



МАСКИ БИЛИАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Казюлин А. Н.

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

MASCS OF FUNCTIONAL DISORDERS OF THE BILIARY TRACT

Kazyulin A. N.

Moscow State University of Medicine and Dentistry

Казюлин Александр Нисонович — академик РАН, д.м.н. профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

Kazyulin Alexander N. — fellow of Russian Academy of Natural Sciences, professor, DSc in Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry

Казюлин
Александр Нисонович
Kazyulin Alexander N.
E-mail:
alexander.kazyulin@
yandex.ru

Резюме

Обзор собственных и литературных данных описывает клинические «маски» первичных и вторичных функциональных нарушений билиарного тракта, описывает механизмы их формирования, включающие множественные нарушения межорганных взаимоотношений психоэмоциональные и вегетативные нарушения, развитие билиарной и панкреатической недостаточности. Показано, что Гемикромон (Одестон) может быть с успехом применен, в качестве базового средства, при лечении больных с первичными и вторичными ФНБТ, с различными клиническими «масками» данной патологии.

Ключевые слова: функциональные нарушения билиарного тракта, клинические «маски», гимекромон.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 114 (2):71–81

Summary

The survey of its own and literature data describes the clinical “masks” of the primary and second functional disorders of the biliary tract, describes the mechanisms of their formation, which include the plural disturbances of the organs interactions, psycho - emotional and vegetative disturbances, development of biliar and pancreatic insufficiency. It is shown that Hymecromone (Odeston) can be successfully used, as the base means, with the treatment of patients with primary and second functional disorders of the biliary tract with different clinical “masks” of this pathology.

Keywords: the functional disorders of the biliary tract, clinical “masks”, Hymecromone.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 114 (2):71–81

Функции различных структур билиарной системы хорошо известны [1; 2; 3]:

- а) **ЖП**: концентрация и депонирование желчи; эвакуация желчи в ответ на стимуляцию холецистокинином; поддержание гидростатического давления в желчных путях за счет градиента давления;
- б) **Сфинктер Люткенса** функционирует постоянно, открываясь для выхода желчи в ЖП при функциональной полноценности сфинктера Одди (СО);
- в) **СО** представляет собой фиброзно-мышечный футляр, который включает в себя ряд сфинктеров, расположенных в области холедохо-панкреатодуоденального соустья, а именно сфинктер общего желчного протока, сфинктер фатерова соска (сфинктер устья и основания соска), сфинктер главного панкреатического протока. Наиболее постоянен сфинктер **общего желчного протока (ОЖП)** (100%). Наличие других сфинктеров зависит от варианта впадения общего желчного и панкреатического протоков в просвет двенадцатиперстной кишки [1–5].
СО выполняет 3 основные функции [4]: регулирует ток желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку; предотвращает рефлюкс содержимого двенадцатиперстной кишки в общий желчный и панкреатический протоки; обеспечивает накопление в ЖП печеночной желчи. Эти функции связаны со способностью сфинктера регулировать градиент давления между системой протоков и двенадцатиперстной кишкой. Координированная сократительная активность ЖП и СО обеспечивает наполнение ЖП в период между приемами пищи.
- г) При **отсутствии ЖП или «отключенном ЖП»** регулирующим движения желчи фактором является давление в общем желчном протоке, которое определяет сброс желчи и ее секреция печенью. Снижение давления в кишке ведет к сбросу желчи из общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку и ускорению секреции желчи печенью; повышение давления в кишке ведет к замедлению сброса, повышению давления в общем желчном протоке и замедлению секреции желчи печенью.
- д) **Тонус двенадцатиперстной кишки** влияет на выход желчи, поступление кислого химуса

в кишку и раздражение большого дуоденального сосочка могут вызвать его спазм на 4–10 и более минут. Двигательная реакция ЖП и СО существенно зависит от количества и качества пищи, эмоциональных влияний [1; 6].

В регуляции двигательной активности билиарной системы участвуют: вегетативная нервная система; гастроинтестинальные гормоны; опиоидная система. Все три системы, участвующие в регуляции моторики органов пищеварения вообще и билиарной, в частности, дублируют друг друга, и это важно, так как регуляция осуществляется в целях сохранения гомеостаза билиарной системы и организма в целом [1–3].

Взаимодействие ЖП и СО базируется на реципрокной иннервации [3]: СО сокращен → мускулатура ЖП расслаблена, он наполняется желчью; СО расслаблен → ЖП сокращается и желчь выходит в двенадцатиперстную кишку; имеется синергизм в работе сфинктеров Одди и Люткенса; при отсутствии ЖП тенденция к дисфункции СО сохраняется постоянно.

Полиэтиологичность первичных и вторичных функциональных нарушений билиарного тракта (ФНБТ), разнообразие клинической картины, множественные нарушения межорганных взаимоотношений при данной патологии, большая роль психоэмоциональных и вегетативных нарушений определяют разнообразную, часто неспецифичную клиническую картину патологии. Подобная ситуация определяет высокую частоту своеобразных клинических «масок» функциональных нарушений билиарного тракта (ФНБТ), что определяет риск неадекватного установления диагноза и, соответственно, тактики лечения, что не может не отразиться на прогнозе, эффективности лечения, качестве жизни больных, фармакоэкономических показателях. Соответственно, мы попытались провести анализ собственных данных и результатов отечественных и зарубежных исследователей, посвященных данной проблеме.

Уже в XIV веке в знаменитом Солернском Кодексе Здоровья в картину «типичных» клинических проявлений заболеваний желчного пузыря включено описание ряда клинических проявлений билиарной патологии:

«Справа болит, шершавый язык, звон в ушах постоянный
Сон пропадает, а часто и рвота от желчи избытка;
Сильная жажда и боль в животе, выделения со слизью,
В сердце уколы, тошнит и желание есть пропадает,
Пульс же и твердый и слабый, частит, лихорадочен также,
Горько и сухо во рту, в сновиденьях пылают пожары.»

«Кардиальная маска»

Связь патологии желчевыводящих путей с изменениями деятельности сердечно-сосудистой системы давно обращает на себя внимание клиницистов. В 1813 году была опубликована работа Portal, в которой описывались 2 случая смерти от остановки сердца во время печеночной колики. В настоящее время для обозначения кардиальных

нарушений при билиарной патологии были предложены различные термины «билиарная грудная жаба», «холецисто-кардиальная болезнь», «желчно-пузырное сердце», в последнее время наиболее принят термин «холецисто-кардиальный синдром», «холецисто-кардиальный синдром Боткина» (ХКС) [7–10]. Клиника синдрома детально описана самим

С. П. Боткиным, который с 25-летнего возраста страдал желчнокаменной болезнью (ЖКБ) с частыми приступами желчных коликов, которые сопровождались стенокардитической болью, нарушениями ритма сердца [10–12].

