

Функциональные расстройства сфинктера ОДДИ и желчного пузыря: аналитический обзор положений IV Римского консенсуса

М. А. Осадчук, д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии¹
Д. В. Балашов, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии¹
И. Л. Давыдкин, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии²
Т. А. Гриценко, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии²
А. М. Осадчук, д.м.н., проф., проф. кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

Functional disorders of ODDI sphincter and gallbladder: analytical review provisions of IV Rome consensus

M. A. Osadchuk, I. L. Davydkin, T. A. Gritsenko, A. M. Osadchyuk, D. V. Balashov

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Samara State Medical University, Samara; Russia

Резюме

Цель. Представить аналитический обзор положений IV Римского консенсуса, посвященного функциональным расстройствам желчного пузыря и сфинктера Одди. Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди среди функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта наименее изучены. В настоящее время нет высококачественных исследований, которые могут служить основанием для разработки полностью обоснованного алгоритма диагностики и лечения больных с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди. В свою очередь, получение новых сведений о патогенезе, оптимальных способах диагностики и лечения данной патологии могут в значительной степени изменить представления о функциональных расстройствах желчного пузыря и сфинктера Одди.

Ключевые слова: функциональное расстройство желчного пузыря, дисфункция сфинктера Одди билиарного типа, дисфункция сфинктера Одди панкреатического типа.

Summary

The aim. Analytical review of the provisions of the Rome Consensus IV, dedicated to functional gallbladder disorders and sphincter of Oddi disorders. Functional gallbladder disorders and sphincter of Oddi among the least studied of functional disorders of the gastrointestinal tract. Currently, there are no high-quality studies that can serve as a basis for the development of a fully informed algorithm of diagnosis and treatment of patients with Functional gallbladder disorders and sphincter of Oddi disorders. In turn, obtain new information on the pathogenesis, the optimal methods of diagnosis and treatment of this disease can significantly change ideas about Functional gallbladder disorders and sphincter of Oddi disorders.

Key words: functional gallbladder disorders, functional biliary sphincter disorder, functional pancreatic sphincter dysfunction.

Функциональные расстройства желчного пузыря (ФрЖП) и сфинктера Одди (СО) относятся к недостаточно изученной патологии. В настоящее время рекомендации по обследованию и лечению больных с ФрЖП и СО лишены серьезной доказательной базы, что требует в ближайшей перспективе планирования и проведения высококачественных клинических исследований. Определение функциональных расстройств ФрЖП и СО также весьма против-

речиво. Под ними понимают билиарную боль, обусловленную дискинезией желчевыводящих путей, желчного пузыря (ЖП) и стенозом СО или ампулы Фатерова соска, и не связанную с желчнокаменной болезнью.

Цель

Представить аналитический обзор положений IV Римского консенсуса, посвященного ФрЖП и СО.



