



Эффективность гимекромона у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом

А.В. Охлобыстин*, А.К. Уфимцева, М.А. Татаркина, О.З. Охлобыстина, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Введение. Холецистэктомия является основной причиной дисфункции сфинктера Одди (ДСО), которую можно рассматривать как одно из проявлений постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС). Основой медикаментозной терапии ПХЭС в большинстве случаев служит применение селективных спазмолитиков.

Цель. Оценить эффективность и безопасность приема гимекромона в стандартной и в уменьшенной дозе (половина стандартной) у пациентов с ДСО после холецистэктомии.

Методы. В неинтервенционное сравнительное исследование были включены 26 пациентов: 2 мужчин, 24 женщины, в возрасте от 25 до 74 лет. Всем пациентам была выполнена холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни с клиническими проявлениями за 1–10 лет до начала исследования. У всех пациентов была диагностирована ДСО в соответствии с Римскими IV диагностическими критериями функционального расстройства сфинктера Одди (E1b). Всем пациентам назначена монотерапия гимекромонам на 3 недели: пациенты были рандомизированы в группы А и В, которые получали полную или половинную дозы препарата соответственно.

Результаты. Боль в животе была полностью купирована у 85 % пациентов, значительное улучшение отмечено в отношении вздутия живота и диареи. Незначительное увеличение диаметра ОЖП натощак после лечения ($7,23 \pm 0,99$ мм по сравнению с исходным $6,78 \pm 1,01$ мм ($p = 0,029$)) может быть связано с желчегонным действием гимекромона. Продемонстрировано значительное улучшение ответа ОЖП на стимуляцию желчегонным завтраком (Δ ОЖП) $-1,08 \pm 0,46$ мм, тогда как до начала терапии он составлял $-0,10 \pm 0,33$ мм ($p = 0,016$). Степень улучшения самочувствия пациентов была более выраженной в группе А (полная доза) по сравнению с группой В (половина дозы) в отношении абдоминальной боли ($Z = 2,74$, $p = 0,031$), вздутия живота ($Z = 2,63$, $p = 0,035$) и запора ($Z = 2,61$, $p = 0,038$).

Выводы. Гимекромон показал себя эффективным и безопасным препаратом, который можно применять как в стандартной, так и в половинной дозе. Стандартная доза оказалась более эффективной для купирования билиарной боли и диспепсических симптомов. Трансабдоминальное УЗИ — надежный диагностический тест для прогнозирования эффективности лечения и мониторинга состояния пациентов во время курса лечения.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холедохолитиаз, дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром, ультразвуковое исследование с пробным завтраком, боль

Конфликт интересов: Исследование выполнено при поддержке фармацевтической компании «Адамед» (Россия).

Для цитирования: Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Ивашкин В.Т. Эффективность гимекромона у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):37–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-37-44>

Efficacy of Himecromone in Post-Cholecystectomy Patients

Alexey V. Okhlobystin*, Anna K. Ufimtseva, Maria A. Tatarkina, Olga Z. Okhlobystina, Vladimir T. Ivashkin

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Background. The cholecystectomy is the major cause of sphincter of Oddi dysfunction (SOD), that may be classified as post-cholecystectomy syndrome (PCES). Treatment of PCES requires in most of the cases application of selective antispasmodic drugs.

Aim. To evaluate efficacy and safety of himecromone in patients with post-cholecystectomy SOD, to compare standard and reduced doses of himecromone.

Methods. Overall, 26 patients were enrolled in non-interventional comparative study: 2 males, 24 females, aged from 25 to 74 years. All patients underwent cholecystectomy for symptomatic gallstone disease within 1 to 10 years prior to beginning of the study. All patients were diagnosed to have SOD according to Rome IV Diagnostic Criteria for functional biliary sphincter of Oddi disorder (E1b). All patients underwent himecromone monotherapy for 3 weeks. Patients were randomized to group A and B to receive full-dose or half-dose of the drug respectively.

Results. Abdominal pain completely subsided in 85 % of patients, significant improvement was found for bloating and diarrhea. Mild increase in fasting common bile duct (CBD) diameter after treatment (7.23 ± 0.99 vs 6.78 ± 1.01 ; $p = 0.029$) was attributed to choleric action of himecromone. Himecromone resulted in significant improvement of CBD response to fatty meal stimulation (Δ CBD): -1.08 ± 0.46 mm vs -0.10 ± 0.33 mm pretreatment ($p = 0.016$). Degree of improvement was more pronounced in the group A (full-dose) as compared to group B (half-dose) for abdominal pain ($Z = 2.74$, $p = 0.031$), bloating ($Z = 2.63$, $p = 0.035$) and constipation ($Z = 2.61$, $p = 0.038$)

Conclusion. Himecromone demonstrated itself to be an effective and safe drug, that may be applied both in standard and half dose. However, the efficacy of full-dose is higher both for the treatment of biliary pain and dyspeptic symptoms. Transabdominal ultrasound may be applied as a reliable test for both prediction of treatment efficacy and to monitor patients state during treatment course.

