте, зв'язок між ФВЖМ і клінічною картиною залишається незрозумілим. Ймовірно, порушення моторики ЖМ відіграє роль у розвитку симптомів, зумовлюючи розвиток запалення в ньому. Мікролітіаз пов'язаний з уповільненням фракції викиду на сцинтиграфії. Важливу роль відіграють деякі вроджені та набуті дефекти скоротливості ЖМ, в тому числі спонтанна активність та порушена відповідь на ХЦК і нервову стимуляцію. У ЖМ формується хибне коло стазу і запалення.

Доведене підвищення тиску СО у пацієнтів з дисфункцією ЖМ, але відсутня кореляція між ФВЖМ і тиском СО. Дисфункція ЖМ може свідчити про більш генералізоване порушення моторики, аналогічне синдрому подразненого кишківника і хронічному закрепу, гастропарезу.

Експериментально доведена роль простагландину Е2 [4,5] в розвитку запалення і порушень скоротливої функції ЖМ.

*Е1а. Діагностичні критерії функціонального розладу жовчного міхура:* 1) біліарний біль; 2) відсутність каменів жовчного міхура та іншої структурної патології.

*Критерії підтвердження:* 1) низька фракція викиду на сцинтиграфії ЖМ; 2) нормальний рівень печінкових ферментів, кон'югованого білірубину і амілази/ліпази.

Оскільки діагноз ФРЖМ є діагнозом виключення, його розповсюдженість залежить від якості обстеження хворого.

Єдиною відмінністю від Римського консенсусу III є те, що нормальний рівень печінкових і панкреатичних ферментів перенесений до категорії підтвердження. Можливі інші причини підвищення рівня печінкових ферментів, наприклад, жирова хвороба печінки, яка сама по собі не виключає

дисфункції ЖМ. Показник низької фракції викиду на сцинтиграфії ЖМ введений як підтверджуючий критерій, однак він є не обов'язковим для встановлення діагнозу і неспецифічним для діагностики у випадку визначення відхилень.

*Клінічна оцінка.* Наявність каменів ЖМ повинна бути виключена за допомогою ультразвукового сканування (за необхідності повторного), доповненого ендоскопічною ультрасонографією (ЕУСГ).

Ультрасонографія (УСГ) – рутинне первинне дослідження, але ЕУСГ є більш чутливим методом для визначення дрібних камінців і біліарного сладжу, а також може знаходити пухлини невеликих розмірів та ознаки хронічного панкреатиту на початкових стадіях.

Езофагоманометрія, тест шлункового випорожнення і транзиторні тести можуть бути використані, якщо симптоматика свідчить про наявність інших дисфункціональних синдромів. Діагноз ФРЖМ може бути встановлений на підставі виключення іншої патології, якщо біль являється типовим і вираженим.

*Оцінка функції випорожнення жовчного міхура.*

ХЦК-ХСГ тест – розповсюджений діагностичний тест, однак його цінність сумнівна. Під час проведення ХЦК-ХСГ тесту використовується внутрішньовенне введення технецію 99m (99m Tc), міченого аналогами гепатобіліарних імінодіацетилових кислот. Ці сполуки швидко екскретуються в біліарний тракт і накопичуються в ЖМ. Крива змін часу активності ЖМ будується на підставі послідовних оглядів, а функція його випорожнення характеризує ФВЖМ, яка є відсотковою зміною загального об'єму ЖМ [6].

Випорожнення ЖМ також може бути оцінене за допомогою УСГ-сканування після стимуляції ХЦК або прийому жировмісної їжі, під час проведення магнітно-резонансної холангіопанкреатографії (МРХПГ) [7] і комп'ютерної томографії (КТ) [8] з отриманням результатів, подібних результатам холесцинтиграфії.

*Лікування функціонального розладу жовчного міхура.* Симптоми ФРЖМ часто регресують спонтанно [1], таким чином раннє втручання в процес є недоцільним. Стан пацієнтів може покращуватись у відповідь як на психологічну підтримку, так і на медикаментозне лікування. Стан пацієнтів може покращуватись при лікуванні спазмолітиками, нейромодуляторами, препаратами урсодезоксихолевої кислоти, однак їх цінність науково не обґрунтована.

