

Место тримебутина в консервативной терапии дисфункции сфинктера Одди

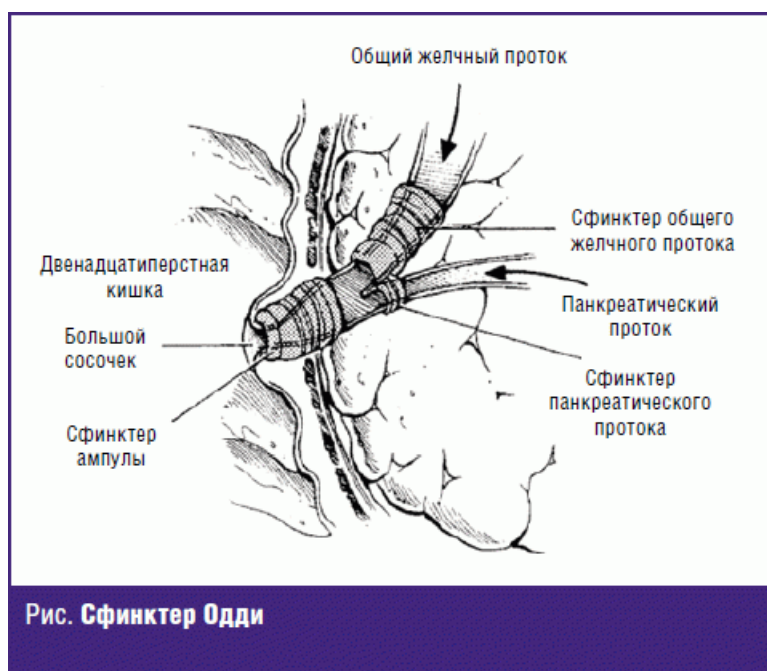
Е. Ю. Плотникова, Т. Ю. Грачева

В 1941 г. проф. J. B. Williamson написал письмо в Британский медицинский журнал, обеспокоенный тем, что «достаточное число людей без желчных пузырей являются потенциальными жертвами авиационного налета, и которым, вероятно, будет предписываться морфин, при этом он не только не даст облегчения их боли и шоку, но и усилит их» [1]. Письмо было ответом на публикацию M. J. Smyth, которая отметила, что наркотические препараты должны расширять сфинктер Одди (СО), но «вопреки тому, что можно было ожидать», морфин, кодеин и гидроморфин вызывали «спазм сфинктера» [2]. Это послужило основой для описания синдрома, который впоследствии был назван дисфункцией сфинктера Одди (ДСО).

Сфинктер Одди — это фиброзно-мышечный футляр, окружающий конечные участки общего желчного и панкреатического протоков и общий канал в месте их прохождения через стенку двенадцатиперстной кишки (ДПК). Гладкомышечные волокна сфинктера располагаются как продольно, так и циркулярно. Хотя сфинктер холедоха впервые описал Francis Glisson в 1681 г., он был назван по имени Ruggero Oddi, который опубликовал свои морфологические наблюдения о структуре сфинктера в 1887 г., будучи студентом университета Перуджи в Италии.

Сфинктер Одди состоит из трех сегментов (рис.):

- сфинктер холедоха, окружающий дистальную часть общего желчного протока;
- сфинктер панкреатического протока, окружающий вирсунгов (Wirsung) проток;
- сфинктер ампулы, окружающий общий канал, образующийся при слиянии перечисленных протоков.



Манометрические исследования показывают, что длина физиологической части сфинктера составляет примерно 8–10 мм и может быть меньше, чем его истинная анатомическая длина. СО выполняет три основные функции: 1) регулирует ток желчи (и панкреатического сока) в ДПК; 2) предотвращает рефлюкс содержимого ДПК в холедох и панкреатический проток; 3) обеспечивает накопление в желчном пузыре печеночной желчи. Эти функции обуславливают способность сфинктера регулировать градиент давления между системой протоков и ДПК. Координированная сократительная активность желчного пузыря и СО обеспечивает наполнение желчного пузыря в период между приемами пищи [3].

Основная функция СО — контроль за беспрепятственным поступлением желчи и панкреатического сока соответственно из холедоха и вирсунгова протока в ДПК во время нахождения в ней химуса, а также препятствие рефлюксу дуоденального содержимого в общий желчный и главный панкреатический протоки для предотвращения развития ферментативного холецистита и панкреатита [4].

Физиология СО изучалась как у животных, так и у людей. У людей базальное давление СО составляет 10 мм рт. ст. Антероградные фазовые сокращения возникают в месте соединения общего желчного протока (ОЖП) и СО при выходе в ДПК и происходят в ответ на физиологические и экзогенные раздражители, что приводит к эвакуации

