



# Патогенез функциональной билиарной боли и фармакология тримебутина

Е.Л. Буеверова\*, О.Ю. Зольникова, Н.Л. Джахая, А.В. Седова, В.Т. Ивашкин

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

**Цель:** представить данные о патогенезе функциональной билиарной боли и дать обоснование применения тримебутина по данному показанию.

**Основные положения.** Билиарная боль служит одним из самых частых поводов обращения пациентов к врачу. Диагноз функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди правомерен только после исключения органических причин со стороны как желудочно-кишечного тракта, так и других органов и систем. Первичное обращение к хирургам с жалобой на боль в эпигастрии или правом подреберье может привести к необоснованному хирургическому вмешательству, не приносящему облегчения страданиям пациента. Последствия холецистэктомии также создают анатомо-физиологическое обоснование возникновения или сохранения билиарной боли. В настоящее время рассматриваются две основные гипотезы, объясняющие ее причину: повышение внутрипросветного давления из-за морфологических и функциональных препятствий оттоку желчи и висцеральная гиперчувствительность. В многоуровневой системе регуляции работы желчного пузыря и сфинктерного аппарата особое место занимает энкефалинергическая система. Агонист периферических рецепторов энкефалинергической системы тримебутин в клинических исследованиях приводил к купированию билиарной боли более чем у 80 % пациентов с функциональными билиарными расстройствами; одновременно выявлено достоверное уменьшение выраженности диарейного, диспепсического, констипационного синдромов.

**Заключение.** Назначение агониста периферических рецепторов энкефалинергической системы тримебутин патогенетически обосновано при функциональной билиарной боли.

**Ключевые слова:** функциональные расстройства, билиарная боль, патогенез, тримебутин

**Конфликт интересов:** публикация подготовлена при поддержке АО «Валента Фарм».

**Для цитирования:** Буеверова Е.Л., Зольникова О.Ю., Джахая Н.Л., Седова А.В., Ивашкин В.Т. Патогенез функциональной билиарной боли и фармакология тримебутина. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-7-14>

## Pathogenesis of Functional Biliary Pain and Pharmacology of Trimebutin

Elena L. Bueverova\*, Oxana Yu. Zolnikova, Natiya L. Dzhakhaya, Alla V. Sedova, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to provide data on the pathogenesis of functional biliary pain and provide rationale for the use of trimebutine for this indication.

**Key points.** Biliary pain is one of the most frequent reasons for patients to see a doctor. The diagnosis of functional disorder of the gallbladder and Oddi's sphincter is legitimate only after the exclusion of organic causes from both the gastrointestinal tract and other organs and systems. The initial appeal to surgeons with a complaint of pain in the epigastrium or right hypochondrium may lead to unjustified surgical intervention that does not bring relief to the patient's suffering. The consequences of cholecystectomy also have an anatomical and physiological justification for the occurrence or preservation of biliary pain. Currently, two main hypotheses are being considered to explain its cause: increased intraluminal pressure due to morphological and functional obstacles to bile outflow and visceral hypersensitivity. In the multilevel system of regulation of the gallbladder and sphincter apparatus, the opioid system occupies a special place. The agonist of peripheral receptors of the enkephalinergetic system, trimebutine, in clinical studies led to the relief of biliary pain in more than 80 % of patients with functional biliary disorders, while a significant decrease in the severity of diarrhea, dyspeptic, and constipation syndromes was revealed.

**Conclusion.** The prescription of the peripheral receptor agonist of the enkephalinergetic system, trimebutine, is pathogenetically justified for functional biliary pain.

