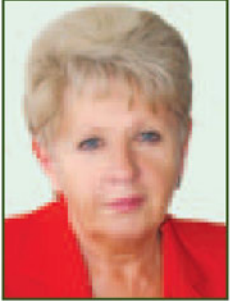


УДК 612.257.75+616.366-089.87+616-089



ЗВЯГИНЦЕВА Т.Д., ГРИДНЕВА С.В.
Харьковская медицинская академия последипломного образования

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДИСФУНКЦИИ СФИНКТЕРА ОДДИ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Резюме. Статья посвящена дисфункции сфинктера Одди у пациентов после холецистэктомии. Изложены патогенез и клиническая картина этой патологии, рассматриваются вопросы лечения. Сделан акцент на препараты с комбинированным механизмом действия, в частности Энтероспазмил, а также Холоплант.

Ключевые слова: холецистэктомия, дисфункция сфинктера Одди, лечение.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) занимает второе по распространенности место после атеросклероза. Ежегодно в мире выполняется 2,5 млн холецистэктомий (ХЭ) (США — около 700 тыс. ХЭ, Россия — 120 тыс., Украина — 100 тыс.), по частоте выполнения они уступают лишь аппендэктомии [3–5].

Существует мнение, что выполненная по показаниям своевременная плановая ХЭ приводит к полному выздоровлению, восстановлению трудоспособности и качества жизни у большинства пациентов. Считается, что пациенты, перенесшие ХЭ, не нуждаются в какой-либо дальнейшей медикаментозной вспомогательной коррекции, то есть само по себе удаление желчного пузыря автоматически устраняет факторы, способствующие развитию и прогрессированию заболевания.

Однако ХЭ не всегда избавляет больных от симптомов абдоминального дискомфорта, у 30–40 % пациентов, перенесших операцию, сохраняются болевой синдром в правом подреберье и эпигастрии, рецидив желчной колики, диспепсия, аналогичные таковым до хирургического вмешательства. При этом снижается качество жизни, возрастает риск развития и прогрессирования заболеваний пищеварительной системы, необходимость в частых госпитализациях,

снижается трудоспособность, повышаются материальные затраты на лечение [7, 8].

Более чем в 20 % случаев патологические состояния у больных, перенесших удаление желчного пузыря (ЖП), вызываются дисфункциями сфинктера Одди (ДСО), что объясняется разрушением нервно-рефлекторных и гормональных связей между желчным пузырем и сфинктером Одди (СО). При этом нарушается сократительная функция СО, что затрудняет нормальный отток желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку (ДПК) при отсутствии органических препятствий.

Распознавание причин формирования ДСО у пациентов после ХЭ вызывает затруднение как у хирургов, так и у терапевтов. Несмотря на достаточное количество лабораторных и инструментальных методов диагностики, верификация диагноза вызывает значительные трудности [3–5].

При сохраненном ЖП во время его сокращения рефлекторно возникает релаксация СО, кроме того, ЖП модулирует ответ СО на гормональную стимуля-

© Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В., 2014

© «Гастроэнтерология», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

цию (холецистокинин). После ХЭ выключается регулирующая роль сфинктера Люткенса и мышечной активности ЖП, уменьшается реакция СО на холецистокинин, что приводит к развитию гипертонуса СО, и в первый месяц после операции эта патология отмечается у 85,7 % больных. У части пациентов после ХЭ, наоборот, преобладает недостаточность СО, обусловленная его неспособностью длительно выдерживать высокое секреторное давление печени [6, 7].

