



Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Дисфункция сфинктера Одди и хронический панкреатит

Описаны патофизиологические механизмы развития болевого синдрома и клиническая картина при дисфункции сфинктера Одди и хроническом панкреатите. Патогенетически обосновано использование отилония бромид при дисфункции сфинктера Одди и хроническом панкреатите.

Ключевые слова: дисфункция сфинктера Одди, болевого синдрома, хронический панкреатит, отилония бромид.

Вследствие широкой распространенности и роста заболеваемости хронический панкреатит (ХП) является важной медицинской и социальной проблемой. Методы лечения данного заболевания требуют усовершенствования. Принципы терапии ХП включают: устранение этиологических факторов; воздействие на основные звенья патогенеза; проведение симптоматической терапии, предусматривающей купирование клинических симптомов.

Одним из ведущих патогенетических механизмов ХП является обструкция панкреатического протока из-за рубцово-папиллярного стеноза или вследствие нарушения моторики сфинктера Одди. По данным некоторых исследователей [17], у 30 % больных ХП выявляют дисфункцию сфинктера Одди (ДСО).

Дисфункция сфинктера Одди характеризуется частичным нарушением проходимости протоков на уровне сфинктера. Может иметь как органическую (структурную), так и функциональную (нарушение двигательной активности) природу и клинически проявляться нарушением оттока желчи и панкреатического сока.

Многие авторы отмечают не полную, а частичную обтурацию протока. Davis и Herman показали, что острая закупорка протока чаще всего является причиной острых воспалительных изменений в поджелудочной железе (ПЖ), неполная — хронических изменений.

К функциональным нарушениям оттока панкреатического секрета могут быть отнесены на-

рушения дренажной функции протоков дискинетического и нейрогуморального характера, а также изменения качества сока ПЖ метаболического порядка.

Спазмы гладких мышц разных отделов пищеварительной системы, в том числе панкреатобилиарной зоны, часто возникают как при органической, так и при функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Дисфункции ЖП и ДСО могут быть первичными или вторичными. Доля первичных составляет 10–15 %. Они связаны как с уменьшением мышечной массы ЖП, так и со снижением чувствительности рецепторного аппарата к нейрогуморальной стимуляции. Вторичные дисфункциональные расстройства могут сочетаться со структурными изменениями, такими как стенозы протоков и сфинктеров, а также с хроническими воспалительными процессами разных отделов внепеченочной билиарной системы. Могут наблюдаться при гормональных расстройствах, лечении соматостатином, предменструальном синдроме, беременности, системных заболеваниях, сахарном диабете, гепатите и циррозе печени, еюнотомии, а также при наличии воспаления и камней в ЖП.

У большинства больных, перенесших холецистэктомию, наблюдается недостаточность сфинктера Одди с непрерывным истечением желчи, реже — с его спазмом. Дистальная резекция желудка приводит к ослаблению гормональной регуляции и гипотонии ЖП.

При нарушении оттока панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку (ДПК) при ДСО

повышается давление в протоках ПЖ — одна из главных причин развития ХП и появления клинических симптомов, прежде всего боли. Дисфункция панкреатического сфинктера фатерова соска, являющаяся вариантом ДСО, может быть причиной развития панкреатита или появления так называемых панкреатитоподобных болей.

Частота обнаружения ХП после холецистэктомии составляет 15–90 %. По данным В.А. Зориной и соавт., обследовавших больных через 4–10 дней после холецистэктомии, у 85 % из них отмечено повышенное содержание в сыворотке крови α_1 -антитрипсина, причем в 34,7 % случаев показатели превышали норму более чем в 2 раза.