содержимого из СО в ДПК. Во время сжатия дополнительный поток от ОЖП в СО не происходит. Затем СО расслабляется, позволяя пассивно заполнять желчью проксимальный сегмент СО. После заполнения начинается другая волна фазовых сокращений [5, 6]. Когда базальное давление увеличивается, сопротивление потоку усиливается, что приводит к заполнению желчного пузыря и предотвращает попадание желчи в ДПК. Когда базальное давление становится ниже, чем в ОЖП, происходит расслабление СО, желчь и панкреатический секрет изливаются в ДПК. В межпищеварительный период активность СО имеет циклический характер, вызывая периодический выброс желчи и секрета поджелудочной железы в ДПК [7]. Активность СО в течение пищеварительного периода определяется как нервными, так и гормональными факторами. В этот период сокращения желчного пузыря, стимуляция секреции поджелудочной железы и релаксация СО приводят к высоким темпам выделения желчи и секрета поджелудочной железы в ДПК. Следует отметить, что в течение пищеварительного периода существуют разные пищевые фазы, каждая из которых обеспечивает стимуляцию СО. Например, до 30–40% опорожнения желчного пузыря и 25% секреции поджелудочной железы происходит во время основной дуоденальной фазы, в то время как 10–20% секреции происходит во время желудочной фазы пищеварения. Однако желчный пузырь «выбрасывает» большую часть содержимого и поджелудочная железа до 50% ее секрета во время кишечной фазы, вызванной высвобождением холецистокинина (ХЦК) и секретина из ДПК и проксимальных отделов тощей кишки. Дуоденальный ХЦК вызывает сокращение желчного пузыря, расслабляет СО и вызывает секрецию экзокринных пищеварительных ферментов поджелудочной железы посредством прямого воздействия на ХЦК-рецепторы и косвенно через холинергические нейроны. Это подтверждается при введении атропина, который блокирует сокращение желчного пузыря и подавляет панкреатическую секрецию, вызванные физиологическими концентрациями ХЦК и приемом жирной еды [8, 9].

Наиболее важным гормоном, определяющим функцию СО, является ХЦК. ХЦК продуцируется энтероэндокринными клетками в ответ на еду, оказывает прямое гормональное действие, а также косвенные эффекты, взаимодействуя с нейронными путями, что приводит к сокращению желчного пузыря и секреции поджелудочной железы. ХЦК уменьшает базовое давление СО и ингибирует фазовые сокращения, тем самым стимулируя антероградную перистальтику [10]. Вазоактивный кишечный полипептид и оксид азота присутствуют в собственных нейронах СО, участвуют в релаксационном ответе на ХЦК, а также в релаксации, наблюдаемой в основной фазе пищеварения [11].

Мотилин, соматостатин и октреотид оказывают гормональное влияние на функцию СО. Мотилин, секретируемый М-клетками в двенадцатиперстной и тощей кишке, вызывает сокращение гладкой мускулатуры желчного пузыря и стимулирует секрецию желчи [12]. Соматостатин, присутствующий в эндокринных клетках по всему желудочно-кишечному тракту, может оказывать ингибирующее действие как на сокращение желчного пузыря, так и на релаксацию СО [13], что подтверждается наблюдением, в котором 50 мкг внутривенного октреотида, аналога соматостатина, вызывает значительное увеличение базального давления и частоту фазовых сокращений СО [14].

Дисфункция сфинктера Одди — это клинический синдром, вызванный нарушением дискинезии (функциональной) или анатомической (механической) обструкции, связанный с абдоминальной болью и «уклонением в кровь» ферментов печени или поджелудочной железы, расширением ОЖП или панкреатического протока или формированием панкреатита [15]. Следует отметить, что термин «дискинезия» более конкретно обозначает нарушения моторики СО, тогда как ДСО включает как механическую обструкцию, так и дискинезию СО. В этом контексте термин «желчная дискинезия» исторически использовался в качестве общего термина, который включал как дискинезию СО, так и дискинезию желчного пузыря [16]. Поскольку сегодня доступны сцинтиграфия и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), функциональное расстройство желчного пузыря (то есть дискинезия/дисфункция желчного пузыря) теперь признается дискретной сущностью и его следует отличать от дискинезии СО [17–19]. Различные формы первичной ДСО рассматриваются как функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта и могут возникать у взрослых и детей любого возраста, но чаще ДСО встречается у женщин в возрасте 20–50 лет [20–22]. ДСО часто начинается в среднем через 4–5 лет после холецистэктомии, которая обычно проводится по поводу желчнокаменной болезни [23]. Распространенность ДСО составляет 1,5% от общей популяции, но может быть столь же высокой, как, например, у 72% пациентов с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом, выявленных в небольших когортных исследованиях [24–26]. Однако его истинную распространенность трудно определить из-за отсутствия достоверных биомаркеров или диагностических критериев, а также множества вторичных причин ДСО, таких как фиброз сфинктерного канала (папиллярный стеноз и склерозирующий папиллит) или обструктивная карцинома.

Клинически ДСО может протекать по билиарному, панкреатическому или смешанному вариантам [27]. Билиарный тип ДСО обычно представляет собой рецидивирующую билиарную боль, характеризующуюся локализацией в эпигастрии или правом верхнем квадранте живота, длительностью от 30 минут до нескольких часов, с повышением печеночных ферментов или без их уклонения. Боль может иррадиировать в спину, плечо или лопатку, может сопровождаться тошнотой и рвотой, т. е. имитировать желчную колику. Боль не является постпрандиальной и не облегчается постуральными изменениями, приемом антацидов или после дефекации [28].