Удаление ЖП по поводу ЖКБ не избавляет больных от обменных нарушений, в том числе от печеночноклеточной дисхолии, которая сохраняется и после операции. У большинства больных после ХЭ определяется литогенная желчь с низким хололестеринным коэффициентом. Выпадение физиологической роли ЖП, а именно концентрация желчи в межпищеварительный период и выброс ее в двенадцатиперстную кишку во время еды, сопровождается нарушением пассажа желчи в кишечник и расстройством пищеварения. Изменение химического состава желчи и хаотическое ее поступление в ДПК нарушают переваривание и всасывание жира и других веществ липидной природы, уменьшают бактерицидность дуоденального содержимого, что приводит к микробному обсеменению ДПК, ослаблению роста и функционирования нормальной кишечной микрофлоры, расстройству печеночно-кишечной циркуляции и снижению общего пула желчных кислот. Под влиянием микрофлоры желчные кислоты подвергаются преждевременной деконъюгации, что сопровождается повреждением слизистой оболочки ДПК, тонкой и толстой кишки с развитием дуоденита, рефлюкс-гастрита, энтерита и колита. Дуоденит сопровождается дуоденальной дискинезией, и в первую очередь дуоденальной гипертензией с развитием дуоденогастральных рефлюксов и забросом содержимого в общий желчный проток и проток поджелудочной железы [7, 8].

В результате формируются дискинезии сфинктера Одди, а деконъюгированные желчные кислоты обуславливают развитие диареи.

Развитие клинических симптомов после холецистэктомии определяется:

- состояниями, которые не были устранены при операции (холедохолитиаз, стенозирующий папиллит, стеноз общего желчного протока, кисты желчных протоков, механические нарушения проходимости ДПК);

- изменениями, которые возникли вследствие хирургического вмешательства (повреждения желчных путей, стриктуры и деформации желчных путей, синдром культи пузырного протока, рефлюкс-холангит после сфинктеропластики и холедоходуоденостомии);

- поражениями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны в результате длительного течения ЖКБ и не устраненными операцией (хронический гепатит, холангит, хронический панкреатит, хронический гастрит, гастродуоденит);

- органическими заболеваниями других органов и систем, не связанными с заболеванием ЖП, со-

путствующими заболеваниями (язвенная болезнь, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ишемический колит, нефроптоз и другие);

- функциональными нарушениями желчных путей и ДПК, возникающими вследствие отсутствия ЖП как органа (дискинезия желчных путей с гипертонией большого дуоденального сосочка, дискинезия желчных путей с гипотонией сосочка) [3–5].

ХЭ не оказывает существенного влияния на секрецию основных компонентов желчи. Изменения появляются лишь при поражении гепатоцита или возникновении холестаза, существовавших и до операции, что отмечается, например, при ЖКБ с длительным камненосительством.

Дефицит желчных кислот после ХЭ восполняется за счет ускорения их энтерогепатической циркуляции. Однако ускорение последней сопровождается подавлением синтеза желчных кислот, что приводит к дисбалансу соотношения основных компонентов желчи и нарушению ее солюбилизирующих свойств.

Удаление желчного пузыря перестраивает процессы желчеобразования и желчевыделения. После холецистэктомии увеличивается холерез за счет как кислотозависимой, так и кислотонезависимой фракции. Увеличение желчевыделения наступает уже через 2 недели после холецистэктомии [6–8].

Многочисленные клинические проявления абдоминального дискомфорта у больных с ДСО после ХЭ можно объяснить следующим. Известно, что ЖП выполняет ряд функций — депонирующую, эвакуаторную, концентрационную, всасывающую, секреторную, вентильную, гормональную и другие, которые обеспечивают синхронность работы сфинктерного аппарата билиопанкреатодуоденальной зоны.

Утрата функционирующего органа и его физиологической роли требует времени для адаптации организма к новым условиям, связанным с исключением пузырной желчи из процессов пищеварения и изменением внешнесекреторной функции печени вследствие ХЭ. Вследствие выпадения физиологической функции ЖП при его удалении отмечается функциональная перестройка желчевыводящей системы, затрагивающая сложный комплекс нейрогуморальных взаимоотношений и являющаяся эффективным компенсаторным механизмом, способствующим замедлению тока желчи и концентрации ее в протоках. У многих прооперированных больных в связи с отсутствием ЖП нарушаются или вовсе отсутствуют адаптивно-компенсаторные возможности гепатобилиопанкреатодуоденальной системы и возникают предпосылки для развития соответствующих клинических проявлений [3–5].

