

© НЕМЦОВ Л.М., 2003

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

НЕМЦОВ Л.М.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра пропедевтики внутренних болезней*

Резюме. В обзоре литературы рассмотрено современное состояние проблемы диагностики и лечения функциональных расстройств желчевыводящих путей. Проведен сравнительный анализ эффективности основных методов диагностики моторной дисфункции билиарного тракта (дуоденальное зондирование, холесцинтиграфия, эхография, ретроградная холангиопанкреатография, манометрия сфинктера Одди и др.). С учетом имеющихся у больных нарушений моторно-эвакуаторной функции и психопатологического синдрома наиболее обосновано применение следующих групп лекарственных средств: современные антидепрессанты, селективные спазмолитики билиарного тракта, прокинетики, желчегонные.

Ключевые слова: дисфункция желчного пузыря, сфинктер Одди, диагностика, лечение.

Abstract. The contemporary condition of the diagnosis and treatment of the biliary tract has been considered in the literary review. The effectiveness of the basic diagnostic methods of motor dysfunction of the biliary tract (duodenal intubation, cholescintigraphy, ultrasonography, retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and others) has been analysed comparatively. The application of the following groups of medicinal agents - modern antidepressants, selective spasmolytics of the biliary tract, prokinetics, chologogues - is most grounded in view of motor dysfunction and psychopathologic syndrome of the patients.

Распространенность функциональных нарушений желчевыводящих путей среди населения достигает по различным данным от 12,5% до 58,2% [10,28]. Среди женщин функциональные расстройства билиарного тракта встречаются значительно чаще, чем среди мужчин, соответственно в 7,6% и 20,7% случаев [18]. В связи с тем, что доступным стандартом в лечении желчнокаменной болезни является лапароскопическая холецистэктомия, в настоящее время наблюдается рост числа больных с постхолецистэктомическим синдромом, который в 20-40% случаев обусловлен спазмом сфинктера Одди [26].

К функциональным нарушениям билиарной системы традиционно относят дискинезии желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей и изменения физико-

химических свойств и биохимической структуры желчи – дисхолия (дискриния) [5,18]. В соответствии с МКБ-10 дискинезии желчного пузыря включены в подгруппу K82.8 (Другие уточненные болезни желчного пузыря), дискинезии сфинктерного аппарата желчевыводящих путей включены в подгруппу K83.8 (Другие уточненные болезни желчевыводящих путей). Постхолецистэктомический синдром (K.91.5) включает дискинезию сфинктера Одди, препятствующую нормальному оттоку желчи и панкреатического секрета при отсутствии органических изменений [8].

Согласно рекомендациям Римского консенсуса 1999 г., к дисфункциональным расстройствам билиарного тракта относят заболевания, связанные с нарушениями моторики желчного пузыря (Е1 Дисфункция желчного пузыря) и сфинктера Одди (Е2 Дисфункция сфинктера Одди). Для билиарной дисфункции обязательным является сочетание болевого (и диспепсического) синдрома и нарушения мо-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней - Немцов Л.М.

торики или тонуса (дискинезия) желчного пузыря и сфинктера Одди [26]. Выявление билиарной дискинезии случайно без признаков абдоминального болевого синдрома и диспепсии клинического значения не имеет [8].

Среди первичных причин возникновения функциональных расстройств билиарного тракта рассматриваются патология гладкомышечных клеток, снижение чувствительности к нейрогуморальным стимулам, дискоординация функций желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей. К вторичным причинам относят, прежде всего, воспалительные заболевания желчного пузыря, холелитиаз, послеоперационные состояния (резекция желудка, ваготомия, холецистэктомия), заболевания других органов пищеварения (цирроз печени, панкреатиты, дуодениты, целиакия), эндокринные и неврологические заболевания (сахарный диабет, патология щитовидной железы, соматостатинома, миопатии), беременность и некоторые другие состояния [5, 18, 25].