Предполагается, что поджелудочная ДСО ответственна у части пациентов с рецидивирующими эпизодами острого панкреатита. Пациенты жалуются на боль в животе, в проекции поджелудочной железы, иррадиирующую в спину, которая сопровождается повышением уровня амилазы и липазы в сыворотке крови. Симптомы, связанные с

панкреатической ДСО, часто усугубляются приемом пищи. У этих пациентов обычно нет других этиологических факторов панкреатита, и им часто выставляется диагноз идиопатического острого рецидивирующего панкреатита (ИОРП) [29, 30]. J. Tooili и его коллеги сравнили манометрическое давление в СО у 28 пациентов с ИОРП с 10 здоровыми людьми и обнаружили, что более 57% пациентов с ИОРП имеют повышенное давление в СО [31]. Однако истинная частота панкреатита, вызванного ДСО, неизвестна. Когда в патологический процесс вовлекаются как поджелудочная часть, так и желчная часть сфинктера, боль в животе будет более диффузной и может произойти как повышение уровня печеночных ферментов, так и ферментов поджелудочной железы в сыворотке крови.

Диагноз ДСО является сложной задачей, важны физикальный осмотр, соответствующие лабораторные и инструментальные данные. Иногда ДСО является структурной аномалией, в других случаях — это функциональное расстройство. Система классификации ДСО как структурной аномалии была разработана в 1988 г. Изначально известная как классификация ДСО Hogan-Geenan, позднее модифицированная как классификация Milwaukee, она подразделяет ДСО на 1-й, 2-й и 3-й типы на основе клинических проявлений, а также лабораторных и/или визуализационных отклонений [16, 19]. IV Римские критерии рассматривают ДСО как функциональное расстройство и подразделяют ее на функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди (E1b) и функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди (E2) [32]. Эти критерии предназначены для того, чтобы сделать диагностическую оценку более применимой к клинической практике и, по возможности, избегать инвазивных процедур. Ряд исследований продемонстрировал более высокие показатели депрессии, обсессивно-компульсивные расстройства и тревогу у пациентов с ДСО по сравнению со здоровыми людьми [33].

К неинвазивному тестированию для диагностики ДСО относятся количественная гепатобилиарная сцинтиграфия с целью оценки динамического состояния билиарного тракта [34], эндоУЗИ и МРХПГ с секретинном [35]. Однако эти тесты не чувствительны и не специфичны для ДСО. Манометрия СО считается «золотым стандартом» для диагностики ДСО, но это утверждение до сих пор остается спорным [36, 37]. Кроме того, изолированное базальное давление не может дифференцировать функциональные нарушения СО и анатомический стеноз [38].

Ряд пациентов, например, перенесшие холецистэктомию [22], предрасположены к ДСО [21]. У людей с нормальным желчным пузырем ХЦК ингибирует активность СО-фазной волны, но даже через 6 месяцев после холецистэктомии ХЦК не может ингибировать эту активность [39]. S. Sherman сообщил, что у 10–20% пациентов после холецистэктомии наблюдается желчная колика, а 9–51% этих пациентов с болевым синдромом соответствуют диагностическим критериям ДСО после холецистэктомии [21]. W. Luman и коллеги продемонстрировали, что у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом повышено базальное давление СО, а также увеличено ретроградное сокращение фазических волн и частота фазовых волн (таходия) [40].

Дисфункция сфинктера Одди также связана с гипо- и акинезией желчного пузыря [41], предоперационным холелитиазом [15], литотрипсией желчного пузыря [42], трансплантацией печени [43] и алкоголизмом [44]. Нарушение опорожнения желчного пузыря, связанное с гипотиреозом, предполагает другой фактор риска для ДСО [45]. Кроме того, пациенты с гипотиреозом имеют повышенный риск развития желчных камней, что является вторичным по отношению к отсутствию расслабляющего эффекта тироксина на СО [46].

Пациенты с синдромом раздраженного кишечника (СРК) имеют повышенный риск формирования ДСО. P. R. Evans и его коллеги сообщили, что пациенты с СРК после холецистэктомии более склонны демонстрировать сниженный ответ на расслабляющие сфинктерные свойства ХЦК по сравнению с пациентами после холецистэктомии без СРК [47]. Распространенность и заболеваемость ДСО среди пациентов с СРК неясны из-за трудности диагностики ДСО у пациентов с СРК из-за совпадения симптомов [48].

Экзогенные агенты играют аддитивную роль у пациентов, подверженных риску развития ДСО. Например, лоперамид ингибирует нормальный сократительный ответ желчного пузыря на ХЦК [49], а у пациентов с синдромом короткой кишки уменьшает панкреатический и желчный выброс [50].

Наиболее часто используемым немедикаментозным лечением ДСО является эндоскопическая сфинктеротомия для пациентов с ДСО 1-го и 2-го панкреатического типа по Milwaukee. Уменьшение боли было достигнуто у 90% пациентов с ДСО 1-го типа и 70% пациентов со 2-м типом. Однако она не эффективна и может даже ухудшать качество жизни у пациентов с 3-м типом — функциональным спазмом. Это было многоцентровое, контролируемое рандомизированное исследование у пациентов с болью после холецистэктомии, без аномалий при визуализации или лабораторных исследованиях. Участникам исследования была выполнена сфинктеротомия или фиктивная сфинктеротомия при боли в животе. Исследователи пришли к выводу, что выполнение сфинктеротомии у пациентов с ДСО 3-го типа неэффективно [51]. В результате эндоскописты воздерживаются от выполнения сфинктеротомии у этих пациентов.