Несостоятельность СО, которая отмечается у больных после ХЭ (преимущественно его гипертонус, как уже было отмечено выше), является одной из причин формирования острой или хронической абдоминальной боли и диспептического синдрома в послеоперационном периоде.

Клинически ДСО проявляется нарушением оттока желчи и панкреатического секрета. В зависимости от места нарушения оттока и характера болевого синдрома выделяют билиарный, панкреатический и сочетанный типы ДСО [3, 5].

У большинства пациентов болевой синдром протекает по билиарному типу: боль локализуется в эпигастрии или правом подреберье с иррадиацией в спину и правую лопатку.

В основе патогенеза билиарной боли, которая отмечается у больных после удаления ЖП, лежат моторно-тонические нарушения гладкой мускулатуры основных структур билиарного тракта, что приводит к формированию нейрогуморального дисбаланса в регуляции сократительной деятельности гладкой мускулатуры желчевыводящих путей (ЖВП). Основное значение в системе нейрогуморальных факторов ЖВП имеют тонус блуждающего нерва, взаимодействие гастроинтестинальных пептидных гормонов и нейротрансмиттеров. Мышечный тонус, ответственный за развитие боли при дисфункции ЖВП, контролируется также симпатической и парасимпатической нервной системой. Расслаблению ЖП и СО способствует адренергическая стимуляция, а их сокращение обусловлено активностью М-холинорецепторов, преимущественно М3-холинорецепторов, локализованных в гладкомышечных клетках верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), билиарного тракта, протоках экзокринных желез [2, 3].

Висцеральная боль у больных с ДСО после удаления ЖП возникает в ответ на быстрое увеличение внутрипротокового давления и растяжение стенки ЖВП благодаря раздражению болевых рецепторов, расположенных в мышечной оболочке протоков. При этом интенсивность боли прямо пропорциональна скорости нарастания внутрипросветного давления в органе и его диаметру. Боль обычно не имеет четкой локализации, носит приступообразный, разлитой характер [2, 3].

У больных, перенесших ХЭ, с одной стороны, остается болевой синдром, обусловленный вышеописанными моторно-тоническими расстройствами ЖВП и сфинктерного аппарата, нарушением висцеральной чувствительности и механизмов восприятия боли, с другой стороны, остается проблема литогенности желчи, поэтому таким пациентам необходимо назначение комплексной терапии, воздействующей на разные звенья патогенеза ДСО.

Такая терапия, наряду с соблюдением диетических рекомендаций, включает прежде всего назначение спазмолитиков, купирующих боли; препаратов, нормализующих химический состав желчи, восстанавливающих нормальное поступление желчи в ДПК, проходимость и сократительную способность ЖВП, интрадуоденальное давление, моторику кишечника и состав его микрофлоры; лечение воспалительных изменений, а также восстановление нарушенных процессов пищеварения [9, 14, 17, 19].

Современные спазмолитические препараты, устраняющие болевой синдром, представлены различными группами лекарственных средств, которые способны воздействовать на разные механизмы спастического сокращения гладкой мускулатуры органов пищеварения.

По механизму действия спазмолитики подразделяют на два больших класса:

1. Нейротропные спазмолитики, нарушающие передачу нервных импульсов в вегетативных ганглиях или окончаниях вегетативных нервов. К ним относятся периферические неселективные и селективные холинолитики: атропинового ряда (М2) — атропина сульфат, платифиллина гидротартрат; гастропепинового ряда (М1) — гастропепин; производные скополамина (М3) — гиосцина бутилбромид.

2. Миотропные спазмолитики, напрямую влияющие на биохимические процессы в гладкомышечных клетках либо избирательно действующие на отдельные гладкомышечные органы.