Keywords: gallstone disease, cholelithiasis, sphincter of Oddi dysfunction, post-cholecystectomy syndrome, fatty meal sonography, pain

Conflict of interests. The current study was supported by "Adamed" Russia pharmaceutical company.

For citation: Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K., Tatarkina M.A., Okhlobystina O.Z., Ivashkin V.I. Efficacy of Himecromone in Post-Cholecystectomy Patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(4):37–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-37-44>

Введение

Лапароскопическая холецистэктомия является методом выбора при симптоматической желчнокаменной болезни (ЖКБ). Первую холецистэктомию в России выполнил известный хирург Ю.Ф. Косинский в 1889 году, а первую лапароскопическую холецистэктомию — профессор Ю.И. Галлингер и А.Д. Тимошин в 1991 г. [1]. Холецистэктомия признана оптимальным оперативным вмешательством, которое обеспечивает купирование жалоб более чем у 90 % пациентов с ЖКБ.

Согласно современному определению термин «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС) определяется как рецидивирование симптомов, аналогичных тем, которые были до холецистэктомии [2]. Обычно ПХЭС проявляется как боль, локализованная в верхней части живота (в основном в правом подреберье), и диспепсия, с желтухой или без нее. Частота ПХЭС по данным российской литературы составляет от 5 до 25 % [3–5]. Пол может повлиять не только на риск развития ЖКБ, но и на возникновение ПХЭС: частота рецидивов симптомов у женщин составляет 43 %, в то время как у мужчин — 28 %. Выделяют органические причины ПХЭС (стриктуры желчных протоков, оставшиеся камни, хроническая биллома или абсцесс, длинный остаток пузырного протока, стеноз сфинктера Одди) и функциональные, наиболее частой из которых является дискинезия (дисфункция) сфинктера Одди (ДСО) [6]. Для окончательного установления диагноза требуется применение современных методов исследований (КТ, МРТ, эндоУЗИ). В настоящее время «золотым стандартом» остается манометрия сфинктера Одди, которая, к сожалению, сложна и связана со значительным риском развития панкреатита. Кроме того, даже если получены манометрические критерии ДСО, это не всегда доказывает, что именно ДСО служит причиной симптомов пациента.

ДСО может возникнуть в результате истинного стеноза или вторичного спазма сфинктера. Диагностика и лечение ДСО продолжают быть актуальными проблемами. Хотя считается, что значительную роль играет мышечный спазм, однако неселективные спазмолитики (например, нитраты и антагонисты кальциевых каналов) не оказывают значительного эффекта [7]. Сфинктеротомия служит эффективным лечением при стенозе сфинктера Одди, но она ассоциирована со значительным риском развития кровотечения, вторичной инфекции в стерильных билломах, панкреатита [8]. Консервативное лечение ДСО основано на диетических рекомендациях (частые приемы пищи небольшими порциями) и повторяющихся курсах спазмолитических препаратов в сочетании с урсодезоксиголевой кислотой. К сожалению, скорость ответа на спазмолитические препараты невысока, что требует подбора наиболее эффективного и безопасного препарата.

Методы

В неинтервенционное сравнительное исследование были включены 26 пациентов: 2 мужчин, 24 женщины, возраст пациентов от 25 до 74 лет (средний возраст $57,4 \pm 3,2$ года). Всем пациентам ранее проведена холецистэктомия по поводу симптоматической желчнокаменной болезни за 1–10 лет до начала исследования. После операции у них появились новые симптомы или их ухудшение. У пациентов не было признаков, которые соответствовали Кембриджским критериям хронического панкреатита, и не было предшествующего вмешательства на сфинктере Одди. У всех пациентов была диагностирована ДСО в соответствии с Римскими IV диагностическими критериями функционального расстройства сфинктера Одди (E1b): наличие билиарной боли; расширение ОЖП (>6 мм) и/или преходящее повышение печеночных ферментов; отсутствие камней в желчных протоках или других органических изменений

[6, 9]. Органические причины обструкции желчных протоков были исключены с помощью методов визуализации: компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), эндоскопического (эндоУЗИ) и/или трансабдоминального ультразвукового исследования.