Имеются ограниченные исследования, оценивающие роль стентирования панкреатического протока и сфинктеротомии у пациентов с ДСО поджелудочного типа. L. Jacob и его коллеги обнаружили значительное снижение частоты рецидивирующего острого панкреатита у стентированных пациентов [52]. Coté и соавт. оценили роль эндоскопической двойной (билиарной и поджелудочной) сфинктеротомии против билиарной сфинктеротомии только у пациентов с ИОРП и обнаружили, что оба типа сфинктеротомий имели сходные эффекты в

предотвращении рецидивов острого панкреатита [53]. В другом исследовании не было обнаружено различий в предотвращении рецидивирующего панкреатита, когда двойная сфинктеротомия сравнивалась с панкреатической или билиарной сфинктеротомией [54].

Ряд препаратов расслабляют СО, уменьшая его давление и сопротивление. Это — блокаторы кальциевых каналов [55, 56], трициклические антидепрессанты [57], ботокс, глицерилтринитрат (ГТН) и соматостатин. S. Santhosh и соавт. показали, что нифедипин снимал спазм СО [58], вызванный опиатами, и уменьшал боль, связанную с ДСО, в краткосрочном исследовании. Инъекция ботокса в СО снижала давление сфинктера на 50% в течение 4 месяцев и сопровождалась 50%-м улучшением оттока желчи у пациентов с болью после холецистэктомии и повышенным давлением в СО [59]. ГТН использовался для облегчения удаления камней из холедоха без эндоскопической папиллярной дилатации или эндоскопической папиллотомии и уменьшал как основное давление в СО, так и амплитуду и частоту сокращений СО-фазы в нерандомизированном контролируемом клиническом исследовании [60]. G. Brandstätter и соавт. показали, что внутривенное введение соматостатина снижает среднее давление в СО [61] у пациентов с острым алкогольным панкреатитом.

Большой интерес терапевтического воздействия на СО представляет тримебутин. Модулирующее влияние тримебутина на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и его обезболивающий эффект предполагают его использование при различных функциональных нарушениях ЖКТ, в том числе на СО как при терапевтической, так и хирургической патологии. Тримебутин (Дебридат, Модулон) много лет, начиная с 1969 г., применяется во многих странах для лечения функциональных расстройств кишечника, в основном при СРК [62]. Тримебутин является агонистом периферических опиатных рецепторов — μ , κ и δ . В ЖКТ найдены все три типа опиатных рецепторов, при этом они расположены как на гладкомышечных клетках ЖКТ, так и в энтеральной нервной системе (ЭНС). В гладкомышечной ткани опиатные рецепторы присутствуют в циркулярном слое гладких мышц [63]. В ЭНС опиатные рецепторы расположены на ганглионарных клетках миоэнтерального и подслизистого сплетений тонкой кишки и на интрамуральных нервных волокнах [64, 65]. Тримебутин также обладает антисеротониновой активностью, особенно в отношении μ -рецепторов, способствует высвобождению мотилина и других гастроинтестинальных пептидов — вазоактивного интестинального пептида, гастрина и глюкагона [66].

Авторы IV Римских критериев с учетом высокого риска осложнений инвазивных вмешательств при функциональном билиарном расстройстве сфинктера Одди большое значение определили консервативным лечебным мероприятиям. Среди препаратов, снижающих давление в СО, представлен и тримебутин, как доказавший свою эффективность при данной патологии в ряде исследований. Достоверно показано, что лечение тримебутином позволило избежать сфинктеротомии у 77% пациентов [67].

Очень показательным стало исследование Barthet и соавт., в котором оценивалось влияние тримебутина (внутривенная инъекция 50 мг) у 15 пациентов после холецистэктомии на подвижность сфинктера Одди с помощью эндоскопической манометрии. Инъекции тримебутина привели к значительному увеличению фазовой скорости антеградных сокращений СО ($p = 0,02$), уменьшилось основное давление в СО (32,5 против 27,5 мм рт. ст.). Эффекты тримебутина различались в зависимости от основных аномалий подвижности СО, но латентный период был сходным (среднее значение 89 с, диапазон 30–240 с). Основными терапевтическими целями были — увеличение базального давления СО > 40 мм рт. ст. у трех пациентов, таходдия (частота фазовых сокращений (ФС) > 10 /мин) у шести пациентов, длительность ФС (> 10 с) у двух пациентов и отсутствие ФС у одного пациента. На фоне лечения тримебутином базовое давление СО уменьшилось у трех пациентов с гиперчувствительностью СО, а в одном случае полностью нормализовалось. Частота ФС снизилась до нормы у трех из шести пациентов с таходдией. Продолжительность ФС нормализовалась у двух пациентов с длительными ФС, тогда как их частота увеличивалась. Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что тримебутин модулирует двигательную активность СО различными способами в зависимости от аномалии базальной подвижности СО, наблюдаемой после холецистэктомии [68].