ХКС следует расценивать как комплекс клинических симптомов, проявляющийся болями в грудной клетке в области сердца (кардиалгия), метаболическими расстройствами в миокарде с нарушением ритма и проводимости, одышкой, нарушениями центральной и периферической гемодинамики, иногда ухудшением коронарного кровообращения в результате рефлекторных и инфекционно-токсических воздействий на миокард, нарушений вегетативной регуляции, микроциркуляции, появляющихся вследствие поражения патологическим процессом ЖП и желчевыводящих путей [7–9; 12–18].

Проведенный нами мета-анализ литературных данных выявил, что изменения органов кровообращения при болезнях желчевыводящих путей выявляются у 40–94 % больных, кардиалгия при данных заболеваниях встречается у 21,6–77 % [7–9]. Одновременное развитие болей в правом подреберье и области сердца отмечается у 45 % при гипермоторных ФНБТ, у 60 % при гипомоторных ФНБТ, при хроническом некалькулезном холецистите (ХНХ) — в 53 % [19]. По данным Я. С. Циммермана [11] кардиалгия (рефлекторная стенокардия) выявляется в 25–57 % случаев ЖКБ, она может совпадать с приступом желчной колики, чаще бывает у пожилых, при избыточной массе тела и атеросклерозе коронарных артерий, может привести к инфаркту миокарда. Аритмии выявляются в 18,5 % случаев ЖКБ, характерны синусовая брадикардия, тахикардия, пароксизмальная тахикардия, фибрилляция предсердий, экстрасистолия, АВ-блокада I степени. Кроме того для БКС характерны метаболические нарушения миокарда и снижение сократительной функции миокарда. Согласно более поздним данным ХКС может отмечаться у 15 % пациентов с ЖКБ, у каждого $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ больного с ХНХ [12; 16; 20].

Необходимо отметить, что еще С. П. Боткин отмечал, что боли в области сердца и другие изменения могут протекать у больных с билиарной патологией и не на фоне болевого абдоминального синдрома [21]. Имеются современные данные о том, что возможна и безболевая форма ХКС, когда единственным его проявлением являются нарушение ритма и проводимости сердца от эктопических ритмов (0,47 %) и экстрасистолии (9,6–13,9 %) до фибрилляции предсердий (3,5–13,5 %), атриовентрикулярной блокады и/или блокады правой ножки пучка Гиса. В целом данные нарушения при холецистите могут встречаться у 16,2–21,8 % больных [12; 16].

В проведенном нами открытом наблюдательном клинко — инструментальном исследовании [7–9; 13; 14] было обследовано 210 больных с обострением заболеваний желчевыводящих путей без фонового кардиальной патологии.

Первичные ФНБТ выявлялись у 98 больных со средним возрастом $28,2 \pm 1,2$ года. Выявлено 5 типов ФНБТ: 12 больных с гиперкинезией ЖП,

15 больных с сочетанием гиперкинезией ЖП и спазма СО, 20 больных со спазмом СО, 28 больных с гипокинезией ЖП, 23 больных с сочетанием гипокинезии ЖП и спазма СО. ХНХ был у 89 больных со средним возрастом $36,2 \pm 1,3$ года. Были выделены 3 группы по типу вторичных ФНБТ: 37 больных со спазмом СО; 24 больных с гипокинезией ЖП; 28 больных с сочетанием гипокинезии ЖП и спазма СО. ЖКБ был у 23 больных со средним возрастом $40,1 \pm 2,9$ лет.

Клинические проявления БКС у больных первичными ФНБТ отмечались в 53,6–60 % случаев. У больных с вторичными ФНБТ — в 66,7–85,0 % случаев, при ЖКБ — в 62,5 % случаев, причем кардиалгия при первичных ФНБТ была у 46,7–60,0 % больных; при вторичных ФНБТ — у 66,7–85,0 % больных, при ЖКБ — у 62,5 % пациентов. Кардиалгия у больных с первичными ФНБТ носила колющий характер, а у больных ХНХ и ХКХ — ноющий. В 52,6 % случаев она была связана с болевым абдоминальным синдромом, в остальных — с диспепсическими проявлениями, психоэмоциональными нагрузками. Ни у одного из больных кардиалгия не сопровождалась признаками ишемии миокарда по электрокардиографическим и эхокардиографическим данным, она не купировалась приемом нитроглицерина, что свидетельствует о ее некоронарогенном генезе.

Диффузные изменения миокарда по данным ЭКГ регистрировались у 33,3–34,8 %; 62,5–75,0 %; 73,9 % пациентов, соответственно. Синусовая аритмия выявлялась у 14,3–25,0 %; 28,6–55,0 %; 34,8 % больных, соответственно. Суправентрикулярная экстрасистолия была у 13,3–17,4 %; 15,0–50,0 %; 34,8 % лиц, соответственно. Синусовая тахикардия — у 14,3–43,5 %; 20,8–42,9 %; 43,5 % пациентов, соответственно.

При эхокардиографическом исследовании у больных первичными ФНБТ величины конечно-диастолического и конечно-систолического объемов левого желудочка находились в пределах референтных значений и были близки при разных типах ФНБТ (средние значения показателей равнялись $112,5 \pm 2,9$ и $41,9 \pm 1,8$ мл). Величины фракции выброса, оставаясь в пределах нормы, испытывали статистически достоверный тренд к снижению у больных с изолированными спазмом СО и гипокинезией ЖП, а также при сочетании этих двух нарушений ($60,9 \pm 1,4$; $60,5 \pm 1,7$ и $61,1 \pm 1,8$ %, соответственно, в контрольной группе — $65,4 \pm 1,0$, $p < 0,05$). В остальных группах величины показателя не отличались от контрольных. Значения ударного индекса были несколько снижены по сравнению с контрольными. ЧСС испытывало достоверную тенденцию к увеличению у пациентов с изолированным спазмом СО и его сочетанием с гипокинезией ЖП ($76,9 \pm 2,9$ и $79,2 \pm 2,1$ уд/мин, в контрольной группе — $65,8 \pm 2,4$ уд/мин, $p < 0,05$), что нашло отражение в повышении сердечного индекса в данных группах ($3,14 \pm 0,17$ и $3,32 \pm 0,19$ л/мин/м², в контроле — $2,95 \pm 0,05$ л/мин/м², для показателя с сочетанным ФНБТ отличие было статистически достоверным, $p < 0,05$).