Доказано, что полное восстановление проходимости желчных и панкреатических протоков способствует устранению или снижению степени выраженности патологических изменений в ПЖ, регенерации панкреатитов и повышению их активности. Холецистэктомия способствует улучшению или нормализации показателей внешне-секреторной функции железы у 62,5 % больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ). В первую очередь восстанавливается секреция трипсина (к 6-му месяцу), тогда как нормализация активности амилазы происходит значительно позже — через 2 года. Однако при длительном течении патологического процесса полного восстановления поврежденных тканей не происходит.

Основными механизмами развития ХП являются:

1. Травматизация слизистой оболочки в области сфинктера Одди (СО) в результате пассажа билиарного сладжа (БС) по желчным путям, что приводит к вторичной дисфункции СО, позже формируется стенозирующий папиллит. Функциональные и органические изменения в области большого дуоденального сосочка нарушают отток желчи, способствуют развитию билиопанкреатического рефлюкса.

2. Дуоденопанкреатический рефлюкс, возникающий на фоне атонии СО, приводит к повреждению ПЖ детергентами, содержащимися в желчи. Именно проникновение в панкреатический проток «агрессивной» желчи является патологическим механизмом, поддерживающим воспалительный процесс в ПЖ. Причиной атонии БДС является папиллит, чаще всего возникающий после прохождения конкрементов, или общая дисмоторика ДПК, которая может носить функциональный характер или возникать вторично на фоне органической патологии ДПК.

3. Вследствие обструкции протока или ампулы дуоденального сосочка развивается гипертензия в главном панкреатическом протоке (ГПП) с последующим разрывом мелких панкреатических про-

токов. Это приводит к выделению секрета в паренхиму железы, активации пищеварительных ферментов, что в свою очередь вызывает развитие деструктивно-дегенеративных изменений в ПЖ.

Таким образом, патогенез ХП обусловлен затруднением оттока панкреатического секрета, повышением внутрипротокового давления, интрапанкреатическим рефлюксом дуоденального содержимого, в котором находятся активированные энтерокиназой протеолитические ферменты, желчные кислоты, лизолецитин, эмульгированные жиры и бактерии. Это может вызвать повреждение паренхимы ПЖ непосредственно или через каскадную активацию панкреатических ферментов. Эти изменения отражаются на функциональном состоянии ПЖ: снижается объем секреции, дебит ферментов и бикарбонатов, причем проявляются они уже на ранних стадиях заболевания.

Клинические проявления ХП могут возникнуть в любое время после операции. Однако чаще всего они возникают в первые 6 мес и не отличаются от клинической картины при самостоятельном течении заболевания.

Согласно Римским критериям III (Римский консенсус, 2006) дисфункция сфинктера Одди — это комплекс функциональных расстройств продолжительностью 3 мес и более с наличием болей в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте живота длительностью 30 мин и более, рецидивирующих с разной частотой и являющихся показанием для госпитализации пациента в отделение неотложной помощи. Боли не купируются приемом антацидов, не исчезают при перемене положения тела и после акта дефекации. Боли могут сочетаться с одним или несколькими симптомами: тошнотой и/или рвотой, иррадиацией в спину и/или правую подлопаточную область. Симптомы возникают преимущественно в ночные часы.

Клинические проявления зависят от вовлечения в процесс структур сфинктера. При изолированной дисфункции сфинктера холедоха вовлекаются желчные протоки (билиарный тип), при нарушении функции сфинктера панкреатического протока — поджелудочная железа (панкреатический тип). При дисфункции сфинктера по билиарному типу болевой синдром локализуется в эпигастрии или правом подреберье с иррадиацией в спину, правую лопатку. Панкреатический тип характеризуется болью в левом подреберье с иррадиацией в спину, уменьшающейся при наклоне туловища вперед, при этом отсутствуют очевидные причины приступа (конкременты, прием алкоголя).