Среди миотропных спазмолитиков выделяют основные группы с разным механизмом действия [11]:

— неселективные спазмолитики (папаверин, дротаверин), являющиеся блокаторами фосфодиэстеразы, цАМФ и цГМФ;

— селективные спазмолитики — блокаторы кальциевых каналов (отилония бромид, пинаверия бромид), которые избирательно влияют на гладкие мышцы ЖП, ЖВП, кишечника; блокаторы натриевых каналов (мебеверин);

— донаторы оксида азота (нитроглицерин).

Селективные блокаторы кальциевых каналов гладких мышц ЖКТ относятся к современным эффективным миотропным спазмолитикам. Закрытие кальциевых каналов препятствует поступлению ионов Ca^{2+} в миоцит, что приводит к мышечной релаксации. Преимуществом представителей этой группы является быстрое достижение эффекта, отсутствие рефлекторной гипотонии, селективности действия на гладкомышечные клетки ЖКТ, системных холинергических вазодилатирующих эффектов, свойственных другим спазмолитикам и холинолитикам, серьезных побочных эффектов.

При длительных болях в животе, которые в ряде случаев вызываются другими механизмами (нарушение пищеварения, метеоризм, психопатическая симптоматика), поддерживающими нарушенное восприятие боли, монотерапия спазмолитиками неэффективна.

Одним из факторов, вызывающих изменение процесса ноцицепции, является метеоризм, который, повышая чувствительность болевых рецепторов органов к растяжению, может являться самостоятельной причиной абдоминальных болей. В таком случае предпочтительнее использовать препараты с комбинированным механизмом действия, а именно Энте-роспазмил, который содержит неатропиновое спазмолитическое средство — флороглуцинола дигидрат (селективный блокатор кальциевых каналов гладких мышц ЖКТ) и симетикон.



Флороглуцинола дигидрат — миотропный спазмолитик без М-холинолитической активности, он блокирует поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки через потенциалзависимые каналы. В результате в этих клетках уменьшается концентрация ионов кальция, что тормозит соединение актина с миозином. Кроме того, флороглуцинола дигидрат уменьшает висцеральную болевую чувствительность ЖКТ, оказывая влияние на передачу нервных импульсов к периферическим и центральным нервным центрам через афферентные нервные волокна. Флороглуцинола дигидрат снижает моторный ответ кишечника на воздействие боли, устраняя расстройство стула.

Флороглуцинола дигидрат обладает спазмолитическим эффектом без развития гипотонии гладкой мускулатуры. Клетки гладкой мускулатуры в стенке желудочно-кишечного тракта имеют $\alpha 1$ -адренорецепторы, ассоциированные с депо Ca^{2+} , который постоянно пополняется из внеклеточной среды. Стимуляция рецепторов норадреналином приводит к мобилизации Ca^{2+} из депо во внутриклеточное пространство, что приводит к открытию каналов K^+ . Последующий отток K^+ из клетки вызывает гиперполяризацию и снижение мышечного тонуса. Флороглуцинола дигидрат блокирует наполнение депо внеклеточным Ca^{2+} . Таким образом, если $\alpha 1$ -адренорецепторы активируются в присутствии препарата, депо опустошается, но заполниться снова не может. Соответственно, отток K^+ кратковременен и постоянной релаксации или гипотонии не возникает.

Симетикон — высокомолекулярный полимер на основе кремния (диметилсилоксан с добавлением 4–7 % кремния диоксида). Он относится к пеногасителям — веществам, уменьшающим поверхностное натяжение на границе раздела сред жидкость — газ. При этом происходят процессы слияния газовых пузырьков при их соприкосновении и разрушения (осаждения) пены. Осаждение пены уменьшает общий объем газов, восстанавливает естественную абсорбцию через слизистую

оболочку кишки, ускоряет транзит газов через кишечник и увеличивает их кумулятивную экскрецию. В результате уменьшается общее количество газа в кишечнике и снижается внутрипросветное давление. Кроме того, симетикон образует защитный слой на слизистой оболочке пищеварительного тракта и защищает слизистую оболочку ЖКТ от действия агрессивных факторов. Симетикон, являясь химически инертным веществом, не усваивается организмом и после прохождения через ЖКТ выводится в неизменном виде.