Патогенез функциональных расстройств желчного пузыря и желчевыводящих путей в общем случае обусловлен нарушением взаимодействия между больным органом-мишенью и регуляторными системами (центральная и периферическая нервная система, вегетативная нервная система, гормоны и гастроинтестинальные пептиды) [14, 18, 26, 31].

Основой диагностики заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей, несмотря на прогресс современных технических методов, по-прежнему остается тщательно собранный анамнез и физикальное исследование органов брюшной полости [2, 14, 18]. В соответствии с международным консенсусом по функциональным гастроинтестинальным расстройствам (Рим II, 1999), рекомендованы следующие диагностические критерии моторной дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди: 1) повторяющиеся эпизоды умеренной или тяжелой боли, локализованной в эпигастрии или правом подреберье, продолжающиеся 30 минут или более; 2) симптомы наблюдались в 1 или более случаев в течение предыдущих 3 месяцев; 3) боль умеренная, когда она нарушает ежедневную деятельность пациента или выражена, когда требуется консультации врача; 4) нет доказательств структурных наруше-

ний, объясняющих данные симптомы; 5) нарушение моторной функции желчного пузыря и сфинктера Одди. Кроме того, боль может сочетаться с одним и более из следующих признаков: тошнота, рвота, иррадиация боли в спину или правую лопатку, возникновение боли после приема пищи или в ночное время [26].

Выделяются 2 типа дисфункции сфинктера Одди: 1) билиарный тип (E2a), проявляющийся эпизодами боли билиарного типа и иногда преходящими биохимическими признаками обструкции билиарного тракта (повышенный уровень аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и конъюгированного билирубина в сыворотке крови); 2) панкреатический тип (E2b), проявляющийся нередко типичными панкреатическими болями в эпигастрии с иррадиацией в спину с повышением сывороточной α -амилазы и липазы. Во многих случаях без повышения панкреатических ферментов клиника последнего типа дисфункции сфинктера Одди ограничивается синдромом функциональной абдоминальной боли [20, 26, 41].

Особое внимание международной рабочей группы по изучению функциональных расстройств пищеварительного тракта уделяется разработке и внедрению неинвазивных и малоинвазивных, легко воспроизводимых и необременительных для пациентов методов исследования [31].

Для исключения заболеваний, вызывающих сходный с билиарными дискинезиями болевой и диспепсический синдромы, а также для дифференциальной диагностики между первичными и вторичными дискинезиями, необходимо выполнение скрининговых исследований (печеночные пробы, ферменты поджелудочной железы, фиброгастроудоденоскопия, ультрасонография брюшной полости, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, холесцинтиграфия с ^{99m}Tc , проба с холецистокинином) [19, 26].

Методика многофракционного дуоденального зондирования (и его модификации в сочетании с хроматическим зондированием) позволяет объективно оценить состояние двигательной функции желчного пузыря и тонуса сфинктерного аппарата желчевыводящих путей, что было невозможно при классической трехфазной методике [2, 10, 18]. Вместе с тем,

диагностическая ценность данного метода продолжает оставаться предметом дискуссии, метод не стандартизирован [13, 27]. Информативность метода может снижаться в силу того, что оценка порций по цвету субъективна, примеси желудочного и дуоденального соков приводят к возникновению трудностей в оценке объема фракций, физических и биохимических характеристик желчи, данных микробиологического исследования [13, 14, 18]. По некоторым данным [4], адекватный воспроизводимый ответ на желчегонный раздражитель может быть получен во II фазе дуоденальной моторики, когда желчный пузырь наиболее готов к сокращению, если холекинетик введен непосредственно в двенадцатиперстную кишку через зонд и в пищеварительный период через 1 час после приема пищи.

Объем пузырной желчи, полученной при многофракционном дуоденальном зондировании, в среднем на 1-4% больше результатов измерения объема желчного пузыря при помощи программного обеспечения современного аппарата ультразвуковой диагностики, и на 15-17% меньше результатов рентгенологического исследования (пероральной и внутривенной холецистографии) [1, 16]. Комбинированное применение эндоскопической ультрасонографии и дуоденального зондирования с микроскопическим исследованием желчи в значительной степени повышает точность диагностики микролитиаза и холецистита, что подтверждается высокой эффективностью последующего лечения [27].