М. А. Осадчук



Д. В. Балашов



И. Л. Давыдкин



Т. А. Гриценко



А. М. Осадчук

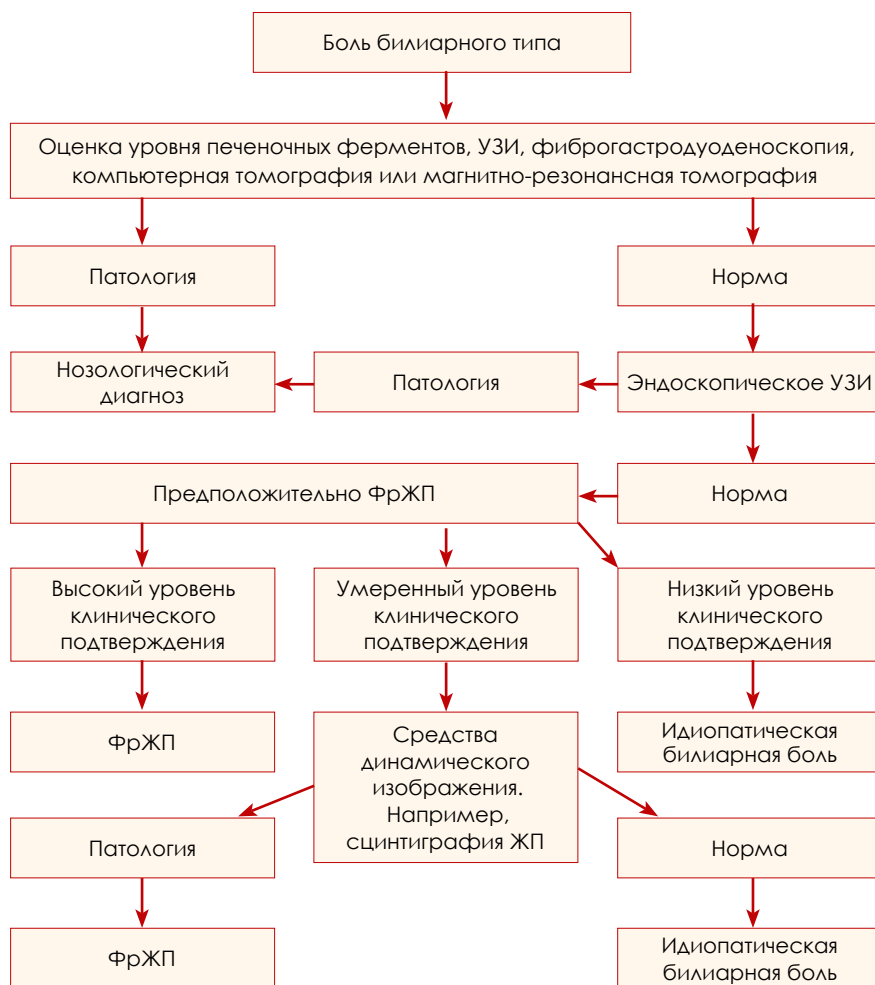


Рисунок 1. Алгоритм диагностики ФрЖП по Cotton P.B. et al. [5].

Концепция *билиарной боли* основывается на том, что дисфункция ЖП и СО возникает в отсутствии признаков органического заболевания и, вероятно, может излечиваться при удалении ЖП или абляции СО.

Диагностические критерии билиарной боли

Эпизоды боли в эпигастрии / правом подреберье должны включать все признаки: боль должна быть стойкой и продолжаться не менее 30 минут; боль повторяющаяся, не ежедневная с различными интервалами; нарушает активность или требует обращения за неотложной помощью; отсутствует значимая связь (менее 20%) с моторикой кишечника и облегчение (менее 20%) при изменении положения тела и при подавлении кислотности.

Дополнительные критерии: ассоциация боли с тошнотой и рвотой; иррадиация в спину или правую подлопаточную область ведет к пробуждению от сна.

Комментарий. В новых Римских критериях IV в состав билиарной боли включены ФрЖП и дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу (ДСОб). Уточнена характеристика билиарной боли.

ФрЖП — симптомокомплекс, не имеющий определенного патогенеза и органических причин, в том числе конкрементов или билиарного сладжа.

Эпидемиология. Наблюдается рост случаев билиарной боли, связанной с ФрЖП. В США приводятся данные о том, что у 10–20% взрослых лиц и у 10–50% детей, перенесших холецистэктомию, наблюдалось ФрЖП [2]. Тем не менее ФрЖП редко диагностируется за пределами США [11].

Диагностические критерии ФрЖП: билиарная боль; отсутствие билиарных камней и другой органической патологии.

Дополнительные критерии: низкая фракция выброса ЖП (менее 40%)

при сцинтиграфии; нормальные показатели печеночных трансаминаз, прямого билирубина и амилазы / липазы в сыворотке крови.