Энтероспазмил оказывает спазмолитический эффект на гладкую мускулатуру ЖКТ, включая желчевыводящие пути.

Препарат принимают за 30 минут до еды, запивая небольшим количеством воды. Доза составляет 2 капсулы 3 раза в день. Длительность приема — до 10 дней.

К сожалению, холецистэктомия не решает проблему печеночноклеточной дисхолии и литогенности желчи, которая, как уже было сказано выше, сохраняется у пациентов и после операции. В связи с этим таким больным рекомендуется применение препаратов, содержащих урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), так как они способствуют улучшению реологических свойств желчи, уменьшая насыщенность ее холестерином за счет угнетения всасывания холестерина в кишечнике, подавления синтеза в печени и экскреции в желчь. ЖКБ и ДСО после ХЭ являются одной из многочисленных точек приложения препаратов УДХК (наряду с первичным билиарным циррозом, первичным склерозирующим холангитом, хроническими гепатитами с холестатическим компонентом (особенно алкогольными и лекарственными), неалкогольным стеатогепатитом). Снижение литогенных свойств желчи является основным показанием к применению УДХК в лечении билиарного сладжа, холестероза желчного пузыря, микролитиаза, у пациентов после ХЭ — для профилактики холедохолитиаза. Сладж (осадок), визуализируемый при ультразвуковом исследовании желчного пузыря, состоит из кристаллов холестерина, билирубината кальция и слизи. Он может образовываться в желчном пузыре при полном парентеральном питании, разгрузочных (редуцированных) диетах или голодании. Обычно сладж удаляется из желчного пузыря при его сокращениях, возникающих после приема нормальной пищи. Если этого не происходит, то в сладже могут образовываться холестериновые микрокамни, которые в дальнейшем могут стать основой для формирования настоящих желчных камней. Препараты УДХК растворяют билиарный сладж и являются эффективным средством для профилактики холестеринового холелитиаза [10, 13, 15, 16, 18].

Пациентам с ДСО целесообразно рекомендовать Холоплант — комплексный препарат, в состав кото-

рого входит 100 мг УДХК, 200 мг экстракта листьев артишока и 50 мг экстракта дягиля лекарственного. Экстракт листьев артишока обладает спазмолитическим, желчегонным и антиоксидантным эффектами. Его действие обусловлено наличием фенольных соединений, β -каротина, витаминов, инулина. Экстракт листьев артишока благоприятно влияет на липидный обмен, повышает антиоксидантную функцию печени. Препараты, содержащие экстракт листьев артишока, широко используют в лечении гепатитов, хронического холецистита, дискинезии желчных путей, патологии почек [1, 12].

Экстракт корневища дягиля лекарственного обладает противовоспалительным, бактерицидным, вяжущим, спазмолитическим, желчегонным действием, улучшает процессы пищеварения; наряду с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта широко применяется при дискинезиях желчевыводящих путей.

Назначают Холоплант по 2 капсулы 3 раза в день за 15–30 мин до еды. Длительность курса — до 1 месяца.

Таким образом, применение препаратов Энтероспазмил и Холоплант позволит устранить патологические изменения, развивающиеся у больных с дисфункцией сфинктера Одди после холецистэктомии, расширить арсенал безопасных препаратов и повысить эффективность лечения.