Ведущее положение в диагностике заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей в настоящее время занимают лучевые методы. Однако наиболее широко применявшаяся ранее оральная холецистография недостаточно информативна при дискинезиях желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводительной системы [3, 16, 18].

В диагностике отключенного желчного пузыря, обструкции холедоха и различных типов дискинезий желчного пузыря и сфинктера Одди высоко информативен метод радионуклидной гепатохолецистохолангиографии [26, 32]. Холедохосцинтиграфия применяется как скрининговый метод для больных после холецистэктомии, у которых манометрия сфинкте-

ра Одди может выявить нарушения. Холесцинтиграфия в сочетании с холецистокининовой пробой является наиболее точным методом оценки степени опорожнения желчного пузыря [19, 24]. Эффективность опорожнения желчного пузыря определяется по фракции выброса желчного пузыря (процент уменьшения активности радионуклида в желчном пузыре на фоне медленной инфузии холецистокинин-октапептида в дозе 20 пг/кг в течение 30-45 минут) [38].

Для диагностики дисфункции сфинктера Одди необходимо проведение инвазивных тестов. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография выполняется, если фракция выброса желчного пузыря нормальная (более 40%) и подтверждает дисфункцию сфинктера Одди, если диаметр холедоха более 12 мм и замедление эвакуации контраста более 45 минут. Дополнительными признаками являются расширенный вирсунгов проток более 5 мм и замедление эвакуации из вирсунгова протока более 10 минут.

Для диагностики дискинезий сфинктера Одди предложена эндоскопическая манометрия [22, 25, 41]. Манометрические нарушения сфинктера Одди включают: увеличенное базальное давление (выше 40 мм рт.ст.), увеличенная частота сокращений сфинктера (тахиддия), парадоксальная реакция на холецистокинин, секретин, окреотид. Повышенное базальное давление сфинктера Одди – диагностический признак либо стеноза, либо спазма сфинктера Одди. При спазме сфинктера Одди давление снижается после приема спазмолитика [30, 43]. Однако вариабельность премедикации, отсутствие стандартизации, риск осложнений, зависимость от квалификации эндоскопистов ограничивают диагностическую ценность таких инвазивных процедур, как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография и манометрия сфинктера Одди [26, 33].

Ультразвуковое исследование относят к тестам, необходимым для исключения желчнокаменной болезни, которая может быть причиной сходных с билиарными дисфункциями симптомов [6, 14, 18, 26, 36]. Однако отмечают низкую чувствительность для выявления конкрементов менее 3-5 мм в диаметре и билиарных микрокристаллов, а также ограниченные

возможности для диагностики камней холедоха. Эндоскопическая ультрасонография более чувствительна, чем традиционная трансабдоминальная ультрасонография при выявлении микролитиаза (камней меньше 3 мм) и “sludge” в желчевыводящих путях, но рекомендации по включению ее в стандарт обследования требуют дальнейшей разработки [27].

Ультразвуковая диагностика дискинезий желчного пузыря основывается на отсутствии характерных для хронического холецистита изменений стенки желчного пузыря и на результатах оценки его функциональной способности [12, 19, 36]. Этот тест представляет серию измерений объема желчного пузыря натощак и после стимуляции рефлекса на опорожнение желчного пузыря. Для оценки кинетической (сократительной) функции традиционно проводится проба с холекинетиками. В качестве желчегонного завтрака наиболее часто применяются - 2 сырых яичных желтка, 50 мл растительного масла или 200 мл 10% раствора сорбита, также используют холецистокининовый тест [9, 14, 18, 22, 37]. Во время проведения холекинетической пробы по выраженности первичной реакции желчного пузыря (фаза релаксации) можно оценить состояние и тонус стенки желчного пузыря, а по длительности латентного периода желчного пузыря и динамике ширины просвета холедоха – тонус сфинктера Одди [6, 11, 14, 37, 39].

