

Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей

И.В. Маев¹, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, ProRekt-02@msmsu.ru

Д.С. Бордин^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>, d.bordin@mknc.ru

Т.А. Ильчишина⁴, <https://orcid.org/0000-0002-2327-5248>, ita17@mail.ru

Ю.А. Кучерявый⁵, <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>, proped@mail.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

³ Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

⁴ СМ-клиник; 195279, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ударников, д. 19

⁵ Ильинская больница; 143421, Россия, Московская обл., Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2

Резюме

В структуре заболеваний органов желудочно-кишечного тракта патология гепатобилиарной системы в настоящее время занимает второе место по частоте выявления. Этапность заболеваний билиарной системы можно объединить в так называемый билиарный континуум, когда у одного пациента наблюдается последовательное развитие патогенетически связанных заболеваний билиарного тракта. Прогрессирующее течение функциональных моторно-тонических расстройств желчевыводящих путей постепенно ведет к развитию органической патологии, включая хронический холецистит, последующее развитие желчнокаменной болезни и возможные постхолецистэктомические осложнения. Среди болезней билиарной системы одним из часто устанавливаемых диагнозов является хронический холецистит, развитие которого связывают с повторными атаками острого воспаления или длительным раздражающим воздействием крупных камней желчного пузыря. Клиническая картина хронического холецистита и других патологий, входящих в спектр билиарного континуума, во многом зависит от сопутствующей дискинезии. Выделяют несколько направлений лечения патологий желчевыводящей системы: диетотерапия, медикаментозное, эндоскопическое и хирургическое лечение. Согласно последним рекомендациям, важнейшим направлением в современной терапии заболеваний желчевыводящей системы являются восстановление моторно-тонической функции билиарного тракта и нормализация физико-химических свойств желчи. Центральное место в терапии заболеваний билиарного континуума отведено спазмолитическим препаратам. Назначение спазмолитиков рекомендуется с целью купирования билиарной боли и диспепсических явлений, обусловленных спазмом гладкой мускулатуры, а также для сдерживания воспалительного процесса вследствие уменьшения высвобождения провоспалительных субстанций. В данной статье подробно описана актуальность восстановления моторной функции билиарного тракта и нормализации физико-химических свойств желчи.

Ключевые слова: билиарные заболевания, спазм сфинктера Одди, холецистит, спазмолитики, мебеверин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Маев И.В., Бордин Д.С., Ильчишина Т.А., Кучерявый Ю.А. Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей. *Медицинский совет*. 2021;(15):122–134. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-122-134>.

The biliary continuum: an up-to-date look at biliary tract diseases

Igor V. Maev¹, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, ProRekt-02@msmsu.ru

Dmitry S. Bordin^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>, d.bordin@mknc.ru

Tatiana A. Ilchishina⁴, <https://orcid.org/0000-0002-2327-5248>, ita17@mail.ru

Yury A. Kucheryavy⁵, <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>, proped@mail.ru

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

³ Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

⁴ SM-Clinics; 19, Udamnikov Prospect, St Petersburg, 195279, Russia

⁵ Ilyinskiy Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestye St., Glukhovo, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia

Abstract

In the structure of gastrointestinal diseases, the pathology of the hepatobiliary system currently ranks second in frequency of occurrence. The stages of diseases of the biliary system can be combined into the so-called “biliary continuum”, when one

patient has a consistent development of pathogenetically related diseases of the biliary tract. The progressive course of functional motility disorders of the biliary tract gradually leads to the development of organic pathology, including chronic cholecystitis, the subsequent development of gallstone disease and possible postcholecystectomy complications. Among the diseases of the biliary system, one of the most frequently used diagnoses is chronic cholecystitis. The development of chronic cholecystitis is associated with repeated attacks of acute inflammation or prolonged irritation of large gallstones. The clinical aspects of chronic cholecystitis and other pathologies included in the «biliary continuum» largely depends on concomitant dyskinesia. There are several directions for the treatment of pathologies of the biliary system: diet therapy, medication, endoscopic and surgical treatment. According to the latest guidelines, the most important direction in modern therapy of diseases of the biliary system is the restoration of the motility of the biliary tract and the normalization of the physicochemical properties of bile. The central place in the treatment of diseases of the «biliary continuum» is given to antispasmodic drugs. The administration of antispasmodics is recommended in order to relieve biliary pain and dyspeptic symptoms caused by spasm of smooth muscles, as well as to control the inflammatory process due to a decrease in the release of pro-inflammatory substances. This article describes in detail the importance of the recovery of the biliary tract motor activity and the improvement of the physico-chemical properties of bile acids.

Key words: biliary diseases, spasm of the sphincter of Oddi, cholecystitis, antispasmodics, mebeverine

For citation: Maev I.V., Bordin D.S., Ilchishina T.A., Kucheryavyy Yu.A. The biliary continuum: an up-to-date look at biliary tract diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):122–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-122-134>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно последним данным комплексных региональных и глобальных медицинских статистических исследований, доля болезней органов пищеварения в структуре общей заболеваемости остается стабильно высокой, демонстрируя тенденцию к росту [1, 2].

В целом распространенность болезней органов пищеварения за последние десятилетия выросла более чем в 2,5 раза, а коэффициент смертности от данных заболеваний – более чем в 1,5 раза. Изменения коснулись не только частоты встречаемости, но также структуры и патоморфоза патологии желудочно-кишечного тракта: стала превалировать патология верхних отделов, наблюдается нивелирование половых различий, происходит расширение возрастных границ формирования патологии [3].

В структуре заболеваний органов желудочно-кишечного тракта патология гепатобилиарной системы в настоящее время занимает второе место по частоте встречаемости, уступая лишь хроническим гастритам и дуоденитам во всех возрастных категориях¹. В свою очередь, именно рост патологии билиарной системы, наряду с увеличением потребления алкоголя, рассматривается как основной фактор риска увеличения заболеваемости панкреатитом в странах Европы [4].

В качестве ведущей причины заболеваний билиарного тракта рассматриваются социально-экономические характеристики, прежде всего сидячий образ жизни, низкая физическая активность и вестернизация диеты, что особенно прослеживается в восточных странах [5].

Дополнительным аргументом, определяющим медико-социальную значимость болезней желчевыделительной системы, служит охват этой патологией всех возрастных групп населения. Кроме того, патология желчного пузыря

(ЖП) (полипы ≥ 5 мм) является независимым фактором риска колоректальных неоплазий, увеличивая риски новообразований на 79% [6]. А в случае функциональных расстройств часто наблюдаются неспецифичность клинических проявлений, длительность течения, высокая обращаемость больных за медицинской помощью и значительное снижение качества жизни пациентов, что приводит к развитию выраженной социальной дезадаптации [7].

БИЛИАРНЫЙ КONTИнуум

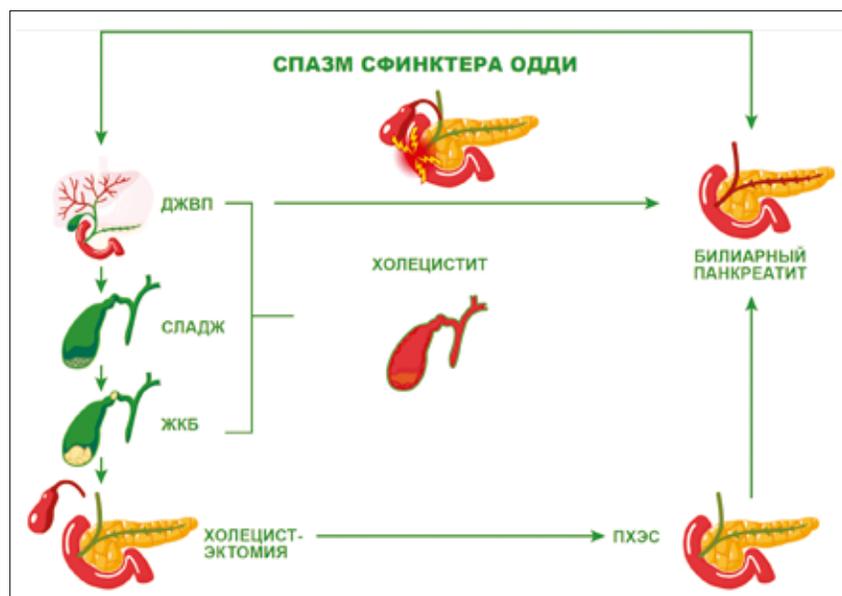
Аномалии развития ЖП и желчных путей рассматриваются в качестве одной из этиопатогенетических причин вторичных дисфункциональных расстройств билиарного тракта. Нарушенные нейрогуморальные механизмы регуляции билиарной системы приводят к застою и сгущению желчи с нарушением ее физико-химических свойств и биохимического состава. Дисхолия вызывает изменение состояния местных тканевых структур ЖП, поражение его нервных элементов, затем слизистой и мышечной оболочек. Также возникают местные нарушения кровообращения, и развивается нейрогенная дистрофия, а затем серозный отек стенки органа [8].

