

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Ю.О. Шулпекова¹, Е.К. Баранская¹,
А.В. Охлобыстин¹, А.С. Трухманов¹, Т.Л. Лапина¹, А.А. Шептулин¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Diagnosics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², Yu.O. Shulpekova¹, Ye.K. Baranskaya¹, A.V. Okhlobystin¹,
A.S. Trukhmanov¹, T.L. Lapina¹, A.A. Sheptulin¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель публикации. Познакомить практикующих врачей с рекомендациями по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей.

Основные положения. Выделяют дискинезию (функциональное расстройство, дисфункцию) желчного пузыря и дискинезию сфинктера Одди, которые с современной точки зрения представляют собой заболевания функциональной природы, обусловленные нарушениями моторики и висцеральной чувствительности. Патогенез этих расстройств недостаточно ясен. Развитие дисфункции сфинктера Одди связывают с перенесенной холецистэктомией. Большое значение в патогенезе нарушений сократимости придают повышенной литогенности с вторичной активацией циклооксигеназы-2 в тканях желчных

Aim of publication. To present the guidelines on diagnostics and treatment of biliary dyskinesia to practical doctors.

Summary. The gallbladder dyskinesia and sphincter of Oddi dyskinesia are defined as the diseases of functional origin caused by motility and visceral sensitivity disorders. The pathogenesis of these disorders is not completely understood. Development of sphincter of Oddi dysfunction is related to previous cholecystectomy. Contractility disorders along with increased lithogenicity followed by cyclooxygenase-2 overactivation in biliary tract tissue play significant pathogenic role; putative change in bile acid composition may be involved as well. Diagnosis of biliary dyskinesia requires first the careful analysis of pattern of pain and compliance of symptoms

Баранская Елена Константиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: ebaranskaya@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Baranskaya Yelena K. — MD, PhD, professor of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: ebaranskaya@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, p. 1

Шулпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: jshulpekova@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Shulpekova Yuliya O. — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: jshulpekova@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, p. 1

Поступила: 13.12.2017 / Received: 13.12.2017

путей и вторичным нарушением сократимости; возможно, также играет роль изменение качественного состава желчных кислот. Диагностика дискинезий желчевыводящих путей подразумевает, во-первых, тщательный анализ характера боли и проверку ее на соответствие критериям билиарной боли; во-вторых, проведение исследований, позволяющих с уверенностью исключить органическую патологию желчных путей. Диагноз дисфункции того или иного типа устанавливается по соответствию наблюдающихся симптомов предложенным критериям.

Заключение. Патогенез дискинезий желчных путей изучен недостаточно. При возникновении у пациента приступов билиарной боли (в соответствии с приведенными критериями) и отсутствии данных, свидетельствующих о наличии органической патологии, следует заподозрить дискинезию желчевыводящих путей. Для того чтобы с уверенностью исключить органические заболевания, используются надежные современные принципы визуализации желчных путей. Принципы лечения включают коррекцию питания и образа жизни, применение спазмолитиков и методов воздействия, влияющих на состояние нервной системы, в отдельных случаях рассматривают вопрос о выполнении папиллосфинктеротомии.

Ключевые слова: дискинезия желчного пузыря, дискинезия сфинктера Одди, спазмолитики, урсодезоксихолевая кислота.

to biliary pain criteria; second, instrumental tests that exclude organic origin of biliary disease. Estimation of the type of biliary dysfunction is established on compliance of the detected symptoms to proposed criteria.

Conclusion. Biliary dyskinesia pathogenesis is not studied well. Development of attacks of biliary pain (according to established criteria) and lack of organic disorders evidence, may help to suspect the presence of biliary dyskinesia. To exclude organic biliary diseases with confidence, informative modern diagnostic tests of biliary tract visualization should be applied. Therapeutic approach should include correction of diet and lifestyle modification, administration of antispasmodic medications and agents modulating the state of nervous system, in selected cases the option of papillosphincterotomy should be considered.

Key words: gallbladder dyskinesia, sphincter of Oddi dyskinesia, antispasmodics, ursodeoxycholic acid.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):63-80
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Sheptulin A.A. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):63-80
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80

1. Термины и определения

Дискинезии (син.: дисфункции, функциональные расстройства) *желчного пузыря* (ЖП) и *сфинктера Одди* (СО) с современной точки зрения представляют собой заболевания функциональной природы, развивающиеся вследствие нарушений моторики и висцеральной чувствительности.

СО расположен в терминальном отделе общего желчного протока (билиарная порция) и терминальной части главного панкреатического протока (панкреатическая порция), участвует в формировании большого сосочка *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) и регулирует поступление желчи и панкреатического секрета в ее просвет.

2. Краткая информация

2.1. Определение

Дискинезии (син.: дисфункции, функциональные расстройства) — заболевания функциональной природы, обусловленные нарушениями моторики (развитие преходящей функциональной обструкции) и повышением висцеральной чувствительности.

Выделяют дискинезию ЖП и дискинезию СО. Следует подчеркнуть, что понятия «гипертоническая дискинезия ЖП» и «гипотоническая дискинезия ЖП» в настоящее время не выделяют.

Основным проявлением дискинезии ЖП и СО служат приступы билиарной боли в отсутствие явного органического поражения желчных путей.

Диагноз дискинезии СО считается правомочным устанавливать пациентам, перенесшим *холестэктомию* (ХЭ). Возможность развития дис-

функции СО при сохраненном ЖП остается предметом дискуссий.

2.2. Этиология и патогенез

Понятие «дискинезии желчных путей» стало оформляться в первой половине XX века, и в течение в мировой литературе не были представлены единые критерии диагностики и универсальной классификации этой патологии. С появлением современных методов визуализации и функциональной диагностики, а также проведением научных исследований на молекулярном уровне знания о патогенезе и типах дискинезий (дисфункций) желчных путей заметно расширились. Согласно современным представлениям, их развитие связано с нарушением координированной перистальтики билиарных путей на различных уровнях и появлением преходящей функциональной обструкции (по сути — спазма), а также с повышением висцеральной чувствительности.

Получены косвенные данные о развитии преходящей функциональной обструкции в области шейки ЖП при его дискинезии, вследствие чего объем сокращения ЖП оказывается недостаточным, изменяется также динамика сокращения; уже при небольшом повышении давления в шейке могут возникать болевые ощущения.

Развитие дискинезии СО у пациентов, перенесших ХЭ, вероятно, связано с повышением объемной нагрузки на общий желчный проток (депонирование желчи) и СО. При ХЭ возможно повреждение невралных путей регуляции. Показано, что в течение ближайшего периода после операции расслабляющее действие холецистокинина на СО подавлено. В образцах ткани папиллярной зоны СО более чем у половины больных обнаружены микроскопические признаки воспаления, холестероза, мышечной гипертрофии, фиброза и аденомиоза. В экспериментах на животных после ХЭ выявлены изменения продольных и циркулярных сокращений конечной части общего желчного протока, что предрасполагает к развитию функциональной обструкции. Патологический спазм СО вызывает преходящую обструкцию желчного или панкреатического протока, появление боли и повышение активности печеночных или панкреатических ферментов в крови.

Многие детали патогенеза дискинезии СО неясны, что обусловлено в том числе недостаточной изученностью физиологии сфинктеров. Циркулярные мышечные волокна СО тесно связаны с мышечным слоем ДПК, вероятно, поэтому функциональные заболевания верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) могут встречаться в сочетании.

Немаловажную роль в развитии дискинезий ЖП и СО отводят литогенной желчи. В условиях перенасыщения холестерином нарушаются сократимость мышечных волокон и восприятие

сигнала от холецистокининового рецептора (особенно при уменьшенном содержании гидрофильных жирных кислот). Кроме того, прохождение кристаллов желчи и микролитов может вызвать повторную травматизацию сфинктеров, длительный рефлекторный спазм и развитие хронического воспаления. Высокую распространенность дискинезий желчных путей в современном мире отчасти можно объяснить «эпидемией» ожирения и ассоциированной с ним склонностью к образованию литогенной желчи и развитию воспалительной реакции.

Субклиническое воспаление в мышечном и эпителиальном слоях желчных путей сопровождается повышенной экспрессией циклооксигеназы, NO-синтазы и активацией перекисного окисления. В этих условиях нарушается реакция миоцитов на холецистокинин и, возможно, на другие регуляторы — секретин, мотилин, вазоинтестинальный пептид, тахикинины, гамма-аминомасляную кислоту, оксид азота, эстрогены. У многих пациентов с дисфункцией желчных путей отмечается нарушение моторики антрального отдела желудка по типу функциональной обструкции и даже гастропареза, расстройства мигрирующего моторного комплекса. Дискинезии желчных путей могут сопутствовать функциональная диспепсия и гиперчувствительность ДПК к растяжению. Растяжение ДПК баллончиком воспроизводит симптомы функциональных билиарных расстройств, и нельзя исключить, что в основе возникновения симптомов лежит гиперчувствительность не только желчных путей, но и ДПК.

В роли возможного пускового фактора в развитии дискинезий предположительно могут выступать перенесенные инфекции и паразитозы.

Определенное значение в повышении литогенного потенциала желчи и развитии дискинезий желчных путей придают недостаточной конъюгации желчных кислот с таурином и глицином, что в норме происходит в просвете ЖП.

Поскольку в происхождении дискинезии важную роль играет образование литогенной желчи, есть мнение, что это состояние может предрасполагать к развитию *желчнокаменной болезни* (ЖКБ) и билиарного панкреатита.

Как и при развитии других функциональных заболеваний органов пищеварения, в формировании дисфункции желчных путей определенную роль играют генетические и психогенные факторы. При психологическом тестировании пациентов выявляют повышенный уровень соматизации, депрессии, тревоги, склонность к обсессивно-компульсивному поведению.