**Keywords:** functional disorders, biliary pain, pathogenesis, trimebutine

**Conflict of interests:** publication was prepared with the support of JSC "Valenta Pharm".

**For citation:** Bueverova E.L., Zolnikova O.Yu., Dzhakhaya N.L., Sedova A.V., Ivashkin V.T. Pathogenesis of Functional Biliary Pain and Pharmacology of Trimebutin. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-7-14>

### Актуальность проблемы билиарной боли

Билиарная боль — одна из наиболее актуальных проблем современной клинической практики. Распространенность билиарных расстройств, по данным большинства авторов, составляет от 12 до 15 % [1–3], а с возрастом число пациентов увеличивается. В сочетании с другими функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) функциональные билиарные расстройства снижают качество жизни пациентов. В настоящее время данные различных исследователей сильно разнятся. Видимо, это обусловлено применением различных критериев и диагностических методов, неоднородностью статистически обрабатываемых групп. Так, наибольший процент встречаемости перекреста функциональных билиарных расстройств отмечен отечественными исследователями с синдромом раздраженного кишечника — 49 % [4].

Не секрет, что билиарная боль служит поводом обращения к хирургам, проведения рискованного инструментального поиска и не всегда обоснованного хирургического вмешательства. Операция (особенно при отсутствии органической причины) полностью не избавляет пациента от страдания. Например, на 700 000 холецистэктомий, выполняемых в США ежегодно, 280 000 пациентов остаются с жалобами, из них наибольшую нишу занимают функциональные расстройства сфинктера Одди — 3–40 % [5]. Эти данные сопоставимы с примерным расчетом по России: исходя из средней частоты проведения холецистэктомий 1 на 500–700 человек в год, частота развития дисфункции сфинктера Одди ориентировочно может составлять 7–10 на 100 000 населения в год [6]. Таким образом, дисфункцию сфинктера Одди можно рассматривать как одну из основных причин возникновения билиарной боли у пациентов, у которых удален желчный пузырь.

### Функциональное расстройство билиарного тракта

Функциональное расстройство билиарного тракта — это комплекс клинических симптомов, развивающихся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров [1]. Согласно Римским критериям IV пересмотра выделяют следующие варианты функциональных нарушений [7]:

- E1. Билиарная боль;
- E1a. Функциональное расстройство желчного пузыря;
- E1b. Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа;
- E2. Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа.

Билиарная боль в этой классификации обособлена (E1) и может использоваться как предварительный диагноз. В рамках этого обзора литературы мы рассмотрим функциональные расстройства, основным из критериев которых служит билиарная боль: E1a и E1b.

### Признаки билиарной боли

Как известно, основным и обязательным проявлением дискинезии желчного пузыря и желчных путей служат приступы билиарной боли с локализацией в эпигастральной области или правом подреберье, для которой характерны такие основные признаки, как (должны определяться все признаки):

- длительность 30 минут и более, стойкая (быстро нарастает, достигая плато);
- рецидивирует с разными интервалами (не ежедневно);
- тягостная, приводит к снижению активности пациента, нередко требуется незамедлительное обращение за медицинской помощью;
- не имеет явной связи с приемом антацидов или антисекреторных средств (исчезает менее чем в 20 % случаев);
- не имеет явной связи с дефекацией и отхождением газов;
- не имеет явной связи с изменением положения тела.

Билиарная боль нередко сопровождается тошнотой, рвотой, которая не приносит облегчения; возможна иррадиация; боль может сопровождаться нарушением ночного сна (дополнительные не обязательные признаки). Важно, что типичная билиарная боль устанавливается при условии исключения органической патологии, тщательного дифференциального диагноза абдоминальной боли [1, 6, 7].

### Признаки функционального расстройства желчного пузыря

Наличие типичной билиарной боли при отсутствии камней в желчном пузыре (или его других органических изменений) является необходимым условием диагностики функциональных расстройств желчного пузыря. Дополнительными подтверждающими признаками данного расстройства служат также:

- уменьшение фракции изгнания при скинтиграфии желчного пузыря (< 40 %);
- нормальный уровень печеночных ферментов, прямого билирубина, амилазы и липазы.