Комментарий. С помощью ультразвукового сканирования (УЗИ) при постановке диагноза ФрЖП должен исключаться холецистолитиаз. При необходимости УЗИ повторяют и дополняют эндоскопическим УЗИ. Другие исследования требуются для исключения язвенной болезни, субклинического хронического панкреатита, жировой болезни печени, заболеваний опорно-двигательного аппарата. При наличии предположений на наличие других функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) необходимо выполнение пищеводной манометрии, исследование эвакуаторной функции желудка, определение транзита содержимого. В настоящее время нередко для уточнения диагноза ФрЖП используют компьютерную томографию, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию и холецистографию с внутривенным введением технеция (^{99m}Tc), стимулированную холецистокинином. Тем не менее определение степени их полезности в диагностике ФрЖП требует проведения серьезных клинических исследований [5]. Это связано с тем, что нередко у бессимптомных лиц и у больных с различными функциональными заболеваниями ЖКТ определяется замедленная эвакуация содержимого ЖП. Кроме того, введение контраста может индуцировать возникновение боли билиарного типа. Алгоритм диагностики ФрЖП представлен на рис. 1.

Лечение. Считается, что симптомы ФрЖП достаточно быстро разрешаются, поэтому раннее вмешательство не является обоснованным. Эффективными средствами лечения могут быть релаксирующая терапия, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), спазмолитики, нейромодуляторы. При тяжелых симптомах и неэффективности консервативной терапии может рекомендоваться холецистэктомия. Результаты хирургического лечения широко варьируют. Есть данные, что эффективность холецистэктомии превышает 80%. Однако отсутствуют вы-

сокачественные рандомизированные исследования, подтверждающие такую статистику [2, 5].

Дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу (ДСОб). Под дисфункцией ДСОб понимают наличие боли билиарного типа, как правило, регистрирующееся у лиц после холецистэктомии, когда наличие конкрементов или другая патология исключены.

Эпидемиология. Распространенность ДСОб типу неизвестна. ДСОб чаще регистрируется у лиц, перенесших плановую холецистэктомию, при отсутствии камней в ЖП с нетипичными симптомами заболевания [11].

Критерии ДСОб включают: билиарную боль; повышение показателей печеночных ферментов или расширение желчного протока; отсутствие камней или других структурных аномалий.

Дополнительные критерии: нормальные показатели амилазы / липазы; аномальная манометрия СО; аномальная гепатобилиарная скintiграфия.

Комментарий. В настоящее время деление ДСОб на три клинических типа, принятое в предыдущих Римских консенсусах, считается устаревшей. Ранее считалось, что пациенты с первым типом ДСОб, имеющие дилатацию желчных протоков и повышение активности печеночных ферментов, должны подвергаться билиарной сфинктеротомии без выполнения манометрии сфинктера, тогда как больным со вторым типом ДСОб (имеющие дилатацию желчных протоков или повышение активности печеночных ферментов) и третьим типом ДСОб (больные, страдающие билиарной болью без каких-либо объективных нарушений) требуется выполнение манометрии сфинктера. Последние исследования выявили факт того, что пациенты с предварительным диагнозом ДСОб чаще имеют органический стеноз сфинктера, а не функциональную патологию. В этом случае билиарная сфинктеротомия будет эффективна. У пациентов с третьим типом ДСОб положительный эффект сфинктеротомии сопоставим с эффектом плацебо [4]. Поэтому в настоящее время у лиц с билиарной болью после холецистэктомии и при наличии объективных признаков