У больных с вторичными ФНБТ величины конечно-диастолического и конечно-систолического

Таблица 1

Мета-анализ Российских исследований эффективности использования Гемикромона при функциональных нарушениях билиарного тракта

Источник	Суточная доза	N	Дизайн исследования	Патология	Эффект
Насонова С.В., Цветкова Л.И., 2000 [43]	1200 мг	50	Проспективное интервенционное клиничко-инструментальное исследование	20 –хронический бескаменный холецистит, 15 – ЖКБ, 15 — ДРБТ с гипертенусом СО.	Нормализация сократительной способности ЖП, тонуса СО, уменьшения УЗИ- признаков воспаления.
Яковенко Э.П. и др. 2000 [34]	600-1200 мг	30	Проспективное интервенционное клиничко-инструментальное исследование	спазмом СО как проявление постхолецистэктомического синдрома	Нормализация тонуса СО
Насонова С.В., Лебедева О.И., 2001 [44]	1200 мг 7 дней, 800 мг - 7 дней	20	Проспективное интервенционное клиничко-инструментальное исследование	Первичные и вторичные ДРБТ	Купировались болевой абдоминальный и диспепсический синдромы, достоверно сокращалось время спазма СО, нормализовались период сокращения ЖП и эффективность желчевыделения.
Калинин А.В., 2003 [4]	1200 мг	51	Проспективное интервенционное клиничко-инструментальное исследование	19 - дискинезия СО III типа (19 больных) и 32 - ДСО как проявление постхолецистэктомического синдрома	Положительный эффект был получен во всех случаях в виде купирования или уменьшения абдоминального болевого синдрома, нормализации тонуса СО по данным УЗИ и радионуклидной гепатохолецистогграфии
Кузьмичев В.Л. и др., 2005 [45]	1200 мг	71	Проспективное интервенционное клиничко-инструментальное исследование	26 - первичная ДЖВП, 45 - вторичная ДЖВП	Существенное уменьшение выраженности абдоминального болевого синдрома, нормализация объема, сократимости, начала сокращения, степени максимального сокращения ЖП, скорости желчевыделения,
Максимов В.А., 2008 [46]	600 мг	11	Проспективное интервенционное клиничко-инструментальное исследование	вторичная ДЖВП как проявление постхолецистэктомического синдрома	Купирование болей в животе, метеоризма, запоров и диареи, а также коррекции симптомов билиарной недостаточности, увеличение числа случаев нормотонии сфинктеров Одди и Люткенса у 6 и 5 больных (54% и 45%).
Минушкин О.Н., 2014 [3]	600-1200 мг, исходная доза увеличивалась при отсутствии и недостаточности эффекта	90	Проспективное интервенционное клиничко-инструментальное исследование	30 - хронический бескаменный холецистит с гипотонической дисфункцией ЖП и гипертонической дисфункцией СО. 30 - ЖКБ и хронический калькулезный холецистит без «желчных коликов», но с болями в эпигастрии и правом подреберье. 30 - после холецистэктомии, с болями в эпигастрии, правом подреберье, провоцируемыми или усиливаемыми едой (если были исходно).	При ХБХ у 50% боли купированы к 7-му дню; у 30% - к 14-му дню, у 20%-после увеличения дозы. Частота гипотонии ЖП снизилась с 66,7 до 23,3% (p < 0,05); коллоидной нестабильности желчи - с 66,7 до 16,7% (p < 0,05), частота нормотонии ЖП увеличилась с 33,3 до 76,7% (p < 0,05). При ЖКБ и ХКХ у 70% боли купированы к 7-му дню; у 20% - к 14-му дню, у 10% - после увеличения дозы. После холецистэктомии у 86,7% боли купировались через 2 недели.

объемов левого желудочка испытывали тенденцию к увеличению в пределах вариаций нормы ($128,3 \pm 2,1$ и $56,3 \pm 1,8$ мл, в контрольной группе — $119,0 \pm 0,9$ и $41,0 \pm 2,9$ мл, $p < 0,05$), причем наиболее выраженное увеличение показателей выявлялось у больных с сочетанием спазма СО и гипокинезии ЖП ($134,2 \pm 5,9$ и $62,4 \pm 4,5$ мл). Значения фракции выброса снижались при всех типах вторичной ФНБТ, причем при сочетании спазма СО и гипокинезии ЖП у 28% пациентов они вышли из пределов референтного интервала (при изолированном спазме СО — $59,0 \pm 1,5\%$, при изолированной гипокинезии ЖП — $55,2 \pm 1,9\%$, при сочетании спазма СО и гипокинезии ЖП — $53,5 \pm 2,0\%$, в контроле — $65,4 \pm 1,0$, $p < 0,05$ для всех). При всех трех типах ФНБТ ЧСС испытывало тенденцию к ускорению, что формировало высокие средние величины сердечного индекса у больных с сочетанием спазма СО и гипокинезии ЖП ($3,50 \pm 0,15$ л/мин/м², в контроле $2,95 \pm 0,05$ л/мин/м², $p < 0,05$).

У пациентов с ЖКБ отмечено достоверное ($p < 0,05$), повышение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов левого желудочка

«Маска вегетативной дисфункции»

Для данного синдрома характерны головокружения (вплоть до системных), которые, кроме нейроцеребральных нарушений, могут быть связаны с дисфункцией вегетативной нервной системы и артериальной гипотонией. Для больных характерны обморочные состояния, головная боль по типу мигрени, быстрая утомляемость, нарушения сна, повышенная потливость, вазомоторные расстройства [7–10]. Этот синдром наиболее характерен для молодых женщин с билиарной патологией, особенно на фоне синдрома пролапса митрального клапана [7–9; 13;14].

Так в описанной выше группе лиц с первичными и вторичными ФНБТ без артериальной гипертензии

по сравнению с контролем ($131,6 \pm 6,3$ и $59,6 \pm 3,6$ мл), снижение величины фракции выброса ($54,6 \pm 2,0\%$), увеличение ЧСС ($86,6 \pm 3,0$ уд/мин) и сердечного индекса ($3,51 \pm 0,15$ л/мин/м²).

Необходимо отметить высокую частоту проявлений нарушения метаболизма миокарда, его электрической нестабильности у больных без фоновой кардиальной патологии, наиболее часто данные изменения выявлялись у пациентов с изолированным спазмом СО или его сочетанием с гипокинезией ЖП. Также отмечена тенденция к увеличению их частоты и выраженности от первичной ФНБТ к вторичной, причем повышение ЧСС и сердечного индекса являются дополнительными факторами перегрузки миокарда и развития миокардиодистрофии, нашедшей отражение в нарастании диффузных изменений миокарда, нарушений ритма сердца, увеличении объемов левого желудочка, снижении его глобальной систолической функции. Соответственно ХКС из фактора, затрудняющего диагностику страдания трансформируется, с усугублением билиарной патологии, в причину усугубления течения заболевания.