### Патогенез функциональной билиарной боли

В настоящее время рассматриваются две основные гипотезы, объясняющие причину билиарной боли при нарушении функции желчного пузыря:

повышение внутрипросветного давления из-за морфологических и функциональных препятствий оттоку желчи и висцеральной гиперчувствительности. Основной причиной дисфункции желчного пузыря считается наличие желчи, перенасыщенной холестерином, обусловленное как нерациональным питанием, так и генетической предрасположенностью. На фоне изменения состояния гладкомышечных клеток и реакции на холецистокинин нарушается расслабление шейки желчного пузыря, что препятствует эвакуации содержимого. Развивается функциональная обструкция, которая сопровождается увеличением внутрипросветного давления и развитием билиарной боли. Механизмы формирования висцеральной гиперчувствительности и нарушенной реактивности сфинктеров связывают в том числе с воздействием литогенной желчи, влиянием воспаления низких градаций, снижением чувствительности к холецистокинину. Каждый стимул от висцеральных афферентов проходит по энтеральной нервной системе (ЭНС), принимается в задних рогах спинного мозга и передается по супраспинальным проводящим путям до окончательного болевого восприятия корой головного мозга. Висцеральная гиперчувствительность реализуется в виде гипералгезии (повышенная болевая чувствительность) и аллодинии (появление боли в ответ на раздражители, в норме не вызывающие болевых ощущений) [1, 7, 8].

Помимо генетической предрасположенности важная роль в развитии дискинезии отводится литогенной желчи, обусловленной характером питания. В условиях перенасыщения холестерином обнаруживаются множественные дефекты сократимости желчного пузыря. Так, в исследовании на мышах, которых держали на литогенной диете, через 2 недели определялась незначительная гиперплазия гладкомышечных клеток желчного пузыря, более значительные морфологические изменения в виде гиперплазии эпителия, более выраженной гипертрофии и утолщения собственной пластинки с инфильтрацией воспалительными клетками были выявлены через 4 недели. Через 8 недель от начала исследования были видны значительные морфологические изменения, воспалительная инфильтрация, гипертрофия. К концу лабораторного эксперимента преобладали спонтанная активность и асинхронность сокращений желчного пузыря [9].

Наряду с вышеназванным в литературе обсуждается роль тонких дефектов состава желчи, детерминирующих нарушения чувствительности желчного пузыря к регулирующим гормонам (в частности, к холецистокинину, который в норме вызывает сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди) и развитие его сенсорно-моторной дисфункции. Доказано, что гипернасыщенность желчи может инициировать микровоспаление и нарушения так называемого «мукозального гомеостаза» желчного пузыря, под которым понимается структурно-функциональный комплекс слизистой

оболочки, включающий эпителиоциты, в том числе секреторные и иммунокомпетентные клетки, миоциты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания и сплетения ЭНС. Есть экспериментальные доказательства причастности нескольких молекул, которые могут связывать воспаление с моторикой, наиболее важной из которых является простагландин E2 [10].

Интересны экспериментальные данные об апоптозе клеток Кахалы в условиях гипернасыщенности желчи, которые есть в том числе и в гладкомышечных клетках желчного пузыря и выполняют функцию передачи сигнала [11]. Это может внести дополнительный вклад в нарушение моторики. Важным условием функционирования билиарного тракта является синхронность, координированность не только желчного пузыря, но и сфинктерного аппарата и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Эта работа в том числе определяется и функциональной активностью мигрирующего моторного комплекса, индуцируемого мотилином, гормоном-регулятором, секретируемым энтерохромаффинными клетками слизистой оболочки ДПК и тощей кишки.