В исследовании V. Vitton и соавт. [69] показали, что прием тримебутина может значительно уменьшить боль у пациентов, страдающих ДСО, и уменьшает потребность в эндоскопической сфинктеротомии (ЭС). Цель другого исследования этих авторов состояла в том, чтобы определить эффективность консервативной терапии в снятии симптомов ДСО по сравнению с ЭС после продолжительного периода наблюдения. Это исследование подтвердило, что консервативное лечение может быть альтернативой ЭС, потому что после промежуточного периода наблюдения оба медицинских пособия показывают одинаковые показатели успеха [70].

C. Li и соавт. изучали влияние на СО у кроликов четырех препаратов, связанных с моторикой ЖКТ, в том числе тримебутина. При низких дозах тримебутин стимулировал сокращение СО; однако высокие дозы тримебутина ингибировали подвижность СО ($p < 0,05$) [71].

Т. Д. Звягинцева и А. И. Чернобай представили клиническое наблюдение с использованием тримебутина у пациентов с функциональными заболеваниями органов пищеварения. Под наблюдением находились 46 больных в возрасте от 20 до 46 лет, у 14 (30,4%) из них была ДСО. В результате лечения больных на протяжении 14 дней пребывания в стационаре отмечена выраженная положительная динамика уже на 2–3 день лечения: среди пациентов с ДСО болевой синдром был полностью купирован у 12 и оставался невыраженным у 2 пациентов, которые отказались от парентерального введения препарата. Астеновегетативный синдром был достоверно

купирован у 80% пациентов, у 10% — жалобы значительно уменьшились. Тримебутин хорошо переносился больными, побочных эффектов не было отмечено. 37 (80,4%) больных оценили эффективность препарата как высокую, 9 (19,5%) — как хорошую [72].

Проф. О. Н. Минушкин и его коллеги провели клиническое наблюдение с участием 120 больных с ПХЭС, с различными типами ДСО, у которых преобладающим типом дисфункции СО был гипокинетический вариант, а провоцирующими факторами дисфункции сфинктера были дуоденальная гипертензия, хроническая билиарная недостаточность, стеаторея, дисфункция кишечника и рефлюкс-гастрит. Всем пациентам назначался в качестве основного препарата тримебутин в суточной дозе 600 мг/сут. Также по показаниям назначались урсодезоксихолевая кислота (УДХК), панкреатин, рифаксимин. Эффективность лечения составила 93,4%, без побочных эффектов [73].

Проф. Э. П. Яковенко и соавт. провели открытое проспективное исследование эффективности и безопасности препарата тримебутин. Под наблюдением находились 96 пациентов (62 женщины и 34 мужчины) с патологией билиарного тракта, из них 56 с функциональным расстройством желчного пузыря и 40 — с ДСО билиарного типа (без стеноза), сформировавшейся после холецистэктомии. Тримебутин назначался по 200 мг три раза в день за 30 минут до еды. По показаниям проводилась деконтаминация тонкой кишки. Оценка эффективности курсовой терапии тримебутином была проведена всем больным, включенным в исследование. В результате оказалось, что клиническая ремиссия заболевания имела место у 95,8% и 93,8%, улучшение — у 4,2% и 2,1%, к окончанию терапии и через 4 недели после прекращения лечения соответственно. Рецидивы заболевания имели место у 4,2% больных, перенесших холецистэктомию. Препарат хорошо переносился пациентами, побочных эффектов зарегистрировано не было, также как и патологических изменений в клиническом и биохимическом анализах крови и в моче [74].

На российском фармацевтическом рынке тримебутин выпускается под коммерческим названием Тримедат в виде таблеток белого цвета с содержанием действующего вещества тримебутина малеата 100 мг и 200 мг. Препарат эффективен при различных моторно-эвакуаторных нарушениях пищеварительной трубки, диспепсии, болевых абдоминальных синдромах. Применяется как во взрослой, так и в педиатрической практике у детей с трех лет. В отечественных исследованиях, которые приведены в настоящей статье, использовался тримебутин с коммерческим названием Тримедат.

Таким образом, тримебутин может назначаться при широком спектре билиарных патологий, в том числе при дисфункции сфинктера Одди, желчекаменной болезни, где высокая эффективность препарата отражена в рекомендациях Российской Гастроэнтерологической Ассоциации. Особенно часто ДСО встречается у пациентов после холецистэктомии, тримебутин продемонстрировал хорошую эффективность в этой группе больных и может служить препаратом выбора.