Холецистектомія вважається показаною, однак обговорюється протиріччя у відношенні її обґрунтування [1,2,9,10]; у показах до холецистектомії акцент змістився з критерію функціонального (ФВЖМ <35%), який недостатньо цінний [11,12] з прогностичної точки зору, особливо при нетипових болях, на клінічні – неефективність інших методів лікування і тяжкість [13].

Холецистектомія може забезпечити полегшення симптомів у багатьох пацієнтів з некалькульозним біліарним боєм, а ФВЖМ (тест з ХЦК) у цих хворих часто знижена.

### Функціональний розлад біліарного сфінктера Одді

Дисфункція біліарного сфінктера часто спостерігається у пацієнтів з біліарним типом болю після холецистектомії, коли камені та інша патологія були виключені.

*Епідеміологія.* У більшості пацієнтів спостерігається персистуючий або рецидивуючий біль після холецистектомії [14]. Питома вага дисфункції біліарного сфінктера вища у хворих після планових оперативних втручань, ніж серед прооперованих ургентно, а також у хворих без каменів у ЖМ та з менш типовими симптомами [15].

*Патофізіологія.* Порушена фізіологія сфінктера призводить до розвитку біліарного болю шляхом підвищення супротиву відтоку жовчі з наступним зростанням інтрабіліарного тиску.

Існують дані про зміни моторики сфінктера після холецистектомії. Дослідження на тваринах продемонстрували холецистосфінктерний рефлекс з розтягненням ЖМ, призводячи до розслаблення сфінктера [16]. Переривання цього рефлексу може впливати на активність сфінктера у вигляді зміненої відповіді на ХЦК або прямої скорочувальної дії ХЦК на гладку мускулатуру. Аномалії базального тиску та порушення чутливості до ХЦК також встановлені у людей.

Просте уявлення про ДСО, яке зводиться до обструкції та біліарного болю, в теперішній час ставиться під сумнів, про що свідчить дослідження EPISODE [17]. Одне з пояснень цього синдрому ґрунтується на основі поняття ноцицептивної сенситизації [18]: запалення тканин при холециститі різко активує ноцицептивні нейрони і змінюють чутливість; у більшості пацієнтів з патологією ЖМ холецистектомія усуває основний подразник, в результаті чого система повертається в нормальний стан. Однак, у частини пацієнтів „втягнення“ нейронів залишається значним. У таких хворих навіть мінімальне підвищення біліарного тиску (в фізіологічному діапазоні) може спровокувати ноцицептивну активацію і викликати відчуття болю (аллодинію).

Важливим суміжним феноменом є перехрестна сенситизація. Більшість органів мають спільну сенсорну іннервацію. Наприклад, половина сенсорних нейронів підшлункової залози також іннервує дванадцятипалу кишку [19]. Таким чином, складно відрізнити біль в одному органі від болю в іншому. Тривало збережена сенситизація в одному органі може призвести до сенситизації ноцицептивного провідного шляху сусіднього органу. Наприклад, скорочення дванадцятипалої кишки після їжі призводить до виникнення болю, який не відрізняється від початкового ушкодження, пов'язаного з ЖМ. Ноцицептивна сенситизація може стати основною причиною болю.

Таким чином, порушення моторики, такі як підвищення тиску СО, є провідними, але більше в якості маркеру для синдрому, а не його причини.

*Діагностичні критерії.* Розподіл ДСО на 3 клінічних типи підтверджується тим, що відхилення на сфінктероманометрії та покращення стану хворого після сфінктеротомії корелює з типами. Раніше, згідно рекомендаціям, пацієнтам з I типом (з розширеною жовчною протокою та підвищеним рівнем печінкових ферментів) повинна була проводитись біліарна сфінктеротомія без манометрії, а хворі з II типом (розширеною протокою або підвищеним рівнем печінкових ферментів) і III типом (без відхилень) повинні бути направлені на сфінктеротомію після манометрії. Ця класифікація вже застаріла і повинна бути відмінена.

У більшості пацієнтів з раніше встановленою ДСО I типу органічний стеноз зустрічається частіше за функціональну патологію; їм доцільне проведення біліарної сфінктеротомії. Дослідження EPISOD (Evaluating Predictors and Interventions in Sphincter of Oddi Dysfunction) [17], оціночні прогнози і втручання при дисфункції сфінктера Одді) продемонструвало, що пацієнти з ДСО III типу не відповідають на хірургічне лікування краще, ніж на плацебо терапію. Таким чином, рекомендується використовувати термін *підозра на функціональний розлад біліарного сфінктера* (підозра ФРСО) для хворих з постхолецистектомічним болем і деякими об'єктивними ознаками (раніше ДСО II типу).