#### **Признаки функционального расстройства сфинктера Одди билиарного типа**

Диагноз функционального расстройства сфинктера Одди билиарного типа в настоящее время правомерен при наличии у пациента в качестве основных признаков, помимо типичной билиарной боли, повышенного уровня печеночных ферментов или расширения общего желчного протока (но не обоих признаков одновременно), а также отсутствия конкрементов или других изменений общего желчного протока. Дополнительными признаками служат нормальный уровень амилазы в крови и моче, измененные показатели манометрии сфинктера Одди и гепатобилиарной скинтиграфии. Предварительная формулировка «функциональная билиарная боль» в алгоритме диагностики дисфункции сфинктера Одди допустима лишь на этапе поиска [1, 7]. Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.), к функциональным расстройствам билиарной части сфинктера Одди сейчас отнесены только клинические проявления, возникшие после операции холецистэктомии. Из существовавших прежде трех подтипов дисфункции билиарной части сфинктера Одди оставлен только подтип II, соответствующий повышению уровня печеночных ферментов, или расширению общего желчного протока более 10 мм.

#### **Анатомо-физиологические последствия холецистэктомии**

Развитие дискинезии сфинктера Одди у пациентов, перенесших это оперативное вмешательство, вероятно, связано с повышением объемной нагрузки на общий желчный проток (депонирование желчи) и сфинктер Одди вследствие потери

резервуарной функции желчного пузыря. Есть доказательства, что моторика сфинктера изменяется после холецистэктомии вследствие разрыва холецистосфинктерного рефлекса. Разрыв этого рефлекса приводит к прямому сократительному воздействию холецистокинина на мышечные клетки, вызывая обструкцию сфинктера Одди. Циклический выход желчи в ДПК является результатом взаимодействия всех сокращающихся структур данной области, а между структурами желчевыделения и органами дуоденальной зоны существует тесная рефлекторная и нейрогуморальная взаимосвязь. Кроме того, обсуждается роль изменения ритма поступления желчи в ДПК в отношении развития дуоденогастрального рефлюкса [1, 12, 13].

### Патогенез функционального расстройства сфинктера Одди билиарного типа

К факторам, способствующим развитию функциональных расстройств сфинктера Одди, относятся: повышение базального давления сфинктера, которое приводит к нарушению оттока желчи, внутрипротоковой гипертензии и возникновению билиарной боли; незначительное увеличение билиарного давления даже в физиологическом диапазоне в условиях ноцицептивной сенситизации может вызвать усиление ноцицептивной активности и ощущение боли. Следующее патогенетическое звено — это повреждение невралных путей регуляции. Показано, что в течение ближайшего периода после операции расслабляющее действие холецистокинина на сфинктер Одди подавлено. А это означает длительный спазм сфинктера. Немаловажную роль в развитии дискинезии отводят литогенной желчи. В условиях перенасыщения холестерином нарушаются сократимость мышечных волокон и восприятие сигнала от рецептора холецистокинина (особенно при уменьшенном содержании гидрофильных жирных кислот). Кроме того, прохождение кристаллов желчи и микролитов может вызвать повторную травматизацию сфинктеров, длительный рефлекторный спазм и развитие хронического субклинического воспаления, в условиях которого нарушается реакция миоцитов на регуляторные гормоны (холецистокинин, мотилин и др.) [1, 7].

### Энкефалинергические рецепторы в системе регуляции работы билиарного тракта

Обобщая вышесказанное, можно говорить о том, что центральным звеном, обеспечивающим формирование и проведение нейрогормональных импульсов, опосредующих влияние центральной нервной системы (ЦНС) на желчный пузырь и сфинктер Одди, является ЭНС (рис. 1).

Энкефалинергическая система участвует в регуляции моторики и функционирования ЭНС. ЭНС служит центральным звеном, обеспечивающим формирование и проведение нейрогормональных

импульсов, опосредующих влияние ЦНС на желчный пузырь и сфинктер Одди. Тесная нейрогуморальная взаимосвязь билиарного тракта и ДПК определяет моторную функцию этой зоны ЖКТ. Множественные факторы (генетические, психосоциальные, иммуновоспалительные, дисметаболические, гормональные, а также нарушения микробиоты и взаимодействия «мозг — кишка») нарушают не только синхронизацию физиологического процесса, но и искажают сенсорную информацию, отправляя эти импульсы в центральные структуры. Таким образом, получается замкнутый круг. В этой системе регуляции работы желчного пузыря и сфинктерного аппарата особое место занимает энкефалинергическая система, рецепторы которой представлены и в ЦНС, и в ганглиях ВНС, ЭНС, и непосредственно в гладкомышечных клетках билиарного тракта.