Дисфункции ЖП и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей (ЖВП) в сочетании с дисхолией способствуют развитию асептического воспаления в слизистой оболочке – хронического холецистита. А в дальнейшем при снижении адаптационных механизмов регуляции желчеобразования и желчеотделения происходит проникновение инфекции в желчевыводящую систему восходящим (из кишечника), гематогенным (из большого круга кровообращения) и лимфогенным (при воспалительных процессах в малом тазу, аппендиците, нагноительных заболеваниях легких) путями [2].

В свою очередь, хронический воспалительный процесс в полости ЖП (в первую очередь хронический бескаменный холецистит) и любые заболевания гепатобили-

¹ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента. *Болезни органов пищеварения. Цифры и факты*. Режим доступа: <https://niiioz.ru/news/bolezni-organov-pishchevareniya-tsifry-i-fakty/>.

● **Рисунок 1.** Этапность прогрессирования билиарной патологии
 ● **Figure 1.** Staging of progression of biliary pathology



арной системы, при которых наблюдается холестаза (например, дисфункция сфинктера Одди, врожденные и приобретенные аномалии ЖП и желчевыводящих протоков), рассматриваются как этиологические факторы желчнокаменной болезни [9, 10].

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) развивается у 10–15% населения в странах с западным стилем жизни, в т. ч. и в России [9]. В настоящее время стандартным вмешательством при клинических проявлениях ЖКБ во всем мире стала лапароскопическая холецистэктомия, которая выполняется в 93% случаев всех холецистэктомий [11]. Однако несмотря на совершенствование оперативной техники, одной из ключевых проблем, связанных с проведением холецистэктомий, является персистенция дооперационных гастроинтестинальных абдоминальных симптомов после хирургического вмешательства, а также их появление *de novo* [12]. В клинической практике данные явления чаще всего описываются термином «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС).

застоя с последующим прогрессированием – литогенезом. Существует большой спектр первичных и вторичных причин, которые обуславливают высокую распространенность функциональных расстройств билиарного тракта (ФРБТ) [8] (табл. 1).

ХРОНИЧЕСКИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Среди болезней билиарной системы центральное место принадлежит хроническому холециститу, развитие которого связывают с повторными атаками острого воспаления или длительным раздражающим воздействием при наличии крупных камней, в результате чего развиваются атрофия слизистой оболочки и фиброз стенки ЖП [11].

В первой половине XX в. в иностранной литературе встречался термин «синдром хронического некалькулезного холецистита» и описывались 6 характерных клинических симптомов данного состояния [15]. Сегодня в зарубежной литературе хронический бескаменный

● **Таблица 1.** Этиопатогенетические факторы функциональных расстройств билиарного тракта [8]
 ● **Table 1.** Etiopathogenetic factors of functional disorders of the biliary tract [8]

Первичные факторы	Вторичные факторы
<ul style="list-style-type: none"> Наследственная предрасположенность (ферментативные дефекты синтеза солибиллизантов желчи, синдром Жильбера); Врожденная патология желчевыделительной системы (слабость гладкой мускулатуры ЖП, аномалии строения ЖП, ЖВП); Конституционная предрасположенность (астенический тип телосложения или ожирение); Пожилыи возраст (снижение чувствительности мышц ЖП и сфинктера Одди к нейроргормональным стимулам); Нарушение регуляции вегетативной нервной системы (дискоординация ЖП и сфинктеров желчевыделительной системы – сфинктера Одди, сфинктера Люткенса) 	<ul style="list-style-type: none"> Хронические заболевания ЖКТ (гастрит, дуоденит, колит, илеит, язвенная болезнь, целиакия, гепатит); Хронические воспалительные процессы органов брюшной полости и малого таза (аднексит, киста яичника, пиелонефрит и др.); Инфекции (бактериальные, вирусные, глистные, паразитарные, лямблиоз); Гормональные расстройства (сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз, гиперэстрогемия (в т. ч. при беременности), ожирение); Послеоперационные состояния – холецистэктомия (в случае развития функциональных расстройств сфинктера Одди), резекция желудка, кишки, наложение анастомозов, ваготомия; Аллергические заболевания; Психозомоциональные перегрузки; Гиподинамия; Алиментарные нарушения (пища, бедная растительными волокнами, а также с избытком углеводов и животных белков, нерегулярное питание, переедание, быстрая еда, голодание с резкой редукацией массы тела, длительное парентеральное питание); Применение лекарственных препаратов (пероральные контрацептивы, препараты для нормализации липидного обмена, цефтриаксон, производные сандостатина), приводящих к нарушению реологических свойств желчи

холецистит (ХБХ) как нозологическая форма, как правило, отдельно не выделяется. Его рассматривают как физико-химическую стадию холестеринового калькулеза, при которой необходимо назначать превентивную терапию с целью предотвращения образования истинных камней.

В отечественной литературе ХБХ определяется как хроническое воспаление ЖП, являющееся, как правило, следствием неизлеченного острого холецистита, в т. ч. паразитарной этиологии, но может с самого начала протекать как хронический процесс вследствие инфицирования желчи, хронического нарушения оттока желчи из ЖП с прогрессированием воспалительного процесса, утолщением и фиброзированием стенок ЖП и присоединением вторичных моторных нарушений [16] (рис. 2).

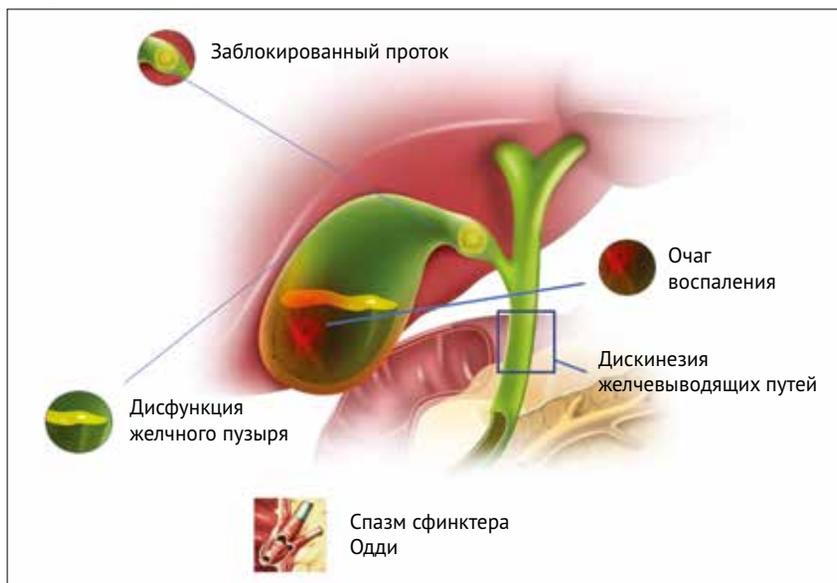
Можно выделить несколько групп патологических состояний, при которых существует угроза развития бескаменного холецистита [11]:

- кишечные бактериальные инфекции, острые инфекции вирусами гепатита А, В, цитомегаловирусом и др., паразитозы и инвазия простейших, поражающих печень и желчные пути;
- тяжелые системные заболевания, протекающие с нарушением кровообращения и снижением иммунной защиты: инсульт, сепсис, тяжелые травмы и ожоги, коллагенозы и васкулиты, серповидноклеточная анемия, сеансы химиотерапии;
- структурные изменения желчных путей, препятствующие нормальному оттоку желчи: кисты холедоха, стриктуры ампулы фатерова сосочка, увеличение регионарных лимфоузлов;
- тяжелые нарушения моторики желчных путей (при введении опиоидов, аналогов стоматостатина);
- при аутоиммунных заболеваниях желчных путей (лимфоплазмозитарный холецистит);
- при ксантогранулематозе ЖП. Избыточное накопление липидов в макрофагах стенки ЖП может сопровождаться хроническим воспалением и локальным утолщением стенки.

Значительную роль в патогенезе ХБХ имеют дисфункции ЖП и сфинктерного аппарата ЖВП, которые возникают в результате стресса, гиподинамии, переедания, а также нарушений моторно-тонической функции ЖП, что в сочетании с дисхолией, как было сказано ранее, способствует развитию асептического воспаления в слизистой оболочке. Особого внимания требуют больные с холестатическими формами дискинезии билиарного тракта (застойный ЖП в сочетании со спазмом сфинктера Одди) [17].