**E1b. Діагностичні критерії функціонального розладу біліарного сфінктера Одді:** 1) критерії біліарного болю; 2) підвищення рівня печінкових ферментів або розширення жовчної протоки, але не обидві ознаки одночасно; 3) відсутність каменів у жовчній протоці або іншої структурної патології.

*Критерії підтвердження:* 1) нормальний рівень амілази/ліпази; 2) зміни на манометрії сфінктера Одді; 3) гепатобіліарна сцинтиграфія.

*Відмінності від Римського консенсусу III.* Підвищення рівня печінкових ферментів або розширення жовчної протоки (але не обидві ознаки одночасно) є обов'язковими, а не підтверджуючими критеріями. Нормальний рівень амілази і/або ліпази перенесений до критеріїв підтвердження, оскільки він може підвищуватись під час деяких нападів болю. Відхилення біліарної манометрії віднесені до підтверджуючих критеріїв, оскільки рандомізовані дослідження показали, що вони є прогностичними для проведення біліарної сфінктеротомії [20]. Гепатобіліарна сцинтиграфія також включена, однак її значущість є спірною.

*Виключення органічної патології.* У пацієнта з постхолецистектомічним болем першочерговим завданням є виключення органічних причин. Вони включають залишені камені або частину ЖМ; післяопераційні ускладнення (просікання жовчі або стриктура протоки); інші інтраабдомінальні порушення, наприклад, панкреатит, жирову хворобу печінки, пептичну виразку, функціональну диспепсію і синдром подразненого кишківника; кістково-м'язеву патологію та інші рідкісні захворювання. Небіліарні причини більш ймовірні, коли симптоми атипові, тривало зберігаються, подібні тим, які були

до операції і не регресували після, а також якщо не знайдені камені ЖМ.

На першому етапі діагностичний пошук повинен включати ретельний збір анамнезу і фізикальне обстеження, виконуються аналізи крові на печінкові і панкреатичні проби, верхня ендоскопія і візуалізаційні методи обстеження черевної порожнини. Незважаючи на інформативність УСГ і КТ, які можуть використовуватися на перших етапах, МРХПГ або ЕУСГ надає більш повну інформацію.

Заключення про «розширення жовчної протоки», отримане за даними методів візуалізації, викликає труднощі в інтерпретації. Вважається, що жовчна протока розширюється після холецистектомії. Однак, деякі дослідники не встановили ніяких змін, а інші визначили лише незначне збільшення розмірів протоки, яке залежить від віку [21]. Систематичне вживання наркотичних речовин може зумовити розширення жовчних проток, незважаючи на те, що при цьому спостерігається нормальний рівень печінкових ферментів. ЕУСГ – найоптимальніший метод визначення дуктулярних каменів та патології сосочка [22].

*Неінвазивні методи обстеження.* Основною діагностичною проблемою є відсутність «золотого стандарту». Підвищення рівня печінкових ферментів під час больової атаки може бути ймовірною ознакою обструкції, яка викликана спазмом або рухом каменів, але підтвердженнь цього недостатньо. Крім того, у більшості пацієнтів спостерігається персистування болю, тому утруднюється проведення обстежень у міжбольовий період.

*Гепатобіліарна сцинтиграфія* передбачає введення радіонукліду з отриманням кривої часу його екскреції через гепатобіліарну систему з метою оцінки відтоку жовчі в дванадцятипалу кишку і визначення ознак обструкції. Заявлена специфічність гепатобіліарної сцинтиграфії складала понад 90%. Раніше вона позиціонувалась як метод прогнозування результатів сфінктеротомії у пацієнтів з I і II типами. В теперішній час вона широко не використовується.

*Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) та манометрія СО.* ЕРХПГ повинна бути призначена пацієнтам, котрим необхідне проведення манометрії сфінктера або ендоскопічного лікування, наприклад, тим, у кого наявні ознаки біліарної дисфункції. Манометрія СО рекомендується пацієнтам з підозрою на біліарний II тип ДСО, оскільки одне з рандомізованих досліджень показало, що біліарна манометрія спрогнозувала відповідь на біліарну сфінктеротомію [20]. Однак, у клінічній практиці біліарна сфінктеротомія часто проводиться емпірично у таких хворих. Враховуючи результати дослідження EPISOD, більше не рекомендується проведення манометрії хворим без наявності об'єктивних ознак (раніше III тип ДСО) [17].