### Фармакология тримебутина (Тримедат®) при функциональной билиарной боли

Лечение пациентов с билиарной болью — непростая задача для врача. Это связано с многообразием и недостаточной изученностью причин, приводящих к нарушениям функции желчного пузыря и сфинктера Одди, наличием в большинстве случаев сопутствующих заболеваний органов пищеварения и частого «перекреста» билиарных расстройств с функциональной диспепсией и/или синдромом раздраженного кишечника, что вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных средств. Учитывая, что в настоящее время главными доказанными факторами в возникновении симптомов функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди являются висцеральная гиперчувствительность и нарушения моторики, патогенетически обосновано лечение пациентов с билиарной болью тримебутином (Тримедат®). Препарат включен в перечень спазмолитических средств в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и в Римский консенсус ведения таких пациентов.

Являясь агонистом периферических  $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ -рецепторов энкефалинергической системы на гладкомышечных клетках ЖКТ и ЭНС, препарат оказывает комплексное воздействие (рис. 2).

Препарат осуществляет регуляцию моторики ЖКТ за счет спазмолитического механизма (блокирует  $\text{Na}^+$ - и  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы гладкомышечных клеток ЖКТ, обеспечивая прямое спазмолитическое действие, опосредованное действие достигается нормализацией моторики ЖКТ и висцеральной чувствительности); уменьшает висцеральную гиперчувствительность за счет нормализации экспрессии «болевого» нейротрансмиттеров ЭНС блокадой проведения чрезмерной ноцицептивной и сенсорной импульсации; оказывает влияние на гуморальную регуляцию моторики ЖКТ, активируя ЭНС, способствует высвобождению



желудочно-кишечных гормонов, обладающих прокинетическим потенциалом (способствуя выделению мотилина, индуцирует третью фазу мигрирующего моторного комплекса) [14–17].

С учетом роли воспаления в патогенезе функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди важно отметить наличие у тримебутина (Тримедат®) противовоспалительной активности. В 2021 г. N. Ogawa et al. показали, что предварительно обработанные тримебутином макрофаги вырабатывают меньше провоспалительных цитокинов в ответ на контакт с эндотоксином. Вторая часть эксперимента продемонстрировала, что введение тримебутину мышам с сепсисом, индуцированным эндотоксином, приводило к повышению выживаемости [18].

Приведенные выше данные позволяют рассматривать тримебутин (Тримедат®) не только в лечении функциональных заболеваний ЖКТ, но и использовать его в комплексной терапии других заболеваний билиарной системы, сопровождающихся наличием воспалительного компонента.

Интересны результаты некоторых исследований, подтверждающих необходимость применения тримебутина (Тримедат®) у пациентов с функциональной билиарной болью. Все они были выполнены с учетом соответствия критериям Римского консенсуса IV пересмотра, основное клиническое проявление — боль — сохранялось в течение не менее трех последних месяцев, а длительность заболевания составляла не менее шести месяцев. Так, отечественное исследование эффективности препарата у 85 пациентов продемонстрировало, что курс лечения в суточной дозе 600 мг приводит к статистически значимой нормализации моторики желчного пузыря и сфинктера Одди независимо от исходного нарушения. Купирование билиарной боли достигнуто у 81,2 % больных с расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди, у 98,8 % пациентов терапевтический эффект тримебутину (Тримедат®) сохранялся в течение последующих трех недель. Кроме того, у пациентов с данными функциональными расстройствами исходно отмечалось снижение уровня мотилина с последующим его достоверным повышением в результате лечения, выявлена корреляция данного эффекта с нормализацией моторной функции желчного пузыря и сфинктера Одди, устранением дуоденогастрального рефлюкса [10].