Список литературы

1. Анохина Г.А., Харченко В.В., Опанасюк Н.Д., Лопух И.Я., Якубовская И.А. Некоторые аспекты применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с экстрактами растений в лечении заболеваний гепатобилиарной системы // *Сучасна гастроентерологія*. — 2014. — № 1(75). — С. 49–54.
2. Ардатская М.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения // *Фарматека*. — 2012. — № 2. — С. 71–77.
3. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Патогенетическая коррекция билиарной боли при постхолецистэктомическом синдроме и дисфункции сфинктера Одди // *Сучасна гастроентерологія*. — 2012. — № 6(68). — С. 87–91.
4. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Билиарный сладж: состояние проблемы // *Сучасна гастроентерологія*. — 2010. — № 4(54). — С. 101–105.

5. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Постхолецистэктомический синдром: дисфункция сфинктера Одди // *Ліки України*. — 2011. — № 2(148). — С. 100–106.

6. Ильченко А.А. Тактика ведения больного с постхолецистэктомическим синдромом // *Гастроэнтерология*. — 2009. — № 2. — С. 26–28.

7. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. — М.: МИА, 2011. — 880 с.

8. Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа // *Гастроскоп*. — 2011. — № 2. — С. 6–8.

9. Лоранская И.Д., Кукушкин М.Л., Панина Н.А. Билиарные дисфункции и их профилактика // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* — 2011. — № 5. — С. 48–52.

10. Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Е., Чернякевич С.А. и др. Функциональные расстройства сфинктера Одди после холецистэктомии // *Новости медицины и фармации*. — 2011. — № 397. — С. 19–22.

11. Харченко В.В., Коруля И.А., Анохина Г.А. Оптимизация лечения больных с хронической абдоминальной болью // *Сучасна гастроентерологія*. — 2014. — № 1(75). — С. 43–48.

12. Швец О.В. Функциональное заболевание желчного пузыря // *Здоров'я України*. — 2014. — № 3. — С. 2–3.

13. Guarino M.P.L., Cocco S. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, № 31. — P. 5029–5034.

14. Drossman D.A. Chronic Functional abdominal pain // *Gastrointestinal and liver Disease*. — Philadelphia; London; Toronto; Montreal; Sydney; Tokyo: Sleisenger&Fordtrans's, 2003. — Vol. 1. — P. 90–97.

15. Hofmann A.F. Herbert Falk: a vital force in the renaissance of bile acid research and bile acid therapy // *Dig. Dis.* — 2011. — Vol. 29, № 1. — P. 23–36.

16. Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders // *Hepatology*. — 2001. — Vol. 35. — P. 134–146.

17. Portincasa P., Ciaula A.D. et al. Therapy of gallstone disease: What is was, what it is, what it will be // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 3. — P. 7–20.

18. Tez M. Gold Therapy for the reduction of biliary pain // *Med. Hypothes.* — 2006. — Vol. 66 (3). — P. 678–679.

19. Tzovazas G., Rowlands B.J. The diagnosis and treatment dysfunction sphincter Oddi // *Br. Chir. J.* — 2002. — Vol. 20. — E120–125.

Получено 20.05.14 ■

Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ДИСФУНКЦІЇ СФІНКТЕРА ОДДІ ПІСЛЯ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

Резюме. Стаття присвячена дисфункції сфинктера Одді в пацієнтів після холецистектомії. Викладено патогенез і клінічну картину цієї патології, розглядаються питання лікування. Зроблено акцент на препарати з комбінованим механізмом дії, зокрема Ентероспазмил, а також Холоплант.

Ключові слова: холецистектомія, дисфункція сфинктера Одді, лікування.

Zvyagintseva T.D., Gridnyova S.V.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND APPROACHES TO THE TREATMENT OF SPHINCTER OF ODDI DYSFUNCTION AFTER CHOLECYSTECTOMY

Summary. The paper considers sphincter of Oddi dysfunction in the patients after cholecystectomy. There are described the pathogenesis and clinical manifestations of this pathology as well as the items on its therapy. The usage of the medications with combined mechanism of action, particularly Enterospasmil and Holoplant was dwelt.

Key words: cholecystectomy, sphincter of Oddi dysfunction, treatment.