Средний ИМТ составил $26,20 \pm 1,28$ кг/м². 35,7 % пациентов имели нормальный вес, 42,9 % пациентов – избыточный вес, 21,4 % – ожирение. Все пациенты прошли рутинный медицинский осмотр, были сданы общий анализ крови, биохимический анализ крови (аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, билирубин, амилаза, креатинин, глюкоза, триглицериды).

Тяжесть симптомов оценивали по 4-балльной шкале (от отсутствия до значительно выраженных проявлений). Изменения симптомов оценивалось как Δ симптома: выраженность симптома в баллах после лечения (балл после лечения) минус исходная выраженность симптома в баллах (балл до лечения).

Ограничение повседневной активности пациентов из-за боли в животе оценивали с помощью опросника RAPID (Recurrent Abdominal Pain Intensity and Disability) [10, 11]. Данный опросник позволяет оценить активность пациента в трех основных аспектах жизни (работа/обучение, домашняя работа и внеурочная деятельность), которые были нарушены в предыдущие 90 дней из-за приступов абдоминальной боли в диапазоне от 0 до 270 баллов. Согласно данному опроснику выделяют 4 степени ограничения повседневной активности: 1-я степень – 6 дней или меньше, 2-я степень – от 7 до 10 дней, 3-я степень – от 11 до 20 дней и 4-я степень – 20 дней и более. В настоящем исследовании 1-я степень ограничения активности выявлена у 50 % пациентов, 2-я степень – 28,6 %, 3-я степень – 21,4 %.

Всем пациентам было выполнено трансабдоминальное полипозиционное УЗИ для более четкой визуализации желчевыводящих путей в состоянии натощак, и регистрировали наибольший диаметр ОЖП. Затем пациент принимал пробный завтрак (шоколадный батончик и 200 мг необезжиренного йогурта), повторное исследование проводилось через 45–60 минут после приема пищи, и вновь измеряли наибольший размер ОЖП [12]. Увеличение диаметра протока

больше чем на 2 мм через 45 минут по сравнению с исходным уровнем расценивали в качестве маркера ДСО [13].

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы по 13 пациентов: были назначены полная суточная доза гимекромона (400 мг три раза в день, группа А) или половинная доза гимекромона (200 мг три раза в день, группа В) в течение 3 недель. Гимекромон (Одестон, «Адамед», Россия) назначали в виде монотерапии, другие препараты со спазмолитическим или желчегонным механизмом действия не допускались.

Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения SPSS statistics package версии 26.0 (IBM, Armonk, NY). Оценка нормальности распределения проведена с помощью построения графиков Q-Q и теста Шапиро. Непрерывные переменные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением (СО) или медиан с межквартильным (IQR) интервалом в зависимости от вида показателя.

Для анализа категориальных переменных применяли тест рангов Уилкоксона с расчетом стандартизованного показателя и показателя вероятности p (двусторонний критерий, асимптотическая мощность). Отсутствующие данные в ходе анализа удаляли списком. В качестве уровня статистической значимости применяли $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика выборки пациентов

Распределение пациентов по исходной выраженности жалоб представлена в таблице 1.

Все показатели общего и биохимического анализа крови были в пределах нормальных значений.

По данным трансабдоминального УЗИ диаметр ОЖП натощак составил $7,07 \pm 0,63$ мм, после приема пробного завтрака – $6,73 \pm 0,66$ мм (рис. 1). Прием пробного завтрака у пациентов до начала курса терапии гимекромона не вызвал достоверного изменения диаметра протока: $-0,10 \pm 0,33$ мм.

Общая оценка эффективности терапии

При оценке результата терапии по общей выборке пациентов без разделения на подгруппы отмечали снижение выраженности боли в животе у всех

Таблица 1. Распределение пациентов по выраженности исходной симптоматики

	Боль в животе	Тошнота	Вздутие живота	Запоры	Диарея
Отсутствует	14,3	69,2	15,4	69,2	53,8
Слабая выраженность	14,3	15,4	23,1	0	23,1
Умеренная выраженность	42,9	0	46,2	7,7	7,7
Сильная выраженность	28,6	15,4	15,4	23,1	15,4
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Table 1. Initial clinical symptom score distribution in studied patients

	Abd. pain	Nausea	Bloating	Constipation	Diarrhea
None	14.3	69.2	15.4	69.2	53.8
Mild	14.3	15.4	23.1	0	23.1
Moderate	42.9	0	46.2	7.7	7.7
Severe	28.6	15.4	15.4	23.1	15.4
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