### Литература / References

1. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шулъпекова 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. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Maev 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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
2. *Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazzini E.S.* Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016–5085(16)00224-9. (Online ahead of print). DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033

На базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского Университета была осуществлена наблюдательная программа TRIBUNE (Trimedat® for Biliary Functional diseases patients) с целью изучения применения тримебутину (Тримедат®) в рутинной практике врача амбулаторного и стационарного звена у пациентов ( $n = 100$ ; 33 % мужчин, 67 % женщин; средний возраст —  $42,2 \pm 13,2$  года) с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди. Через 28 дней лечения функциональная билиарная боль была купирована у большинства больных. Кроме того, выявлено достоверное уменьшение выраженности диарейного, диспепсического, констипационного синдромов ( $p < 0,0001$ ). Также было отмечено, что у значительной части пациентов с дисфункцией желчного пузыря увеличивается фракция его опорожнения, что свидетельствует о нормализации оттока желчи, предположительно за счет нормализации давления в ДПК и тонуса билиарных сфинктеров [14].

Доказанная эффективность тримебутину (Тримедат®) в устранении симптомов у пациентов с расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди в комбинации с недавно выявленным у данной молекулы противовоспалительным эффектом делает тримебутин уникальным мультитаргетным препаратом.

### Заключение

Функциональные расстройства билиарного тракта, основным проявлением которых служит билиарная боль — достаточно значимая проблема. Высокая частота холецистэктомий, сочетание с другими функциональными расстройствами ЖКТ, в особенности с синдромом раздраженного кишечника, обуславливают необходимость индивидуального подхода к пациентам. Следует придерживаться разработанных и проверенных алгоритмов диагностики. Для купирования функциональной билиарной боли патогенетически обосновано назначение тримебутину в суточной дозе 600 мг в течение 4-недельного курса. В настоящее время бустерная форма позволяет принимать препарат вместо трех раз дважды и достигать нормализации моторики и снижения висцеральной гиперчувствительности.