Литература

1. *Williamson J. B.* Effect of morphine after cholecystectomy // *Br Med J.* 1941. № 1. P. 215–10.
2. *Smyth M. J.* Exploration of the common bile duct for stone. Drainage with T-tube and cholangiography // *Br Med J.* 1941. № 1. P. 111–126.
3. *Eichhorn E. P., Boyden E. A.* The choledochoduodenal junction in the dog; a restudy of Oddi's sphincter // *Am J Anat.* 1955. № 97. P. 431–459.
4. *Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Загоренко Ю. А.* Сфинктер Одди — «Наполеон» желчных и панкреатических протоков и его «мундир» — фатеров сосок (анатомия, физиология, роль в развитии заболеваний поджелудочной железы, медикаментозная коррекция дисфункции) // *Сучасна гастроентерологія.* 2006. № 1 (27). С. 56–67.
5. *Carr-Locke D. L., Gregg J. A.* Endoscopic manometry of pancreatic and biliary sphincter zones in man. Basal results in healthy volunteers // *Dig Dis Sci.* 1981. № 26. P. 7–15.
6. *Csendes A., Kruse A., Funch-Jensen P., Oster M. J., Ornsholt J., Amdrup E.* Pressure measurements in the biliary and pancreatic duct systems in controls and in patients with gallstones, previous cholecystectomy, or common bile duct stones // *Gastroenterology.* 1979. № 77. P. 1203–1210.
7. *LaMorte W. W., Gaca J. M., Wise W. E., Birkett D. H., Williams L. F.* Choledochal sphincter relaxation in response to histamine in the primate // *J Surg Res.* 1980. № 28. P. 373–378.
8. *Pandolf S. J., Raybould H. E., Yee H. F.* Integrative responses of the gastrointestinal tract and liver to a meal // *Textbook of Gastroenterology.* (Vol. 1), Oxford, UK: Wiley-Blackwell. 2009. P. 3–14.
9. *Pandolf S. J.* Pancreatic secretion. In: *Feldman M., Friedman L., Brandt L., editors. Gastrointestinal and Liver Disease.* Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2015. P. 934–943.
10. *Toouli J., Hogan W. J., Geenen J. E., Dodds W. J., Arndorfer R. C.* Action of cholecystokinin-octapeptide on sphincter of Oddi basal pressure and phasic wave activity in humans // *Surgery.* 1982. № 92. P. 497–503.
11. *Zhang Z. H., Qin C. K., Wu S. D., Xu J., Cui X. P., Wang Z. Y. et al.* Roles of sphincter of Oddi motility and serum vasoactive intestinal peptide, gastrin and cholecystokinin octapeptide // *World J Gastroenterol.* 2014. № 20. P. 4730–4736.
12. *Muller E. L., Grace P. A., Conter R. L., Roslyn J. J., Pitt H. A.* Influence of motilin and cholecystokinin on sphincter of Oddi and duodenal motility // *Am J Physiol.* 1987. № 253. G. 679–683.

13. Ito T., Igarashi H., Jensen R. T. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012. № 26. P. 737–753.
14. Binmoeller K. F., Dumas R., Harris A. G., Delmont J. P. Effect of somatostatin analog octreotide on human sphincter of Oddi // *Dig Dis Sci.* 1992. № 37. P. 773–777.
15. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders // *Gastroenterology.* 2006. № 130. P. 1498–1509.
16. Hogan W. J., Geenen J. E. Biliary dyskinesia // *Endoscopy.* 1988. № 20 (Suppl 1). P. 179–183.
17. Adams D. B. Biliary dyskinesia: does it exist? If so, how do we diagnose it? Is laparoscopic cholecystectomy effective or a sham operation? // *J Gastrointest Surg.* 2013. № 17. P. 1550–1552.
18. Bielefeldt K., Saligram S., Zickmund S. L., Dudekula A., Olyae M., Yadav D. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? // *Dig Dis Sci.* 2014. № 59. P. 2850–2863.
19. Veenstra B. R., Deal R. A., Redondo R. E., Daly S. C., Najman J., Myers J. A. et al. Long-term efficacy of laparoscopic cholecystectomy for the treatment of biliary dyskinesia // *Am J Surg.* 2014. № 207. P. 366.
20. George J., Baillie J. Biliary and gallbladder dyskinesia // *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007. № 10. P. 322–327.
21. Sherman S., Lehman G. A. Sphincter of Oddi dysfunction: diagnosis and treatment // *JOP.* 2001. № 2. P. 382–400.
22. Toouli J. What is sphincter of Oddi dysfunction? // *Gut.* 1989. № 30. P. 753–761.