*Неманометричні методи ЕРХПГ.* Спроби встановлення панкреатичного або біліарного стенту для прогнозування відповіді на наступну сфінктеротомію запропонована як альтернативний метод діа-

гностики ДСО, але слід уникати його використання через дуже високий ризик індукування панкреатиту. Введення ботулотоксину запропоноване для тимчасового розслаблення сфінктерного комплексу, при цьому ускладнення були відсутні. Цей метод може застосовуватись для прогнозування ефективності сфінктеротомії у пацієнтів.

Пацієнтам з чітким підтвердженням біліарної обструкції повинна бути проведена біліарна сфінктеротомія. Якщо підтвердження менш переконливі, доцільне подальше обстеження з проведенням манометрії або скінтіграфії.

**Лікування.** Сучасні рекомендації по лікуванню пацієнтів з підозрою на функціональне порушення сфінктера Одді базуються на експертному консенсусі с недостатнім рівнем доказовості. Більшість пацієнтів непрацездатні у зв'язку больовим синдромом. Ефект плацебо в лікуванні цієї категорії пацієнтів достатньо високий, а приблизно третина хворих, яким було проведено індивідуальне лікування мали тривале покращення в ряді рандомізованих досліджень [17,20].

**Фармакотерапія.** З урахуванням високого ризику ускладнень інвазивних методів, розпочинати лікування доцільно з консервативних лікувальних заходів. Встановлена ефективність ніфедипіну, інгібіторів фосфодіестерази 5 типу, тримебутину, гіосцину бутилброміду, октреотиду та оксиду азота, які знижують базальний тиск сфінктера при ДСО та у добровольців з безсимптомним перебігом під час проведення невідкладної манометрії. Антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів, габексату мезилат (синтетичний інгібітор протеаз), улінастатин (людський сечовий інгібітор трипсину) та гастрокінетичні речовини теж продемонстрували пригнічуючий ефект на моторику сфінктера.

Обнадійливі результати отримані при застосуванні амітриптиліну як нейромодулятора у поєднанні з простими анальгетиками; дулоксетину (антидепресант класу селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну).

За даними групи спеціалістів з Франції, у 77% хворих з підозрою на ДСО лікування тримебутином і нітратами дозволило уникнути проведення сфінктеротомії. Жоден з цих препаратів неспецифічний для СО, тому може також давати позитивний ефект у хворих з синдромами небіліарної дисфункції. Транскутанна нервова електростимуляція і акупунктура також знижують тиск СО, але їх тривала ефективність не доведена.

**Ендоскопічне лікування (сфінктеротомія).** Пацієнтам з чіткими ознаками обструкції СО (раніше ДСО I типу) слід проводити лікування з використанням ендоскопічної сфінктеротомії без манометрії. Доказова база щодо проведення біліарної сфінктеротомії пацієнтам з менш об'єктивними клінічними ознаками (раніше ДСО II типу) непереконлива [23,24].

Сфінктеротомія більш ефективна, ніж плацебо втручання у хворих з підозрою на II тип з підвищеним базальним тиском біліарного сфінктера [20].

Дослідження EPISOD продемонструвало відсутність обґрунтувань проведення манометрії або сфінктеротомії пацієнтам з нормальними лабораторними і візуалізаційними даними (раніше пацієнти з III типом ДСО) [17].

Потребує оптимізації прогнозування результатів сфінктеротомії у хворих з «підозрою на функціональний розлад біліарного сфінктера» (раніше ДСО II). Показники панкреатичної манометрії в межах норми, пізня евакуація шлунку, щоденний прийом опіоїдів та вік молодше 40 років є прогностичними ознаками несприятливих результатів. Пацієнти краще відповідають на сфінктеротомію за наявності нетривалого болю без нудоти і блювоти і безбольових проміжків мінімум впродовж одного року після холецистектомії.

Подальші дослідження повинні переглянути можливі предиктори, включаючи лабораторні дані (змінені чи ні), фактичний розмір жовчної протоки, вираженість і характер болю, наявність інших функціональних розладів, психосоціальних чинників, причину проведення холецистектомії та відповідь на неї, а також результати діагностичних методів.