и цереброваскулярной патологии головные боли были у 46,7–56,5 % пациентов с первичными ФНБТ, у 66,7–85,0 % больных с вторичными ФНБТ и у 60,9 % лиц с ЖКБ. Головокружение было у 26,1–60,0 %; 25,0–50 %, 43,5 % случаев, соответственно. Вегетативные кризы в 25,0–43,4 %, в 35,0–47,1; в 43,5 % случаев, соответственно. Соматовегетативный компонент их включал повышенную потливость, перебои в деятельности сердца, сердцебиение, чувство нехватки воздуха, озноб, жар; неприятные ощущения в голове. У 13,7 % больных с ЖКБ без перенесенной резекции желудка отмечались демпинг-подобные состояния [7–9; 13;14].

«Маска мигрени»

Данный синдром тесно связан с синдромом вегетативной дисфункции. Так, как проявление ФНБТ можно рассматривать синдром «трех близнецов», который описал в 1983 г. отечественный невропатолог В. С. Лобзин, и проявляющийся в наличии у 40–45 % больных с мигренью и семейно наследуемой формой артериальной гипотонии и ФНБТ, передающихся по аутосомно-доминантному типу [22]. Вегетативно-сосудистые и вегетативно-висцеральные пароксизмы, складывающиеся из

приступов мигрени, артериально-гипотонических кризов и ФНБТ имеют сезонный характер. Проводимое противорецидивное лечение ФНБТ и вегетативной дисфункции уменьшает частоту приступов мигрени на 15 %. Очевидно обострение ФНБТ способствует патологической ирритации из энтерорецепторов этой зоны с формированием висцеро-рефлекторного синдрома, одним из проявлений которого являются приступы мигрени [23].

«Маска правостороннего (ирритативного) вегетативного синдрома»

Синдром представляет собой комплекс болевых ощущений в сосудисто-нервных точках вследствие дистрофических и дегенеративных изменений

рефлекторного генеза в подлежащих тканях, в межпозвоночных дисках из-за длительной ирритации вегетативной нервной системы [10; 11].

«Маска психоэмоциональных расстройств»

Имеются данные, что различные психоэмоциональные расстройства выявляются при билиарной патологии в 86,6 % случаев, в то время как при других соматических заболеваниях они встречаются

у 22–33 % больных [10; 24–26]. Данные расстройства часто сочетаются с проявлениями вегетативной дисфункции, образуя единый симптомокомплекс. При прицельном сборе анамнеза, жалоб

Таблица 1

Мета-анализ зарубежных исследований эффективности использования Гемикромона при функциональных нарушениях билиарного тракта.

Источник	Суточная доза	N	Дизайн исследования	Патология	Эффект
Walter P., Seidal W., 1979 [36]	800 мг	50	Двойное-слепое исследование	Состояние непосредственно после холецистэктомии	Снижение отделения желчи по дренажу, уровней ГГТП и ЩФ, потребности в анальгетиках по сравнению с группой сравнения
Draese K., Hirche H., 1980 [37]	800 мг	138	Интервенционное клиническо-инструментальное исследование	Состояние после холецистэктомии	Статистически достоверное ($p < 0.001$) увеличение времени открытия СО и снижение давления в ОЖП
McFarland R.J. et al., 1984 [38]	400 мг	20	Интервенционное клиническо-инструментальное исследование	Состояние непосредственно после холецистэктомии	Разрешение спазма СО
Krawzak H.W. et al. 1995 [39]	800 мг	20	Проспективное двойное - слепое перекрестное плацебо — контролируемое исследование	Здоровые добровольцы	Расширение на 36% ОЖП после пробного завтрака против 2-3% в плацебо группе
Calabuig R. et al, 1996 [40]	800 мг	24	Рандомизированное плацебо — контролируемое исследование	12 – с некалькулезной коликой, 12 здоровых лиц	Уменьшение частоты и интенсивности болевого абдоминального синдрома после еды по сравнению с плацебо-группой
Abate A. et al., 2001 [41]	1200 мг	123	Многоцентровое двойное слепое плацебо — контролируемое исследование	Функциональная диспепсия — 58 лиц; ДРБТ - 59, ЖКБ - 5, гепатопатия - 1	У 70,3% интервенционной группы - снижение интенсивности приступов билиарной боли против 43,8% в плацебо- группе. В целом позитивный ответ был у 88,5%
Hoffman R.M. et al, 2005 [42]	800 мг	20	Плацебо — контролируемое, рандомизированное, перекрестное двойное - слепое исследование	Здоровые добровольцы	Существенное расширение ОЖП после пробного завтрака в интервенционной группе по сравнению с плацебо - группой

и обследования у большинства обследованных нами больных (76,7%) выявлялась невротически — неврозоподобная симптоматика с нарушением вегетативного обеспечения различных форм деятельности в том числе и снижение адаптационных возможностей, проявляющихся в крайне высокой склонности к аллергическим реакциям, метеопатии, простудным заболеваниям, ферментопатиям, психовегетативной неустойчивости с детских лет. Данные проявления отражают индивидуальное,

часто обусловленное наследственными факторами, повышение готовности к развитию нарушений состояния ВНС, предшествующих органическому поражению органов пищеварения [7–9; 11; 13; 14; 26]. Это соответствует трехчленной формуле патогенеза заболеваний: психоэмоциональные факторы– вегетативные нарушения — соматическая патология [24; 25] и не исключает обратного пути взаимодействия — по типу «порочного круга» [7–9; 11; 13; 14; 27]. Так, данные больные

отличаются высокой готовностью к развитию дисфункции ВНС на фоне психотравмирующих воздействий и соматогенной отягощенности [7–9; 11; 13; 14]. Неслучайно от слова «chole» (желчь) происходит слово «холерик». Ряд больных билиарной патологией имеют «желчный характер» — они раздражительны, придирчивы, злы, конфликтны,

неуживчивы, мнительны, требуют от врача ненужные диагностические манипуляции, требуют назначения определенного лечения, недовольны врачом и результатами лечения [10]. Для них наиболее характерны ипохондрия, депрессия, психотические реакции, фобии, астенические явления [10; 11].