Хроническому холециститу свойственно длительное прогрессирующее течение с чередованием периодов обострений и ремиссий. ХБХ встречается значительно реже калькулезных форм и имеет менее выраженные клинические проявления. Ввиду отсутствия строгой

● **Рисунок 2.** Причины возникновения холецистита
● **Figure 2.** Cholecystitis causes



специфичности клинических признаков и низкой чувствительности скрининговых методик визуализации билиарного тракта ФРБТ и ХБХ довольно сложно дифференцировать не только между собой, но и с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта [16].

Типичная клиника билиарных расстройств характеризуется наличием болевого абдоминального синдрома (синдром правого подреберья) или билиарной боли в случае функциональных расстройств [18]. Однако у 1/3 больных отмечаются атипичные формы течения заболевания, так называемые маски билиарных нарушений [19]:

- Кардиалгическая – характеризуется длительными тупыми болями в предсердечной области, экстрасистолией, возникающей после обильной еды, нередко в положении лежа;
- Диспепсическая – тяжесть и распирающие в верхних отделах живота, отрыжка, тошнота, вздутие живота, иногда горечь, металлический вкус во рту;
- Невротическая – желчный характер; больные склонны к ипохондрии, тревоге, мнительности;
- Тиреотоксическая – раздражительность, сердцебиение, бессонница, тремор пальцев, потливость, блеск глаз;
- Ревматическая – невралгия правого тройничного нерва и так называемые ревматоидные боли в правом плечевом или правом коленном суставах, исчезающие после холецистэктомии;
- Фтизиатрическая – комбинация субфебрилитета, быстрой утомляемости, потливости;
- Аллергическая – хроническая рецидивирующая крапивница, отек Квинке. Особенно часто такие проявления бывают при лямблиозном поражении ЖВП.

Сочетание разнообразных рецидивирующих болей в правом подреберье и симптомов диспепсии при отсутствии очевидных структурных нарушений со стороны ЖВП получили название билиарной диспепсии. Данный термин не имеет общемирового признания, не отражен в консенсусных документах, но используется в клинической практике и в публикациях последних лет [16, 20].

Клиническая картина хронического холецистита и других патологий, входящих в спектр билиарного континуума, во многом зависит от сопутствующей гипер- или гипокинетической дискинезии, соответственно, от усиления или ослабления моторно-тонических функций ЖП, желчных протоков и сфинктеров, отсутствия или наличия камней, их расположения в желчевыводящей системе, осложнений хронического холецистита и наличия у пациента сопутствующих заболеваний [14]. Именно поэтому важнейшим направлением в современной терапии заболеваний желчевыводящей системы являются не просто устранение спазма сфинктера Одди, а восстановление моторно-тонической функции билиарного тракта (ЖВП и сфинктера Одди) и нормализация физико-химических свойств желчи.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ БИЛИАРНОГО КОНТИНУУМА

Выделяют несколько направлений лечения патологий желчевыводящей системы: диетотерапия, медикаментозное, эндоскопическое и хирургическое лечение. Учитывая тесные взаимосвязи нарушений функции ЖКТ с психопатологическими нарушениями, фармакотерапия может предусматривать не только применение препаратов, используемых в гастроэнтерологической практике, но и их комбинацию с психотропными средствами. Необходимо отметить, что положительный эффект от консервативной терапии наблюдается у 75% пациентов [21]. Поэтому в большинстве случаев при хроническом течении заболеваний следует отдавать предпочтение консервативным методам терапии за исключением наличия сформированных рентген-позитивных конкрементов в ЖП, способных спровоцировать обструкцию.

Согласно последним отечественным рекомендациям, значимое место в современной терапии желчевыводящей системы занимает восстановление моторно-тонической функции билиарного тракта (ЖВП и сфинктера Одди) и нормализация физико-химических свойств желчи. Задача – не только улучшить текущее качество жизни пациентов, но и предотвратить прогрессирование заболевания [9, 11].

В качестве средств первой линии терапии следует определять спазмолитические препараты. Назначение спазмолитиков рекомендуется с целью купирования билиарной боли и диспепсических явлений, обусловленных спазмом гладкой мускулатуры, а также для сдерживания воспалительного процесса вследствие уменьшения высвобождения провоспалительных субстанций. При дисфункции ЖП точкой приложения спазмолитиков служит как сфинктер пузырного протока, так и сама мышечная стенка ЖП, а в случае дисфункции сфинктера Одди – мышечные компоненты сфинктерного аппарата [22].

В зависимости от патологии антиспастические препараты могут назначаться:

- курсом не менее 1 мес.;
- до момента разрешения симптомов;
- до проведения оперативного лечения.

Выделяют спазмолитики, воздействующие на этапе проведения нервного импульса (нейротропные) и на гладкомышечные клетки (миотропные).

Из-за неспецифичности и системности холиноблоkirующего действия нейротропных спазмолитиков большинство препаратов этой группы вызывают атропиноподобные нежелательные побочные реакции, в связи с чем в настоящее время ограничено применяются в гастроэнтерологии [23]. Экспертами отмечено, что более предпочтительно применение спазмолитиков с минимально выраженными системными эффектами, в частности, указана молекула селективного миотропного спазмолитика мебеверина гидрохлорида (по 200 мг 2 раза в день внутрь) [11].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕБЕВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА ПРИ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Анализ литературы свидетельствует, что начиная с 1965 г., после внедрения в клиническую практику, были проведены многочисленные исследования по оценке эффективности и безопасности Дюспаталина при лечении различных заболеваний ЖКТ.

Экспериментальные работы показали, что мебеверин обладает уникальным механизмом действия, реализующим два эффекта. Первый из них сводится к блокаде быстрых натриевых каналов клеточной мембраны миоцита, что нарушает процессы поступления натрия в клетку, замедляет процессы деполяризации и прекращает вход кальция в клетку через медленные каналы. В результате снижаются процессы фосфорилирования миозина и снимается спазм мышечного волокна (антиспастический эффект). Второй эффект обусловлен снижением пополнения внутриклеточных кальциевых депо, что приводит лишь к кратковременному выходу ионов калия из клетки и ее гиперполяризации. Последняя предупреждает развитие гипотонии мышечной стенки. Таким образом, Дюспаталин убирает спазм, но не препятствует сокращению в ответ на соответствующие холинэргические стимулы, что исключает атонию сфинктера и позволяет избежать заброса кишечного содержимого в ЖВП. Препарат также не вызывает атонии ЖВП и ЖП, они сокращаются в ответ на импульсы блуждающего нерва, и тем самым координируется их моторика со сфинктером Одди для полноценного участия в пищеварительном процессе. Этот эффект мебеверина выгодно отличает его от действия других миотропных спазмолитиков, вызывающих длительную гипотонию [24].

Кроме того, для Дюспаталина характерно быстрое развитие эффекта. При пероральном приеме мебеверин на 90% абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и активно метаболизируется до вератровой кислоты и спирта мебеверина, начинает работать уже через 15 мин после приема [9].

Сравнительное исследование мебеверина с традиционно используемым спазмолитическим препаратом Но-шпой (дротаверина гидрохлоридом) выявило преимущество спазмолитической терапии Дюспаталином при

функциональной билиарной патологии, что проявлялось более выраженной положительной динамикой в купировании абдоминальной боли независимо от ее характера и интенсивности, ликвидации диспепсических расстройств, цитолитического и холестатического синдромов [25]. Так, заметное уменьшение боли в правом подреберье и дискомфорта отмечалось уже на 2–3-й день приема Дюспаталина, при этом у 32% пациентов боли полностью прекратились. К 8-му дню терапии жалобы на боль отсутствовали у всех больных, принимавших Дюспаталин. На фоне приема Дюспаталина диспепсические расстройства, метеоризм и запоры исчезли гораздо раньше, быстрее восстановился аппетит.

Данное преимущество в эффектах вероятнее всего связано с избирательным действием Дюспаталина в отношении сфинктера Одди.

У пациентов, принимающих Но-шпу, отмечалась более низкая дневная активность, были частыми жалобы на общую слабость, отсутствие стула и плохой аппетит,

что обусловлено генерализованным эффектом данного спазмолитика на всю гладкую мускулатуру. Кроме того, непродолжительный спазмолитический эффект Но-шпы требует ее более частого приема, тогда как капсулы Дюспаталина пролонгированного действия обладают дополнительным преимуществом – простым и удобным приемом дважды в день [25].

Другие неселективные миотропные спазмолитики группы М-холинолитиков (например, гиосцина бутилбромид) не имеют избирательности в отношении сфинктера Одди, имеют отсроченный, но длительный антихолинергический эффект, могут увеличивать частоту сердечных сокращений, сопровождаться сухостью во рту, запором, затруднением мочеиспускания, неясностью зрения (табл. 2) [26].