2.3. Эпидемиология

Дискинезии желчных путей диагностируют у 10–20% пациентов, чаще у женщин. Более высокую заболеваемость женщин можно объяс-

нить влиянием эстрогенов на литогенный потенциал желчи и моторику желчных путей, а также более частой обращаемостью за медицинской помощью. Статистика заболеваемости весьма вариабельна, что во многом связано с применяемыми диагностическими критериями. Во многих случаях четкие критерии не применяют и диагноз основывается на субъективном мнении врача. При этом есть вероятность ошибочной интерпретации симптоматики заболеваний желудка и кишечника как проявлений дискинезии желчных путей.

В последние годы в индустриально развитых странах отмечена тенденция к повышению частоты диагностики дисфункции желчных путей одновременно с увеличением распространенности других функциональных заболеваний органов пищеварения. Это можно объяснить особенностями стиля жизни современных жителей развитых стран (чрезмерное содержание углеводов в пище и недостаточная двигательная активность, в результате чего повышается риск образования литогенной желчи и нарушается моторика желчных путей), «эпидемией» ожирения, а отчасти также появлением высокоточных методов обследования. По материалам Минздрава РФ, в период 2010–2011 г. общая распространенность болезней желчевыводящих путей среди взрослого населения России составила 1800 на 100000 населения, а частота выявления новых случаев — 260 на 100000. С учетом того, что ЖКБ и дискинезия — наиболее распространенные заболевания желчных путей, а частота диагностики дискинезий примерно в 2 раза превышает таковую ЖКБ, то их распространенность среди взрослого населения России можно приблизительно оценить как 1000 на 100000 населения. Однако, согласно данным, приведенным в отдельных публикациях, распространенность билиарных дискинезий может достигать 10–15%.

Нарушения функции СО, свойственные пациентам, у которых удален ЖП, выявляют после ХЭ по поводу ЖКБ на основании результатов манометрии у трети обследуемых, однако клинически они проявляются у 1–5%. Исходя из средней частоты проведения ХЭ 1 на 500–700 человек в год, частота развития дисфункции СО ориентировочно может составлять 7–10 на 100000 населения в год. Таким образом, дисфункцию СО можно рассматривать как одну из основных причин возникновения билиарной боли у пациентов, у которых удален ЖП.

Дисфункция СО развивается преимущественно у женщин (более 75%), что, возможно, обусловлено влиянием эстрогенов на функцию сфинктера. Пик заболеваемости приходится на средний возраст. Нередко таким больным устанавливают обобщенный диагноз «постхолецистэктомический синдром». При формулировке диагноза необходимо расшифровать это понятие и уточнить, что в осно-

ве лежит нарушение функции (дискинезия) СО. Еще один возможный диагноз, за которым может «скрываться» дисфункция СО, — «идиопатический рецидивирующий панкреатит». Возможность развития дисфункции СО у лиц с сохраненным ЖП пока не доказана.

Половые различия в частоте развития дисфункции ЖП менее отчетливые. В течение продолжительного времени строгих диагностических критериев дисфункции ЖП не существовало, поэтому статистика может быть недостаточно полной. Иногда таким пациентам устанавливают не совсем корректный диагноз «хронический бескаменный холецистит».

2.4. Кодирование по МКБ-10

K82.8.0 — Дискинезия желчного пузыря и желчных путей

K83.4 — Спазм сфинктера Одди

K91.5 — Постхолецистэктомический синдром

K82.8 — Другие уточненные болезни желчного пузыря

K83.8 — Другие уточненные болезни желчевыводящих путей

K87.0 — Поражение желчного пузыря и желчевыводящих путей при болезнях, классифицируемых в других рубриках

R10.1 — Боли, локализованные в верхней части живота.

2.5. Классификация

В вопросах классификации и диагностики дискинезии ЖП и желчных путей до сих пор существуют расхождения. В последнее время это понятие становится все более оформленным и унифицированным, чему способствует накопление мирового научного опыта и работа международных экспертных советов, в частности совершенствование Римских критериев диагностики функциональных расстройств.

Согласно традициям медицины прошлых десятилетий, было принято выделять гипокINETический и гиперкинетический варианты дискинезии ЖП и дискинезию желчных путей, а также указывать их первичное или вторичное происхождение. Первичную дисфункцию относили к функциональной патологии. Вторичную дисфункцию связывали с органическими заболеваниями соседних органов — печени, поджелудочной железы, ДПК, а также системной патологией, мио- и нейропатией и объясняли нарушением местных рефлексов и выработки энтерогормонов. В современном понимании именно первичная дискинезия отвечает Римским критериям диагностики функциональных заболеваний.

Проявление дискинезии желчных путей у пациентов, перенесших ХЭ (независимо от показаний к операции), традиционно связывали с нарушением функции СО. Для обозначения

типа дисфункции СО в течение последних трех десятилетий применяли Милуокскую классификацию, в основу создания которой были положены работы W.J. Hogan и J.E. Geenen. Согласно этой классификации, выделяли билиарный и панкреатический типы дисфункции СО. По тяжести поражения сфинктера различали дисфункцию I типа (которая фактически соответствовала стенозу, а не дискинезии и сопровождалась значительными, хотя и преходящими, нарушениями оттока желчи/панкреатического секрета с признаками повреждения печени/поджелудочной железы), II типа (дискинезия с элементами стенозирования, при которой наблюдались преходящее расширение протоковой системы и/или лабораторные признаки повреждения органов) и III типа («чистая» дискинезия, проявляющаяся приступами боли в отсутствие изменений согласно резуль-

татам лабораторных исследований и визуализации) (табл. 1 и 2). Таким образом, в Милуокской классификации стенотические изменения и дискинезия СО были объединены общим термином «дисфункция СО». С современных позиций это представляется не совсем практичным, поскольку в настоящее время понятие «дисфункция» применяют для обозначения расстройств, при которых явные органические изменения отсутствуют.

В 2016 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования EPISOD (Evaluating Predictors and Interventions in Sphincter of Oddi Dysfunction), в котором показано, что у пациентов, у которых выявлены диагностические критерии дисфункции СО III типа, папилосфинктеротомия не приводит к достоверному уменьшению выраженности симптомов по сравнению с ложным вмешательством. Из этого можно сделать вывод

Таблица 1. Милуокская классификация дисфункции билиарной порции СО (2012 г.)

Table 1. Milwaukee classification of dyskinesia of biliary segment of sphincter of Oddi (2012)

| Тип дисфункции Type of dysfunction | Отклонения показателей печеночных тестов: активность АлАТ, АсАТ $\geq 1,1$ нормы по крайней мере в двух эпизодах Abnormal liver function tests: ALT activity, AST ≥ 1.1 of upper limit of normal at least in two attacks | Диаметр общего желчного протока >10 мм согласно результатам УЗИ или холангиографии Common bile duct diameter over 10 mm according to ultrasonography or cholangiography data | Увеличение времени эвакуации контрастного вещества при ЭРХПГ >45 мм в положении супинации Increase in contrast substance evacuation time at ERCP over 45 mm in supine posture |
|---------------------------------------|--|---|--|
| I | + | + | + |
| II | Один или два признака из перечисленных One of the above-listed signs | | |
| III | Ни одного из перечисленных признаков None of the listed signs | | |
| III | Ни одного из перечисленных признаков None of the listed signs | | |

Условные обозначения. АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, УЗИ – ультразвуковое исследование, ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

Legend. ALT – alanine transaminase, AST – aspartate aminotransferase, US – ultrasound investigation, ERCP – endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

Таблица 2. Милуокская классификация дисфункции панкреатической порции СО (2012 г.)

Table 2. Milwaukee classification of pancreatic segment sphincter of Oddi dysfunction (2012)

| Тип дисфункции Type of dysfunction | Панкреатический тип боли Pancreatic pain | Уровни амилазы и/или липазы ≥ 2 норм по крайней мере в двух эпизодах Amylase and/or lipase levels of ≥ 2 upper limit of normal at least in two attacks | Диаметр протока поджелудочной железы >6 мм в ее головке, >5 мм в теле согласно результатам УЗИ Main pancreatic duct diameter over 6 mm in the head, over 5 mm in the body according to ultrasonography data |
|---------------------------------------|---|---|--|
| I | + | + | + |
| II | + | Один признак из перечисленных One of above listed | |
| III | + | Ни одного из перечисленных признаков None of above listed | |
| III | + | Ни одного из перечисленных признаков None of above listed | |

Таблица 3. Соотношение различных классификаций функциональных билиарных расстройств
Table 3. Comparison of different configurations of functional biliary disorders

| «Традиционная» классификация с менее отчетливыми критериями «Traditional» classification with less definite criteria | Римские критерии III (2005 г.) Rome-III criteria (2005) | Римские критерии IV (2016 г.) Rome-IV criteria (2016) | Милуокская классификация дисфункции СО (2012 г.) Milwaukee classification of SO dysfunction (2012) |
|---|---|--|---|
| — | — | E1. Билиарная боль E1. Biliary pain | Дисфункция СО III типа SO of the III type |
| Дискинезия ЖП по гипо- или гипермоторному типу GB dysfunction of hypo and hyperkinetic types | E1. Функциональное расстройство ЖП E1. GB functional disorder | E1a. Функциональное расстройство ЖП E1a. GB functional disorder | Не применима Not applicable |
| Дискинезия желчевыводящих путей Biliary dyskinesia | E2. Функциональное расстройство СО билиарного типа E2. SO functional disorder of biliary type | E1b. Функциональное расстройство СО билиарного типа E1b. Functional biliary sphincter of Oddi disorder | Дисфункция билиарной порции СО II типа Dysfunction of biliary segment of SO, II type |
| | E3. Функциональное расстройство СО панкреатического типа E3. SO functional disorder of pancreatic type | E2. Функциональное расстройство СО панкреатического типа E2. Functional pancreatic sphincter of Oddi disorder | Дисфункция панкреатической порции СО II типа Dysfunction of pancreatic segment of SO, II type |

об отсутствии нарушения проходимости (спазма) СО и соответственно его дискинезии у таких больных.