«Маска одышки»

Данный синдром отмечал еще С. П. Боткин, описывая проявления вегетативной дистонии при ЖКБ «Больная говорит, что дышать было тяжело, руки и ноги холодели, и она сильно потела», «Признавая у нашей больной существование желчных камней, вы и здесь не поручитесь, что через год или два она уже придет к вам жалуясь не на боли, а напротив, на припадки удушья [21]. В нашем исследовании на субъективную одышку жаловались 8,3–26,1 % больных с первичной ФНБТ, 23,5–42,9 % пациентов с вторичной ФНБТ, 39,1 % лиц с ЖКБ [7–9; 11; 13; 14]. Обращает на себя внимание нарастание частоты данного синдрома на фоне усугубления билиарной патологии, причем наиболее часто одышка отмечалась у больных со спазмом СО и сочетанием спазма СО и гипокинезии ЖП. Можно предположить, что развитие одышки, в ряде случаев объясняется наличием гипервентиляционного синдрома.

Первое клиническое описание синдрома принадлежит Да Коста (1842), который обобщил свои наблюдения за молодыми солдатами, без заболеваний сердца, участвующими в гражданской войне. Он наблюдал нарушения дыхания и связанные с ними различные неприятные ощущения в области сердца, назвав их «солдатское сердце»,

«раздраженное сердце», «волнующееся сердце». В 1918 г. Lewis предложил другое название — «нейроциркуляторная дистония», которым до сих пор широко пользуются терапевты. Гипервентиляционные проявления были отмечены как у солдат, так и у мирного населения во время Второй мировой войны, что свидетельствовало о важном значении психологических факторов в генезе синдрома. В 80–90 годы XX столетия было показано, что синдром входит в структуру психовегетативного синдрома [27]. Основным этиологическим фактором являются тревожные, тревожно-депрессивные (реже — истерические) расстройства. Именно психические расстройства дезорганизуют нормальное дыхание и приводят к гипервентиляции. Дыхательная система, с одной стороны, обладает высокой степенью автономности, с другой — высокой степенью обучаемости и тесной связью с эмоциональным состоянием, особенно тревогой. Эти ее особенности и лежат в основе того факта, что синдром имеет в большинстве случаев психогенное происхождение. Дыхательные расстройства могут составлять ядро клинической картины — наряду, например, с алгическими и сердечно-сосудистыми проявлениями [28].

«Маска предменструального напряжения»

Этот синдром проявляется в том, что у 80 % женщин усиливаются боли и диспептические проявления во второй фазе менструального цикла, причем с наступлением менструации состояние спонтанно улучшается. Необходимо отметить, что данный синдром характерен не только для билиарной патологии, но для бронхиальной астмы, некоторых вариантов артериальной гипертензии. В нашей клинике наблюдалась молодая девушка с данным синдромом на фоне язвенной болезни двенадцатиперстной

кишки. Развитие синдрома связывают с нейровегетативными и метаболическими нарушениями в лютеиновой фазе менструального цикла с изменением уровня овариальных гормонов или вторичным изменением содержания питуитарных гормонов, нейротрансмиттеров или нейропептидов. Снижение уровня эссенциальных жирных кислот способствует уменьшению ингибирующего влияния на ангиотензин-рецепторные реакции и на прессорную ангиотензиновую реакцию у женщин [10; 11].

«Диспепсическая маска»

Диспепсические явления могут быть обусловлены нарушениями поступления желчи в двенадцатиперстную кишку или билиарной недостаточностью, что проявляется нарушением стула (запоры — чаще или поносы), метеоризмом, урчанием в животе. Это связана с нарушением стимулирующего влияния желчных кислот на кишечную перистальтику и, соответственно, характер стула. Необходимо помнить, что, кроме всего прочего, ЖП выполняет насосную функцию, следовательно при его сокращении изменяется интрадуоденальное давление. При этом развиваются нарушения гастродуоденальной моторики с усугублением или появлением дуоденогастрального

и гастроэзофагеального рефлюксов [10]. Необходимо отметить, что гастроэзофагеальный рефлюкс часто является причиной развития аритмий, являющийся компонентом структуры «кардиальной маски». Так, по данным ЭКГ покоя у 52 больных с гастроэзофагеальным рефлюксом, который в 32 случаях сочетался с дуоденогастральным рефлюксом, синусовая тахикардия была у 18 (34,6%), синусовая брадикардия у 6 (11,5%), синусовая аритмия у 13 (25%) обследованных. Суточное мониторирование ЭКГ проводили у 31 больного основной группы и 8 пациентов контрольной группы. В основной группе отмечено достоверно меньше эпизодов синусовой брадикардии (606,1

$\pm 6,7$ и $881,2 \pm 8,1$, $p < 0,05$) и достоверно больше эпизодов синусовой тахикардии по сравнению с контрольной группой ($1240 \pm 8,5$ и $828,2 \pm 5,3$, $p < 0,05$). Частота суправентрикулярной ($345 \pm 8,31$ и $8,2 \pm 3,2$, $p < 0,05$) и желудочковой ($248 \pm 10,2$ и $2,5 \pm 1,0$, $p < 0,05$) экстрасистолии достоверно преобладала в основной группе [29].

Больных беспокоит горечь и металлический привкус во рту, отрыжка тошнота, особенно при мысли о жирной, жареной пище, рвота, не приносящая облегчение. Существенную роль играют патологические висцеро-висцеральные рефлекссы из ЖП к желудку и кишечнику, способствующие нарушению моторики последних с возникновением чувства тяжести, распирания в животе, метеоризм, нарушения стула [10].

По данным нашего наблюдения за больными с ФНБТ, при первичном генезе страдания диспепсический синдром был у 93,9% и был связан с нарушениями диеты у 50%, со стрессовыми ситуациями

у 34,7%. Специфическими его проявлениями были: тошнота, отрыжка воздухом, горечь во рту по утрам, метеоризм, неустойчивый стул. Диспепсические расстройства были у всех больных с вторичными ФНБТ, в виде чувства тяжести в правом подреберье, горечи во рту, метеоризма, отрыжки воздухом, изжоги, усиливающиеся на фоне нарушений диеты и стрессов. У обследованных больных с молодых лет выявлялась первичная ФНБТ, у них отсутствовали выраженные нарушения жирового обмена, что позволяет трактовать ХНХ как «дискинетический». У лиц с ЖКБ диспепсический синдром был у 88,8% в основном в виде тошноты и рвоты после принятия пищи и на высоте болей, метеоризма, горечи во рту, отрыжки воздухом и горечью. Все больные страдали ФНБТ с трансформацией в ХНХ, а затем в ХКХ [7–9].

Существенную роль в формировании диспепсического синдрома играет и развитие панкреатита и вторичной панкреатической недостаточности.