Различный подход к оценке результатов холекинетической пробы связан, прежде всего, с отсутствием стандартов проведения пероральной холекинетической пробы и большими индивидуальными колебаниями физиологической реакции желчевыделительной системы [12, 39]. При приеме пероральных холекинетиков большинство специалистов [3, 11, 18] считают двигательную функцию нормальной, если объем желчного пузыря уменьшается от 1/3 до 1/2 от его первоначального за 45-90 минут от момента приема желчегонного завтрака.

При медленной 30-минутной инфузии холецистокинина фракция выброса более 60% считается нормальным ответом на стимуляцию холецистокинином. Гиперкинезия предполагается, если желчный пузырь сократился полностью к 30 минуте после холекинетика. Чувствительность метода около 75% и специфичность

около 100%. Тест на холецистокинин–стимулированную фракцию выброса является выполнимым, воспроизводимым и безопасным методом оценки сокращения желчного пузыря и может применяться для определения показаний к хирургическому лечению. Наличие болевого синдрома, сопутствующего холекинетической пробе, указывает на необходимость проведения ретроградной холангиопанкреатографии и исследования по оценке функционального состояния фатерова соска [21, 22, 26].

Оценка растяжимости стенки желчного пузыря при помощи холеретической пробы позволяет повысить точность диагностики гипотонической дискинезии и воспалительно-склеротических изменений желчного пузыря [3]. Методика включает измерение объема желчного пузыря натощак и через 2-3 часа после приема холеретика (в зависимости от препарата - дегидрохолевая кислота, оксафенамид, циквалон, танафлон и другие истинные холеретики).

Возможности ультрасонографии в диагностике дисфункции сфинктера Одди ограничены. Нормальный диаметр просвета холедоха, по данным УЗИ, не более 6 мм [30, 38]. Расширение просвета холедоха может указывать на сопротивление току желчи через сфинктер Одди. Однако этот симптом не имеет диагностического значения и наблюдается в 34% случаев после холецистэктомии, при этом отсутствует клиника. Для выявления частичной обструкции холедоха предложены пробы с холецистокинином или приемом жирной пищи, также как и секретинная стимуляция при панкреатическом типе дисфункции сфинктера Одди (тесты положительные при расширении холедоха на 2 мм и более через 15-30 минут).

Основными задачами лечения функциональных расстройств желчевыделительной системы является улучшение нейрогуморальных регуляторных механизмов желчевыделения, устранение дисфункции вегетативной нервной системы и патологических рефлексов на мышечный аппарат желчного пузыря и сфинктеров желчевыводящих протоков, коррекция моторики и тонуса желчевыводящих путей, уменьшение висцеральной гипералгезии или воспаления (при вторичном характере дисфункции) [10, 14, 16, 18, 26]. Лечение должно быть ин-

дивидуально подобранным и комплексным, включать лечебный режим, диетическое питание, психотерапию, нормализацию условий труда и быта, медикаментозные и физические методы воздействия, лечебную физкультуру и массаж, не исключаются хирургические методы лечения.

Существует мнение [26, 27], что лекарственное лечение моторной дисфункции желчевыделительной системы остается во многом теоретическим, и лапароскопическая холецистэктомия сохраняет свое значение в лечении дисфункции желчного пузыря, являясь наиболее эффективным методом лечения билиарной дискинезии, приносящим облегчение приблизительно в 80% случаев. Показанием для холецистэктомии считается снижение фракции опорожнения желчного пузыря менее 40% по данным холесцинтиграфии с холецистокининовой пробой.

Однако необходимо учитывать возможный плацебо-эффект операции [38], когда после первоначально благоприятного эффекта холецистэктомии, через некоторое время возвращаются ранее беспокоившие пациентов симптомы. Кроме того, приблизительно в трети случаев холецистэктомия не дает положительных результатов, что можно связать с ошибочной диагностикой дисфункции желчного пузыря. Необходимо также отметить нефизиологичность холецистэктомии, риск послеоперационных осложнений, в дальнейшем, развитие холедохолитиаза (через 15-20 лет 18-20%) и снижение функциональной способности печени [7, 14].