**Несприятливі випадки проведення ЕРХПГ.** Проведення ЕРХПГ хворим з ДСО (з або без манометрії) пов'язане з високим ризиком розвитку панкреатиту, частота якого складає 10-15%, навіть за умов професійного виконання при встановленні панкреатичного стенту і/або ректально нестероїдних протизапальних препаратів. Сфінктеротомія підвищує ризик кровотечі і ретродуоденальної перфорації, що поєднується приблизно в 1% випадків, а також ймовірний ризик пізнього стенозу.

**Хірургічне лікування.** Хірургічна сфінктеропластика може бути проведена першочергово або після неефективності ендоскопічної терапії.

**Функціональний розлад біліарного сфінктера у хворих з інтактним жовчним міхуром.** Наявна незначна кількість досліджень щодо вивчення ролі ДСО у пацієнтів з біліарним типом болю і інтактним ЖМ. Два невеликих ретроспективних дослідження продемонстрували меншу ймовірність клінічної відповіді на біліарну сфінктеротомію серед хворих з інтактним ЖМ, порівняно з тими, кому первинно була виконана холецистектомія. При цьому відповідь була більш ймовірною за умов розширення жовчної протоки. У 43% хворих спостерігається тривала відсутність болю. Проведення ЕРХПГ, манометрії або сфінктеротомії хворим з інтактним ЖМ (без каменів) не є показанням, за виключенням участі пацієнта в клінічному дослідженні.

З урахуванням недостатнього розуміння механізмів ДСО і зважаючи на гетерогенність механізмів біліарного болю після холецистектомії можна очікувати індивідуальну відповідь пацієнтів на різноманітні лікарські засоби. Проте, в клінічній практиці доцільно використовувати лікарські засоби, які достатньо вивчені (тримебутин, гіосцину бутилбромід, H<sub>2</sub>-гістаміноблокатори, прокінетики, антидепресанти).

### Функціональні розлади панкреатичного сфінктера Одді

Автори Римського консенсусу IV констатують, що дисфункція панкреатичного сфінктера може призвести до розвитку болю та панкреатиту. Логічним додатком до консенсусу є те, що гіпертензія сфінктера може зумовити виникнення біліарного болю [24].

Доказами щодо ролі дисфункції панкреатичного сфінктера є: в експериментах на тваринах показано, що розвиток панкреатиту викликається обструкцією сфінктера; обструкція сфінктера в деяких клінічних випадках включає пухлини фатерова сосочка, камені в протоках і слизові пробки внутрішньопанкреатичних слизепродукуючих новоутворень; вживання опіатів підвищує тиск сфінктера і призводить до виникнення нападів панкреатиту; у хворих з нападами панкреатиту часто діагностують підвищений тиск панкреатичного сфінктера; у хворих з підвищеним тиском сфінктера без лікування ймовірність повторних атак панкреатиту зростає в 3,5 рази.

Порівняно з Римським консенсусом III, в Рим IV підкреслюється необхідність більш переконливих доказів ролі дисфункції панкреатичного СО в походженні болю в підшлунковій залозі і розвитку панкреатиту. Атака панкреатиту розвивається при високому тиску СО і зазнає зворотного розвитку після його усунення. Не виключається, що встановлені аномалії сфінктера у таких хворих є вторинними симптомами, наслідками попередніх нападів або відносяться до причин, які не з'ясовані, а їх «маскою» може бути дисфункція СО.

ДСО може зумовити виникнення панкреатичного болю без наявності чітких ознак панкреатиту, що стало підґрунтям для використання класифікації панкреатичної ДСО на типи, аналогічній підозрі на біліарну ДСО [25]. У багатьох хворих з незрозумілим болем панкреатичний тиск був вище прийнятих норм (в тому числі в дослідженні EPISOD) [17]. Багатьом таким пацієнтам була проведена сфінктеротомія, але докази її прерогативи недостатні.

**Діагностика і критерії підтвердження функціонального розладу панкреатичного сфінктера.** Діагноз панкреатичної ДСО може бути розглянутий у хворих з документально підтвердженим гострим рецидивуючим панкреатитом після всебічного аналізу відомих етіологічних чинників і пошуку органічної, а також при визначенні підвищеного панкреатичного тиску за результатами манометрії.

**Е2. Діагностичні критерії дисфункції панкреатичного сфінктера Одді.** Всі наступні ознаки: 1) документальне підтвердження повторних атак панкреатиту (з типовим боєм та рівнем амілази або ліпази в 3 рази вище норми і/або візуалізаційне підтвердження гострого панкреатиту); 2) інші причини панкреатиту виключені; 3) негативні результати ЕУСГ; 4) відхилення на сфінктероманометрії.