Таким образом, только на фоне применения Дюспаталина мы вправе ожидать сохранения нормальной перистальтики после подавления гипермоторики с крайне редким развитием побочных эффектов.

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика миотропных спазмолитиков [26]

● **Table 2.** Comparative characteristics of myotropic antispasmodic drugs [26]

Показатель	Системные (неселективные) миотропные спазмолитики		Селективные
	М-холинолитики	Дротаверин, папаверин	Мебеверин
Селективность в отношении ЖКТ	Атропиноподобные средства, препараты красавки – неселективны. Пирензепин, гиосцина бутилбромид – не строго селективны	Неселективны	Действуют только на гладкомышечную клетку ЖКТ и ЖВП
Механизм действия	Атропин блокирует как центральные, так и периферические М-холинорецепторы. Пирензепин – М1-рецепторы, Гиосцина бутилбромид – М1-, М3-рецепторы	Ингибитор фосфодиэстеразы	Двойной механизм действия блокирует натриевые каналы и препятствует развитию спазма, блокирует депо кальция и препятствует развитию атонии
Фармакокинетика	Всасывается из ЖКТ, широко распределяется в организме, проникает через гематоэнцефалический барьер. Гиосцина бутилбромид не проникает через гематоэнцефалический барьер, низкая биодоступность	Всасывается из ЖКТ, широко распределяется в организме	Нет системного действия, метаболизируется на уровне гладкомышечной клетки и в печени
Фармакологические эффекты	Уменьшает секрецию слюнных, желудочных, бронхиальных, потовых желез. Снижает тонус гладких мышц внутренних органов (в т. ч. бронхов, пищеварительной системы, уретры, мочевого пузыря). Мидриаз, паралич аккомодации	Понижает тонус и уменьшает сократительную деятельность гладких мышц внутренних органов. Расширяет кровеносные сосуды, способствует увеличению кровотока, в т. ч. церебрального	Прямое расслабляющее действие на гладкую мускулатуру ЖКТ, не влияет на нормальную перистальтику кишечника
Тропность в отношении сфинктера Одди	Нет избирательности в отношении сфинктера Одди. Действуют, но не избирательно	Нет избирательности. Действуют, но не избирательно	В 20–40 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать сфинктер Одди
Побочные эффекты	Отсроченный, но длительный антихолинергический эффект, сухость во рту, тахикардия, запор, затруднение мочеиспускания, неясность зрения	Тошнота, запор, сонливость, повышенная потливость, аритмии, полная или частичная атриовентрикулярная блокада, сердцебиение, чувство жара, снижение артериального давления, угнетение дыхательного центра	Крайне редкие, в случае гиперчувствительности
Противопоказания	Глаукома, аденома предстательной железы, повышенная чувствительность к атропину, атония кишечника, вязкая мокрота, тахикардия и др.	Нарушения атриовентрикулярной проводимости, глаукома, бронхообструктивный синдром, кома. С осторожностью применять у пожилых лиц с выраженным атеросклерозом коронарных артерий, при нарушении функции печени и почек, гипертрофии предстательной железы	Повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность

В настоящий момент накоплена большая база исследований Дюспаталина при билиарной патологии. Опубликованные результаты исследований демонстрируют эффективность Дюспаталина в купировании боли, связанной с дисфункцией ЖП и сфинктера Одди, в т. ч. после холецистэктомии, у больных на физико-химической и клинически выраженной стадиях ЖКБ, а также при билиарном сладже [12, 27–30].

В исследовании И.В. Маева и др. [27] проводилась сравнительная оценка эффективности мебеверина в составе стандартной терапии пациентов с хроническим бескаменным холециститом в сочетании с гипокинезией ЖП, спазмом сфинктера Одди и спазмом сфинктера Люткенса ($n = 99$). Группой контроля являлись пациенты с одноименной билиарной патологией, но без применения спазмолитической терапии ($n = 92$). Стандартная терапия подразумевала применение антибактериальных средств у больных с хроническим бескаменным холециститом, ферментных препаратов, желчегонных и антацидов.

Достоверно установлено, что применение мебеверина приводит к быстрому купированию болевого, диспепсического синдромов и коррекции нарушений полостного пищеварения ($p < 0,01$). Явления билиарной диспепсии (горечь во рту, чувство тяжести, тошнота, непереносимость жирной пищи) к 14-му дню терапии сохранялись лишь у 31% пациентов в группе Дюспаталина, а к 30-му дню симптомы билиарной диспепсии сохранялись лишь у 5% пациентов. В целом клиническая эффективность мебеверина в данном испытании составила 91,2%. По результатам фракционного хроматического дуоденального зондирования на фоне применения мебеверина функция билиарного аппарата нормализовалась у 57,1% пациентов с сопутствующей гипокинезией ЖП, у 60% больных – со спазмом сфинктера Одди и у 44,5% – со спазмом сфинктера Люткенса. Исследователи не выявили развития побочных эффектов на фоне терапии мебеверинем в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 нед.

Важным условием профилактики холелитиаза является не только восстановление моторной функции билиарной системы, но и уменьшение литогенности желчи. В работах отечественных авторов было показано, что на фоне комплексной терапии с добавлением препарата Дюспаталин по 200 мг 2 раза в день за 20 мин до еды в течение 30 дней происходит изменение биохимического состава желчи. В пузырной и печеночной порциях желчи наблюдалось снижение уровня холестерина, увеличение уровня холевой кислоты и холатохолестеринового коэффициента, что ведет к уменьшению рисков желчного камнеобразования [31]. Кроме того, на фоне применения Дюспаталина отмечались повышение концентрации фосфолипидов и фосфолипидно-холестериновых коэффициентов, а также достоверное снижение концентрации исходно повышенного уровня кальция [28].

Дисфункции билиарного тракта являются одним из обязательных факторов, участвующих в формировании билиарного литогенеза, особенно на его начальных

стадиях. При наличии литогенной желчи нарушение эвакуаторной функции ЖП создает благоприятные условия для быстрого формирования желчных камней. Последними исследованиями показано, что перенасыщение желчи холестерином может происходить и у здоровых лиц. В связи с этим ранняя диагностика и адекватная терапия функциональных нарушений ЖП и сфинктерного аппарата желчных путей являются важной клинической задачей, решение которой дает возможность проводить первичную профилактику холелитиаза.

При выявлении билиарного сладжа к терапии мебеверин рационально добавлять препараты с литолитическим и желчегонным эффектом, например, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Важно отметить, что если функция билиарного тракта не нормализована, то усиление выработки желчи при нарушенном оттоке может приводить к усугублению ситуации: усилению абдоминальной боли и формированию холедохопанкреатического рефлюкса. Именно поэтому желчегонные препараты следует назначать после предварительного курса препаратом, который способен нормализовать работу билиарного тракта, – мебеверинем. Алгоритм терапии: назначение мебеверина (Дюспаталина) курсом 7–14 дней, по прошествии этого срока добавление желчегонного компонента и продолжение комбинированной терапии мебеверина + желчегонного (табл. 3).

Выявлено, что комбинация УДХК с мебеверинем дает лучший эффект, чем монотерапия УДХК, так как повышает частоту купирования симптомов билиарной диспепсии, нормализует функциональное состояние билиарного тракта и в 95% случаев приводит к элиминации билиарного сладжа. Если при монотерапии УДХК купирование симптомов билиарной диспепсии достигается в 70% случаев, нормализация функционального состояния билиарного тракта – в 45%, элиминация билиарного сладжа – в 80%, то при сочетании УДХК с мебеверинем аналогичные показатели были равны соответственно 100, 95 и 95% [32].

Показана эффективность препарата для купирования абдоминальной боли после холецистэктомии. В 2018 г. были опубликованы результаты исследования «Одиссей» – первого большого многоцентрового исследования Дюспаталина у пациентов с постхолецистэктомическими болями функционального типа [12]. Результаты работы согласуются с более ранними исследованиями, в которых изучалась эффективность мебеверина у пациентов с различной симптоматикой после холецистэктомии [33, 34], и демонстрируют, что терапия мебеверинем приводит к эффективному разрешению клинической симптоматики, ассоциированной с постхолецистэктомическими расстройствами. При лечении мебеверинем отмечается достоверная положительная динамика в купировании абдоминальной боли и симптомов диспепсии, а также в нормализации частоты и консистенции стула. Более выраженное изменение вышеназванных показателей отмечается при пролонгированном (до 6 нед.) приеме препарата.