Эндоскопическая сфинктеротомия наиболее широко применяемый метод лечения у больных с билиарным типом дисфункции сфинктера Одди, дающий симптоматическое облегчение у 55–95% пациентов. В 5-16% случаев эта процедура осложняется острым панкреатитом. Только при дисфункции сфинктера Одди III типа (при отсутствии объективных данных, подтверждающих спазм) рекомендуется начинать лечение с применения спазмолитиков и блокаторов кальциевых каналов [33]. Более высокая частота осложнений наблюдается при гидростатической баллонной дилатации и установке билиарного (или панкреатического) стента для временного облегчения болевого синдрома [43].

Таким образом, неспособность хирургических методов решить окончательно проблему функциональных расстройств билиарной системы делает актуальным дальнейшее применение и усовершенствование консервативных методов лечения.

Для коррекции психоvegetативных нарушений традиционно используются трициклические антидепрессанты (амитриптилин) [14, 34]. В последнее время классические антидепрессанты успешно вытесняются современными препаратами (флуоксетин, флувоксамин, миансерин и другие), имеющими селективное влияние на медиаторные процессы и лишенные ряда побочных эффектов (специфическое ингибирование обратного захвата серотонина, отсутствие холинолитического действия). Реже, в зависимости от психопатологического синдрома, используются бензодиазепины, сульпирид (эглонил). Amitриптилин, кроме того, обладает холинолитическим действием, а эглонил (блокатор дофаминовых D_2 -рецепторов) – прокинетическим действием [15, 18, 40].

Для снижения сократительной активности гладкомышечной мускулатуры желчного пузыря и устранения спазма сфинктеров желчевыводящих путей традиционно используются как неселективные (препараты красавки, метацин, платифиллин, бускопан), так и селективные M_1 -холинолитики (пиренципин и др.). Применение холинолитиков ограничивается наличием системного действия, большим количеством известных побочных эффектов на различные органы, в сочетании с относительно невысокой эффективностью [14, 16].

Спазмолитики прямого действия дроверин (но-шпа), папаверин также недостаточно эффективны для купирования спазма и функциональных болей и не обладают избирательностью действия, действуют практически на всю гладкую мускулатуру, включая мочевыводящую систему, вызывают вазодилатацию, способствуют развитию гипокинетической дискинезии пищеварительного тракта при длительном применении. Преимущество селективных блокаторов кальциевых каналов гладких мышц пищеварительного тракта – пинаверинум бромид (дицетел), отилония бромид (спазмомен) – заключается в отсутствии системных побочных эффектов [19, 20].

Мебеверин гидрохлорид (дюспаталин) обладает избирательным действием в отношении сфинктера Одди (в 20-40 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать сфинктер Одди). По механизму действия мебеверин – блокатор натриевых каналов миоцитов, что опосредованно ведет к закрытию кальциевых каналов. Во-вторых, он непрямым образом уменьшает отток K^+ и, соответственно, не вызывает гипотонию гладкой мускулатуры. Мебеверин может применяться не только при спазме, но и при смешанной дискоординации моторной и тонической составляющих моторики при дисфункции сфинктера Одди и желчного пузыря [19, 23].

Некоторые фармакотерапевтические средства имеют потенциальные, но ограниченные доказательства своей терапевтической эффективности при спазме сфинктера Одди (холецистокинин, глюкагон, нифедипин, нитраты, эуфиллин, ботулинический токсин). Однако подобная терапия имеет выраженные побочные эффекты, системное вазодилиатирующее и кардиотропное действие, в то же время мышечные релаксанты бесполезны при стенозе сфинктера Одди [26].

При снижении двигательной активности или дискоординации по смешанному типу используют прокинетики. Необходимо отметить, что в случае тяжелого поражения гладкой мускулатуры возможности применения прокинетических средств ограничены.

Наиболее часто применяются блокаторы дофаминовых рецепторов метоклопрамид и более активный домперидон (мотилиум). Оба препарата имеют сродство к центральным и периферическим рецепторам, однако у метоклопрамида центральные побочные эффекты (сонливость, нарушение внимания, мышечная скованность) более выражены. Универсальным средством, нормализующим моторику на всех уровнях пищеварительного тракта, является полный агонист опиатных рецепторов дебридат [17, 19].