На основании результатов EPISOD и других исследований в 2016 г. предложены новая классификация и новые Римские критерии IV функциональных билиарных расстройств:

E1. Билиарная боль

E1a. Функциональное расстройство желчного пузыря

E1b. Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа

E2. Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа.

В табл. 3 представлено соотношение определенных Римских критериев IV и более ранних классификаций.

Согласно Римским критериям IV, при отсутствии четких критериев дисфункции ЖП или СО допустимо установить диагноз функционального расстройства в виде билиарной боли (E1).

В качестве синонима понятия «дисфункция ЖП» допустимо использовать термин «акалькулезная холецистопатия».

Функциональное расстройство СО панкреатического типа в настоящее время не относят к патологии желчных путей, а рассматривают как одну из причин развития острого панкреатита.

В Римских критериях IV на основании результатов анализа обширного клинического материала

сформулированы достаточно четкое определение и диагностические критерии функциональных билиарных расстройств (см. раздел 3.5). В современной практике целесообразнее опираться именно на эти критерии.

3. Диагностика

3.1. Клиническое обследование

Основным и обязательным проявлением дискинезии ЖП и желчных путей служат приступы билиарной боли, которую необходимо дифференцировать от проявлений заболеваний расположенных рядом органов.

Характерные признаки билиарной боли (должны определяться все признаки):

- локализация в эпигастральной области/ правом подреберье; возможна иррадиация в нижние грудные позвонки, правую подлопаточную область,
- длительность 30 мин и более, стойкая (быстро нарастает, достигая плато),
- рецидивирует с разными интервалами (не ежедневно), может возникать в ночное время (заставляет пробуждаться от сна),
- тягостная, приводит к снижению активности пациента, нередко требуется незамедлительное обращение за медицинской помощью,

- не имеет явной связи с приемом антацидов/антисекреторных средств,
- не имеет явной связи с дефекацией и отхождением газов,
- не имеет явной связи с изменением положения тела.

Билиарная боль нередко сопровождается тошнотой, рвотой, которая не приносит облегчения.

Эти признаки установлены в ходе анализа объемного клинического материала и приведены как в Римских критериях IV, так и в публикациях различных экспертов.

Озноб, лихорадка, желтуха не характерны для функциональной патологии и свидетельствуют об органических поражениях.

Приступы боли при функциональном расстройстве СО билиарного типа можно сравнить с приступами билиарной колики при ЖКБ, так как они связаны с преходящей обструкцией билиарной порции сфинктера.

При функциональном расстройстве СО панкреатического типа повышается давление в протоке поджелудочной железы и боль распространяется на участки, где часто локализуется боль при панкреатите.

При дискинезии желчных путей приступы боли далеко не всегда бывают спровоцированы погрешностями в диете, как это характерно, например, для ЖКБ. Приступы могут возникать без видимых причин, иногда на фоне стрессов, в предменструальном периоде, после приема лекарственных средств, оказывающих выраженное влияние на моторику желчных путей (эстрогены, опиоиды, соматостатин).

При исследовании живота он мягкий, участвует в дыхании, перистальтика сохранена; отмечается болезненность в правом подреберье, точке желчного пузыря, зоне Шоффара, эпигастральной области (при развитии панкреатической гипертензии); симптомы Ортнера, Мерфи, Щеткина–Блюмберга не выявляются.

3.2. Лабораторная диагностика

Клинический и биохимический анализы крови, а также копрологическое исследование составляют необходимый минимум лабораторной диагностики.

При клиническом анализе крови существенных изменений не выявляют.

В биохимическом анализе крови с определением активности трансаминаз, панкреатической амилазы и липазы, уровня билирубина при функциональном расстройстве ЖП изменения отсутствуют, при функциональном расстройстве СО билиарного типа после приступа боли может быть выявлено преходящее повышение уровня билирубина и активности сывороточных трансаминаз (АсАТ, АлАТ), а при функциональном расстройстве СО панкреатического типа — актив-

ности панкреатической амилазы и липазы (см. раздел 3.5).

Важную роль в дифференциальной диагностике билиарных дискинезий играют лабораторные исследования, позволяющие исключить паразитозы, в частности копрологическое исследование (см. раздел 3.6).

3.3. Инструментальная диагностика

К обязательным исследованиям при подозрении на дискинезию ЖП относят УЗИ органов брюшной полости и стандартную эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с осмотром ДПК и области большого сосочка ДПК. В зависимости от наличия риска развития колоректальных опухолей показано проведение скрининговой колоноскопии.

К обязательным исследованиям при подозрении на дискинезию СО относят УЗИ органов брюшной полости, стандартную ЭГДС с осмотром ДПК и области большого сосочка ДПК и магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) (или эндоскопическое УЗИ панкреатобилирной зоны, или билиосцинтиграфия с ^{99m}Tc). Учитывая невазивный характер исследования, на первом этапе целесообразнее провести МРХПГ. При наличии риска развития колоректальных опухолей показана скрининговая колоноскопия.

УЗИ органов брюшной полости проводят для исключения органической патологии — ЖКБ, новообразований печени, желчных путей, поджелудочной железы. Преходящее расширение общего желчного протока (более 7–8 мм) или протока поджелудочной железы (более 3,5 мм в головке) после приступа билиарной или панкреатической боли не исключает диагноз функционального расстройства СО, если другие признаки соответствуют этому диагнозу. Постоянно определяющееся расширение общего желчного протока (8 мм и менее) у пациентов, перенесших ХЭ, в отсутствие признаков механической обструкции и какой-либо симптоматики можно расценивать как адаптивные изменения после удаления ЖП.

При УЗИ также можно оценить фракцию выброса ЖП с помощью УЗ-холецистографии, однако она относится к уточняющим исследованиям.

Стандартная ЭГДС с осмотром ДПК, в частности области большого сосочка ДПК, необходима для исключения язвенной болезни как возможной причины боли в животе, органических поражений большого сосочка ДПК (опухоли, выраженные воспалительные изменения, гиперплазия), периапулярных дивертикулов, инфильтрации стенки ДПК как органических причин возникновения билиарной или панкреатической боли.

Скрининговая колоноскопия показана в зависимости от степени риска для исключения орга-

нических поражений толстой кишки; при отсутствииотягощенной наследственности она показана лицам в возрасте 50 лет и более.

К специальным, уточняющим, исследованиям при дискинезиях желчных путей относят УЗ-холецистографию. В качестве дополнительных исследований можно также рассматривать МРХПГ, *эндоскопическое УЗИ* (эндоУЗИ) панкреатобилиарной зоны, билиосцинтиграфию с ^{99m}Tc , если на этапе обязательных исследований не удалось получить необходимую информацию. Эти методы не являются строго обязательными при дискинезии ЖП, поскольку при наличии веских оснований (например, указаний на появление симптомов на фоне приема эстрогенов) диагноз допустимо устанавливать на основании клинических данных и результатов обязательных исследований. Однако специальные исследования позволяют более надежно обосновать диагноз, особенно в спорных случаях, что приобретает особую важность у пациентов, у которых удален ЖП, поскольку при этом велика вероятность того, что причина появления симптомов — органическая патология, в частности холедохолитиаз. В связи с этим при обнаружении расширения протоковой системы и/или повышения активности печеночных/панкреатических ферментов в отсутствие изменений по данным МРХПГ на следующем этапе целесообразно провести эндоУЗИ.

Порядок применения инструментальных исследований определяется алгоритмами диагностики (рис. 1 и 2).

УЗ-холецистография позволяет оценить сократимость (фракцию опорожнения) ЖП. Объем ЖП определяют натощак и после приема внутрь стимулятора сокращения. В настоящее время вместо жиросодержащих пищевых стимуляторов и сульфата все чаще применяют сорбитол, «идеальный» стимулятор — препарат холецистокинина. В разных медицинских учреждениях используют неодинаковые методики проведения УЗ-холецистографии: применяют различные стимуляторы сокращения ЖП, временные параметры, методики оценки степени сокращения ЖП (линейные размеры, площадь, объем, фракция опорожнения). В норме максимальное сокращение ЖП происходит через 30–40 мин после приема стимулятора, фракция опорожнения, как правило, составляет 50–80%. Учитывая отсутствие унифицированного подхода, точность УЗ-холецистографии недостаточно хорошо изучена, однако этот метод доступен и безопасен, поэтому на него можно опираться в диагностике дискинезии ЖП.

МРХПГ приобретает особую важность в том случае, если необходимо исключить механическую обструкцию общего желчного протока и зоны СО, когда билиарная боль сочетается с расширением протоковой системы, выявленным при рутинном

УЗИ, и/или повышением уровня билирубина, активности АлАТ, АсАТ или панкреатических ферментов в крови. В связи с этим при возникновении приступов билиарной боли после ХЭ желательны провести МРХПГ, которая позволяет исключить холедохолитиаз (что особенно важно после ХЭ, выполненной по поводу ЖКБ), папиллостеноз, опухоли, стойкие изменения протоковой системы поджелудочной железы и другую органическую патологию. При дисфункции ЖП изменения при МРХПГ отсутствуют. При дисфункции СО может определяться лишь преходящее расширение общего желчного протока или протока поджелудочной железы после приступа боли. Точность метода составляет 90–95%; ограничены возможности выявления камней размером 3 мм и менее.

ЭндоУЗИ. Это исследование проводят с теми же целями, что и МРХПГ. ЭндоУЗИ обладает самой высокой чувствительностью в диагностике опухолевого и фиброзного стеноза большого сосочка ДПК, микрохолелитиаза и сладжа в желчных путях, фиброза поджелудочной железы, небольших изменений панкреатических протоков (ранних стадий хронического панкреатита). Выявление органических причин обструкции помогает выбрать правильную тактику лечения и препятствует гипердиагностике дискинезии. В случае дисфункции СО при эндоУЗИ может определяться лишь преходящее расширение общего желчного протока или протока поджелудочной железы. Разработана методика эластометрии большого сосочка ДПК, которая дает информацию о степени фиброзных изменений.