3. Rose J., Fields R., Strasberg S. Poor reproducibility of gallbladder ejection fraction by biliary scintigraphy for diagnosis of biliary dyskinesia. *J Am Coll Surg*. 2018;226(2):155–9. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.10.025
4. Осипенко М.Ф., Бут-Гусайм В.И., Волошина Н.Б., Бикбулатова Е.А. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта. *Сибирский медицинский журнал*. 2008;80(5):21–6. [Osipenko M.F., But-Gusaim V.I., Voloshina N.B., Bichbulatova E.A. "Overlap syndrome" irritable bowel syndrome and functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Baikal Medical Journal*. 2008;80(5):21–6. (In Russ.)].
5. Latenstein C.S.S., Wennmacker S.Z., de Jong J.J., van Laarhoven C.J.H.M., 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
6. Шульпекова Ю.О., Нечаев В.М., Ивашкин В.Т. Билиарная боль в структуре случаев боли в правом подреберье. *Вопросы детской диетологии*. 2020;18(6):42–52. [Shulpekova Yu.O., Nechaev V.M., Ivashkin V.T. Biliary pain in the structure of episodes of right upper abdominal pain. *Pediatric Nutrition*. 2020;18(6):42–52. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-6-42-52
7. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–79.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
8. Шентулин А.А., Кардашева С.С. Спорные вопросы функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди: анализ Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Клиническая медицина*. 2018;96(1):84–7. [Sheptulin A.A., Kardasheva S.S. Controversial issues of gallbladder and sphincter Oddi disorders: Analysis of Rome IV criteria (2016). *Clinical Medicine. Russian Journal*. 2018;96(1):84–7. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-1-84-87
9. Lavoie B., Nausch B., Zane E.A., Leonard M.R., Balemба O.B., Bartoo A.C., et al. Disruption of gallbladder smooth muscle function is an early feature in the development of cholesterol gallstone disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(7):e313–24. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01935.x
10. Свистунов А.А., Буторова Л.И., Осадчук М.А., Киреева Н.В., Токмулина Г.М., Ардатская М.Д. Синдром билиарной боли в свете Римских критериев IV: рациональный подход к выбору спазмолитической терапии в клинической практике. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(2):59–69. [Svistunov A.A., Butorova L.I., Osadchuk M.A., Kireeva N.V., Tokmulina G.M., Ardatskaya M.D. The biliary pain syndrome in the context of Rome IV criteria: The rational approach to the choice of spasmolytic therapy in the clinical practice. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018;7(2):59–69. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro20187259
11. Huang Z.-P., Qiu H., Yu B.-P. Distribution changes of interstitial cells of Cajal during cholesterol gallstone formation in guinea pigs fed a high cholesterol diet. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(3):1653–9.
12. McCabe 4th M.E., Dilly C.K. New causes for the old problem of bile reflux gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(9):1389–92. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.02.034
13. Yi S.-Q., Ohta T., Tsuchida A., Terayama H., Naito M., Li J., et al. Surgical anatomy of innervation of the gallbladder in humans and *Suncus murinus* with special reference to morphological understanding of gallstone formation after gastrectomy. *World J Gastroenterol*. 2007;13(14):2066–71. DOI: 10.3748/wjg.v13.i14.2066
14. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С., Попова И.Р., Шульпекова Ю.О. Тримебутина малеат в лечении функциональных билиарных расстройств: результаты наблюдательного исследования TRIBUNE. *Медицинский совет*. 2018;21:117–25. [Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S., Popova I.R., Shulpekova Yu.O. Trimebutine maleate in the treatment of functional biliary disorders: TRIBUNE study results. *Meditinskyi Sovet*. 2018;21:117–25. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-117-125
15. Тропская Н.С., Попова Т.С. Механизм действия тримебутина в коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. 2008;1(4):1–4. [Tropskaya N.S., Popova T.S. Mechanism of trimebutine affect in the functional gastrointestinal disorders. *Klinicheskaya gastroenterologiya i gepatologiya. Russkoe izdanie*. 2008;1(4):1–4. (In Russ.)].
16. Holzer P. Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: From a problem in opioid analgesia to a possible new prokinetic therapy in humans. *Neuroscience Letters*. 2004;361(1–3):192–5. DOI: 10.1016/j.neulet.2003.12.004
17. 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;18(14):1610–5. DOI: 10.3748/wjg.v18.i14.1610
18. Ogawa N., Nakajima S., Tamada K., Yokoue N., Tachibana H., Okazawa M., et al. Trimebutine suppresses Toll-like receptor 2/4/7/8/9 signaling pathways in macrophages. *Arch Biochem Biophys*. 2021;711:109029. DOI: 10.1016/j.abb.2021.109029

### Сведения об авторах

**Бувверова Елена Леонидовна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: bueverova\_e\_l@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

**Зольникова Оксана Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zolnikova\_o\_yu@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

### Information about the authors

**Elena L. Bueverova\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: bueverova\_e\_l@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

**Oxana Yu. Zolnikova** — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: zolnikova\_o\_yu@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

**Джахая Натия Леонтьевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: dzhakhaya\_n\_l@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

**Седова Алла Владимировна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: sedova\_a\_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1644-264X>

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Natiya L. Dzhakhaya** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: dzhakhaya\_n\_l@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

**Alla V. Sedova** — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: sedova\_a\_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1644-264X>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, 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, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 01.09.2023 Принята: 30.10.2023 Опубликовано: 29.02.2024  
Submitted: 01.09.2023 Accepted: 30.10.2023 Published: 29.02.2024