«Панкреатическая маска»

Среди причинных факторов хронического панкреатита патология желчевыводящих путей имеет место в 35–56% случаев. Механизм развития хронического панкреатита у больных с патологией билиарного тракта общий — проникновение в протоки поджелудочной железы желчи, либо кишечного содержимого с интрапанкреатической активацией ферментов. Вследствие обструкции протока или ампулы дуоденального сосочка развивается гипертензия в главном панкреатическом протоке с последующим разрывом мелких панкреатических протоков. Это приводит к выделению секрета в паренхиму железы, активации пищеварительных ферментов, что в свою очередь ведет к развитию деструктивно-дегенеративных изменений в поджелудочной железе.

При хроническом панкреатите, связанном с патологией большого дуоденального сосочка, нарушения оттока панкреатического секрета

и восходящее инфицирование ПЖ с дальнейшим вовлечением в процесс протоковой системы, а затем и паренхимы последней, обусловлены поражением самого сосочка при возможном отсутствии изменений со стороны желчи. Патология большого дуоденального сосочка включает функциональные нарушения и органическую патологию сфинктера. Ухудшают имеющиеся нарушения заболевания 12-ти перстной кишки с явлениями дуоденостаза и замедлением эвакуации. [30]. Необходимо помнить, что достаточно часто у данных больных доминируют выраженные «панкреатические» боли, в то время как исходная билиарная патология проявляется малоинтенсивными болями в правом верхнем квадранте живота, часто игнорируемыми врачом, в то время как лечение билиарного панкреатита без игнорирования исходной билиарной патологии бесперспективно [10].

«Маска панкреатической недостаточности»

Патогенез панкреатической недостаточности при нарушениях желчеобразования и желчеотделения оказывается сложным и многокомпонентным, включает целый ряд «перекрещивающихся», тесно связанных друг с другом патогенетических «колец» (рис. 1) [31]. При билиарной недостаточности снижается активность панкреатической липазы, развиваются стеаторея и другие клинические проявления панкреатической недостаточности. Накопление непереваренных нутриентов в просвете кишки способствует усилению пропульсии, то есть перистальтики со спазмом гладких мышц кишки и болю. Кроме того, накопление непереваренных нутриентов в кишке приводит к избыточному бактериальному росту. Микробной контаминации тонкой кишки способствует и снижение бактериостатического действия желчных кислот. Избыточный бактериальный рост в кишке, в свою очередь, является причиной повреждения мембранных ферментов

микробными токсинами и нарушения мембранного пищеварения. Мальабсорбция усугубляет процессы накопления непереваренных нутриентов в кишке, транслокации кишечной флоры и повышает риск бактериальных осложнений [31]. С другой стороны, микробная контаминация кишки приводит к ранней деконъюгации желчных кислот и отсюда — к еще большему снижению их роли в переваривании жиров. Снижение поверхностного натяжения на границе жидкость-газ способствует избыточному газообразованию, т.е. метеоризму, усилению боли [31; 32].

Воспалительно-дистрофические и атрофические изменения в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки на фоне изменения химического состава желчи, хаотического поступления желчи в кишку, снижения бактерицидности ее содержания могут вести к недостаточной активации панкреатических протеаз в связи с дефицитом образования в ней энтерокиназы, а также ограничивают

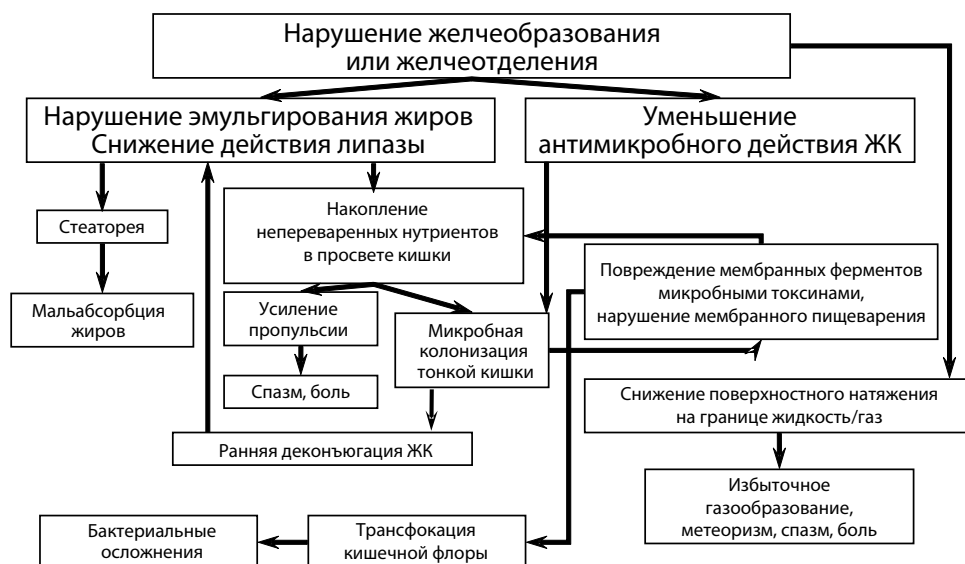


Рисунок 1. Патогенез развития гепатогенной и энтерогенной панкреатической недостаточности, микробной контаминации тонкой кишки при холестазе и нарушении желчеотделения (по Е.А. Белоусовой [31], с дополнениями Н.Б. Губергриц. Цит. по: Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н., 2011. [32])

возможность выработки в дуоденальной слизи под влиянием продуктов гидролиза пищевых веществ холецистокинин-панкреозимина, стимулирующего выработку панкреатических пищеварительных ферментов [32].

Клинические проявления первичной и вторичной панкреатической недостаточности, как известно широким спектром симптомов, имеющих

большее или меньшее прогностическое значение, таких как: метеоризм, спастические кишечные боли, диарея, стеаторея, креаторея, клинико-лабораторные проявления белково-энергетической недостаточности, гиповитаминозов, электролитных нарушений, отеки, изменения ЦНС. Подобные явления часто маскируют исходную билиарную патологию [10; 30; 32].

«Иктеричная маска»

Для первичной и, особенно, вторичной билиарной дисфункции характерна субиктеричность слизистых оболочек, в основном, склер, обусловленная кратковременным нарушением оттока желчи [10]. Так у наших больных, не имевших указаний на патологию печени, подобный синдром выявлялся довольно часто [7]. Среди 98 пациентов с первичными ФНБТ субиктеричность склер была у 8 из 28 (28,6%) больных с гипокинезией ЖП и у 9 из 23 (39,1%) больных с сочетанием гипокинезии ЖП и спазма СО на фоне достоверного тренда к увеличению билирубина и щелочной фосфатазы в данных группах в пределах вариаций нормы ($16,9 \pm 0,7$ и $16,4 \pm 1,1$ мкм/л, в контроле $12,8 \pm 1,0$ мкм/л, $p < 0,05$ и $249,0 \pm 10,1$ и $268,7 \pm 10,2$ МЕ/л; в КГ — $177,7 \pm 14,8$ МЕ/л, $p < 0,05$).