Билиосцинтиграфия с препаратами имидо-диацетиловой кислоты, меченной ^{99m}Tc . При проведении исследования оценивают параметры накопления и выведения желчи. Для оценки сократимости ЖП его можно выполнить в режиме холецистографии с различными стимуляторами, в частности синтетическим холецистокинином или сорбитолом, которые вызывают сокращение ЖП. К сожалению, применение холецистокинина в настоящее время недоступно, а холецистография с другими стимуляторами — недостаточно стандартизированный метод. Для диагностики дисфункции СО можно применить эмпирическую скнтиграфическую шкалу, с помощью которой можно провести количественную оценку пассажа желчи. Количественная билиосцинтиграфия с ^{99m}Tc по информативности сопоставима с манометрией СО, в то же время при этом исследовании отсутствует риск развития осложнений, сопряженных с эндоскопическим канюлированием протоков в ходе манометрии.

ЭРХПГ. Из-за высокого риска возникновения осложнений и технических сложностей с целью диагностики ЭРХПГ следует использовать только в отдельных случаях, например при неясных изменениях протоков. В подавляющем большин-

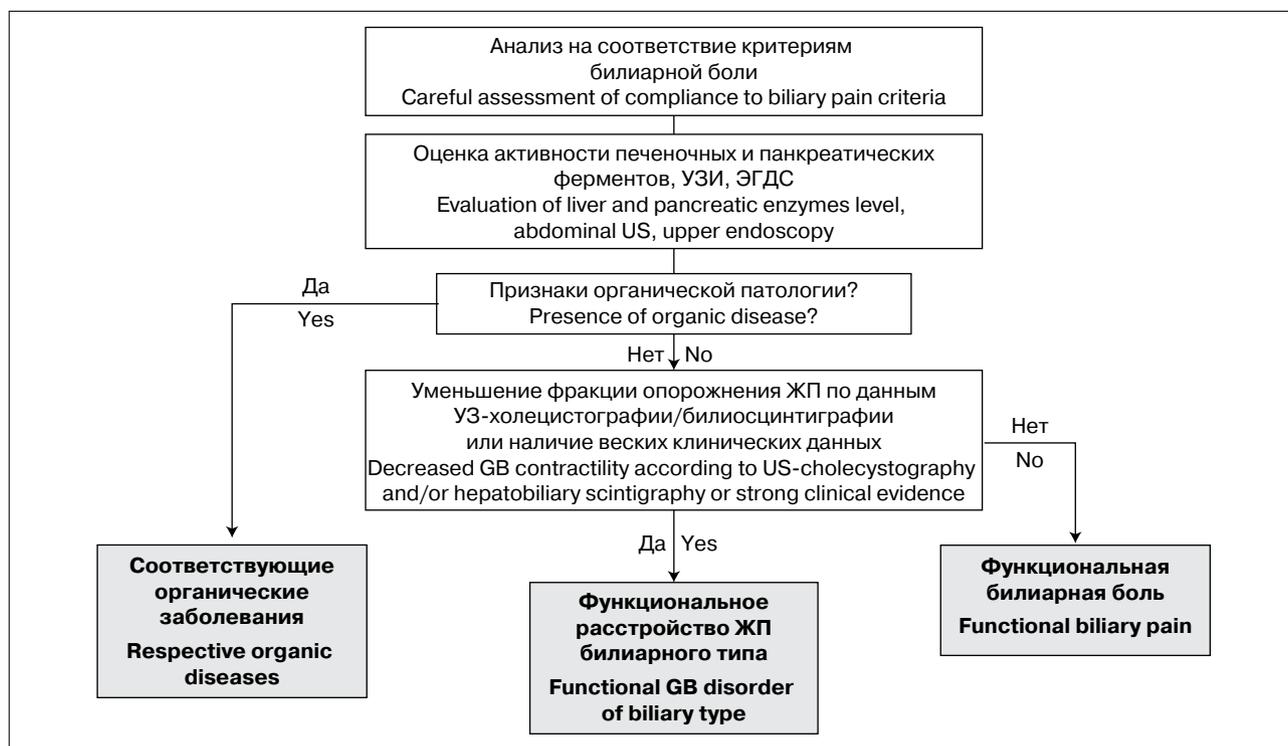


Рис. 1. Алгоритм диагностики дисфункции желчного пузыря

Fig. 1. Diagnostic algorithm for gallbladder dysfunction

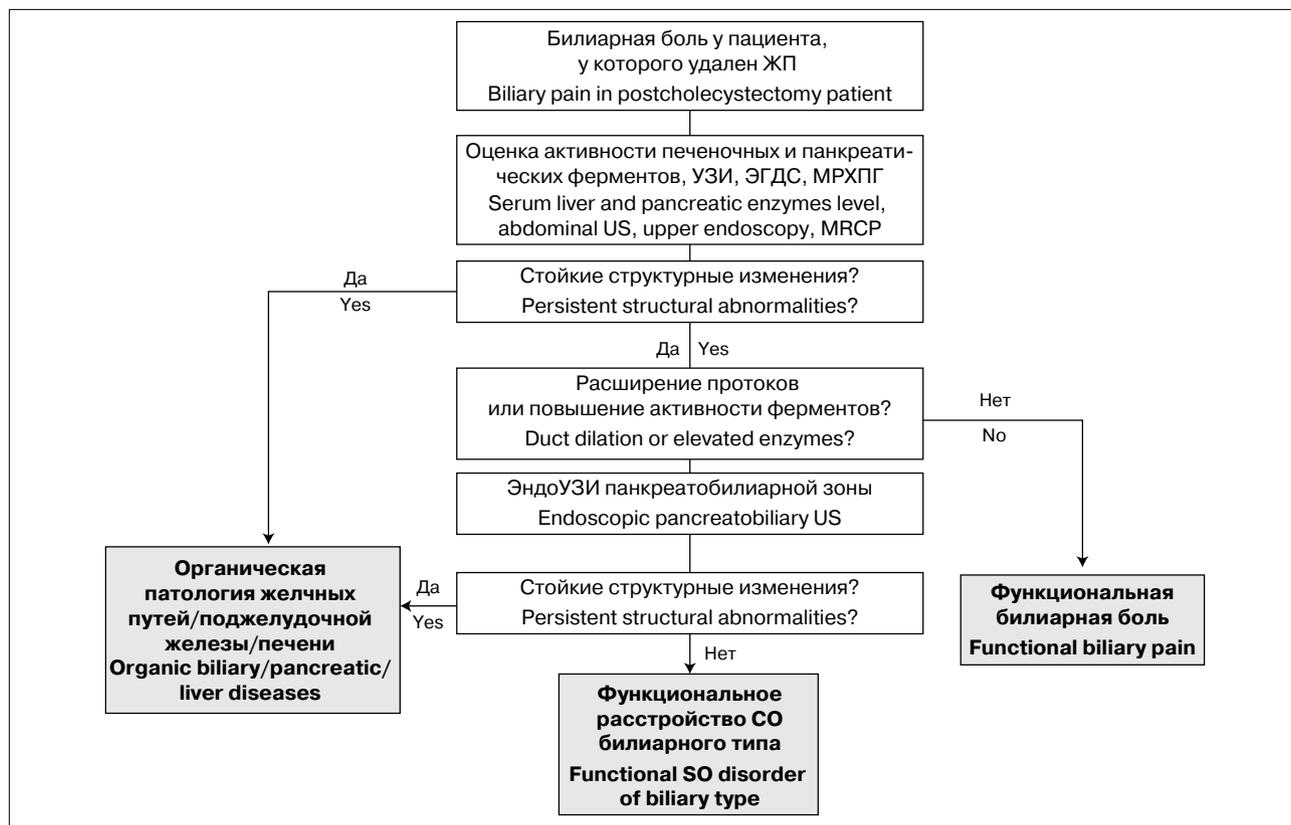


Рис. 2. Алгоритм диагностики дисфункции сфинктера Одди билиарного типа

Примечание. МРХПГ и эндоУЗИ являются практически взаимозаменяемыми методами; вопрос о выборе метода решают индивидуально

Fig. 2. Diagnostic algorithm for functional biliary sphincter of Oddi disorder Note. MRCP and EUS are almost interchangeable methods; the choice of specific method is carried out in dividually

стве случаев ЭРХПГ следует проводить только в рамках планируемого эндоскопического лечебного вмешательства — билиарной/панкреатической сфинктеротомии, установки временного панкреатического стента. В 3–10% случаях при проведении ЭРХПГ возникают осложнения (в частности, острый панкреатит), а при поражении СО их частота достигает 30%.

Манометрию для диагностики дисфункции СО выполняют исключительно редко, как правило, в том случае, если с помощью других методов не удастся получить убедительную информацию. В ходе манометрии производят эндоскопическое канюлирование и контрастирование протоков, что сопряжено с высоким риском развития осложнений (см. выше). Кроме того, как показало многоцентровое исследование EPISOD, результаты манометрии не имеют решающего значения при установлении диагноза, они могут варьировать в зависимости от опыта эксперта, интерпретации расположения зоны максимального базального давления, типа анестезии и других факторов.

3.4. Диагностические критерии

Критерии дискинезии (дисфункции, функционального расстройства) ЖП:

- характерная билиарная боль,
- отсутствие камней/сладжа и других структурных изменений ЖП по данным УЗИ,
- дополнительные подтверждающие признаки: снижение фракции опорожнения ЖП (<40%) по данным УЗ-холцистографии или билиосцинтиграфии; нормальная активность печеночных ферментов, амилазы/липазы и уровень прямого билирубина в крови.