23. Toouli J., Roberts-Thomson I., Dent J., Lee J. Manometric disorders in patients with suspected Sphincter of Oddi Dysfunction // *Gastroenterology.* 1985. P. 1243–1250.
24. Drossman D. A., Li Z., Andruzzi E., Temple R. D., Talley N. J., Thompson W. G. et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact // *Dig Dis Sci.* 1993. № 38. P. 1569–1580.
25. Eversman D., Fogel E. L., Rusche M., Sherman S., Lehman G. A. Frequency of abnormal pancreatic and biliary sphincter manometry compared with clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction // *Gastrointest Endosc.* 1999. № 50. P. 637–641.
26. Kaw M., Brodmerkel G. J., Jr. ERCP, biliary crystal analysis, and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis // *Gastrointest Endosc.* 2002. № 55. P. 157–162.
27. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders // *Gastroenterology.* 2006. № 130. P. 1498–1509.
28. Afghani E., Lo S. K., Covington P. S., Cash B. D., Pandol S. J. Sphincter of Oddi Function and Risk Factors for Dysfunction // *Front Nutr.* 2017. № 4 (Jan 30). P. 1.
29. Coyle W. J., Pineau B. C., Tarnasky P. R., Knappe W. L., Aabakken L., Hoffman B. J. et al. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound // *Endoscopy.* 2002. № 34. P. 617–623.
30. Geenen J. E., Nash J. A. The role of sphincter of Oddi manometry and biliary microscopy in evaluating idiopathic recurrent pancreatitis // *Endoscopy.* 1998. № 30. P. A237–241.
31. Toouli J., Roberts-Thomson I. C., Dent J., Lee J. Sphincter of Oddi motility disorders in patients with idiopathic recurrent pancreatitis // *Br J Surg.* 1985. № 72. P. 859–863.
32. Пиманов С. И., Сливочник Н. И. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств: пособие для врачей. М.: 2016. 160 с.
33. Desautels S. G., Slivka A., Hutson W. R., Chun A., Mitrani C., DiLorenzo C. et al. Postcholecystectomy pain syndrome: pathophysiology of abdominal pain in sphincter of Oddi type III // *Gastroenterology.* 1999. № 116. P. 900–905.
34. Darweesh R. M., Dodds W. J., Hogan W. J., Geenen J. E., Collier B. D., Shaker R. et al. Efficacy of quantitative hepatobiliary scintigraphy and fatty-meal sonography for evaluating patients with suspected partial common duct obstruction // *Gastroenterology.* 1988. № 94. P. 779–786.
35. Bolondi L., Gaiani S., Gullo L., Labò G. Secretin administration induces a dilatation of main pancreatic duct // *Dig Dis Sci.* 1984. № 29. P. 802–808.
36. Smithline A., Hawes R., Lehman G. Sphincter of Oddi manometry: interobserver variability // *Gastrointest Endosc.* 1993. № 39. P. 486–491.
37. Thune A., Scicchitano J., Roberts-Thomson I., Toouli J. Reproducibility of endoscopic sphincter of Oddi manometry // *Dig Dis Sci.* 1991. 36. P. 1401–1405.
38. Toouli J., Roberts-Thomson I. C., Kellow J., Dowsett J., Saccone G. T., Evans P. et al. Manometry based randomised trial of endoscopic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction // *Gut.* 2000. № 46. P. 98–102.
39. Devereaux B. M., Sherman S., Lehman G. A. Sphincter of Oddi (pancreatic) hypertension and recurrent pancreatitis // *Curr Gastroenterol Rep.* 2002. № 4. P. 153–159.
40. Luman W., Williams A. J. K., Pryde A., Smith G. D., Nixon S. J., Heading R. C. et al. Influence of cholecystectomy on sphincter of Oddi motility // *Gut.* 1997. № 41. P. 371–374.
41. Peloponissios N., Gillet M., Cavin R., Halkic N. Agenesis of the gallbladder: a dangerously misdiagnosed malformation // *World J Gastroenterol.* 2005. № 11. P. 6228–6231.
42. Wehrmann T., Lembcke B., Caspary W. F., Seifert H. Sphincter of Oddi dysfunction after successful gallstone lithotripsy (postlithotripsy syndrome): manometric data and results of endoscopic sphincterotomy // *Dig Dis Sci.* 1999. № 44. P. 2244–2250.
43. Clavien P. A., Camargo C. A., Jr., Baillie J., Fitz J. G. Sphincter of Oddi dysfunction after liver transplantation // *Dig Dis Sci.* 1995. № 40. P. 73–74.