Альтернативні діагностичні тести: вимірювання розміру панкреатичної протоки за допомогою МРХПГ або ендосонографії перед і після внутрішньовенного введення секретину; ін'єкції ботулотоксину в сфінктер з подальшим встановленням тимчасового стенту.

**Лікування.** Хворі з гострим рецидивуючим панкреатитом з невстановленим генезом після ретельного обстеження повинні бути переконані, що напади мо-

жуть пройти самостійно, а якщо вони повторюються, то звичайно вони виникають після прийому однієї й тієї ж їжі та рідко загрожують життю. Пацієнтам рекомендується уникати чинників, які можуть провокувати напади (алкоголь, опіати). Деякі лікарські засоби здатні викликати дилатацію сфінктера (спазмолітики, блокатори кальцієвих каналів), однак ніяких досліджень по їх застосуванню не проводилось [25].

Раніше проведення холецистектомії часто рекомендувалось після двох нез'ясованих нападів панкреатиту, вважаючи, що його причиною є дрібні камені або мікролітіаз. Такий підхід у теперішній час використовується значно рідше, оскільки виключення каменів можливе за допомогою методів сучасної візуалізації. Інший підхід до проблеми мікролітіазу – біліарна сфінктеротомія або лікування урсодезоксихолевою кислотою, проте сучасні дані не переконливі.

Панкреатична сфінктеротомія може бути раціональним методом лікування, якщо порушення роботи сфінктера значно виражені. Раніше впродовж тривалого часу повне розсічення обох сфінктерів проводилось відкритим трансдуоденальним методом і забезпечувало розрешення рецидивуючого панкреатиту у більшості хворих. Панкреатична сфінктеротомія значно рідше виконувалась ендоскопічно, а повторні манометричні дослідження хворих з рецидивуючим перебігом свідчать про недосконалість методу.

Стеноз панкреатичного гирла нерідко є наслідком панкреатичної сфінктеротомії, а повторне лікування за допомогою ЕРХПГ рідко вирішує цю проблему. Відомо, що проведення ендоскопічної біліарної сфінктеротомії знижує тиск панкреатичного сфінктера, а недавні прогностичні дослідження не встановили переваг додаткової панкреатичної сфінктеротомії [26].

Підвищення тиску панкреатичного сфінктера наявне у 50-87% хворих на хронічний панкреатит різної етіології. Ендоскопічна панкреатична сфінктеротомія зменшує вираженість болю в короткотермінових дослідженнях у 60-65% хворих на хронічний панкреатит і панкреатичну ДСО, але відсутні віддалені результати. Роль ендоскопічного лікування (за відсутності каменів і стриктур) залишається невідомою.

Отже, враховуючи відсутність доведеної ролі ЕРХПГ з манометрією, у хворих з підозрою на панкреатичний біль за наявності однієї атаки гострого криптогенного панкреатиту, не слід проводити ЕРХПГ, оскільки друга атака може ніколи не виникнути або бути відтермінованою на тривалий час.

З метою визначення оптимального підходу до пацієнтів з криптогенним рецидивуючим гострим панкреатитом потрібно провести більш стандартизовані дослідження з тривалим спостереженням.

В теперішній час доцільним є проведення ЕРХПГ з сфінктеротомією лише у випадках, коли за результатами манометрії виявлені відхилення. Біліарна сфінктеротомія є такою ж ефективною, як і подвійна сфінктеротомія, знижуючи ймовірність розвитку ранніх і пізніх ускладнень. Хворі повинні усвідомлювати значущість ризиків і невизначеність досягнення очікуваного ефекту.