У 89 больных с вторичными ФНБТ субиктеричность склер выявлялась у 11 из 37 (29,7%) лиц со спазмом СО, 10 из 24 (41,7%) больных с гипокинезией ЖП и 15 из 28 (53,6%) больных с сочетанием гипокинезии ЖП и спазма СО. Средний уровень билирубина составлял $15,4 \pm 1,2$; $16,4 \pm 0,9$ и $16,9 \pm 1,0$ мкм/л, в контроле $12,8 \pm 1,0$ мкм/л, $p < 0,05$ для всех. Активность щелочной фосфатазы была — $264,8 \pm 17,1$; $265,9 \pm 16,9$ и $280,5 \pm 13,5$ МЕ/л (в КГ — $177,7 \pm 14,8$ МЕ/л, $p < 0,05$ для всех).

Из 23 пациентов с ЖКБ иктеричность склер отмечалась у 8 (34,8%). Кожный зуд был у 3 (13,0%) больных. Уровень билирубина был повышен у всех больных, средний уровень общего билирубина составил $30,8 \pm 1,0$ мкм/л, контроле $12,8 \pm 1,0$ мкм/л, $p < 0,05$, прямой — $2,2 \pm 0,5$ мкм/л, непрямого — $28,6$

$\pm 0,5$ мкм/л. Активность щелочной фосфатазы составила $320,2 \pm 12,4$ МЕ/л (в КГ — $177,7 \pm 14,8$ МЕ/л).

Кроме этого выделяют «соляриный синдром», «протрузионный вариант», «нейроцеребральную маску», «ревматическую маску», «тирео-токсическую маску», «аллергический синдром», «реактивный гепатит», «лихорадочную маску», «агелектагическую маску». Однако данные маски соответствуют, в большей степени, осложненному течению хронического холецистита, ЖКБ, поэтому мы сочли не целесообразным рассматривать их в контексте первичных и вторичных ФНБТ.

Соответственно, «срывая маски» клинических проявлений ФНБТ, врач может своевременно поставить правильный диагноз и назначить адекватное лечение, что не может не отразиться на эффективности лечения, качестве жизни больных, фармакоэкономических показателях и прогнозе заболевания.

Больным с ФНБТ назначается симптоматическое лечение, которое определяется, в значительной степени клиническими «масками» ФНБТ, имеющими, в ряде случаев, серьезное клиническое значение. Однако базовым направлением терапии должно являться восстановление нормального взаимоотношения различных отделов билиарного тракта, т.е. ликвидация нарушения синхронности в работе ЖП и сфинктерного аппарата. Эффективным «инструментом» ликвидации данных нарушений является использование препарата Гемикромон (Одестон). Гемикромон — фенольное производное кумарина, не имеет свойств антикоагулянтов, обладает

выраженным спазмолитическим и желчегонным действием. Гимекромон является синтетическим аналогом умбеллиферона, обнаруженного в плодах аниса и фенхеля, которые применялись в фармации как спазмолитические средства.

Механизм действия препарата основан на особенностях его взаимоотношений с холецистокинином на различных уровнях билиарного тракта. На уровне сфинктера Одди действует синергетично с холецистокинином, снижает базальное давление и пролонгирует время открытия сфинктера Одди, тем самым увеличивая пассаж желчи по желчным путям. Будучи высокоселективным спазмолитиком, Одестон обладает также желчегонными свойствами. Холеретический эффект проявляется ускорением и увеличением поступления желчи в тонкую кишку. Увеличение поступления желчи в просвет двенадцатиперстной кишки способствует улучшению процессов пищеварения, активизации кишечной перистальтики и нормализации стула [2; 3; 33; 34; 35]. Преимуществом препарата является

отсутствие системного действия, в том числе на сердечно — сосудистую систему и кишечник, а также одновременное расслабление сфинктеров Одди и Люткиенса, что предотвращает повышение давления в желчевыводящих путях и не провоцирует «желчную колику» [2].

Результаты зарубежных и отечественных исследований (Таб. 1 и 2) подтверждают высокий потенциал Гемикромона в коррекции проявлений ФНБТ. Препарат эффективно восстанавливает моторику ЖП, тонус и работу сфинктерного аппарата, восстанавливает чувствительность рецепторов крупных желчных протоков, обладает желчегонным эффектом, ликвидирует билиарную недостаточность, восстанавливает физиологию пищеварения, купирует клинические проявления ФНБТ, безопасен в применении. Соответственно, Гемикромон (Одестон) может быть с успехом применен, в качестве базового средства, при лечении больных с первичными и вторичными ФНБТ, с различными клиническими «масками» данной патологии.