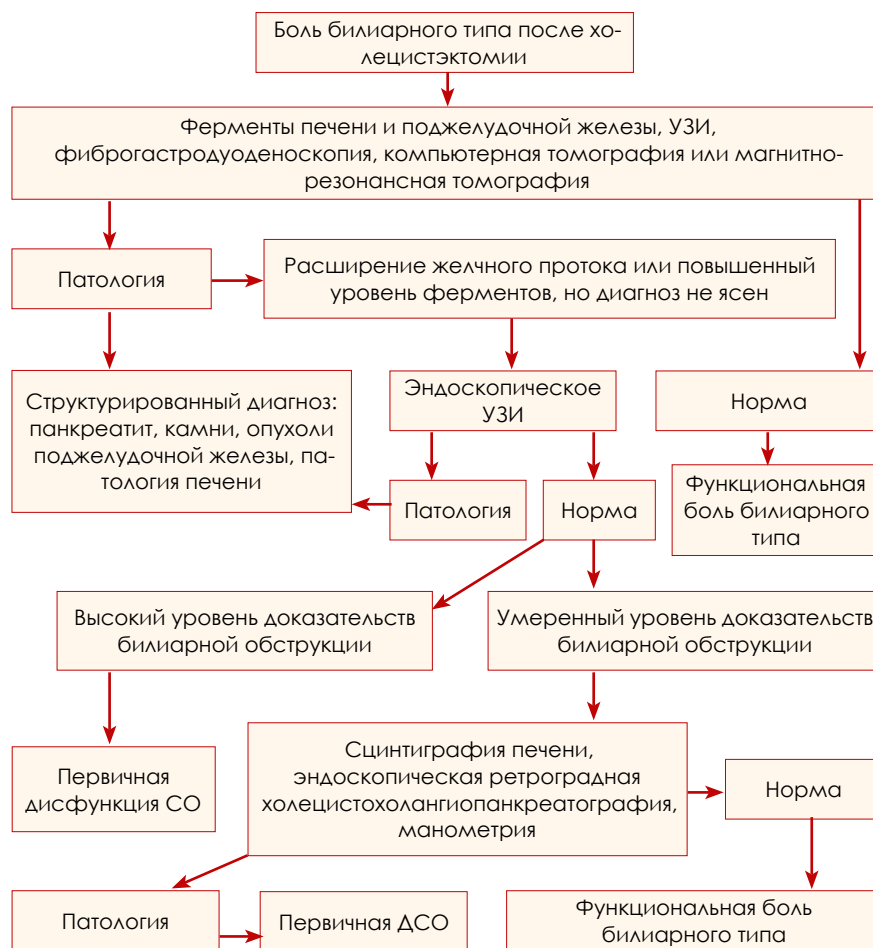


Рисунок 2. Алгоритм дифференциальной диагностики при боли билиарного типа, возникшей после холецистэктомии [5].

(дилатация желчных протоков или повышение активности печеночных ферментов) рекомендуется ставить ДСОб в качестве предположительного диагноза. При этом в дальнейшем требуется выполнение исследований, направленных на отбор группы пациентов, нуждающихся в сфинктеротомии. В настоящее время критерии ДСОб соответствуют второму типу ДСОб (дилатация желчных протоков или повышение активности печеночных ферментов), принятому предыдущими Римскими критериями. Нормальные показатели ферментов были перенесены в поддерживающие критерии ДСОб, так как некоторые эпизоды билиарной боли могут происходить и при отсутствии их повышения. Патологические показатели манометрии имеют определенные значения для определения в потребности в билиарной сфинктеротомии. Необходимость проведения гепатобилиарной скintiграфии все еще обсуждается [5].

Диагноз ДСОб требует исключения внутрипротоковых конкрементов, длинной культи пузырного протока, наличия послеоперационных осложнений (стриктуры, утечка желчи), панкреатита, язвенной болезни, функциональной диспепсии, скелетно-мышечной патологии и других более редких причин. Небилиарные причины боли следует искать при нетипичной многолетней клинической симптоматике при отсутствии камней в ЖП и отрицательном эффекте от билиарной сфинктеротомии. Начальное обследование включает стандартные лабораторные и инструментальные методы. Эндоскопическое УЗИ — лучший метод для диагностики конкрементов в желчных протоках и патологии дуоденального сосочка [7]. Алгоритм диагностики дисфункции СО представлен на рис. 2.