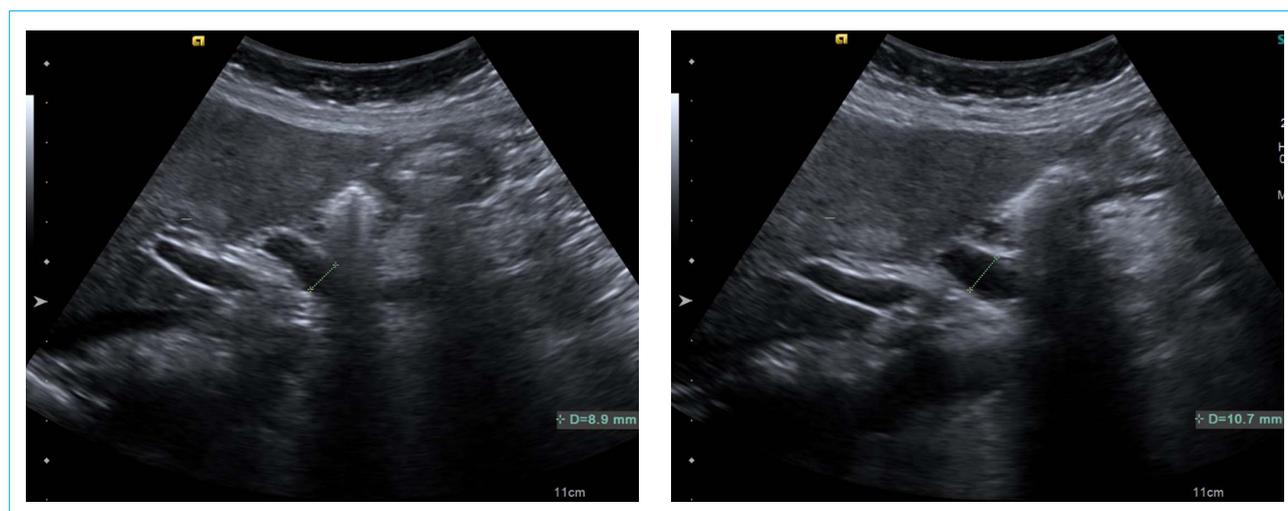


Рис. 1. Измерение диаметра общего желчного (печеночного) протока у пациента со спазмом сфинктера Одди натощак (8,9 мм) и после стимуляции (10,7 мм, т.е. наблюдается расширение протока, что свидетельствует о спазме сфинктера)

Fig. 1. Measurement of common hepatic/bile duct diameter in a patient with SOD before (8.9 mm) and after the test meal stimulation (10.7 mm)

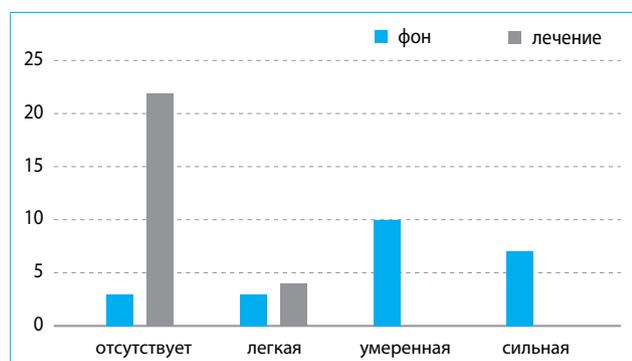


Рис. 2. Интенсивность боли в животе до начала и к концу курса терапии (баллы)

Fig. 2. Scores of abdominal pain before and at the end of treatment course

больных ($Z = 2,98$; $p = 0,003$), в большинстве случаев боль была купирована полностью (22 пациента, 85 %; рис. 2). Динамика тошноты была менее выраженной: полное купирование симптома отметили 3 пациента (н/д), у 2 пациентов, напротив, отмечалось незначительное усиление тошноты (рис. 3). Вздутие живота достоверно уменьшилось у всех пациентов ($Z = 2,89$; $p = 0,004$), у 15 % — купировалось полностью. Отсутствовала