● **Таблица 3.** Схемы терапии заболеваний билиарного континуума
 ● **Table 3.** Treatment regimens for diseases of biliary continuum

Наличие конкрементов	Заболевание	Терапия
Нет конкрементов	ДЖВП	Спазмолитик (Дюспаталин) не менее 30 дней
Эхонеоднородная желчь со сгустками	Билиарный сладж 1–3-го типа	Первый этап: спазмолитик (Дюспаталин) 7–14 дней. Второй этап: спазмолитик (Дюспаталин) + УДХК в зависимости от стадии 1–3 мес.
Взвесь гиперэхогенных частиц		
Замаскообразная желчь		
Сформированные холестериновые конкременты	ЖКБ	Первый этап: спазмолитик (Дюспаталин) 7–14 дней. Второй этап: спазмолитик (Дюспаталин) + УДХК не менее 2 мес. Третий этап: продолжение УДХК не менее 6 мес. или хирургическое лечение по показаниям
Сформированные пигментные конкременты		Спазмолитик (Дюспаталин) не менее 30 дней или хирургическое лечение по показаниям
ЖП удален	ПХЭС	Спазмолитик (Дюспаталин) не менее 30 дней

Примечание. ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, ЖП – желчный пузырь, ПХЭС – постхолецистэктомический синдром, УДХК – урсодезоксихолевая кислота.

Важно отметить, что после оперативных вмешательств часто происходит манифестация ранее скрытых сопутствующих заболеваний, прежде всего патологии тонкой и толстой кишки. Эта манифестация может быть спровоцирована послеоперационным парезом кишечника, дисбиозом вследствие активной антибактериальной терапии, спаечным и (или) воспалительным процессами в брюшной полости, нарушением анатомо-топографических соотношений органов в результате операции. В связи с этим больным еще до проведения оперативного вмешательства и после него необходим спазмолитик с селективным действием на кишечник и желчные пути. По данным отечественных авторов, назначение Дюспаталина за 7 дней до операции (холецистэктомии) и в течение 3 мес. после нее привели к купированию болевого синдрома и диспепсии в 100 и 95% случаев соответственно. Нормализация моторно-эвакуаторной функции кишечника была отмечена в 85% случаях и тенденция к ее восстановлению – в 15% [33].

Важно, что Дюспаталин не просто купирует спазм, а разрывает порочный круг: спазм → ишемия тканей → отек тканей → боль → усиление спазма. Эффективное спазмолитическое действие Дюспаталина в составе комплексной терапии позволяет купировать острый процесс и выполнить оперативное вмешательство в благоприятных условиях [26].

В исследовании, куда были включены пациенты с ЖКБ, было показано, что использование препарата Дюспаталин в течение 7 дней до холецистэктомии и 3 мес. после операции способствовало выраженным положительным изменениям микробиоценоза тонкой и толстой кишки, что подтверждалось результатами оценки короткоцепочечных жирных кислот в дуоденальном содержимом и в кале [33].

Препарат также обладает способностью блокировать чувствительную афферентную импульсацию по такому же механизму, как это делают локальные анестетики новокаин и лидокаин. Экспериментальные исследования

ранее показали, что мебеверин в этом случае не уступает новокаину [35, 36].

Включенный в комплексную терапию билиарных расстройств Дюспаталин не только купирует основные клинические симптомы, нормализует общее самочувствие пациентов и билиарно-дуоденальную моторику, но также способствует нормализации процессов полостного пищеварения. Данный эффект может быть связан с несколькими факторами [28]:

- нормализацией работы билиарного тракта и улучшением желчеотделения;
- улучшением экзокринной функции поджелудочной железы за счет коррекции основного патогенетического агента, нарушающего ее функции – повышенного внутрипротокового давления, особенно при дисфункции сфинктера Одди;
- коррекцией нарушений гастродуоденальной моторики.

У более чем 50% пациентов с билиарными расстройствами диагностируются другие функциональные расстройства, прежде всего синдромом раздраженного кишечника (СРК) [37]. Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о наличии у Дюспаталина эукинетического действия – обеспечения нормализации транзита химуса по кишке [24]. Этот эффект является обоснованием для применения препарата при overlap-синдроме (перекрестном), в частности, сочетании билиарной патологии с функциональными нарушениями кишечника с преобладанием как констипационной, так и диарейной форм. В литературе описан постэффект Дюспаталина – сохранение достигнутой клинической ремиссии заболеваний в течение длительного времени после прекращения лечения. Так, после окончания 8-недельного курса лечения Дюспаталином перекреста СРК и функциональных расстройств билиарной системы положительный терапевтический эффект сохранялся 6 мес. и более [38]. Данный эффект может быть обусловлен реабилитацией моторной функции сфинктера Одди ЖВП при курсовом приеме.

Таким образом, Дюспаталин можно считать основой патогенетической терапии для нормализации работы билиарного тракта и состава желчи, к которой по потребности можно добавлять другие препараты. Препарат снимает спазм сфинктера Одди, препятствуя развитию его атонии, нормализует моторику ЖВП и улучшает состав желчи [38]. Дюспаталин реализует свой эффект на сфинктер Одди благодаря высокой селективности к нему, выраженность которой в 20–40 раз превышает активность папаверина [39].

Для определения типа нарушения моторики ЖВП нередко требуются сложные, инвазивные, дорогостоящие и не всегда доступные в рутинной практике методы: эндоскопическая ультрасонография, магнитно-резонансная холангиопанкреатография и др. [9, 11]. Применение препарата Дюспаталин, нормализующего моторику органов пищеварения, независимо от ее исходного состояния, позволяет рано начать лечение больных с функциональными расстройствами билиарного тракта и существенно сократить количество и стоимость диагностических процедур по уточнению характера моторных расстройств [40].

Совокупность дополнительных эффектов Дюспаталина, определяющих его преимущество в клинической практике, представлена в *табл. 4*.

Когда врачи стали все больше осознавать, что объективное уменьшение патологических изменений (данных физикальных, лабораторных и инструментальных методов обследований) не обязательно сопровождается улучшением самочувствия больного и что итогом лечения должен быть удовлетворен больной, в медицине возник интерес к качеству жизни пациента. Произошло смещение акцентов с понятия «длительность жизни» на понятие «продолжительность здоровой жизни», подразумевающее активность в социальном и экономическом планах. В качестве общей методики для оценки качества жизни, как правило, используются опросник SF-36 и шкала индекса качества жизни при патологии желудочно-кишечного тракта (Gastrointestinal Quality of Life Index – GIQLI).

С помощью анкеты SF-36 выявлено, что приоритетными у пациентов с билиарными расстройствами являются шкалы эмоционального функционирования, физической

боли и ролевого физического функционирования, которые на фоне лечения препаратом Дюспаталин дают достоверно более высокие показатели и свидетельствуют об улучшении качества жизни данных пациентов после проведенного лечения [31]. Как двух-, так и шестинедельные курсы терапии мебеверином приводят к нормализации качества жизни пациентов. У 91% больных, закончивших шестинедельный курс, влияние терапии мебеверином на качество жизни по подшкале «Симптомы болезни» оказалось фактически сопоставимым с самой холецистэктомией [12]. Кроме того, на фоне курса терапии с применением Дюспаталина изменялись показатели типа отношения к болезни в сторону удовлетворительной психосоциальной адаптации, что позволяет повысить приверженность пациента к лечению [41].

ОТЛИЧИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЖЕНЕРИКОВ МЕБЕВЕРИНА ОТ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА

В настоящее время на российском рынке, помимо оригинального препарата, содержащего мебеверин гидрохлорид в дозе 200 мг в 1 капсуле (Дюспаталин, Abbott), представлены другие лекарственные средства с идентичной дозой мебеверина гидрохлорида, но производящиеся по отличающейся технологии.

Так, Дюспаталин содержит микросферы мебеверина, покрытые двумя слоями. Внешний слой кислотоустойчив, а внутренний состоит из препарата пролонгированного действия. В то же время один из воспроизведенных лекарственных препаратов (Ниаспам, Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Индия) гранулируется из горячего расплава с добавлением гидрофобного материала (воска). Гранулы инкапсулируются, и образуются капсулы с модифицированным высвобождением. Данная особенность, возможно, влияет на отличие в клинической эффективности по сравнению с Дюспаталином.