По поводу эффективности цизаприда (координакс), прокинетика с периферической $5-HT_4$ -серотонинимитической и холинэргической активностью, у больных с моторной дисфункцией желчного пузыря и сфинктера Одди литературные данные носят противоре-

чивый характер [42]. Клиническая пригодность мотилиномиметиков (антибиотики группы макролидов - эритромицин, олеандомицин, ровамицин) для лечения нарушений моторно-эвакуаторной функции желчевыводящих путей остается не вполне установленной. Возможности применения в качестве прокинетических средств неселективного α -адренолитика фентоламина и неселективного β -адреноблокатора пропранолола существенно ограничены их влиянием на сердечно-сосудистую систему [17]. Развиваются новые лечебные направления, основанные на применении агонистов или антагонистов серотониновых $5-HT_3$ - рецепторов (ондансетрон, алосетрон, тегасерод), антагонистов холецистокинина (локсиглумид), каппа-опиатных антагонистов (федотизин), аналогов соматостатина (окреотида) клиническая эффективность которых пока не доказана [26, 31].

Применение желчегонных средств для терапии билиарных дискинезий до сих пор остается предметом дискуссии. Это связано с отсутствием единой методики их назначения, необоснованным увлечением средствами холеретического ряда в широкой врачебной практике, нечеткостью общепринятой классификации желчегонных средств [10, 14, 19]. Необходимо учитывать, что препараты, содержащие желчные кислоты и их соли, ингибируют сократительную способность желчного пузыря в ответ на прием жирной пищи и внутривенное введение холецистокинина [35].

Большинство авторов [10, 14, 16] подходят дифференцированно к назначению желчегонных средств с учетом типа дискинетических расстройств. Холекинетики, механизм действия которых основывается на стимуляции выделения холецистокинина, рекомендуются для применения при гипотонически-гипокинетических формах дискинезии желчного пузыря. Холеспазмолитики и холеретики показаны для лечения гипертонически-гиперкинетических форм дискинезии желчного пузыря и сфинктеров желчевыводящих путей.

Холеспазмолитик гимекромон (одестон, холонертон) обладает избирательным спазмолитическим действием на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря. Клинические исследования продемонстрировали эффектив-

ность гимекромона как в случаях гипокинетической дискинезии, так и при гиперкинетической дискинезии желчного пузыря [2, 19]. Гомеопатический препарат “Галстена” вызывает холеретический и холеспазмолитический эффект, нормализацию повышенного тонуса сфинктера Одди, снижение литогенности желчи, а также противовоспалительное действие, что позволяет рекомендовать препарат для лечения первичных и вторичных дискинезий желчного пузыря, дисфункции сфинктера Одди [9].

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что вопросы диагностики и лечения функциональных расстройств желчевыводительной системы сохраняют актуальность. Очевидно, что решение данной проблемы связано с коррекцией психоэмоциональных нарушений, применением лекарственных средств, избирательно действующих на гладкую мускулатуру билиарного тракта, дальнейшим усовершенствованием методов эндоскопической хирургии и внедрением в практическое здравоохранение доступных и хорошо воспроизводимых неинвазивных методов диагностики состояния моторно-эвакуаторной функции и тонуса желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей.