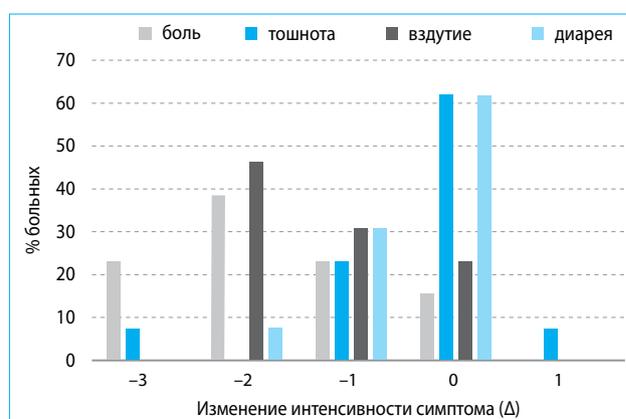


Рис. 3. Разность выраженности симптомов у пациентов к концу курса терапии гимекромомом и таковой до начала лечения (Δ симптома)

Fig. 3. Changes in the symptom scores at the final day of himecromone intake as compared to the day 0 (Δ scores = post-treatment score-pre-treatment score)

достоверная динамика по выраженности запора ($Z = 1,86$; $p = 0,063$), однако пациенты, которых беспокоил понос, отметили нормализацию частоты и консистенции стула ($Z = 2,12$; $p = 0,034$).

К концу лечения наблюдалось незначительное увеличение диаметра ОЖП натощак: исходный

размер протока составил $6,78 \pm 1,01$; к окончанию курса $7,23 \pm 0,99$; разница была статистически достоверна (средняя разница $0,46 \pm 0,17$; 95 % ДИ: от $-0,85$ до $-0,06$; $t = -2,67$; $p = 0,029$). Отмечалось также увеличение диаметра гепатикохоледоха после стимуляции, однако различия с показателем до начала терапии не были статистически достоверны: диаметр ОЖП после лечения был равен $6,68 \pm 0,88$ мм, до начала лечения $6,16 \pm 0,77$ мм (средняя разница $0,52 \pm 0,30$; 95 % ДИ: от $-0,17$ до $1,2$; $t = 1,74$; $p = 0,120$).

Терапия гимекроном привела к нормализации результатов ультразвуковой пробы с жировой нагрузкой (Δ ОЖП): Δ ОЖП до лечения был равен $-0,10 \pm 0,33$ мм, после лечения $-1,08 \pm 0,46$ мм. Динамика показателя была статистически достоверна: средняя разница равна $0,98 \pm 0,32$ мм (95 % ДИ: от $0,23$ до $1,72$; $t = 3,05$; $p = 0,016$).

Из общего числа к концу курса лечения 4 пациента были полностью удовлетворены результатами лечения, 10 — частично удовлетворены, 10 — оценили эффект терапии нейтрально, двое были скорее неудовлетворены.

Сравнение эффективности применения гимекромона в дозе 600 и 1200 мг/сут

Статистически достоверные различия между группой А (пациенты, которые принимали препарат в полной дозе) и В (прием гимекромона в половинной суточной дозе) по таким показателям, как возраст, пол, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), выраженность клинических симптомов, показатели общего и биохимического анализа крови, показатели шкалы RAPID (на момент включения в исследование), отсутствовали. Достоверных различий по срокам уменьшения или купирования симптомов между группами А и В выявлено не было, однако степень купирования симптоматики

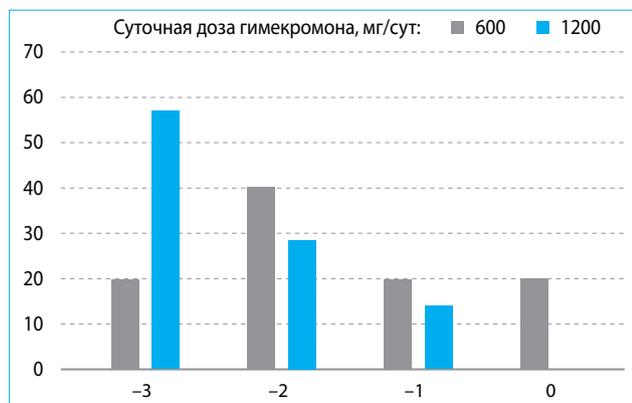


Рис. 5. Динамика интенсивности боли в животе в конце курса лечения по сравнению с исходным уровнем (Δ) в группе А (гимекромон 1200 мг/сут) и группе В (600 мг/сут)

Fig. 5. The difference between post- and pre-treatment pain (Δ) for group A (hymecromone 1200 mg/day) and group B (600 mg/day)

была более выраженной в группе А по сравнению с группой В в отношении боли в животе ($Z = 2,74$; $p = 0,031$; рис. 5), вздутия живота ($Z = 2,63$; $p = 0,035$) и диареи ($Z = 2,61$; $p = 0,038$).