ДСО у больных, перенесших холецистэктомию, можно заподозрить при наличии болевого

Таблиця. **Групи пацієнтів с ДСО по панкреатическому типу** (по J.E. Geenen и соавт. [15])

Група 1	Група 2	Група 3
ДСО со структурными нарушениями панкреатической системы	ДСО как со структурными нарушениями панкреатической системы, так и без них	ДСО без структурных нарушений панкреатической системы
<p>Приступ болей панкреатического типа в сочетании с 3 признаками:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Увеличение времени опорожнения протока ПЖ (> 9 мин) в положении больного лежа на спине 2. Расширение панкреатического протока (> 6 мм в головке ПЖ, > 5 мм в теле ПЖ) 3. Подъем амилазы и/или липазы (более 1,5–2,0 норм при 2 приступах подряд) 	<p>Приступ болей панкреатического типа в сочетании с 1 или 2 признаками:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Увеличение времени опорожнения протока ПЖ (> 9 мин) в положении больного лежа на спине 2. Расширение панкреатического протока (> 6 мм в головке ПЖ, > 5 мм в теле ПЖ) 3. Подъем амилазы и/или липазы (более 1,5–2,0 норм при 2 приступах подряд) 	<p>Приступ болей панкреатического типа</p>

синдрома в эпигастрии в случаях, если не выявлены другие причины, способные объяснить их происхождение (сопутствующие заболевания, структурные изменения билиарных и панкреатических протоков).

Доказана связь между ДСО и рецидивирующими эпизодами панкреатита.

При ДСО по панкреатическому типу возникает боль в левом подреберье с иррадиацией в спину, эпизоды боли наблюдаются с интервалами в несколько месяцев.

Для подтверждения диагноза ХП используют общепринятые лабораторные и инструментальные методы исследования (рисунок).

Терапия больных с ДСО направлена на:

- купирование болевого синдрома;
- нормализацию оттока билиарного и панкреатического секрета в ДПК;
- создание гипотонии ДПК;

- создание функционального покоя ПЖ;
- обеспечение стерильности желчи и дуоденального содержимого.

Диета должна содержать большое количество белка (130–150 г/сут), ограниченное количество жиров (до 80–90 г) и углеводов (до 350 г). Общий принцип диеты – режим питания с частыми приемами небольших количеств пищи (5–6-разовое питание). Из рациона исключают алкогольные напитки, газированную воду, копченые, жирные и жареные блюда, приправы, так как они могут вызывать спазм СО.

С целью коррекции оттока секрета ПЖ применяют спазмолитические препараты, арсенал которых на сегодняшний день обширен:

- ингибиторы фосфодиэстеразы;
- холинолитики;
- селективные блокаторы кальциевых каналов («Спазмомен»);