Литература

1. Воробьев Л.П., Салова Л.М., Маев И.В., Пархатова С.Я. Роль различных методов исследования в диагностике функциональных расстройств в желчевыводящей системе// Клинич. медицина. – 1996. – Том. 74, N9. – С. 35-38.
2. Галкин В.А. Современные методы диагностики дискинезии желчного пузыря и некалькулезного холецистита //Тер. арх. - 2001.- N8. -С.37-38.
3. Дергачев А.И. Ультразвуковая диагностика внутренних органов.- М.: Изд-во РУДН, 1995.- 324с.
4. Клавдиева Е.Ю. Клиническое значение новой концепции базальной и стимулированной желчной секреции// Лік. Справа. –1998.– N 6. –С. 56–59.
5. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Катаева Л.А. Дискинезии желчевыводящих путей: современные подходы к терапии // Aqua Vitae. – 2001. - N1 -С. 32-34.
6. Лемешко З.А. Современные возможности ультразвуковой диагностики желчного пузыря // Клинич. мед. – 1997.– Том 75, N 3. – С.18 –20.
7. Максимов В.А., Тарасов К.М., Чернышев А.П. Билиарная недостаточность у больных, перенесших холецистэктомию// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Приложение N 1. Материалы 1-й Российской гастроэнтерологической недели. - 1995. - Т. V, N 3. - С. 147.
8. Мараховский Ю.Х. Общая гастроэнтерология: Основная терминология и диагностические критерии. - Мн.: «Репринт», 1995. - 172 с.
9. Минушкин О.Н. Галстена в лечении некоторых заболеваний печени и желчных путей //Клинич. мед.- 2001.- N 12.-С. 38-41.
10. Ногаллер А.М. Болезни желчного пузыря и желчевыводительной системы // Клинич. медицина. - 1991.- N 12. - С. 91-100.
11. Педь В.И., Голофеевский В.Ю., Новицкий В.А., Удалов Ю.Д. Возрастные особенности функционального состояния билиарной системы в норме и у больных с хроническим калькулезным холециститом по данным динамической ультразвуковой холецистографии// Гастробюллетень. –2001. – N 4. –С. 14–15.
12. Пиманов С.И. Клиническая интерпретация результатов исследования сократимости желчного пузыря// Клинич. мед.-1990.- N5.-С. 106-110.
13. Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. Спорное в распознавании и лечении распространенных гепатобилиарных и панкреатических заболеваний // Клинич. мед.-1994.- N5.-С. 71-74.
14. Руководство по гастроэнтерологии: В 3 т./ Москва: Медицина, 1995.- Т.2: Болезни печени и билиарной системы/ Гребенев А.Л., Хазанов А.Н./ Ред.: Комаров Ф.И. - 527 с.
15. Солодкова И.В., Мажитов Т.М., Солодков А.П., Генералов И.И. Некоторые аспекты патогенеза и лечения7 хронического некалькулезного холецистита //Актуальные проблемы современной медицины. Материалы научной конференции.- Витебск,1994.-С. 53-54.
16. Фролькис А.В. Дискинезия желчных путей //Клинич. медицина. - 1988.- N10. - С.143-148.
17. Фролькис А.В. Прокинетические средства (прокинетики) в лечении моторных расстройств желудочно-кишечного тракта// Тер. архив. – 1998. –Том 70, N 2. – С. 69-72.
18. Циммерман Я.С. Очерки клинической гастроэнтерологии.- Пермь, 1992.- С.227-287.
19. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания внепеченочных желчевыводящих путей. Диагностика и лечение. Методическое пособие для врачей. –М.: Медпрактика.–2000.–31с.
20. Яковенко Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии// Клиническая фармакология и терапия.–2002.–N1. – С. 11–14.
21. Barr R.G., Agnesi J.N., Schaub C.R. Acalculous gallbladder disease. US evaluation after slow-infusion cholecystokinin stimulation in symptomatic and asymptomatic adults// Radiology. – 1997. – Vol. 204. – P. 105-111.
22. Beattie A.D. (Битти А.Д.) Диагностические тесты в гастроэнтерологии. Пер. с англ.- М.: Медицина, 1995.- 224 с.