Проведенные М.А. Бутовым и др. (2013) сравнительные исследования разных препаратов мебеверина показали, что Ниаспам малоэффективен при функциональных расстройствах ЖВП. Авторами наблюдались 35 больных, страдающих вторичной билиарной дисфункцией с гипертонией сфинктера Одди. В подгруппе пациентов, принимающих Ниаспам, в течение 14 дней динамика таких

● **Таблица 4.** Дополнительные эффекты мебеверина

● **Table 4.** Additive effects of mebeverine

Эффект	Комментарии
Местный обезболивающий эффект	Как у местных анестетиков: лидокаина, новокаина
Посттерапевтический эффект	Применение препарата в течение 8 нед. позволяет сохранить положительный терапевтический эффект 6 мес. и более
Нормализация процессов полостного пищеварения	За счет восстановления гастродуоденальной моторики и коррекции сопутствующих нарушений в протоковой системе
Эукинетическое действие	Нормализация транзита химуса по кишке. Применение препарата при overlap-синдроме с СРК
Коррекция микробиоценоза	Повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот, снижение уксусной кислоты
Быстрый эффект	Начало действия через 15 мин

основных показателей желчевыделения, как время сокращения ЖП, объем пузырной желчи, выброс ЖП и индекс его сократительной активности, была выражена меньше, чем на фоне лечения больных Дюспаталином. Это отражает меньшее спазмолитическое действие Ниаспама относительно сфинктера Одди и его индифферентность к гипертонусу сфинктера Люткенса [42]. Авторы делают вывод, что, несмотря на идентичность содержания дозы мебеверина гидрохлорида, препараты Дюспаталин и Ниаспам, производимые по разной технологии, нельзя считать дженериками, поскольку они оказывают различные клинические эффекты.

По результатам сравнения профиля растворимости различных препаратов мебеверина (Дюспаталин, Ниаспам, Спарекс) [43] было установлено, что растворение лекарственных средств в растворе с pH 4,5 было неэквивалентным: капсулы пролонгированного действия Ниаспам и Спарекс растворялись достоверно быстрее, чем референтный Дюспаталин, что объясняется различной технологией производства данных препаратов. В капсулах Дюспаталина все действующее вещество находится в отдельных гранулах, в воспроизведенных аналогах действующее вещество внутри капсулы содержится в виде порошка или смеси порошка и гранул. Такие отличия способны повлиять и на клинический результат.

БЕЗОПАСНОСТЬ МЕБЕВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА

Фармакокинетические исследования показали, что в неизменном виде препарат в крови не определяется, так как он метаболизируется до неактивных продуктов в стенке кишки и печени, поэтому действует только на пищеварительный тракт. Метаболиты выводятся с мочой. Кумуляции мебеверина в организме человека не происходит, поэтому даже у пожилых людей нет необходимости изменять его дозу [44].

Безопасность мебеверина подтверждается длительным опытом его применения в широкой практике, а также результатами клинических исследований более чем у 3500 пациентов. За практически 50-летний период применения Дюспаталина какие-либо серьезные нежелательные реакции не были зарегистрированы. В клинических исследованиях достоверных различий в частоте нежелательных эффектов при лечении мебеверин (в т. ч. в высокой дозе) и плацебо не выявлено. При повышении дозы препарата его переносимость не ухудшалась. Мебеверин не обладает антихолинергической активностью и, соответственно, не вызывает побочных реакций, свойственных атропину. Мебеверин можно назначать при глаукоме и гиперплазии предстательной железы, когда противопоказаны холинолитические средства [26].

Отсутствие системного холинолитического действия, кардиотропного и системного вазодилатирующего эффектов позволяет применять мебеверин в течение длительного времени без опасности развития нежелательных лекарственных реакций [23].

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДЮСПАТАЛИНА

К сожалению, в настоящий момент нет четкого понимания о длительности терапии билиарных заболеваний мебеверин. В зависимости от дизайна исследования курсовой прием Дюспаталина составлял от 2 нед. до нескольких месяцев в стандартной дозе 200 мг 2 раза в день. В большинстве работ отмечено, что уже к концу первой недели лечения мебеверин у пациентов значительно снижается интенсивность болей [27, 31, 34], несколько позднее купировались диспепсические нарушения [42]. Однако у пациентов с первичными дисфункциональными расстройствами ЖВП наблюдается более позднее исчезновение абдоминальной боли по сравнению с больными с вторичными (на фоне хронического бескаменного холецистита) дискинетическими расстройствами ЖВП. Также более длительная терапия требуется для коррекции толерантности к жирной пище.

К 30-му дню терапии у части пациентов сохраняются признаки нарушения полостного пищеварения (признаки недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы) [42]. Авторы рассматривают сохранение умеренного болевого синдрома у ряда пациентов как основание для пролонгации терапии мебеверина гидрохлоридом.

В другом исследовании [30] большинство пациентов отметили полное купирование или заметное уменьшение частоты и интенсивности болевого абдоминального синдрома через 28 дней лечения. Эффективность лечения была оценена как «очень хорошая» или «хорошая». В то же время у части больных существенной положительной динамики достичь не удалось. Пролонгация курса лечения Дюспаталином показала дальнейший положительный клинический результат более чем у 1/3 пациентов [30]. Очевидно, что для достижения нормальной работы билиарного тракта и стабильного эффекта препарата длительность терапии должна быть не менее 30 дней, но четкие сроки пролонгации лечения, позволяющие реализовать возможные клинические преимущества более длительного приема Дюспаталина, не определены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, высокая клиническая эффективность независимо от вида билиарной дисфункции, хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных реакций позволяют считать Дюспаталин препаратом выбора на любом этапе современной терапии моторно-тонических и пищеварительных нарушений у больных с ХБХ, вторичными и первичными дисфункциональными нарушениями, как с лечебной, так и с профилактической целью. Несмотря на очевидные преимущества применения препарата Дюспаталин для лечения заболеваний билиарного тракта, остаются открытыми вопросы выбора оптимальной тактики терапии, в частности определение ее длительности.



Поступила / Received 27.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2021
Принята в печать / Accepted 15.09.2021