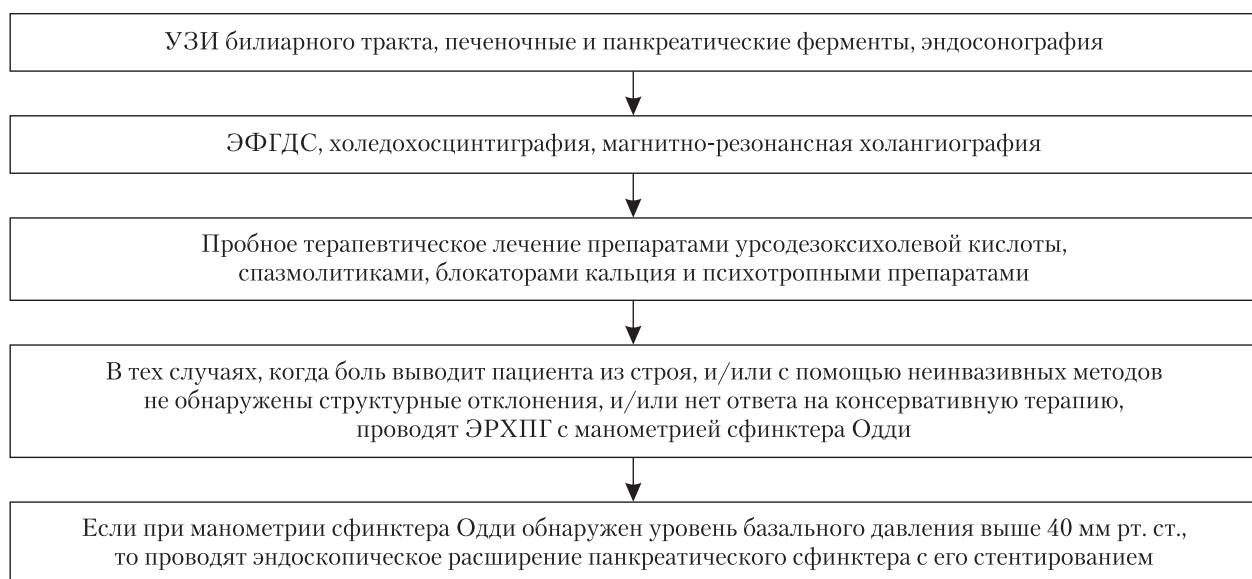


Рисунок. **Диагностический алгоритм для пациентов с ДСО по панкреатическому типу в соответствии с Римскими критериями III (2006)**

- блокаторы натриевых каналов;
- донаторы оксида азота;
- регуляторы опиоидных рецепторов.

Известно, что в патогенезе боли при ХП важную роль играют спазм СО и повышение внутрипротокового давления.

Перспективным является применение спазмолитических препаратов, оказывающих селективное действие на гладкие мышцы пищеварительного тракта (отилония бромид, мебеверин, пинаверия бромид), поскольку они не имеют побочных эффектов холинолитиков (ощущение сухости во рту, нарушение зрения, задержка мочеиспускания) и не оказывают системного вазодилатирующего действия, свойственного дротаверину и папаверину (Т. Ронгард и соавт., 2001; С.М. Ткач, 2006; Г.А. Елизаветина, О.Н. Мишушкин, 2010).

Хорошую эффективность в лечении абдоминального болевого синдрома при ХП продемонстрировал селективный блокатор кальциевых каналов «Спазмомен». Выбор данного препарата обусловлен многочисленными публикациями о его эффективности и безопасности.

«Спазмомен» (отилония бромид) — спазмолитик миотропного действия, относящийся к группе четвертичных аммониевых соединений. Механизм действия препарата связан как с препятствием входу Ca^{2+} из внеклеточного пространства, так и с блокадой мобилизации Ca^{2+} из депо, что обеспечивает влияние как на тонические, так и на фазовые сокращения. «Спазмомен» уменьшает амплитуду и частоту кишечных сокращений, в отличие от папаверина, который в большей степени уменьшает амплитуду сокращений кишки. Отилония бромид в отличие от других спазмолитических средств является высокоселективным агентом благодаря особенностям фармакокинетики (практически не абсорбируется после приема внутрь, 97 % поглощенного препарата в неизменном виде экскретируется через желчевыводящие пути в ЖКТ).

Спазмолитическое действие отилония бромида обусловлено не только его способностью влиять на транспорт ионов кальция через мембраны клеток гладких мышц пищеварительного тракта, но и влиянием на мускариновые и тахикининовые рецепторы. Именно влияние на НК(2)-тахикининовые рецепторы и обуславливает его уникальность по сравнению с другими спазмолитиками, в частности влияние на висцеральную гиперчувствительность.

Результаты изучения эффективности таких миотропных спазмолитиков, как «Но-шпа», дуспаталин и дицетел, у больных с патологией панкреатобилиарной зоны, свидетельствуют о том,

что «Спазмомен» обладает выраженным спазмолитическим действием и превосходит упомянутые препараты по антиноцицептивному эффекту [11, 14]. Эффект от приема таблетированной формы в дозе 40 мг 3–4 раза в сутки был сопоставим с внутривенным введением других спазмолитиков. Длительность назначения — от 2 до 4 нед периода реконвалесценции.