23. Boisson J., Coudert P., Depuis J., et al. Long term tolerance of mebeverine (in French) // *Med. Chir. Digest.* – 1987. – Vol. 16. – P. 289–292.
24. Canfield A.J., Hetz S.P., Schriver J.P., et al. Biliary dyskinesia: a study of more than 200 patients and review of the literature// *J. Gastrointest. Surg.* – 1998. – Vol. 2., N 5. –P. 443–448.
25. Cicala M., Habib F. I., Fiocca F. et al. Increased sphincter of Oddi basal pressure in patients affected by gall stone disease: a role for biliary stasis and colicky pain? // *Gut.* – 2001. – Vol. 48. –P. 414–417.
26. Corazziari E., Shaffer E. A., Hogan W. J. et al. Functional disorders of the biliary tract and pancreas/ // *Gut.* – 1999. – Vol. 45, Suppl. 2. – P. 1148–1154.
27. Dill J.E. Endosonography/bile drainage combination for difficult-to-diagnose gallbladder disease// *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 1998. – Vol. 8, N6. – P. 361–365.
28. Everhart J.E., Khare M., Hill M., Maurer K.R. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States// *Gastroenterology.* – 1999. – Vol. 117, N3. –P. 632–639.
29. Hunt D.R., Scott A.J. Changes in bile duct diameter after cholecystectomy: 15 year perioperative study// *Gastroenterology.* – 1989. – Vol. 97. – P.1485–1488.
30. Jackson W., Wedgwood K.R. Abstract 385. Sphincter of Oddi manometry – use and safety// *Gut.* – 2001 – Vol. 48, Suppl. I. – P. 102.
31. Kellow J.E., Delvaux M., Azpiroz F. et al. Principles of applied neurogastroenterology: physiology/motility-sensation// *Gut.* – 1999. – Vol. 45, Suppl. 2. – P. II17–II24.
32. Krishnamurthy S., Krishnamurthy G.T. Biliary dyskinesia: role of the sphincter of Oddi, gallbladder and cholecystokinin// *J. Nucl. Med.* – 1997. – Vol. 38, N 11. –P. 1824–1830.
33. Lichtenstein G.R., Dabiezies M.A. Biliary Tract Dysmotility// *Curr. Treat Options Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 1, N 1. – P.27–34.
34. Mertz H., Fass R., Kodner A., et al. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep and visceral perception in patients with functional dyspepsia// *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P.160–165.
35. Portincasa P., DiCiaula A., Palmieri V., et al. Tauroursodeoxycholic acid, ursodeoxycholic acid and gallbladder motility in gallstone patients and healthy subjects// *Ital. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 28, N2. – P. 111–113.
36. Portincasa P., Colecchia A., Di Ciaula A. Standards for diagnosis of gastrointestinal motility disorders. Section: ultrasonography. A position statement from the Gruppo Italiano di Studio Motilita Apparato Digerente// *Dig. Liver Dis.* – 2000. – Vol. 32, N2. –P. 160–172.
37. Portincasa P., Moschetta A., Di Ciaula A. et al. Changes of gallbladder and gastric dynamics in patients with acute hepatitis A // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 31, N7. – P.617–622.
38. Reitter D., Aaning H.L. Chronic acalculous cholecystitis: reproduction of pain with cholecystokinin and relief of symptoms with cholecystectomy// *S. D. J. Med.* – 1999. – Vol. 52, N6. – P.197–200.
39. Schiedermaier P., Neubrand M., Hansen S. et al. Variability of gallbladder emptying after oral stimulation// *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32, N7. – P. 719–724.
40. Tanum L., Malt U.F. A new pharmacological treatment of functional gastrointestinal disorder. A double-blind placebo-controlled study with mianserin.// *Scand. J. Gastroenterol.* 1996. – Vol. 31. – P. 318–325.
41. Toouli J., Roberts-Thomson I. C., Kellow J., et al. Manometry based randomised trial of endoscopic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction// *Gut.* – 2000. – Vol. 46 – P. 98–102.
42. Veysey M.J., Malcolm P., Dowling R.H., et al. Effects of cisapride on gall bladder emptying, intestinal transit, and serum deoxycholate: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled trial// *Gut.* – 2001. – Vol. 49, N 6. – P. 828–834.
43. Yasuda I., Tomita E., Enya M., et al. Can endoscopic papillary balloon dilation really preserves sphincter of Oddi function? // *Gut.* – 2001. – Vol. 49. – P. 686–691.

Поступила 05.12.2002 г.

Принята в печать 10.04.2003 г.