Литература

1. *Минушкин О. Н., Масловский Л. В.* Диагностика и лечение функциональных расстройств билиарного тракта // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 5
2. *Минушкин О. Н.* Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2013. — № 1. — с. 11–14.
3. *Минушкин О. Н.* Применение препарата «Одестон» (Нуместомон) в клинической практике. М.; ООО Издательство «АдамантЪ», 2014. — 79 с.
4. *Калинин А. В.* Дисфункции сфинктера Одди и их лечение // РМЖ. — 2003. — № 27. с. 1549–1554.
5. *Lehman G. Y., Sherman S.* Sphincter of Oddi dysfunction // Int. J. Pancreatol. — 1996. — Vol. 20. — P. 11–25.
6. *Smith M. T.* Нарушение функции сфинктера Одди // Секреты гастроэнтерологии: Пер. с англ. — М.; СПб: БИНОМ, Невский диалект, 1998. — С. 357–372.
7. *Казюлин А. Н.* Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями органов пищеварения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000. — 47 с.
8. *Казюлин А. Н., Гайдарова Р. М., Маммаев С. Н.* Кардиальная патология и функция билиарного тракта // Материалы V съезда общества гастроэнтерологов России и XXXII Центрального научно — исследовательского института гастроэнтерологии. — М. — «Анахарсис». — 2005. — с. 623–624.
9. *Казюлин А. Н.* Болевой синдром при заболеваниях билиарного тракта // Медицинский вестник. — 2012. — № 17–18. — с. 17.
10. *Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М.* Желчнокаменная болезнь: от С. П. Боткина к современности. М.: 4ТЕ Арт, 2011. — 48 с.
11. *Циммерман Я. С.* Хронический холецистит и хронический панкреатит. Пермь.: Перм. мед. акад., 2002. — 252 с.
12. *Трухан Д. И., Тарасова Л. В., Багишева Н. В.* Боль в грудной клетке, связанная с заболеваниями органов пищеварения // Дневник Казанской медицинской школы. — 2014. — № 4. — с. 49–53
13. *Маев И. В., Казюлин А. Н., Вальцова Е. Д., Куликовская Н. С., Салова Л. М.* Состояние сердечно — сосудистой системы у больных с дискинезиями желчевыводящих путей. // Врач. — 1997. — № 10. — С. 14–15
14. *Маев И. В., Праздников Э. Н., Завалишина Г. П., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А., Ибрагимов Г. Н.* Состояние центральной гемодинамики и левых отделов сердца у больных хроническим калькулезным холециститом. // Неотложная помощь в клинических условиях (Сборник научных работ). — Том LX. — Издательство УПЦ «Талант». — 2002. — с. 163–165.
15. *Трухан Д. И., Филимонов С. Н., Тарасова Л. В.* Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. — Новокузнецк: Полиграфист. — 2013. — 111 с.
16. *Гриднев А. Е.* Холецистокардиальный синдром. URL: <http://health-ua.com/articles/1518.html>
17. *Ветшев П. С., Ногтев П. В.* Холецистокардиальный синдром — миф или реальность // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2005. — № 3. — С. 59–64.
18. *Сулимов В. В., Ветшев П. С., Ногтев П. В.* Холецистокардиальный синдром: современный взгляд // Врач. — 2005. — № 7. — С. 35–38.
19. *Чесалин А. В.* К вопросу о холецистито-кардиальном синдроме. // Сб. «Развитие идей академика В. Х. Василенко в современной гастроэнтерологии». — М. — 1993. — Т. 11. — с. 125–127.
20. *Губергриц Н. Б.* Холецистокардиальный синдром. URL: <http://m-l.com.ua/?aid=1007>.
21. *Боткин С. П.* О желчной колике: Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции. — М.: Медгиз, 1950. — Т. 2. (Клин. лекции). — С. 467–505.
22. *Лобзин В. С.* Синдром «трех близнецов» в клинике и генетике мигрени. // В кн. «Наследственные заболевания нервной системы». — Саратов. — 1983. — с. 43–45.
23. *Васильев Н. С.* Клинико-биохимическое исследование, вопросы патогенетической терапии и диспансеризации мигрени: автореф. дис.. канд. мед. наук. — М., 1988. — 26 с.
24. *Вейн А. М., Головской Б. В.* Вегетативные и эмоциональные нарушения в патогенезе хронического бескаменного холецистита. // Тер. арх. — 1977. — Т. 49. — № 10. — с. 107–110.
25. *Вейн А. М.* Идеи нервизма в гастроэнтерологии // РЖГК. — 1997. — № 3. — С. 76–79.

26. Волков, В. С. Личность пациента и болезнь.— Томск, 1995.—328 с.
27. Тополянский В. Д., Струковская М. В. Психосоматические расстройства. // М.— 1986.— с. 383.
28. Филатова Е. Г. Нейрогенные расстройства дыхания: гипервентиляционный синдром // Лечащий врач.— 2007.— № 9.
29. Маев И. В., Казюлин А. Н., Юрнев Г. Л. Кардиальный синдром при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: проявления, частота и причины возникновения, способы устранения // Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. 2014.— № 3 (25). с.— 8–17
30. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит.— М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.— 504 с.
31. Белоусова Е. А. Причины и механизмы нарушений пищеварения при билиарной патологии / Е. А. Белоусова // Симпозиум «Современные принципы коррекции нарушений пищеварения при патологии билиарного тракта», Москва, 21 окт. 2003 г.— М., 2003.— С. 3–8.
32. Губергриц Н. Б., Казюлин А. Н. Метаболическая панкреатология — Донецк: ООО «Лебедь», 2011.— 464 с.
33. Ильченко А. А. Дисфункции билиарного тракта и их медикаментозная коррекция // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол.— 2002.— № 5.— С. 25–29..
34. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я., Агафонова Н. А. и др. Дисфункция сфинктера Одди, связанная с холецистэктомией (диагностика, лечение). «Практикующий врач», 2000, № 17, 26–30.
35. Staritz M. Pharmacology of sphincter Oddi // Endoscopy.— 1988.— Vol. 20.— P. 171–174.
36. Walter P., Seidel W. Studies on the effect of 4-methylumbelliferone (Hymecromone) in patients following surgical revision of the biliary pathways // Chirurg.— 1979.— Vol. 50 (7).— P. 436–440
37. Draese K., Hirche H. Pharmacological effects on the motor activity of Oddi's sphincter. Postoperative electromanometric measurements of the bile ducts // Fortschr. Med.— 1980.— Vol. 98 (39).— P. 1529–1533.
38. McFarland R. J., Corbett C. R., Taylor P., Nash A. G. The relaxant action of hymecromone and lignocaine on induced spasm of the bile duct sphincter // Br. J. Clin/Pharmacol.— 1984.— Vol. 17 (6).— P. 766–768.
39. Krawzak H. W., Heistermann H. P., Andrejewski K., Hohlbach G. Postprandial bile-duct kinetics under the influence of 4-methylumbelliferone (hymecromone) // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.— 1995.— Vol. 33 (10).— P. 569–572.
40. Calabuig R., Castilla M. Pi. F., Domingo J. et al. Gallbladder dyskinesia in acalculous biliary colic // Rev. Esp. Enferm. Dig.— 1996.— Vol. 88 (11).— P. 770–779
41. Abate A., Dimartino V., Spina P. L. et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study // Drugs Exp. Clin. Res.— 2001.— Vol. 27 (5–6).— P. 223–231
42. Hoffman R. M., Schwarz G., Pohl C. et al. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility // Dtsch. Med. Wochenschr.— 2005.— Vol. 130 (34–35).— P. 1938–1943
43. Насонова С. В., Цветкова Л. И. «Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей», «РЖГГК».— 2000.— № 3.— 87–90.
44. Насонова С. В., Лебедева О. И. «Одестон в лечении хронических заболеваний гепатобилиарной системы», «Военно-мед. журнал», 2001, № 3, 49–53.
45. Кузьмичев В. Л., Голофеевский В. Ю., Иноземцев С. А. Одестон в лечении дисфункциональных нарушений желчевыводящей системы // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.— 2005.— № 3–4.— С. 46. Максимов В. А., Бунтин С. Е., Бунтина В. Г. и др. О влиянии гимекромона на моторную функцию билиарного тракта у больных с постхолецистэктомическим синдромом // Лечащий врач.— 2008.— № 2.