Критерии дискинезии (дисфункции, функционального расстройства) билиарной порции СО:

- характерная билиарная боль,
- повышение активности печеночных ферментов или расширение желчного протока,
- отсутствие камней в желчных протоках и других их структурных изменений,
- дополнительные подтверждающие признаки: нормальная активность амилазы/липазы, характерные изменения по данным билиосцинтиграфии и манометрии СО.

Критерии дискинезии (дисфункции, функционального расстройства) панкреатической порции СО:

- атаки панкреатита в анамнезе (характерная панкреатическая боль, активность амилазы/липазы в крови выше 3 норм, признаки острого панкреатита по данным визуализации),
- исключение других причин развития панкреатита,
- отсутствие изменений по данным эндоУЗИ,
- дополнительный подтверждающий признак: характерные изменения по данным манометрии СО.

3.5. Дифференциальный диагноз

Ключевую роль в диагностике играют внимательный анализ характера боли (ее соответствие критериям билиарной боли) и исключение органической патологии желчных путей.

По клиническим признакам дискинезию желчных путей дифференцируют от других заболеваний, при которых может наблюдаться боль в верхнем отделе живота:

- синдрома раздраженного кишечника,
- функциональной диспепсии,
- гастропареза,
- острого гастрита,
- диспепсии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, желчного гастрита,
- язвенной болезни, симптоматических язв желудка и ДПК,
- билиарного сладжа,
- проявлений ЖКБ (желчная колика, калькулезный холецистит, холедохолитиаз),
- паразитоза, прежде всего жиардиаза (лямблиоз), инвазии печеночного и кошачьего сосальщика,
- панкреатита,
- заболеваний тонкой и толстой кишки,
- спаечной болезни,
- ишемической болезни сердца,
- плеврита,
- мочекаменной болезни,
- костохондрита, радикуло- и миопатии.

Анализ связи боли с определенными факторами помогает уже на раннем этапе. В том случае, если боль имеет четкую связь с приемом пищи («ранняя» или «поздняя») и выраженность ее уменьшается после приема антацидов/антисекреторных средств, обоснован диагноз кислотозависимых заболеваний (язвенная болезнь, функциональное расстройство по типу синдрома эпигастральной боли, острый и хронический гастрит). При наличии дискинетического симптомокомплекса (чувство переполнения, тяжести в эпигастральной области после еды, тошнота, отрыжка) необходимо исключить заболевания желудка и ДПК с синдромом нарушенной эвакуации (включая функциональное расстройство по типу постпрандиального дистресс-синдрома). Если появление или уменьшение выраженности боли связано с дефекацией и прохождением газов, следует заподозрить заболевание кишечника. При наличии связи боли с положением тела и болезненности при пальпации мест проекции нервных корешков и мышц в ее основе могут лежать мышечно-скелетные расстройства. Связь боли с приемом пищи и ее опоясывающий характер, предсказуемость появления/нарастания боли характерны для поражения поджелудочной железы.

Очень важно с уверенностью исключить наличие холедохолитиаза. Кроме того, причиной приступов боли могут быть идиопатический рециди-

вирующий панкреатит и панкреатит другой этиологии. В этих случаях решающую роль играют методы лучевой диагностики (МРХПГ, эндоУЗИ, компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием). Распознать ранние стадии панкреатита по данным лучевой диагностики сложно, поэтому необходимо продолжительное наблюдение за течением болезни. Иногда диагноз устанавливают на основании результатов эмпирической терапии, пробного панкреатического стентирования или эндоскопической папиллосфинктеротомии.

Неинвазивный метод билиосцинтиграфия может помочь в распознавании нарушений пассажа желчи.

Учитывая возможное сходство локализации боли, следует также исключить заболевания почек и рак толстой кишки.

У пациентов, у которых выявлены факторы риска, особенно при ретростернальном распространении боли, остро встает вопрос дифференциальной диагностики с ишемической болезнью сердца.

Наблюдая за пациентами с функциональными расстройствами ЖП и СО, следует периодически проводить пересмотр диагноза во избежание ошибочной трактовки симптомов.

3.6. Течение и осложнения

Дискинезия ЖП имеет доброкачественное течение, хотя, предположительно, может служить фоном для развития ЖКБ.

Прогноз при дискинезии СО изучен недостаточно хорошо. Это расстройство, вызывая мучительные симптомы, может способствовать снижению трудоспособности, быть причиной частого обращения за медицинской помощью и пропусков работы. Заслуживает внимания изучение связи функционального расстройства СО с изменениями психоэмоционального состояния и другими функциональными заболеваниями органов пищеварения. Описаны отдельные случаи проведения холангиоэноустомии в связи с упорными симптомами дискинезии СО, сохраняющимися даже после эндоскопической папиллосфинктеротомии, однако принятие решения о выполнении такой операции — исключительно ответственный момент.

Наиболее важной проблемой при функциональном расстройстве СО представляется возможность развития атак острого панкреатита. Патогенетическая роль его в развитии хронического панкреатита не доказана. Примерно в трети случаев при так называемом идиопатическом рецидивирующем панкреатите выявляют гипертензию СО.

4. Лечение

Лечение дискинезий ЖП и желчных путей должно быть комплексным и включать не только

назначение лекарственных препаратов, но и проведение широкого круга мероприятий: диетическое питание, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, оказывающих негативное влияние на регуляцию перистальтики и состояния расположенных рядом органов, отказ от приема препаратов, в значительной степени изменяющих перистальтическую активность и желчеотделение (в частности, эстрогенов), нормализация режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение.

Большинству пациентов с дискинезией показано консервативное лечение, которое чаще проводят амбулаторно. При недостаточно ясном происхождении приступов боли, частых и выраженных приступах, необходимости дообследования с целью верификации диагноза, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний целесообразна госпитализация пациентов. При явной неэффективности медикаментозной терапии дисфункции СО следует рассмотреть вопрос о выполнении эндоскопического вмешательства — папиллосфинктеротомии.

4.1. Диета

В период обострения дискинезии целесообразно соблюдать основные принципы диетического питания при заболеваниях желчных путей, вырабатанные много лет назад и сохраняющие свою актуальность в настоящее время. Необходимо защитить слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ от механического, термического и химического воздействия. Характер питания может быть приближен к диете № 5 по М.И. Певзнеру. В идеале пищу нужно принимать каждые 3 ч, отказаться от длительных перерывов в приеме пищи, желательно ограничить потребление животных жиров, пищи в жареном виде, экстрактивных веществ (крепкие мясные и рыбные бульоны, копчености и консервы), пряностей, приправ и специй (лук, чеснок, перец, горчица), маринадов, газированной фруктовой воды, пива, белого сухого вина, шампанского, кофе, цитрусовых. Пищу целесообразно готовить преимущественно путем варки, тушения, запекания, на пару. В течение 1,5–2 ч после приема пищи следует избегать длительных наклонов и горизонтального положения. Полезны кисломолочные продукты (творог, кефир, йогурт невысокой жирности), каши (овсяная, гречневая) на воде или молоке низкой жирности, бананы, печеные яблоки, картофельное пюре, овощные супы, отварное мясо (нежирная говядина, куриная грудка). Полезен прием негазированной минеральной воды в подогретом виде по ½ стакана 4 раза в день за полчаса до еды. Вне периода обострения диету расширяют и при хорошей переносимости питание организуют по обычным рациональным принципам. Важно принимать пищу в спокойной обстановке, не спеша.

Учитывая возможное влияние психоэмоционального состояния на регуляцию моторики и висцеральной чувствительности, следует обратить внимание на нормализацию ритма сна, режима дня, обеспечение достаточного отдыха. При наличии тревожно-депрессивных расстройств показано соответствующее обследование.

4.2. Фармакотерапия

Ниже дана оценка их эффективности с позиций медицины, основанной на доказательствах: уровень А (высокий) характеризуется хорошей доказательной базой, и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение; уровень В (средний) — умеренная доказательная база, и дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения; уровень С (низкий) характеризуется слабой доказательной базой, и дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении. Кроме того, используют цифровую шкалу уровня исследований: уровень 1 — вывод основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований, уровень 2 — вывод основан на результатах когортных исследований, а также исследований «случай—контроль», уровень 3 — мнение экспертов, основанное на собственных клинических наблюдениях.

4.2.1. Спазмолитики

Учитывая тот факт, что в основе клинических проявлений при обеих формах дискинезии лежит появление «функциональной обструкции» оттока желчи/панкреатического секрета, в качестве медикаментозной терапии первого ряда обоснованно применение препаратов спазмолитического действия. При дискинезии ЖП основной мишенью действия спазмолитиков служит сфинктер пузырного протока, при дискинезии СО — сам сфинктер. Целесообразность назначения медикаментозной терапии по крайней мере части таких больных обосновано в ходе крупного исследования EPISOD. Во избежание нежелательных эффектов следует отдавать предпочтение спазмолитикам с максимальной селективностью действия на ЖКТ и желчные пути.

В соответствии с данными, опубликованными в литературе, *уровень убедительности рекомендаций* (УУР) назначать спазмолитики при дискинезиях желчных путей можно оценить как В, *уровень достоверности доказательств* (УДД) — 1—2. Несоответствие уровню А объясняется недостаточной однородностью критериев отбора пациентов в разных исследованиях.

Блокатор кальциевых каналов **нифедипин** и **нитраты** (нитроглицерин, нитросорбид под язык) понижают базальное давление в сфинктере и дают эффект с частотой до 75%. Недостаток этих препаратов — системное действие на систему

кровообращения. По мнению некоторых экспертов, быстродействующие нитраты целесообразно назначать при возникновении приступов билиарной боли в рамках функционального расстройства СО. Если приступы часто рецидивируют, можно использовать трансдермальные формы доставки нитратов (5 мг/сут).

Гиосцина бутилбромид — высокоселективный блокатор M_3 - и N-холинорецепторов, характеризующийся быстрым наступлением эффекта (уже на 15-й минуте после приема внутрь) и хорошим спазмолитическим потенциалом. Препарат характеризуется высокой безопасностью. Гиосцин можно применять как для купирования приступа (благодаря скорости действия) в дозе 10–20 мг внутрь или в суппозиториях, так и для курсового лечения по 10–20 мг 3 раза в день до еды в течение 10–30 дней.