Отилония бромид имеет отличную переносимость при длительном применении в отличие от других спазмолитических препаратов. Препарат назначают в таблетках по 40 мг 2–3 раза в сутки до еды, после начала энтерального питания — с 3–5-х суток.

«Спазмомен» расслабляет гладкие мышцы ЖКТ, включая сфинктерный аппарат, способствует адекватному оттоку желчи, не влияет на нормальную перистальтику кишечника и не обладает антихолинергическим действием — не задерживает мочеиспускание, не вызывает сухости во рту, системного вазодилатирующего действия [12].

У больных с функциональным расстройством СО, перенесших холецистэктомию, на фоне монотерапии «Спазмоменом» не только исчезал болевой синдром, но и уменьшался диаметр холедоха [11, 12, 14].

При выраженном болевом синдроме спастического характера требуется парентеральное введение анальгетических препаратов короткими курсами (3–4 дня) для быстрого купирования спастической боли с переходом на таблетированные миотропные спазмолитики.

Отток секрета ПЖ может быть затруднен вследствие воспаления в зоне большого дуоденального сосочка. В таких случаях необходимо назначение антибактериальных средств. Препаратами выбора являются полусинтетические пенициллины, кларитромицин, ципрофлоксацин, цефалоспорины, выделяющиеся в достаточном количестве с желчью [3]. Высокие концентрации в ПЖ обеспечивают фторхинолоны, карбапенемы.

С целью нормализации нарушенного биоценоза кишечника назначают пре- и пробиотики: «Дуфалак», «Энтерожермину», «Лациум», «Энтерол», «Лактиале».

Применение полиферментных препаратов необходимо для нормализации панкреатической секреции и купирования болевого синдрома при внутрипротоковой гипертензии, особенно при панкреатическом варианте ДСО.

Инвазивные методы лечения рекомендованы пациентам с более выраженной симптоматикой. При неэффективности консервативной терапии, а также при подозрении на стеноз СО большинство пациентов нуждаются в эндоскопической папил-

лосфинктеротомии. Метод показан больным с рецидивирующим панкреатитом, обусловленным ДСО, со стенозом панкреатического сфинктера.

Эндоскопическая баллонная дилатация и установка временных катетеров-стентов являются альтернативой папиллосфинктеротомии. Эффективность баллонной дилатации в лечении пациентов с ДСО пока не доказана, и в настоящее время ее применение ограничено. Установка временных катетеров-стентов в общий желчный или панкреатический проток целесообразно у пациентов с нерасширенными желчными протоками.

Для предотвращения развития ХП у больных с ДСО важной задачей является восстановление оттока желчи и панкреатического секрета в ДПК. Патогенетически обоснованно назначение «Спазмомена». Препарат оказывает спазмолитическое действие на СО у больных, перенесших холецистэктомию, что подтверждается существенным уменьшением диаметра холедоха к концу курсовой терапии у большинства пациентов.

Использование «Спазмомена» в комплексной терапии больных с обострением хронической патологии панкреатобилирной зоны достоверно улучшает ее результаты.