*Конфлікт інтересів відсутній.*

*Збір матеріалів, їх аналіз та написання статті проводились авторами спільно.*

**Література**

1. Bielefeldt K, Saligram S, Zickmund SL, Dudekula A, Olyae M, Yadav D. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? *Dig Dis Sci.* 2014;59:2850-63.
2. Bielefeldt K. The rising tide of cholecystectomy for biliary dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:98-106.
3. Preston JF, Diggs BS, Dolan JP, Gilbert EW, Schein M, Hunter JG. Biliary dyskinesia: a surgical disease rarely found outside the United States. *Am J Surg.* 2015;209:799-803.
4. Alcon S, Morales S, Camello PJ, Pozo MJ. Contribution of different phospholipases and arachidonic acid metabolites in the response of gallbladder smooth muscle to cholecystokinin. *Biochem Pharmacol.* 2002;64:1157-67.
5. Pozo MJ, Camello PJ, Mawe GM. Chemical mediators of gallbladder dysmotility. *Curr Med Chem.* 2004;11:1801-12.
6. DiBaise JK, Richmond BK, Ziessman HA, Everson GT, Fanelli RD, Maurer AH, et al. Cholecystokinin-cholescintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel. *Clin Nucl Med.* 2012;37:63-70.
7. Corwin MT, Lamba R, McGahan JP. Functional MR cholangiography of the cystic duct and sphincter of Oddi using gadoxetate disodium: is a 30-minute delay long enough? *J Magn Reson Imaging.* 2013;37:993-8.
8. Fidler JL, Knudsen JM, Collins DA, McGee KP, Lahr B, Thistle JL, et al. Prospective assessment of dynamic CT and MR cholangiography in functional biliary pain. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201:W271-82.
9. Goussous N, Kowdley G, Sardana N, Spiegler E, Cunningham SC. Gallbladder dysfunction: how much longer will it be controversial? *Digestion.* 2014;90:147-55.
10. Veenstra BR, Deal RA, Redondo RE, Daly SC, Najman J. Long-term efficacy of laparoscopic cholecystectomy for the treatment of biliary dyskinesia. *Am J Surg.* 2014;207:366-70.
11. Delgado-Aros S, Cremonini F, Bredenoord AJ, Camilleri M. Systematic review and meta-analysis: does gall-bladder ejection fraction on cholecystokinin cholescintigraphy predict outcome after cholecystectomy in suspected functional biliary pain? *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:167-74.
12. DiBaise JK, Oleynikov D. Does gallbladder ejection fraction predict outcome after cholecystectomy for suspected chronic acalculous gallbladder dysfunction? A systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2605-11.
13. Carr JA, Walls J, Bryan LJ. The treatment of gallbladder dyskinesia based upon symptoms: results of a 2- year, prospective, nonrandomized, concurrent cohort study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009;19:222-6.
14. Vetrhus M, Berhane T, Soreide O, Søndena K. Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:826-31.
15. Berger MY, Olde Hartman TC, Bohnen AM. Abdominal symptoms: do they disappear after cholecystectomy? *Surg Endosc.* 2003;17:1723-8.
16. Thune A, Saccone GT, Scicchitano JP, Toouli J. Distension of the gall bladder inhibits sphincter of Oddi motility in humans. *Gut.* 1991;32:690-3.
17. Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, Pauls Q, Fogel E, Tarnasky P, et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:2101-9.
18. Pasricha PJ. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9:140-51.
19. Li C, Zhu Y, Shenoy M, Pai R, Liu L, Pasricha PJ. Anatomical and functional characterization of a duodeno-pancreatic neural reflex that can induce acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;304:G490-G500.
20. Toouli J, Roberts-Thomson IC, Kellow J, Dowsett J, Saccone GT, Evans P, et al. Manometry based randomised trial of endoscopic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction. *Gut.* 2000;46:98-102.
21. Senturk S, Miroglu TC, Bilici A, Gumus H, Tekin RC, Ekici F, et al. Diameters of the common bile duct in adults and postcholecystectomy patients: a study with 64-slice CT. *Eur J Radiol.* 2012;81:39-42.
22. Malik S, Kaushik N, Khalid A, Bauer K, Brody D, Slivka A, et al. EUS yield in evaluating biliary dilatation in patients with normal serum liver enzymes. *Dig Dis Sci.* 2007;52:508-12.
23. Petersen BT. An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction: part I, presentations with "objective" biliary findings (types I and II). *Gastrointest Endosc.* 2004;59:525-34.
24. Petersen BT. Sphincter of Oddi dysfunction, part 2: Evidence-based review of the presentations, with "objective" pancreatic findings (types I and II) and of presumptive type III. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:670-87.
25. Pimanov SI, Silivonchik NN. Rimskie IV rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu funktsional'nykh gastroenterologicheskikh rasstroystv: posobie dlya vrachei. Moskva: Pract. Med.; 2016. 160 s. [in Russian].
26. Zviahintseva TD, Skrypnyk IM, Tkach SM, Kharchenko NV. Funktsionalni rozlady shlunkovo-kyshkovoho traktu (Rymski kryterii IV – vybrani pytannia). Posibnyk dlia likariv. Kyiv: Polium; 2017. 55 s. [in Ukrainian].