Учитывая связь моторики кишечника и желчных путей, при лечении части пациентов эффективны препараты, нормализующие кишечную моторику и одновременно уменьшающие висцеральную гиперчувствительность, в частности мебеверин и тримебутин.

Мебеверин — селективный миотропный спазмолитик, который оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта. Прямая блокада Na^+ каналов мебеверином расслабляет гладкомышечные клетки независимо от причины спазма. При этом, благодаря блокаде депо кальция клеток, мебеверин не вызывает гипотонию кишечника. Доклинические исследования мебеверина продемонстрировали местный обезболивающий эффект сравнимый с локальными анестетиками, такими, как прокаин (новокаин), который обусловлен блокадой Na^+ каналов на окончаниях чувствительных нейронов, что препятствует проведению импульсов по нервным волокнам. Мебеверин в ряде клинических исследований показал эффективность в уменьшении боли и диспепсии при дисфункции сфинктера Одди у пациентов с дискинезией ЖВП и после удаления желчного пузыря. При применении мебеверина наблюдается нормализация нарушений желчевыделения и улучшение физико-химических свойств и состава желчи, что связано со снятием спазма сфинктера Одди и нормализацией оттока желчи. При острой спастической боли действие мебеверина проявляется уже через 15 мин после приема. Режим назначения мебеверина у данных пациентов — по 200 мг 2 раза в день за 20 мин до еды курсовым лечением в течение 30 дней.

Тримебутин обладает комбинированным действием за счет влияния на опиоидные рецепторы ЖКТ (спазмолитическим, прокинетическим и обезболивающим) и широко применяется в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения. Тримебутин был эффективен при лечении большинства пациентов с дисфункцией СО

III типа и значительной части пациентов с дисфункцией СО II типа (по Милуокской классификации). Особенно выраженное действие наблюдалось при отсутствии пролонгированного транзита желчи в ДПК по данным билиосцинтиграфии. Тримебутин применяют по 200 мг 3 раза в день в течение месяца.

Гимекромон представляет собой синтетический аналог умбеллиферона, содержащегося в плодах аниса и фенхеля. Гимекромон выводится в желчь, и его спазмолитическое действие реализуется только на уровне желчных путей и начальных отделов тонкой кишки, что объясняет высокую селективность действия препарата на сфинктер желчного протока и СО. Предположительный механизм действия — увеличение содержания циклических мононуклеотидов и оксида азота в гладкомышечном слое. Препарат оказывает также противовоспалительное и умеренно выраженное холеретическое действие. Абсорбция в системный кровоток не превышает 3%. Гимекромон улучшает отток желчи в ДПК и может способствовать снижению литогенности желчи. Гимекромон можно применять в режиме «по требованию» по 200–400 мг внутрь при появлении симптомов и в виде курсового лечения по 200–400 мг 3 раза в день за полчаса до еды в течение 14–21 дней (имеется опыт более длительного безопасного применения).

Кроме того, в лечении дискинезии ЖП и желчных путей можно применять **ингибиторы фосфодиэстеразы** (в частности, дротаверин), хотя они не обладают высокой селективностью действия на желчные пути, а также **пинаверия бромид**, блокирующий кальциевые каналы гладкомышечных клеток.

4.2.2. Препараты комбинированного действия

Есть опыт эффективного применения **альверина** в сочетании с **симетиконом** (спазмолитик и пеногаситель), **экстракта из листьев артишока полевого** (содержит различные растительные компоненты, оказывающие противовоспалительное действие и уменьшающие литогенность желчи).

Препараты на основе **сырья растительного происхождения (кукурузные рыльца, шиповник, куркума, чистотел и др.)** и **полусинтетические холеретики (оксафенамид, никодин, циквалон)**, как правило, не только оказывают спазмолитическое действие на сфинктеры желчных путей, но и обладают противовоспалительными и холеретическими свойствами (увеличивают секрецию электролитов и объем желчи). Растительные препараты также проявляют свойства прокинетиков, что может способствовать купированию проявлений заболеваний желудка и кишечника. В то же время они могут оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ,

поэтому следует внимательно контролировать их переносимость.

Препараты комбинированного действия, содержащие компоненты желчи, также следует применять с осторожностью, поскольку они могут вызвать раздражение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ и нежелательное повышение панкреатической секреции.

В соответствии с данными, опубликованными в литературе, УДД эффективности препаратов комбинированного действия можно оценить как 2В–3С.

4.2.3. Урсодезоксихолевая кислота

Применение препаратов *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) при дискинезии желчных путей обосновывается ее способностью снижать литогенность желчи, а также оказывать противовоспалительное действие на эпителий и мышечный слой желчных путей (снижать активность циклооксигеназы-2 и перекисного окисления), что косвенно способствует нормализации нарушенной моторики и секреции. Есть теоретические предпосылки для утверждения, что УДХК восстанавливает чувствительность рецепторов желчных путей к холецистокинину.

В соответствии с данными, опубликованными в литературе, УДД эффективности УДХК при дискинезии желчных путей можно оценить как 2В.

УДХК можно применять в сочетании с селективным спазмолитиком СО гимекромомом или другими спазмолитиками. УДХК назначают в виде курсового лечения в дозе 10 мг на 1 кг массы тела в 2 приема после еды в течение 2 нед — 2 мес. Курсы можно повторять, что определяется решением врача.

Опираясь на современные данные, УДХК нецелесообразно назначать при идиопатическом рецидивирующем панкреатите, который у трети больных ассоциирован с дискинезией СО. Под влиянием препарата возможно повышение панкреатической секреции, что в условиях нарушенного оттока может провоцировать обострения панкреатита.

4.2.4. Прокинетика

Для купирования симптомов дискинетического типа (дискомфортные ощущения, тошнота, вздутие в эпигастральной области, выраженность которых увеличивается при употреблении жирной пищи) возможно применение **прокинетиков**, хотя их эффективность в купировании этих симптомов обусловлена скорее влиянием на моторику желудка и начальных отделов тонкой кишки. Рекомендовать курсовое лечение прокинетиками в качестве патогенетической терапии дискинезии в настоящее время оснований недостаточно (УДД 3С), особенно с учетом данных о нежелательных

явлениях при применении метоклопромида и домперидона. Прокинети́ческий эффект итроприда гидрохлорида, демонстрирующего высокую эффективность при лечении симптомов функциональной диспепсии, обусловлен двойным механизмом действия — антагонизмом к дофаминовым рецепторам и блокаде ацетилхолинэстеразы.

4.2.5. Нестероидные противовоспалительные средства

Для купирования приступов боли при дискинезии (если диагноз четко обоснован) допустимо применять ненаркотические анальгетики в стандартных дозах (УДД ЗС).

Рекомендовать курсовое лечение нестероидными противовоспалительными средствами в качестве патогенетической терапии дискинезии оснований недостаточно (УДД ниже ЗС).

4.2.6. Антидепрессанты

При четко обоснованном диагнозе и часто рецидивирующей боли, при которой можно предполагать невропатический компонент или связь с центральной сенситизацией, обосновано назначение трициклических антидепрессантов с целью лечения функциональной боли. Амитриптилин сначала назначают в малой дозе — по 10 мг перед сном. Эффективность лечения оценивают через 2 нед. При необходимости дозу увеличивают до 20 мг/сут. Длительность лечения определяют индивидуально, обычно она составляет как минимум 2 мес.

В соответствии с данными, опубликованными в литературе, УДД эффективности амитриптилина при дискинезии желчных путей можно оценить как ЗС.

Рекомендовать лечение ингибиторами обратного захвата серотонина или мелатонинергическими антидепрессантами в качестве патогенетической терапии дискинезии оснований недостаточно (УДД ниже ЗС), однако их можно применять при сопутствующих психопатологических расстройствах.

Предложен следующий подход к оценке эффективности медикаментозной терапии: пациент посещает врача ежемесячно в течение года. Если за это время симптоматика полностью купирована, эффект оценивают как полный, при уменьшении частоты и интенсивности приступов более чем на 50% регистрируют частичный ответ, если же эффект недостаточный, при функциональном расстройстве СО решают вопрос о проведении сфинктеротомии (см. ниже).

4.3. Другие аспекты консервативного лечения

Некоторые исследователи указывают, что нормализация индекса массы тела оказывает положительное влияние на нейрогуморальную регуляцию ЖП и СО, однако этот вопрос недостаточно изучен.

Предполагают, что коррекция психоэмоционального состояния может способствовать уменьшению проявлений дискинезии желчных путей. В этом отношении выраженный эффект могут дать меры психологической поддержки. Целесообразно проводить тестирование пациентов по шкале тревоги, депрессии и соматизации и при выявлении отклонений предпринимать соответствующие меры по коррекции этих нарушений, в частности проводить консультации психолога.

4.4. Эндоскопическое лечение

При обоснованном диагнозе дисфункции СО и отсутствии эффекта от консервативной терапии стандартным подходом является проведение *эндоскопической папиллосфинктеротомии* (ЭПСТ) в рамках ЭРХПГ. Предварительно можно выполнить манометрию СО.

При расстройстве функции билиарной порции СО показана ЭПСТ этой порции сфинктера, которая технически менее сложна. При нарушении функции панкреатической порции СО также стали более широко применять ЭПСТ данной порции, дополняя ее установкой временного панкреатического стента для улучшения оттока панкреатического секрета и профилактики реактивного панкреатита.

Частота развития осложнений ЭПСТ составляет 5–13%; осложнения, напрямую связанные с процедурой, — реактивный панкреатит, кровотечение (может возникнуть непосредственно по окончании вмешательства и в период до 2 нед после него) и перфорация.