При использовании теста рангов Уилкоксона были выявлены достоверные различия динамики абдоминальной боли на фоне терапии в группе А (медиана = $-2,50$; $Z = -2,56$; $p = 0,011$), тогда как достоверных различий изменения в группе В обнаружено не было (медиана = $-1,60$; $Z = -1,84$; $p = 0,066$).

Изменения диаметра гепатикохоледоха после пробного завтрака были гораздо более выражены в группе А: динамика Δ ОЖП была равна $-1,70 \pm 0,28$ мм (95 % ДИ от $-0,84$ до $4,24$), по сравнению с группой В: динамика Δ ОЖП $-0,77 \pm 1,00$ мм, 95 % ДИ от $-0,15$ до $1,69$), однако различия между группами не были статистически достоверны (рис. 6).

Различия в удовлетворенности лечением пациентов из групп А и В отсутствовали.

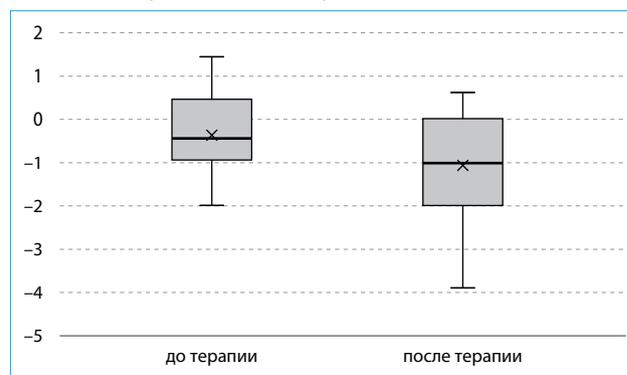


Рис. 4. Изменение диаметра ОЖП после стимуляции пробным завтраком (мм) в результате терапии гимекроном

Fig. 4. Treatment effect according to ultrasound fatty meal test: response to stimulation before and at the end of treatment course

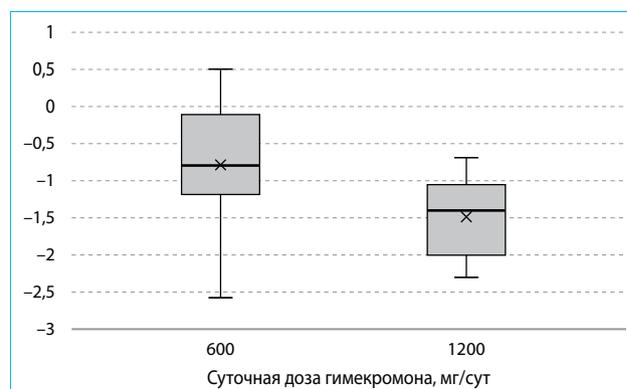


Рис. 6. Сравнение результатов УЗ-пробы (изменение диаметра ОЖП после стимуляции) к окончанию курса терапии гимекроном в группе А (1200 мг/сут) и В (600 мг/сут)

Fig. 6. Comparison of CBD response dynamics in groups А (1200 mg/day) and В (600 mg/day)

Обсуждение

По данным обзора 17 исследований распространенность ДСО после лапароскопической холецистэктомии колебалась от 3 до 40 % [14]. Точная диагностика ДСО остается проблемой, а надежные предикторы благоприятного ответа на лечение отсутствуют [15]. Манометрия сфинктера Одди названа золотым стандартом для постановки данного диагноза в соответствии с последними Римскими IV диагностическими критериями, но является инвазивным методом и несет значительный риск в развитии панкреатита [6]. Гепатобилиарная скинтиграфия используется для оценки ДСО, но она подвергает пациента воздействию ионизирующего излучения, не дает информации об анатомии желчевыводящих путей, данные о точности исследования противоречивы, а корреляция с результатами манометрии была недостаточной [16]. МРХПГ со стимуляцией секретинном потенциально может быть идеальным методом визуализации для оценки ДСО, так как может предоставить информацию как о функциональном, так и анатомическом состоянии, однако процедура является весьма дорогостоящей, а также требует инъекции секретина, который в настоящее время не разрешен для медицинского применения Министерством здравоохранения Российской Федерации [17]. В нашем исследовании мы выбрали трансабдоминальное ультразвуковое исследование с пробным завтраком как доступный и достаточно надежный метод оценки сократительной способности желчных путей, что является важным критерием диагностики ДСО [9]. К сожалению, пищевая нагрузка (пробный завтрак) не стандартизирована, и в настоящее время применяются различные типы стимуляторов: 40 г кукурузного масла [18], 20 г кокосового масла [12], шоколад и йогурт, шоколад в комбинации с йогуртом и 15 г кокосового масла [12] или жировая эмульсия для парентерального питания (Lipomul) [13].