**ФУНКЦІОНАЛЬНІ РОЗЛАДИ ЖОВЧНОГО МІХУРА І СФІНКТЕРА ОДДІ: ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ, ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ТА ЛІКУВАННЯ****Скрипник І. М., Маслова Г. С., Радіонова Т. О., Якимішина Л. І.**

**Резюме.** Функціональні біліарні порушення складають близько 20% в загальній структурі функціональних розладів шлунково-кишкового тракту. Їхньою особливістю є наявність симптомів перехресту, що значно ускладнює діагностичну тактику та вибір алгоритму лікування.

В огляді літератури, базуючись на положеннях Римського консенсусу IV (2016), наведені сучасні дані щодо епідеміології, етіології, патогенезу, клінічної картини, діагностики та лікування найбільш поширених функціональних розладів біліарного тракту: функціонального розладу жовчного міхура, біліарного та панкреатичного сфінктера Одді. Представлені відмінності діагностичних критеріїв та тактики лікування, порівняно з Римськими критеріями III (2006).

**Ключові слова:** функціональний розлад жовчного міхура, біліарний біль, функціональний розлад сфінктера Одді, діагностичні критерії лікування.

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И СФИНКТЕРА ОДДИ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ЛЕЧЕНИЕ****Скрипник И. Н., Маслова А. С., Радионова Т. А., Якимішина Л. И.**

**Резюме.** Функциональные билиарные нарушения составляют примерно 20% в общей структуре функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. Их особенностью является наличие симптомов перехреста, что значительно осложняет диагностическую тактику и выбор алгоритма лечения.

В обзоре литературы, основываясь на положениях Римского консенсуса IV (2016), приведены современные данные об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении наи-

более распространенных функциональных расстройств билиарного тракта: функционального расстройства желчного пузыря, билиарного и панкреатического сфинктера Одди. Представлены различия диагностических критериев и тактики лечения в сравнении с Римскими критериями III (2006).

**Ключевые слова:** функциональное расстройство желчного пузыря, билиарная боль, функциональное расстройство сфинктера Одди, диагностические критерии лечения.

### **FUNCTIONAL GALLBLADDER AND SPHINCTER OF ODDI DISORDERS: PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSTIC CRITERIA AND TREATMENT**

**Skrypnyk I. M., Maslova G. S., Radionova T. O., Yakymyshyna L. I.**

**Abstract.** The number of functional biliary disorders is approximately 20% of the overall amount of functional gastrointestinal disorders. One of their peculiarities is the presence of cross-symptoms, which complicate diagnostic tactic and choice of treatment algorithm.

The systematic review provides the current data, based on Rome consensus IV (2016), about the epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, and treatment of the most prevalent functional biliary disorders: functional gallbladder, biliary and pancreatic sphincter of Oddi disorders. The differences in diagnostic criteria and treatment tactic from Rome criteria III (2006) were represented.

Functional disorders of the gallbladder and the sphincter of Oddi are controversial topics. They have gone by a variety of names, including acalculous biliary pain, biliary dyskinesia, gallbladder dysmotility and sphincter of Oddi / or ampullary stenosis.

The results of commonly performed ablative treatments (cholecystectomy and sphincterotomy) are not uniformly good. The predictive value of tests that are often used to diagnose dysfunction (dynamic gallbladder scintigraphy and sphincter manometry) is controversial. Evaluation and management of these patients is made difficult by the fluctuating symptoms and the placebo effect of invasive interventions. A recent stringent study has shown that sphincterotomy is no better than sham treatment in patients with post-cholecystectomy pain and little or no objective abnormalities on investigation.

Current evidence indicates that cholecystectomy can provide symptom relief in many patients with acalculous biliary pain and gallbladder ejection fraction is often low in these patients. Post-cholecystectomy pain is a common complaint, the cause of which often remains obscure after standard investigations. The EPISOD trial again showed the strength of the placebo effect of intervention, which bedevils the assessment of all types of treatment.

**Key words:** functional gallbladder disorder, biliary pain, functional sphincter of Oddi disorder, diagnostic treatment criteria.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.  
Стаття надійшла 03.06.2019 року*