При недостаточной обоснованности диагноза функционального расстройства СО достоинства ЭПСТ и риск, связанный с ее проведением, следует тщательно взвешивать, так как частота ассоциированных с ЭРХПГ осложнений (в частности, развития тяжелого панкреатита в ближайшие 7 дней) значительно выше, чем, например, при холедохолитиазе.

Клиническая эффективность ЭПСТ — полное купирование симптомов — составляет 70–80% (для дисфункции СО II типа по Милуокской классификации, которая в наибольшей степени соответствует функциональному расстройству СО по Римским критериям IV). При билиарной боли в отсутствие признаков дисфункции ЖП и СО (такая ситуация соответствует дисфункции СО III типа по Милуокской классификации) эффективность ЭПСТ не превышает 8–25%.

Причины возможной клинической неэффективности ЭПСТ:

- неадекватная сфинктеротомия, рестеноз, в подобных случаях можно рассмотреть вопрос о проведении баллонной дилатации;
- повышение давления в панкреатической порции СО, тогда как проведена только билиарная ЭПСТ. Стабильное повышение базального дав-

ления в панкреатической порции СО отмечается у 90% пациентов, у которых после билиарной ЭПСТ сохраняется боль или наблюдаются явления панкреатита. Проведение панкреатической ЭПСТ дает эффект у 60–90% таких пациентов. В качестве альтернативы можно установить малокалиберный панкреатический стент (диаметр 5–7 F) на срок до 3 мес;

- сохранение боли и отсутствие ожидаемого эффекта от ЭПСТ могут объясняться наличием хронического панкреатита.

5. Реабилитация

Важное место в реабилитации после периода обострений и в профилактике занимают лечебная физкультура, дозированная ходьба, плавание, санаторно-курортное лечение в санаториях Ессентуки, Железноводска, Пятигорска, Трускавца, Боржом, Белокурихи, Моршина и др., употребление минеральных вод малой и средней минерализации (сульфатные, сульфатно-хлоридные с различным катионным составом – боржом, ессентуки № 4, Арзни, Смирновская, Славяновская). Эффективны водолечение (термальные и высокотермальные воды), физиотерапевтические процедуры, оказывающие

спазмолитическое и противовоспалительное действие.

6. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика образования литогенной желчи (фактора, предрасполагающего к проявлению дискинезии желчных путей) предполагает устранение факторов, усиливающих секрецию холестерина в желчь и угнетение сократительной активности ЖП: рациональное питание (исключение избыточного потребления углеводов и холестерина, больших перерывов в приеме пищи), поддержание нормального индекса массы тела, достаточная двигательная активность, борьба с вредными привычками (курением и злоупотреблением алкоголем), а также лечение фоновых заболеваний. Для профилактики приступов билиарной боли, развития острого «дисфункционального» панкреатита необходимо избегать употребления жирной и жареной пищи, чрезмерного количества пищи после продолжительного голодания, психоэмоциональных нагрузок, приема препаратов эстрогенов без веских оснований, нормализовать режим труда и отдыха. Профилактика обострения также подразумевает санаторно-курортное лечение (см. выше).

7. Критерии оценки качества медицинской помощи 7. Quality of medical care estimation criteria

| Критерии Criteria | УДД Evidence level – EL | УУР Evidence level – EL |
|--|---------------------------------------|---|
| ЭГДС EGDS | A (высокий) A (high) | 1 (высокой силы) 1 (high gradehigh force) |
| УЗИ органов брюшной полости Abdominal US | A (высокий) A (high) | 1 (высокой силы) 1 (high gradehigh force) |
| УЗ-холецистография US-cholecystography | A (высокий) A (high) | 1 (высокой силы) 1 (high gradehigh force) |
| Билиосцинтиграфия с препаратами имидодиацетил- ловой кислоты, меченной ^{99m} Tc Hepatobiliary scintigraphy ^{99m} Tc-labelled iminodiacetic acid | A (высокий) A (high) | 1 (высокой силы) 1 (high gradehigh force) |
| МРХПГ MRCP | A (высокий) A (high) | 1 (высокой силы) 1 (high gradehigh force) |
| ЭндоУЗИ панкреатобилиарной зоны EUS of pancreatobiliary area | A (высокий) A (high) | 1 (высокой силы) 1 (high gradehigh force) |
| Проведение терапии спазмолитиками (АТХ А03А) Antispasmodic treatment (ATC code A03A) | B (промежуточный) B (intermediate) | 1–2 (высокой–умеренной силы) 1–2 (high–moderate grade) |
| Проведение терапии препаратами УДХК (АТХ А05А) Treatment by UDCA drugs (ATC code A05A) | B (промежуточный) B (intermediate) | 2 (умеренной силы) 2 (moderate grade) |

Приложение 1. Методология разработки клинических рекомендаций

Цель предлагаемых рекомендаций — довести до сведения практикующих врачей современные представления об этиологии и патогенезе дискинезии, познакомить их с применяемыми в настоящее время алгоритмами ее диагностики и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-гастроэнтерологи,
- врачи-терапевты
- врачи общей практики (семейная медицина).

Уровни достоверности доказательств: уровень А (высокий) характеризуется хорошей доказательной базой, и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение; уровень В (средний) — умеренная доказательная база, и дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения; уровень С (низкий) характеризуется

слабой доказательной базой, и дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении. Кроме того, использована цифровая шкала уровня исследований: уровень 1 — вывод основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований, уровень 2 — вывод основан на результатах когортных исследований, а также исследований «случай—контроль», уровень 3 — мнение экспертов, основанное на собственных клинических наблюдениях.

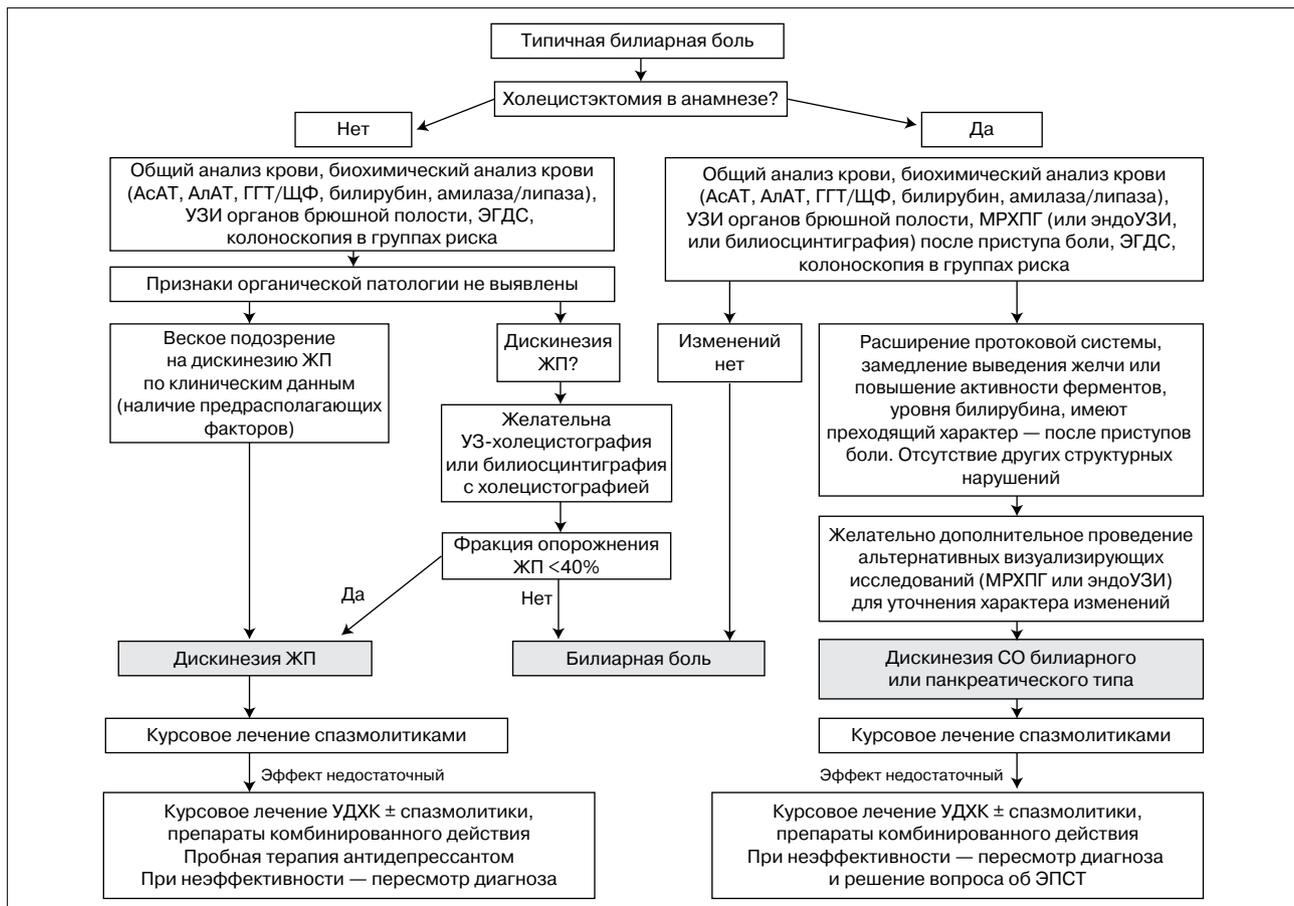
Обновление клинических рекомендаций — 1 раз в 3 года.