Отсутствие значительного изменения размера ОЖП после приема пробного завтрака до начала лечения гимекроном указывает на наличие ДСО у исследованных пациентов с ПХЭС.

Незначительное увеличение диаметра ОЖП натощак после курса лечения ($0,46 \pm 0,17$ мм) может отражать умеренное увеличение секреции желчи на фоне приема гимекромона, поскольку было

Литература / References

1. Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром: патогенетические и терапевтические аспекты проблемы. Медицинский совет. 2012;2:83–7. [Bystrovskaya E.V. Postcholecystectomy syndrome: pathogenetic and therapeutic aspects of the problem. Medical advice. 2012;2:83–7 (In Russ.).]
2. Jaunoo S.S., Mohandas S., Almond L.M. Postcholecystectomy syndrome (PCS). International journal of surgery. 2010;8(1):15–7. DOI: 10.1016/j.ijsu.2009.10.008
3. Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного всасывания М.: ВЕДИ; 2003. [Petukhov V.A.

показано, что гимекромон увеличивает экскрецию натрия с желчью и увеличивает опосредованное активным переносом натрия в каналцы образование фракции канальцевого происхождения, не зависящей от желчных кислот [19]. Гимекромон способен изменять состав желчи за счет снижения концентрации холестерина [20].

Одестон показал хорошую безопасность и переносимость терапии как в отношении купирования клинической симптоматики пациентов, так и в отношении ответа сфинктера Одди на стимуляцию по данным УЗИ-пробы с пищевой нагрузкой. Серьезных побочных эффектов не отмечалось, большинство пациентов остались удовлетворены эффективностью лечения.

Назначение полной дозы гимекромона, в отличие от половинной, приводило к увеличению эффекта более чем в два раза, в частности на величину диаметра ОЖП согласно данным УЗИ брюшной полости, однако из-за выраженного разброса данных различные результаты не было достоверным. Это показывает необходимость более тщательного отбора пациентов как для дальнейших исследований, так и в клинической практике — не только на основании клинических симптомов и отсутствия стеноза сфинктера Одди, но и на основании результатов УЗИ с пробным завтраком.

Интересно, что согласно имеющимся данным гимекромон обладает также антиоксидантными, противоопухолевыми, антифибротическими свойствами [21], связывает свободные радикалы [22], что может быть важно при более длительных курсах приема препарата с целью уменьшения прогрессирования фиброза сфинктера Одди.

Выводы

Гимекромон показал себя эффективным и безопасным препаратом, который можно применять как в стандартной, так и в половинной дозе. Однако эффективность полной дозы выше в отношении купирования билиарной боли и симптомов диспепсии. Пациентам с ДСО после холецистэктомии следует назначать гимекромон в дозе 1200 мг в сутки.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование — надежный диагностический тест для прогнозирования эффективности лечения и наблюдения за состоянием пациентов во время курса лечения.

Cholelithiasis and malabsorption syndrome Moscow: VEDI; 2003. (In Russ.).]

4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya E.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia:

- clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctology*. 2018;28(3):63–80 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
5. *Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э.* Патогенез и лечение холестеринового холецистолитиаза (обзор). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012;84(2, часть 2):174–9. [Tyuryumin Ya.L., Shanturov V.A., Tyuryumina E.E. Pathogenesis and treatment of cholesterol cholecystolithiasis (review). Bulletin VSNTS SB RAMS. 2012;84 (2, part 2):174–9 (In Russ.).]
 6. *Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazzari E.S.* Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00224-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
 7. *Pasricha P.J., Miskovsky E.P., Kalloo A.N.* Intrasphincteric injection of botulinum toxin for suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gut*. 1994;35(9):1319–21. DOI: 10.1136/gut.35.9.1319
 8. *Gupta V., Jain G.* Management of Post-Cholecystectomy Biliary Complications: Surgeon's Perspective. *Amer J Gastroenterol*. 2021;116(4):838. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000973
 9. *Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Васнев О.С., Ташенова Л.К., Сахинов М.М., Берестимов Г.Т. и др.* Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома (по материалам Экспертного совета, состоявшегося 4 мая 2019 г. в городе Алматы, Казахстан). *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):205–219. [Nersesov A.V., Kaibullaeva D.A., Vasnev O.S., Tashenova L.K., Sakhipov M.M., Berestimov G.T., et al. A modern conception of postcholecystectomy syndrome (based on the materials of the Advisory Board held on May 4, 2019 in Almaty, Kazakhstan). *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):205–19 (In Russ.).] DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.036
 10. *Durkalski V., Stewart W., MacDougall P., Mauldin P., Romagnuolo J., Brawman-Mintzer O., et al.* Measuring episodic abdominal pain and disability in suspected sphincter of Oddi dysfunction. *World J Gastroenterol*. 2010;16(35):4416–21. DOI: 10.3748/wjg.v16.i35.4416
 11. *Cote G.A., Nitchie H., Elmunzer B.J., Kwon R.S., Willingham F.F., Wani S., et al.* Characteristics of Patients Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for Sphincter of Oddi Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021:S1542-3565(21)00272-X. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.03.008
 12. *Spangenberg B., van Rensburg J.J.* Fatty meal sonography comparing coconut oil and chocolate bar with full-fat yoghurt as cholecystagogues for gallbladder ejection fractions. *SA J Radiol*. 2018;22(1):1312. DOI: 10.4102/sajr.v22i1.1312
 13. *Rosenblatt M.L., Catalano M.F., Alcocer E., Geenen J.E.* Comparison of sphincter of Oddi manometry, fatty meal sonography, and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc*. 2001;54(6):697–704. DOI: 10.1067/mge.2001.118946
 14. *Latenstein C.S.S., Wennmacker S.Z., de Jong J.J., van Laarhoven C., Drenth J.P.H., de Reuver P.R.* Etiologies of Long-Term Postcholecystectomy Symptoms: A Systematic Review. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:4278373. DOI: 10.1155/2019/4278373
 15. *Petersen BT.* An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction: part I, presentations with “objective” biliary findings (types I and II). *Gastrointest Endosc*. 2004;59(4):525–34. DOI: 10.1016/s0016-5107(04)00012-4
 16. *Craig A.G., Peter D., Saccone G.T., Ziesing P., Wycherley A., Tooouli J.* Scintigraphy versus manometry in patients with suspected biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Gut*. 2003;52(3):352–7. DOI: 10.1136/gut.52.3.352
 17. *Corwin M.T., Lamba R., McGahan J.P.* Functional MR cholangiography of the cystic duct and sphincter of Oddi using gadoxetate disodium: is a 30-minute delay long enough? *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(4):993–8. DOI: 10.1002/jmri.23816
 18. *Obideen K., Wehbi M., Shaikat A., Cai Q.* The Effect Of Magnesium Sulfate On The Human Gallbladder. *Amer J Gastroenterol*. 2004;99:S47.
 19. *Tanayama S., Kanai Y.* Studies on increased bile formation produced by polyoxybenzenes in rats. *Japan J Pharmacol*. 1977;27(1):71–8. DOI: 10.1254/jjp.27.71
 20. *Lechevin J.-C., Treilles J.-N.* Novel medicinal composition for the treatment of biliary lithiasis United States Lippa, Lyonnaise Industrielle Pharmaceutique (Lyons, FR). United States Patent 4241047. <https://www.freepatentsonline.com/4241047.html>
 21. *Andreichenko I.N., Tsitrina A.A., Fokin A.V., Gabdulkhakova A.I., Maltsev D.I., Perelman G.S., et al.* 4-methylumbelliferone Prevents Liver Fibrosis by Affecting Hyaluronan Deposition, FSTL1 Expression and Cell Localization. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6301. DOI: 10.3390/ijms20246301
 22. *Al-Majedy Y.K., Al-Amiry A.A., Kadhum A.A., Mohamad A.B.* Antioxidant Activities of 4-Methylumbelliferone Derivatives. *PLoS one*. 2016;11(5):e0156625. DOI: 10.1371/journal.pone.0156625

Сведения об авторах

Охлобыстин Алексей Викторович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Уфимцева Анна Константиновна — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: ufimceva174@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>

Information about the authors

Alexey V. Okhlobystin* — Cand. Sci. (Med.), assistant professor of the Department of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Anna K. Ufimtseva — resident of the Department of internal diseases propaedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ufimceva174@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>

Татаркина Мария Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Охлобыстина Ольга Зурабовна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Maria A. Tatarkina — Cand. Sci. (Med.), head of ultrasound diagnostics department, Vasilenko Clinic of internal diseases propaedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Olga Z. Okhlobystina — Cand. Sci. (Med.), gastroenterologist of Vasilenko Clinic of internal diseases propaedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: olga_okhl@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Vladimir T. Ivashkin — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 28.07.2021 Принята: 19.08.2021 Опубликовано: 30.09.2021
Submitted: 28.07.2021 Accepted: 19.08.2021 Published: 30.09.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author