Лечение. Рекомендации по лечению ДСОб в настоящее время не обладают серьезной доказатель-

ной базой. Основной целью терапии является купирование болевого синдрома. В слепых рандомизированных исследованиях показано, что эффект плацебо весьма силен и обладает долгосрочной эффективностью у трети больных с ДСОб [4].

Медикаментозная терапия

Из-за имеющихся рисков и неопределенности эффекта от проведения сфинктеротомии, хирургическому лечению ДСОб должно предшествовать медикаментозное лечение. С целью уменьшения базального давления сфинктера при ДСОб в качестве средств консервативного лечения предлагается использовать нифедипин, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 — типа, тримебутин, гиосцин бутилбромид, октреотид и оксид азота. Антагонисты H_2 -рецепторов, габексат мезилат, улинастатин и гастрокинетические препараты показали способность ингибировать СО. Амитриптилин может быть использован в качестве анальгетического средства. Терапия с дулоксетином показала обнадеживающие результаты [5, 15, 16]. Ни одно из предлагаемых средств не является специфичным для терапии ДСОб, и их использование имеет положительный клинический эффект при других функциональных расстройствах ЖКТ. Чрескожная электронейростимуляция и иглоукалывание способны уменьшать давление в СО, но их долгосрочная эффективность не установлена [6].

Сфинктеротомия является наиболее эффективной у лиц с определенной обструкцией сфинктера (бывший первый тип ДСОб). При этом выполнения манометрии не требуется. У лиц со вторым типом ДСОб доказательная база для проведения билиарной сфинктеротомии не является сильной. У лиц с третьим типом ДСОб не следует проводить сфинктеротомию и манометрию. При этом эндоскопическая ретроградная холецистохолангиопанкреатография является опасной и несет риск развития тяжелых осложнений [5]. Так, риск развития острого панкреатита при выполнении процедуры опытным специалистом составляет

10–15 % [8]. При сфинктеротомии существует 1 % риска перфорации и кровотечения и значительный риск позднего рестеноза, особенно после выполнения панкреатической сфинктеротомии. Доказывается высокая степень эффективности хирургической сфинктеропластики, но ее следует проводить только при неудачной сфинктеротомии [4, 5].

Дисфункция сфинктера Одди панкреатического типа (ДСОп)

Идея ДСОп популярна и является продолжением представлений о дисфункции СО и ДСОб. Так, в экспериментах на животных доказано, что обструкция сфинктера способна вызывать панкреатит. Также развитие панкреатита происходит при клинических ситуациях в случае возникновения опухолей сосочка, обструкции панкреатического протока камнями, слизистыми пробками или интрапанкреатическими новообразованиями. Опиаты увеличивают давление в СО и, соответственно, вызывают рецидивы острого панкреатита [9]. Также у пациентов с необъяснимыми приступами панкреатита часто определяется повышенное давление в панкреатическом сфинктере.

Эпидемиология. Распространенность ДСОп неизвестна. Установлено, что повышенное давление в панкреатическом сфинктере регистрируется у 50–87 % лиц с хроническим панкреатитом вне зависимости от этиологии [5].

Критерии ДСОп включают: рецидивирующие эпизоды панкреатита (типичная боль с повышением амилазы или липазы более трех норм и (или) визуальные доказательства острого панкреатита); исключены другие причины панкреатита; отрицательные результаты ультразвукового исследования; аномальная манометрия СО.