44. Lai K. H., Lo G. H., Cheng J. S., Fu M. T., Wang E. M., Chan H. H. et al. Effect of somatostatin on the sphincter of Oddi in patients with acute non-biliary pancreatitis // *Gut*. 2001. № 49. P. 843–846.
45. Laukkarinen J., Sand J., Saaristo R., Salmi J., Turjanmaa V., Vehkalahti P. et al. Is bile flow reduced in patients with hypothyroidism? // *Surgery*. 2003. P. 133. P. 288–293.
46. Völzke H., Robinson D. M., John U. Association between thyroid function and gallstone disease // *World J Gastroenterol*. 2005. № 11. P. 5530–5534.
47. Evans P. R., Dowsett J. F., Bak Y. T., Chan Y. K., Kellow J. E. Abnormal sphincter of Oddi response to cholecystokinin in postcholecystectomy syndrome patients with irritable bowel syndrome. The irritable sphincter // *Dig Dis Sci*. 1995. № 40. P. 1149–1156.
48. Bistriz L., Bain V. G. Sphincter of Oddi dysfunction: managing the patient with chronic biliary pain // *World J Gastroenterol*. 2006. № 12. P. 3793–3802.
49. Hopman W. P., Rosenbusch G., Jansen J. B., Lamers C. B. Effect of increasing oral doses of loperamide on gallbladder motility in man // *Br J Clin Pharmacol*. 1990. № 29. P. 55–60.
50. Remington M., Fleming C. R., Malagelada J. R. Inhibition of postprandial pancreatic and biliary secretion by loperamide in patients with short bowel syndrome // *Gut*. 1982. № 23. P. 98–101.
51. Cotton P. B., Durkalski V., Romagnuolo J., Pauls Q., Fogel E., Tarnasky P. et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial // *JAMA*. 2014. № 311. P. 2101–2109.
52. Jacob L., Geenen J. E., Catalano M. F., Geenen D. J. Prevention of pancreatitis in patients with idiopathic recurrent pancreatitis: a prospective nonblinded randomized study using endoscopic stents // *Endoscopy*. 2001. № 33. P. 559–562.
53. Coté G. A., Imperiale T. F., Schmidt S. E., Fogel E., Lehman G., McHenry L. et al. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis // *Gastroenterology*. 2012. № 143. P. 1502–1509.
54. Wehrmann T. Long-term results (≥ 10 years) of endoscopic therapy for sphincter of Oddi dysfunction in patients with acute recurrent pancreatitis // *Endoscopy*. 2011. № 43. P. 202–207.
55. Khuroo M. S., Zargar S. A., Yattoo G. N. Efficacy of nifedipine therapy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross over trial // *Br J Clin Pharmacol*. 1992. № 33. P. 477–485.
56. Sand J., Nordback I., Koskinen M., Matikainen M., Lindholm T. S. Nifedipine for suspected type II sphincter of Oddi dyskinesia // *Am J Gastroenterol*. 1993. № 88. P. 530–535.
57. Nakeeb A. Sphincter of Oddi dysfunction: how is it diagnosed? How is it classified? How do we treat it medically, endoscopically, and surgically? // *J Gastrointest Surg*. 2013. № 17. P. 1557–1558.
58. Santhosh S., Mittal B. R., Arun S., Sood A., Bhattacharya A., Kochhar R. Quantitative cholescintigraphy with fatty meal in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction and acalculous cholecystopathy // *Indian J Gastroenterol*. 2012. № 31. P. 186–190.
59. Pasricha P. J., Miskovsky E. P., Kalloo A. N. Intraspincteric injection of botulinum toxin for suspected sphincter of Oddi dysfunction // *Gut*. 1994. № 35. P. 1319–1321.
60. Staritz M., Poralla T., Ewe K., Meyer zum Büschenfelde K. H. Effect of glyceryl trinitrate on the sphincter of Oddi motility and baseline pressure // *Gut*. 1985. № 26. P. 194–197.
61. Brandstätter G., Schinzel S., Wurzer H. Influence of spasmolytic analgesics on motility of sphincter of Oddi // *Dig Dis Sci*. 1996. № 41. P. 1814–1818.
62. Тропская Н. С., Попова Т. С. Механизм действия тримебутина в коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта // *Кл. гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. 2008. № 1 (4). С. 294–297.
63. Bitar K. N., Makhoul G. M. Selective presence of opiate receptors on intestinal circular muscle cells // *Life Sci*. 1985. Vol. 37. № 16. P. 1545–1550.
64. Allescher H. D., Ahmad S., Kostka P. et al. Distribution of opioid receptors in canine small intestine: implications for function // *Am J Physiol*. 1989. Vol. 256. № 6 (Pt 1). P. G966–G974.
65. CredibleMeds. AZCERT.org. Available at: <https://crediblemeds.org/new-drug-list/>. Accessed 1 June 2015.
66. Харченко Н. В., Коруля И. А., Харченко В. В., Червак И. Н. Синдром раздраженного кишечника. Современные подходы к диагностике и лечению. // *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 2. С. 56–60.
67. Cotton P. B., Elta G. H., Carter C. R., Pasricha P. J., Corazziari E. S. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders // *Gastroenterology*. 2016. № 150. P. 1420–1429.
68. Barthet M., Bouvier M., Pecout C., Berdah S., Viviani X., Mambrini P., Abou E., Salducci J., Grimaud J. C. Effects of trimebutine on sphincter of Oddi motility in patients with post-cholecystectomy pain // *Aliment Pharmacol Ther*. 1998. Jul. № 12 (7). P. 647–652.
69. Vitton V., Delpy R., Gasmi M., Lesavre N., Abou-Berdugo E., Desjeux A., Grimaud J. C., Barthet M. Is endoscopic sphincterotomy avoidable in patients with sphincter of Oddi dysfunction? // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008. № 20. P. 15–21.
70. Vitton V., Ezzedine S., Gonzalez J.-M., Gasmi M., Grimaud J.-C., Barthet M. Medical treatment for sphincter of oddi dysfunction: Can it replace endoscopic sphincterotomy? // *World J Gastroenterol*. 2012. Apr 14. № 18 (14). P. 1610–1615.

71. Li C., Qian W., Hou X. Effect of four medications associated with gastrointestinal motility on Oddi sphincter in the rabbit // *Pancreatology*. 2009. № 9 (5). P. 615–620.
 72. Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Функциональные заболевания органов пищеварения и их сочетание в свете современных представлений: от патогенеза до лечения // *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 3. С. 61–72.
 73. Минушкин О. Н. Билиарная дисфункция: определение, диагностика, лечение. Современный взгляд на проблему // *Медицинский совет*. 2015. № 17. С. 88–96.
 74. Яковенко Э. П., Агафонова Н. А., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Каграманова А. В. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди // *Лечащий Врач*. 2014. № 2. С. 56–60.
-

Е. Ю. Плотникова¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. Ю. Грачева, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ, Кемерово

¹ Контактная информация: eka-pl@rambler.ru

Место тримебутина в консервативной терапии дисфункции сфинктера Одди/ Е. Ю. Плотникова, Т. Ю. Грачева

Для цитирования: *Лечащий врач* № 2/2018; Номера страниц в выпуске: 47-52

Теги: кишечник, перистальтика, нарушение проходимости протоков желчи