Список литературы

- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
- Алексеев С.Н., Дробот Е.В. *Профилактика заболеваний*. М.: Академия Естествознания; 2015. 449 с. Режим доступа: <https://monographs.ru/en/book/view?id=524>.
- Денисова Т.П., Шульдяков В.А., Тольяева Л.А., Черненко Ю.В., Алипова Л.Н., Саджая Л.А. Мониторинг распространенности заболеваний внутренних органов на примере патологии пищеварительной системы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(4):772–776. Режим доступа: https://ssmj.ru/system/files/201104_772-776.pdf.
- Ouyang G., Pan G., Liu Q., Wu Y., Liu Z., Lu W. et al. The global, Regional, and National Burden of Pancreatitis in 195 Countries and Territories, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med*. 2020;18(1):388. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01859-5>.
- Kang Q., Kang G., Li R., Zhu X., Yu Y., Yu Q. Relationship of Gallbladder Diseases with Sociodemographic Characteristics, Lifestyle, and Chronic Diseases in Northeastern China. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11):2596. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112596>.
- Hong S.N., Lee T.Y., Yun S.C. The Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Gallbladder Diseases. *J Korean Med Sci*. 2015;30(9):1288–1294. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.9.1288>.
- Бутов М.А., Шурпо Е.М., Кузнецов П.С., Шелухина С.В. Препараты мебеверина в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(5):36–41. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9030>.
- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Функциональные расстройства билиарного тракта в практике специалистов амбулаторного звена: оптимальный выбор терапии. *Медицинский алфавит*. 2019;4(38):9–18. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(413\)-9-18](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-9-18).
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Труханов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.
- Tanaja J., Lopez R.A., Meer J.M. Cholelithiasis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470440/>.
- Бебуришвили А.Г., Кригер А.Г., Натрошвили А.Г., Натрошвили И.Г., Прибыткова О.В., Прудков М.И. и др. *Острый холецистит: клинические рекомендации. 2021–2022–2023*. М.; 2021. 41 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/10/1057_krK80K82MZ.pdf.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Цуканов В.В., Еремина Е.Ю., Андреев Д.Н., Абдулхаков С.Р. и др. Результаты проспективной наблюдательной программы «Одиссей»: эффективность мебеверина у пациентов с постхолецистэктомическими спазмами. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):40–47. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890840-47>.
- Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю., Заборовский А.В., Привезенцев Д.В., Андреев Д.Н. Функциональные заболевания билиарной системы: современные критерии диагностики и принципы фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2020;(11):116–123. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-116-123>.
- Петров В.Н., Лапотников В.А. Хронический холецистит. *Медицинская сестра*. 2011;(2):19–22. Режим доступа: <https://medsestrajournal.ru/ru/25879979-2011-02-07>.
- Immerman S.L. The Symptoms of Non-Calculous Cholecystitis in the Absence of Colic. *Ann Surg*. 1933;98(3):354–358. <https://doi.org/10.1097/0000658-193309000-00005>.
- Кучерявый Ю.А., Осипенко М.Ф. Хронический бескаменный холецистит и билиарная дисфункция: как клинический диагноз влияет на тактику ведения? *Медицинский совет*. 2021;(5):54–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X2021-5-54-61>.
- Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Хронический бескаменный холецистит: клиника, диагностика и лечение. *Скандинавский журнал внутренней та семейной медицины*. 2015;(2):13–19. <https://doi.org/10.15407/internalmed2015.02.013>.
- 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;150(6):1420.e2–1429.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.033>.
- Еремина Е.Ю. *Билиарная патология. Клинические маски. Возможности профилактики*. Саранск; 2014. 24 с. Режим доступа: https://www.eubikor.ru/assets/files/books/metodichka_eremina_biliarnaya-patologiya.pdf.
- Kim Y.M., Jang S.I., Cho J.H., Koh D.H., Kwon C.I., Lee T.H. et al. Litholytic Agents as an Alternative Treatment Modality in Patients with Biliary Dyspepsia. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21698. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021698>.
- Халилова У.А., Скворцов В.В., Луньков М.В. Диагностика и лечение дисфункции сфинктера Одди. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(6):130–133. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/652>.
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Попова М.Г., Андреев Д.Н., Маевская Е.А. *Дискинезия желчевыводящих путей*. М.: Прима Принт; 2019. 29 с.
- Дехнич Н.Н. Современные спазмолитики в гастроэнтерологии. *Врач*. 2011;(6):47–51. Режим доступа: <http://gastro.rusvrach.ru/archive/vrach-2011-06-13.pdf>.
- Агафонова Н.А., Назарбекова Р.С., Яковенко А.В., Яковенко Э.П. Эффективность мебеверина гидрохлорида в коррекции моторных нарушений кишечника. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2005;7(2):101–104. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Effektivnosty_mebeverina_gidrohlorida_v_korrekcii_motornyh_narusheniy_kishechnika/.
- Трусов В.В., Зорина В.А. Экспертная оценка эффективности дюспаталина в лечении абдоминальной боли при билиарной патологии. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2006;6(2):45–47. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17253868>.
- Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А., Фоменко П.Г. Холецистэктомия и сфинктер Одди: как достигнуть консенсуса? *Сучасна гастроентерологія*. 2013;(1):55–65. Режим доступа: http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/gas69igastroi12013i08.pdf.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Ульянкина Е.В., Никушкина И.Н., Салова Л.М., Шах Ю.С. Оценка эффективности мебеверина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2007;(2):120–125. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21019343>.
- Ражимов В.А., Бунтин С.В., Каратаев С.А., Филимонов Р.В., Бунтина В.С. Дюспаталин при физико-химической стадии желчнокаменной болезни. *Врач*. 2003;(5):47–49. Режим доступа: <http://eport.fesmu.eLib/Article.asp?id=93500>.
- Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Дюспаталин (мебеверин) в купировании боли при желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2002;(3):2–3. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1744>.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Никушкина И.Н., Ульянкина Е.В., Шах Ю.С. и др. Эффективность мебеверина в лечении функциональных расстройств желчевыводящих путей. *Фарматека*. 2011;(2):64–70. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8045>.
- Шайхутдинова О.В., Галиакберова А.Р., Гурьев Д.А., Ионова С.И., Волевач Л.В. Эффективность спазмолитической терапии при хроническом некальцинозном холецистите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(2):115–118. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15217788>.
- Ильченко И.А., Делюкина О.В. Значение билиарных дисфункций в патогенезе желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(7):70–78. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22664515>.
- Липницкий Е.М., Исакова О.В., Джаджанидзе А.Д., Ардатская М.Д. Эффективность дюспаталина в лечении и профилактике постхолецистэктомического синдрома. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;(3):86–93. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15258273>.
- Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2002;(4):21–22. Режим доступа: <http://www.paininfo.ru/articles/4090.html>.
- Den Hertog A., Van den Akker J. Modification of Alpha 1-Receptor-Operated Channels by Mebeverine in Smooth Muscle Cells of Guinea-Pig Taenia Caeci. *Eur J Pharmacol*. 1987;138(3):367–374. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(87\)90475-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(87)90475-4).
- Abdel-Hamid S.M., Abdel-Hady S.E., El-Shamy A.A., El-Dessouky H.F. Formulation of an Antispasmodic Drug as a Topical Local Anesthetic. *Int J Pharm*. 2006;326(1–2):107–118. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.07.028>.
- Brawman-Mintzer O., Durkalski V., Wu Q., Romagnuolo J., Fogel E., Tarnasky P. et al. Psychosocial Characteristics and Pain Burden of Patients with Suspected Sphincter of Oddi Dysfunction in the EPISOD Multicenter Trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):436–442. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.467>.
- Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Прынишникова А.С., Попова Е.В., Григорьева Ю.В. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2009;(2):48. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Abdominalnyye_boli_mehanizmy_formirovaniya_racionalnyy_podhod_k_vyboru_terapii/.
- Lindner A., Selzer H., Claassen V., Gans P., Offringa O.R., Zwagemakers J.M. Pharmacological Properties of Mebeverine, a Smooth-Muscle Relaxant. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1963;145:378–395. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14067562/>.

40. Байда А., Позднякова О. Применение мебеверина гидрохлорида при лечении дисфункции желчного пузыря в условиях поликлиники. *Врач*. 2012;(9):69–72. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17927484>.
41. Галиуллин А.Р., Хакамова Г.А., Улямаева В.В., Латыпова Г.А., Гурьев Д.А., Волевач Л.В. Современные подходы к терапии при заболеваниях билиарной системы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(4):109–113. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15217912>.
42. Бутов М.А., Шурпо Е.М., Кузнецов П.С., Шелухина С.В. Препараты мебеверина в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(5):36–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440245>.
43. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты применения пролонгированных форм мебеверина гидрохлорида. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(9):134–142. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141>.
44. Бутов М.А., Шурпо Е.М., Кузнецов П.С., Шелухина С.В. Препараты мебеверина в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2001;10(1):30–33.