Комментарий. Доказательством того факта, что панкреатит ассоциируется с высоким давлением в сфинктере, является прекращение рецидивов после абляции СО. Недавно проведенные высококачественные исследования свидетельствуют о том, что частота рецидивов панкреатита

в течение двух лет после сфинктеротомии достигает 50 % [3]. При отсутствии такого лечения вероятность повторных рецидивов панкреатита в 3,5 раза больше. С другой стороны, не было показано преимуществ двойной сфинктеротомии в лечении ДСОп: билиарной и панкреатической над изолированной — билиарной. В настоящее время остается дискуссионным вопрос о том, является ли дисфункция СО эпифеноменом, вторичным по отношению к другим заболеваниям процессом, или идиопатическим — первичной патологией. Учитывая неопределенности в понимании патогенеза ДСОп, представления о рекомендациях по диагностике и лечению данного расстройства в настоящее время являются спекулятивными.

О наличии ДСОп могут свидетельствовать документированные приступы острого панкреатита при наличии повышенного давления в панкреатическом сфинктере и отсутствии каких-либо известных этиологических причин и структурных изменений.

Дисфункция СО может являться причиной панкреатогенной боли даже при отсутствии определенных признаков панкреатита, что является основой для выделения ДСОп в отдельное функциональное расстройство. У значительного количества пациентов с идиопатическими болями обнаруживается повышенное давление в панкреатическом сфинктере. Такие больные подвергались сфинктеротомии, но доказательства пользы от такого лечения являются недостаточными [14].

В качестве альтернативных методов оценки функциональной способности СО предлагается использовать магнитно-резонансную холангиопанкреатографию и эндоскопическое УЗИ до и после внутривенного введения секрета. Результаты этих тестов не коррелируют с манометрией, но могут использоваться для предсказания исходов сфинктеротомии у лиц с идиопатическим панкреатитом [10]. Их роль должна изучаться. Использование стентирования и введение ботулинического токсина в сфинктер не было эффективным [5].

Лечение. Пациентам с ДСОп следует избегать употребления провоцирующих факторов (например, алкоголь, опиаты). Могут назначаться средства, способные расслаблять СО (например, спазмолитики, блокаторы кальциевых каналов). Вместе с тем отсутствуют качественные исследования, подтверждающие их эффективность. Ранее при двух рецидивах идиопатического панкреатита рекомендовалось применение холецистэктомии, так как предполагалось наличие скрытого микролитиаза или мелких камней в развитии данного заболевания. Но в настоящее время такой подход не является предпочтительным, так как появились современные методы визуализации микролитиаза. Есть рекомендации при наличии микролитиаза использовать сфинктеротомию или препараты УДХК. В недавно проведенных исследованиях продемонстрирован положительный эффект препаратов УДХК на функционирование клеток желчных протоков за счет воздействия на рецепторы холецистокинина типа 1 (CCK1R), что уменьшает литогенность желчи и вызывает опосредованный спазмолитический эффект [1]. Так, при ДСОп по 2 и 3 типам эффективность сочетанной терапии УДХК и ЭРХПГ достигает 92,5 %. При этом ремиссия продолжается от 27 до 73 месяцев [12]. В настоящее время сфинктеротомия может быть рекомендована только при вторичной дисфункции СО [5].

Известно, что урсосан за счет образования двойных молекул встраивается в мембрану холангиоцитов, обеспечивая стабилизацию их структуры, что обуславливает их невосприимчивость к действию цитотоксических мицелл. За счет уменьшения концентрации холестерина и стимуляции холереза урсосан эффективно способствует разрешению внутрипеченочного холестаза. Препарат обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, что индуцирует угнетение экспрессии антигенов гистосовместимости (HLA-1 — на мембранах гепатоцитов и HLA-2 — на холангиоцитах), обеспечивает нормализацию естественной киллерной активности лим-

фоцитов, образование ИЛ-2 с последующим нивелированием прогрессирования фиброобразования за счет регулирования процессов апоптоза гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов ЖКТ. Так, при введении УДХК значительно уменьшается инфильтрация воспалительными клетками в билиарной системе за счет ингибирования ФНО- α /каспазы 8/каспазы-3. [17, 18]. При билиарной дисфункции урсосан назначают длительно из расчета 10–15 мг на кг веса больного не менее чем на 3–6 месяцев.