Список литературы

1. Ардатская М.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения // Фарма-тека.— 2012.— № 2.— С. 71—77.
2. Васильев Ю.В. Болевой синдром при хроническом панкреатите: медикаментозное лечение больных // Фарма-тека.— 2005.— № 14.— С. 44—48.
3. Ежовская Е.Н., Мехтиев С.Н., Кравчук Ю.А. и др. Консервативная терапия больных желчнокаменной болезнью в сочетании с хроническим панкреатитом перед лапароскопической холецистэктомией // Материалы 5-го съезда научного общества гастроэнтерологов России (3—6 февраля 2005 г.).— М., 2005.— С. 360—362.
4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Абдоминальная боль: стратегия выбора «идеального» спазмолитика // Здоров'я України.— 2010.— Тематичний номер (№ 3).— С. 16—17.
5. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Постхолецистэктомический синдром: дисфункция сфинктера Одди // Ліки України.— 2011.— № 2 (148).— С. 100—106.
6. Звягинцева Т.Д. Захворювання жовчного міхура та жовчних шляхів // Гастроентерологія.— К., 2007.— С. 315—335.
7. Звягинцева Т.Д., Шаргород І.І. Билиарная дисфункция: от патогенеза до современных принципов лечения // Медицина залізничного транспорту України.— 2004.— № 1 (9).— С. 71—72.
8. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей.— М.: Анахарсис, 2006.— 448 с.
9. Колосович И.В. Использование миолитиков в комплексном лечении патологии панкреатобилирной зоны // Ліки України.— 2011.— № 3.— С. 1—4.
10. Begar J., Corazziari E., Guelrud M. et al. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders // Gastroenterology.— 2006.— Vol. 130.— P. 1498—1509.
11. Capurso L. et al. A cross-over study of octilonium bromide, mebeverine and placebo // Clin. Trials J.— 1984.— Vol. 5.— P. 285—291.
12. Defrance P., Casini A. A comparison of the action of otilonium bromide and pinaverium bromide: study under clinical control // It. J. Gastroenterol.— 1991.— Vol. 23 (suppl. 1).— P. 64—66.
13. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III Process // Gastroenterology.— 2006.— Vol. 130 (5).— P. 1377—1390.
14. Evangelista S. Otilonium bromide: a selective spasmolytic for gastrointestinal tract // J. Int. Med. Res.— 1999.— N 27.— P. 207—222.
15. Geenen J.E., Hogan W.J., Dodds W.J. Sphincter of Oddi / Ed. by M.V. Sivak Gastroenterological endoscopy.— Philadelphia, Saunders, 1987.
16. Lehman G.A., Sherman S. Hypeilensive pancreatic sphincter // Can. J. Gastroenterol.— 1998.— Vol. 12.— P. 333—337.
17. Tarnasky P.R., Hoffman B., Afbakken L. et al. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis // Am. J. Gastroenterol.— 1997.— Vol. 92.— P. 1125—1129.
18. Tez M. Gold therapy for the reduction of biliary pain // Med. Hypothes.— 2006.— Vol. 66 (3).— P. 678—679.
19. Tzovazas G., Rowlands B.J. The diagnosis and treatment dysfunction sphincter Oddy // Br. Chir. J.— 2002.— Vol. 20.— P. 120—125.
20. Wall P., Melzack R. Textbook of pain.— 4th ed.— Churchill Livingstone, 1999.— P. 1143—1153.

Т.Д. Звягинцева, І.І. Шаргород

Харківська медична академія післядипломної освіти

Дисфункція сфінктера Одді та хронічний панкреатит

Описано патофізіологічні механізми розвитку больового синдрому та клінічна картина при дисфункції сфінктера Одді та хронічному панкреатиті. Патогенетично обґрунтовано використання отилонію броміду при дисфункції сфінктера Одді та хронічному панкреатиті.

Ключові слова: дисфункція сфінктера Одді, больовий синдром, хронічний панкреатит, отилонію бромід.

T.D. Zvyahintseva, I.I. Sharhorod
Kharkiv Medical Academy of Post-Graduate Education

The dysfunction of Oddi sphincter and chronic pancreatitis

The authors described pathophysiological mechanisms of the development of pain syndrome and the clinical manifestations of dysfunction of Oddi sphincter and chronic pancreatitis. The pathogenetic substantiation for the use of otilonium bromide at Oddi sphincter's dysfunction and chronic pancreatitis has been given.

Key words: Oddi sphincter's dysfunction, pain syndrome, chronic pancreatitis, otilonium bromide. □

Контактна інформація

Звягінцева Тетяна Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58
Тел. (57) 760-11-65

Стаття надійшла до редакції 5 квітня 2013 р.