References

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
2. Alekseenko S.N., Drobot E.V. *Disease Prevention*. Moscow: Akademiya Yestestvoznaniya; 2015. 449 p. (In Russ.) Available at: <https://monographs.ru/en/book/view?id=524>.
3. Denisova T.P., Shuldyakov V.A., Tyultyayeva L.A., Chernenkov Yu.V., Alipova L.N., Sadjaya L.A. Monitoring of Internal Diseases Dissemination (Digestive Disorders). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(4):772–776. (In Russ.) Available at: https://ssmj.ru/system/files/201104_772-776.pdf.
4. Ouyang G., Pan G., Liu Q., Wu Y., Liu Z., Lu W. et al. The global, Regional, and National Burden of Pancreatitis in 195 Countries and Territories, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med*. 2020;18(1):388. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01859-5>.
5. Kang Q., Kang G., Li R., Zhu X., Yu Y., Yu Q. Relationship of Gallbladder Diseases with Sociodemographic Characteristics, Lifestyle, and Chronic Diseases in Northeastern China. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11):2596. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112596>.
6. Hong S.N., Lee T.Y., Yun S.C. The Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Gallbladder Diseases. *J Korean Med Sci*. 2015;30(9):1288–1294. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.9.1288>.
7. Butov M.A., Shurpo E.M., Kuznetsov P.S., Shelukhina S.V. Mebeverina Drugs in the Treatment of Functional Disorders of the Digestive System. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;(5):36–41. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9030>.
8. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A. Functional Disorders of Biliary Tract in Practice of Outpatient Specialists: Optimal Treatment Choice. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2019;4(38):9–18. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(413\)-9-18](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-9-18).
9. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Shulpekova Yu.O., Trukhmanov A.S. et al. Gallstone Disease Diagnosis and Treatment: Guidelines. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.
10. Tanaja J., Lopez R.A., Meer J.M. Cholelithiasis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470440/>.
11. Beburishvili A.G., Kriger A.G., Natroshvili A.G., Natroshvili I.G., Pribytkova O.V., Prudkov M.I. et al. *Acute Cholecystitis: Clinical Guidelines. 2021–2022–2023*. Moscow; 2021. 41 p. (In Russ.) Available at: http://disuria.ru/_id/10/1057_krK80K82MZ.pdf.
12. Maev I.V., Kucheravy Yu.A., Tsukanov V.V., Eremnia E.Yu., Andreev D.N., Abdulhakov S.R. et al. Effectiveness of Mebeverine in Patients With Post-Cholecystectomy Gastrointestinal Spasm: Results of Prospective Observational Program “Odyssey”. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(8):40–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/ter-arkh201890840-47>.
13. Dicheva D.T., Goncharenko A.Yu., Zaborovsky A.V., Privezentsev D.V., Andreev D.N. Functional Disorders of the Biliary Tract: Modern Diagnostic Criteria and Principles of Pharmacotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):116–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-116-123>.
14. Petrov V.N., Lapotnikov V.A. Chronic Cholecystitis. *Meditsinskaya sestra = The Nurse*. 2011;(2):19–22. (In Russ.) Available at: <https://medsestra-journal.ru/25879979-2011-02-07>.
15. Immerman S.L. The Symptoms of Non-Calculous Cholecystitis in the Absence of Colic. *Ann Surg*. 1933;98(3):354–358. <https://doi.org/10.1097/00000658-193309000-00005>.
16. Kucheryavyy Yu.A., Osipenko M.F. Chronic Acalculous Cholecystitis and Biliary Dysfunction: How Does Clinical Diagnosis Affect Management? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X2021-5-54-61>.
17. Zvyagintseva T.D., Shargorod I.I. Chronic Acalculous Cholecystitis: Clinical Features, Diagnosis and Treatment. *Skhidnoyevropeys'kyi zhurnal vnutrish'noyi ta simeynoyi medytyny = East European Journal of Internal and Family Medicine*. 2015;(2):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.15407/inter-nalmed2015.02.013>.
18. 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;150(6):1420.e2–1429.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.033>.
19. Eremina E.Yu. *Biliary Pathology. Clinical Masks. Prevention Opportunities*. Saransk; 2014. 24 p. (In Russ.) Available at: https://www.eubikor.ru/assets/files/books/metodichka_eremina_biliarnaya-patologiya.pdf.
20. Kim Y.M., Jang S.I., Cho J.H., Koh D.H., Kwon C.I., Lee T.H. et al. Litholytic Agents as an Alternative Treatment Modality in Patients with Biliary Dyspepsia. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21698. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021698>.
21. Khalilova U.A., Skvortsov V.V., Lunok M.V. Diagnosis and Treatment of Oddi's Sphincter Dysfunction. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(6):130–133. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/652>.
22. Maev I.V., Dicheva D.T., Popova M.G., Andreev D.N., Maevskaya E.A. *Biliary Dyskinesia*. Moscow: Prima Print; 2019. 29 p. (In Russ.).
23. Dekhnic N.N. Current Spasmolytics in Gastroenterology. *Vrach = The Doctor*. 2011;(6):47–51. (In Russ.) Available at: <http://gastro.rusvrach.ru/archive/vrach-2011-06-13.pdf>.
24. Agafonova N.A., Nazarbekova R.S., Yakovenko A.V., Yakovenko E.P. The Effectiveness of Mebeverine Hydrochloride in the Correction of Intestinal Motor Disorders. *RMZh. Bolezni organov pishchevareniya = RMJ. Diseases of the Digestive System*. 2005;(7):101–104. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Effektivnost_y_mebeverina_gidrohlorida_v_korrekcii_motornyh_naruseniy_kishechnika/.
25. Trusov V.V., Zorina V.A. The Appreciation of the Efficiency of Duspatalin in the Treatment of Abdominalgia while Biliary pathology. *Problemy ehkspertizy v meditsine = Medical Examination Problems*. 2006;(2):45–47. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17253868>.
26. Gubergits N.B., Lukashovich G.M., Golubova O.A., Fomenko P.G. Cholecystectomy and Oddi's Sphincter: How To Achieve a Consensus? *Suchasna gastroenterologiya = Modern Gastroenterology*. 2013;(1):55–65. Available at: http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/gas69igastroi12013i08.pdf.
27. Maev I.V., Samsonov A.A., Ulyankina E.V., Nikushina I.N., Salova L.M., Shah Yu.S. Efficacy of Duspatalin in Comprehensive Treatment of Chronic Acalculous Cholecystitis and Biliary Dysfunction. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2007;(2):120–125. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21019343>.
28. Maksimov V.A., Buntin S.V., Karataev S.A., Filimonov R.V., Buntina V.S. Duspatalin at the Physico-Chemical Stage of Cholelithiasis. *Vrach = The Doctor*. 2003;(5):47–49. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=93500>.
29. Ilchenko A.A., Selezneva E.Ya. Duspatalin (Mebeverine) in the Relief of Pain in Cholelithiasis. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2002;(3):2–3. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1744>.
30. Maev I.V., Samsonov A.A., Golubev N.N., Nikushkina I.N., Ulyankina E.V., Shah U.S. et al. Efficiency of Mebeverine in the Treatment of Functional Disorders of Biliary Tract. *Farmateka*. 2011;(2):64–70. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/archive/article/8045>.
31. Shaikhudinova O.V., Galiakberova A.R., Guriev D.A., Ionova S.I., Volevach L.V. The Effectiveness of Antispasmodic Therapy in Chronic Noncalculous Cholecystitis. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;(2):115–118. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15217788>.
32. Ilchenko I.A., Delyukina O.V. The Importance of Biliary Dysfunctions in the Pathogenesis of Gallstone Disease. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;(7):70–78. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22664515>.

33. Lipnitsky E.M., Isakova O.V., Dzhajanidze A.D., Ardatskaya M.D. The Effectiveness of Duspatalin in the Treatment and Prevention of Postcholecystectomy Syndrome. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2008;(3):86–93. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15238273>.
34. Ilchenko A.A., Bystrovskaya E.V. Experience of Duspatalin Using for Functional Disorders of the Oddi's Sphincter of in Patients Who Underwent Cholecystectomy. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2002;(4):21–22. (In Russ.) Available at: <http://www.paininfo.ru/articles/4090.html>.
35. Den Hertog A., Van den Akker J. Modification of Alpha 1-Receptor-Operated Channels by Mebeverine in Smooth Muscle Cells of Guinea-Pig Taenia Caeci. *Eur J Pharmacol*. 1987;138(3):367–374. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(87\)90475-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(87)90475-4).
36. Abdel-Hamid S.M., Abdel-Hady S.E., El-Shamy A.A., El-Dessouky H.F. Formulation of an Antispasmodic Drug as a topical local Anesthetic. *Int J Pharm*. 2006;326(1–2):107–118. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.07.028>.
37. Brawman-Mintzer O., Durkalski V., Wu Q., Romagnuolo J., Fogel E., Tarnasky P. et al. Psychosocial Characteristics and Pain Burden of Patients with Suspected Sphincter of Oddi Dysfunction in the EPISOD Multicenter Trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):436–442. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.467>.
38. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Agafonova N.A., Ivanov A.N., Pryanishnikova A.S., Popova E.V., Grigorieva Yu.V. Abdominal Pain: Mechanisms of Formation, a Rational Approach to the Choice of Therapy. *RMZh. Bolezni organov pishchevareniya = RMI. Diseases of the Digestive System*. 2009;(2):48. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Abdominalnyye_boli_mehanizmy_formationiya_racionalnyy_podhod_k_vyboru_terapii/.
39. Lindner A., Selzer H., Claassen V., Gans P., Offringa O.R., Zwagemakers J.M. Pharmacological Properties of Mebeverine, a Smooth-Muscle Relaxant. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1963;145:378–395. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14067562/>.
40. Baida A., Pozdnyakova O. Use of Mebeverine Hydrochloride in the Treatment of Gallbladder Dysfunction in an Outpatient Setting. *Vrach = The Doctor*. 2012;(9):69–72. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17927484>.
41. Galiullin A.R., Khakamova G.A., Ulyamaeva V.V., Latypova G.A., Guryev D.A., Volevach L.V. Modern Approaches to Therapy in Diseases of the Biliary System. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;(4):109–113. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15217912>.
42. Butov M.A., Shurpo E.M., Kuznetsov P.S., Shelukhina S.V. Mebeverine Drugs in the Treatment of Functional Disorders of the Digestive System. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;(5):36–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440245>.
43. Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Simanenkov V.I., Tihonov S.V. Prolonged-Release Dosage Forms of Mebeverine Hydrochloride: Clinical Pharmacological and Pharmaceutical Aspects. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(9):134–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141>.
44. Amelin A.V. Clinical Pharmacology of Mebeverine (Duspatalin) and Its Role in the Treatment of Diseases of the Gastrointestinal Tract. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2001;10(1):30–33. (In Russ.)

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ProRekt-02@msmsu.ru

Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины факультета последипломного образования, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; d.bordin@mknc.ru

Ильчишина Татьяна Алексеевна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, СМ-клиник; 195279, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ударников, д. 19; ita17@mail.ru

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., доцент, заведующий гастроэнтерологическим отделением, Ильинская больница; 143421, Россия, Московская обл., Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2; proped@mail.ru

Information about the authors:

Igor V. Maev, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ProRekt-02@msmsu.ru

Dmitry S. Bordin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; d.bordin@mknc.ru

Tatiana A. Ilchishina, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, CM-Clinics; 19, Udarnikov Prospect, St Petersburg, 195279, Russia; ita17@mail.ru

Yury A. Kucheryavyy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Ilyinsky Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestye St., Glukhovo, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia; proped@mail.ru