Приложение 2. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 02.06.2010 № 415н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля»

Приложение 3. Алгоритм ведения пациентов с дискинезией желчного пузыря и желчных путей



Приложение 4. Информация для пациента

Дискинезии ЖП и желчных путей — заболевания, при которых нарушается способность к своевременному выведению желчи в кишечник в связи с возникновением спазма мышечной оболочки. Причины их развития не всегда ясны, во многих случаях оно объясняется влиянием психоэмоциональных и гормональных факторов, перенесенной операции по удалению ЖП. Вероятно, также играют роль нарушение текучести желчи и слабовыраженное воспаление в стенке желчных путей. Дискинезия относится к так называемым функциональным расстройствам, и для установления диагноза дискинезии желчных путей необходимо исключить органические заболевания, при которых определяются явные структурные изменения. В связи с этим каждому пациенту

обязательно проводят УЗИ органов брюшной полости и ЭГДС, а при отсутствии убедительных данных — и более сложные исследования. Необходимо также наблюдение, чтобы своевременно обнаружить другие симптомы и диагностировать органическую патологию. Общий прогноз течения дискинезий, как правило, благоприятный. Однако в связи с наличием негативных симптомов (приступы тягостной боли) необходимо проводить лечение, которое обычно начинают с назначения спазмолитиков, часть из которых дает также противовоспалительный эффект, а при их неэффективности добавляют антидепрессанты также в малых дозах и УДХК. В случае неэффективности лекарственной терапии при дискинезии СО проводят эндоскопическое вмешательство, позволяющее восстановить отток желчи, — папиллосфинктеротомию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.*, ред. Гастроэнтерология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 700 с. 616.3 Г22 6 [*Ivashkin V.T., Lapina T.L.*, eds. Gastroenterology: national manual. М.: GEOTAR-Media; 2008. 700 p. 616.3 G22 6].
2. *Калинин А.В., Хазанов А.И.*, ред. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей. М.: Миклош; 2007. 600 с. 616.3 Г22 [*Kalinin A.V., Khazanov A.I.*, eds. Gastroenterology and hepatology: diagnostics and treatment: Manual for physicians. М.: Miklosh; 2007. 600 p. 616.3 G22].
3. *Ивашкин В.Т.*, ред. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 182 с. 616.3 К49 12 [*Ивашкин В.Т.*, ред. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 182 с. 616.3 К49 12].
4. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Охлобыстин А.В., Буеверов А.О.* Наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта и печени: Справочник для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2008. 170 с. 616.3 Н20 [*Ivashkin V.T., Lapina T.L., Okhlobystin A.V., Buyeverov A.O.* The most common gastrointestinal and liver diseases: manual for general practitioners. М.: Litterra; 2008. 170 p. 616.3 Н20].
5. *Пацырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А.* и др. Функциональные расстройства сфинктера Одди после холецистэктомии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011;21(3):28 [*Pantsyrev Yu.M., Shapovalyants S.G., Chernyakevich S.A.* et al. Functional postcholecystectomy sphincter of Oddi disorders. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2011; 21(3):28].
6. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. М.: Литтерра; 2009. 624 с. 615.2 Р27 [Rational pharmacotherapy in hepatology: manual for general practitioners/editors: *V.T. Ivashkin, A.O. Buyeverov.* М.: Litterra; 2009. 624 p. 615.2 Р27].
7. *Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A., Del Piano M., Alimonti P.* Numechromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res* 2001;27(5-6):223-31.
8. *Arguedas M.R., Linder J.D., Wilcox C.M.* Suspected sphincter of Oddi dysfunction type II: empirical biliary sphincterotomy or manometry-guided therapy? *Endoscopy* 2004;36:174-8.
9. *Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J.* Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology* 2006 Apr; 130(5):1498-509.
10. *Desai A.J., Dong M., Harikumar K.G., Miller L.J.* 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; 309(5):G377-G386.
11. *Afghani E., Lo S.K., Covington P.S., Cash B.D., Pandol S.J.* Sphincter of Oddi Function and Risk Factors for Dysfunction. *Front Nutr* 2017;4:1. doi:10.3389/fnut.2017.00001.
12. *Clouse R.E., Mayer E.A., Aziz Q., Drossman D.A., Dumitrascu D.L., Mönnikes H., Naliboff B.D.* Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:1492-7.
13. *Cotton P.B., 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.
14. *Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S.* Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1420-9.
15. *Guarino M.P.L., Carotti S., Morini S., Perrone G., Behar J., Altomare A.* et al. Decreased number of activated macrophages in gallbladder muscle layer of cholesterol gallstone patients following ursodeoxycholic acid. *Gut* 2008; 57(12):1740-1.
16. *Guarino M.P., Cong P., Cicala M., Alloni R., Carotti S., Behar J.* Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut* 2007; 56:815-20.
17. *Guelrud M., Mendoza S., Rossiter G., Villegas M.I.* Sphincter of Oddi manometry in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 1990;35:38-46.

18. *Heetun Z.S., Zeb F., Cullen G., Courtney G., Aftab A.R.* Biliary sphincter of Oddi dysfunction: response rates after ERCP and sphincterotomy in a 5-year ERCP series and proposal for new practical guidelines. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:327-33.
19. *Hogan W.J., Geenen J.E., Dodds W.J.* Dysmotility disturbances of the biliary tract: classification, diagnosis, and treatment. *Sem Liv Dis* 1987;7:302-10.
20. *Jagannath S., Kalloo A.N.* Efficacy of biliary scintigraphy in suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Curr Gastroenterol Rep* 2001 Apr; 3(2):160-5.
21. *Jensen S.W.* Postcholecystectomy Syndrome. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/192761-overview> (дата обращения: 01.04.2017 г.).
22. *Kalaitzakis E., Ambrose T., Phillips-Hughes J., Collier J., Chapman R.W.* Management of patients with biliary sphincter of Oddi disorder without sphincter of Oddi manometry. *BMC Gastroenterol* 2010;10:124.
23. *Khashab M.A., Watkins J.L., McHenry L., Lazzell-Pannell L., Schmidt S., Sherman S., Lehman G.A., Fogel E.L.* Frequency of sphincter of Oddi dysfunction in patients with previously normal sphincter of Oddi manometry studies. *Endoscopy* 2010;42:369-74.
24. *Lacy B.E., Weiser K., Kennedy A.* Botulinum toxin and gastrointestinal tract disorders: panacea, placebo, or pathway to the future? *Gastroenterol Hepatol (N.Y.)* 2008 Apr;4(4):283-95.
25. *Lavoie B., Balemba O.B., Godfrey C., Watson C.A., Vassileva G., Corvera C.U.* et al. Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPCR1 receptors and activation of KATP channels. *J Physiol* 2010 Sep 1;588(Pt 17):3295-305.
26. *Petersen B.T.* 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.
27. *Pfau P.R., Banerjee S., Barth B.A., Desilets D.J., Kaul V., Kethu S.R., Pedrosa M.C., Pleskow D.K., Tokar J., Varadarajulu S.* et al. Sphincter of Oddi manometry. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1175-80.
28. *Rolny P., Geenen J.E., Hogan W.J.* Post-cholecystectomy patients with «objective signs» of partial bile outflow obstruction: clinical characteristics, sphincter of Oddi manometry findings, and results of therapy. *Gastrointest Endosc* 1993;39:778-81.
29. *Sherman S., Lehman G.A.* Sphincter of Oddi dysfunction: diagnosis and treatment. *JOP* 2001;2:382-400.
30. *Silverman W.B., Slivka A., Rabinovitz M., Wilson J.* Hybrid classification of sphincter of Oddi dysfunction based on simplified Milwaukee criteria: effect of marginal serum liver and pancreas test elevations. *Dig Dis Sci* 2001;46:278-81.
31. *Sgouros S.N., Pereira S.P.* Systematic review: sphincter of Oddi dysfunction – non-invasive diagnostic methods and long-term outcome after endoscopic sphincterotomy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:237-46.
32. *Staritz M.* Pharmacology of the sphincter of Oddi. *Endoscopy* 1988; 20 (Suppl 1):171-4.
33. *Testoni P.A.* Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014 Dec 7; 20(45):16891-901.
34. *Testoni P.A., Caporuscio S., Bagnolo F., Lella F.* Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol* 2000 Jul; 95(7):1702-7.
35. *Tse F., Liu L., Barkun A.N., Armstrong D., Moayyedi P.* EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:235-44.
36. *Vitton V., Ezzedine S., Gonzalez J.M., Gasmi M., Grimaud J.C., Barthet M.* Medical treatment for sphincter of oddi dysfunction: can it replace endoscopic sphincterotomy? *World J Gastroenterol* 2012;18:1610-5.
37. *Wallace M.B., Hawes R.H., Durkalski V., Chak A., Mallery S., Catalano M.F., Wiersema M.J., Bhutani M.S., Ciaccia D., Kochman M.L.* et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc* 2001;53:294-9.
38. *Wehrmann T.* Long-term results (≥ 10 years) of endoscopic therapy for sphincter of Oddi dysfunction in patients with acute recurrent pancreatitis. *Endoscopy* 2011;43:202-7.
39. *Wilcox C.M.* Sphincter of Oddi dysfunction Type III: New studies suggest new approaches are needed. *World J Gastroenterol* 2015 May 21;21(19): 5755-61.
40. *Yaghoobi M., Pauls Q., Durkalski V., Romagnuolo J., Fogel E.L., Tarnasky P.R.* et al. Incidence and predictors of post-ERCP pancreatitis in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction undergoing biliary or dual sphincterotomy: results from the EPISOD prospective multicenter randomized sham-controlled study. *Endoscopy* 2015;47(10):884-90.
41. *Маев И.В., Самсонов А.А., Ульянкина Е.В.* и соавт. Оценка эффективности Дюспаталина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих путей. *Эксперимент клин гастроэнт* 2007; 2:20-125 [Маев И.В., Самсонов А.А., Ульянкина Е.В. et al. Efficacy of Duspatalin in comprehensive treatment of chronic acalculous cholecystitis and biliary dysfunction. *Eksperiment klin gastroenterol* 2007; 2:20-125].
42. *Ильченко А.А., Быстровская Е.В.* Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию. *Эксперимент клин гастроэнт* 2002;4:1-3 [Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Experience of Duspatalin application at functional sphincter of Oddi disorders in postcholecystectomy patients. *Eksperiment klin gastroenterol* 2002; 4:1-3].