Неизвестно, играет ли роль дисфункция панкреатического сфинктера в патогенезе и прогрессировании хронического панкреатита. Так, эндоскопическая панкреатическая сфинктеротомия уменьшала боль в краткосрочных неконтролируемых исследованиях у 60–65 % с хроническим панкреатитом и ДСОп. При этом долгосрочные данные остаются неизвестными, а роль эндоскопического лечения не ясна [5].

ФрЖП и СО среди функциональных расстройств ЖКТ наименее изучены. В настоящее время нет высококачественных исследований, которые могут служить основанием для разработки полностью обоснованного алгоритма диагностики и лечения больных с ФрЖП и СО. В свою очередь, получение новых сведений о патогенезе, оптимальных способах диагностики и лечения данной патологии могут в значительной степени изменить представления о ФрЖП и СО.

Список литературы

- Desai A. J., Dong M., Harikumar K. G. et al. Impact of ursodeoxycholic acid on a CCK1R cholesterol-binding site may contribute to its positive effects in digestive function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015 Sep 1; 309 (5): G377–G386.
- Bielefeldt K., Saligram S., Zickmund S. L. et al. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? // *Dig. Dis. Sci.* — 2014; 59: 2850–2863.
- Cote G. A., Imperiale T. F., Schmidt S. E. et al. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis // *Gastroenterology.* — 2012; 143: 1502–1509 e1.
- Cotton P. B., Durkalski V., Romagnuolo J. 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: 2101–2109.

- Cotton P. B., Elta G. H., Carter C. R. et al. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders // *Gastroenterology.* — 2016; 150: 1420–1429.
- Lee S. K., Kim M. H., Kim H. J. et al. Electroacupuncture may relax the sphincter of Oddi in humans // *Gastrointest. Endosc.* — 2001; 53: 211–216.
- Malik S., Kaushik N., Khalid A. et al. EUS yield in evaluating biliary dilatation in patients with normal serum liver enzymes // *Dig. Dis. Sci.* — 2007; 52: 508–512.
- Mazaki T., Mado K., Masuda H. et al. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis // *J. Gastroenterol.* — 2014; 49: 343–355.
- Pariente A., Berthelemy P., Arotcarena R. The underestimated role of opiates in sphincter of Oddi dysfunction // *Gastroenterology.* — 2013; 144: 1571.
- Pereira S. P., Gillams A., Sgouros S. N. et al. Prospective comparison of secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography with manometry in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction types II and III // *Gut.* — 2007; 56: 809–813.
- Preston J. F., Diggs B. S., Dolan J. P. et al. Biliary dyskinesia: a surgical disease rarely found outside the United States // *Am. J. Surg.* — 2015; 209: 799–803.
- Testoni P. A., Caporusio S., Bagnolo F. et al. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol.* 2000 Jul; 95 (7): 1702–7.
- Vetthrus M., Berhane T., Soreide O. et al. 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: 826–831.
- Vitton V., Delpy R., Gasmi M. et al. Is endoscopic sphincterotomy avoidable in patients with sphincter of Oddi dysfunction? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008; 20: 15–21.
- Wilcox C. M., Varadarajulu S., Eloubeidi M. Role of endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis: a systematic review // *Gastrointest Endosc.* — 2006; 63: 1037.
- Wu Q., Cotton P. B., Durkalski V. et al. Sa1499 duloxetine for the treatment of patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction: an open-label pilot study // *Gastrointest Endosc.* — 2011; 73: AB189.
- Wan J. F., Chu S. F., Zhou X. et al. Ursodeoxycholic acid protects interstitial Cajal-like cells in the gallbladder from undergoing apoptosis by inhibiting TNF- α expression. *Acta Pharmacol Sin.* 2018 May 17.
- Bahar R., Wong K. A., Liu C. H. et al. Update on New Drugs and Those in Development for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2018 Mar; 14 (3): 154–163.

