

УДК 616.366: 616.367 – 008 – 07

Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди в римских критериях IV: диагностические возможности, или в поисках золотого стандарта

Журавлёва Л.В., Моисеенко Т.А., Филоненко М.В., Журавлёва А.К.
Харьковский национальный медицинский университет

Представления о том, что нарушения моторики желчного пузыря (ЖП), пузырного протока и сфинктера Одди (СО) может вызвать патологические клинические синдромы, имеют более чем столетнюю историю, но эта проблема остается актуальной, а исследования функциональных **расстройств ЖП и СО (РЖПСО)** по-прежнему востребованы. Проблема РЖПСО является одновременно и научной, и клинической, и социальной. Даже геополитической в определенном смысле, поскольку методы исследования, которые предлагались совсем недавно в качестве «золотого стандарта» были недоступны для значительной части населения земного шара. Римский консенсус определяет функциональные желудочно-кишечные расстройства как комплекс симптомов, которые не могут быть объяснены с помощью конкретного четкого механизма или структурных изменений. Термин РЖПСО применим к пациентам с билиарной болью и неповрежденным ЖП без камней или билиарного сладжа [1].

Диагностика и менеджмент пациентов с РЖПСО достаточно проблематичны вследствие изменчивости, флюктуирующего характера симптомов заболевания и низкой эффективности (сравнимой с эффектом плацебо) инвазивных терапевтических вмешательств. Результаты использования инвазивных абляционных методов терапии (холецистэктомии, сфинктеротомии) далеко не всегда положительны. Спорной является также диагностическая ценность наиболее часто применяемых методов исследования (динамической сцинтиграфии желчного пузыря, сфинктерной манометрии). Одним из основных поводов для принятия еще III Римских критериев явилось общее желание специалистов избежать опасных диагностических и лечебных вмешательств, в первую очередь, эндоскопической ретроградной холецистопанкреатографии (ЭРХПГ), которая в предыдущих рекомендациях рассматривалась как «золотой стандарт» диагностики данной патологии [2].

Существует острая необходимость в проспективных исследованиях РЖПСО с целью решения многочисленных открытых вопросов о тактике диагностики, выборе метода лечения, прогнозировании исходов инвазивных методов лечения, детализации показаний к их применению, что повысит эффективность курации данных пациентов в условиях реальной клинической практики. Но пока проблема РЖПСО представляет собой совокупность загадок, заблуждений и разочарований, клиницистам, занимающимся этими пациентами практически ежедневно, желательно детально ознакомиться со всеми подробностями этого феномена.

РЖПСО связаны с нарушениями регулярного оттока желчи и панкреатического секрета. РЖПСО обозначались различными терминами – «дискинезии желчевыводящих путей», «бескаменные билиарные боли», «дисмоторика ЖП», «стеноз СО или ампулы СО». РЖПСО являются одним из самых распространенных видов патологии внутренних органов в экономически развитых странах, встречаются у 15–20% населения, частота встречаемости данной патологии растет по мере увеличения возраста пациентов, прогрессируя в органические заболевания [3].

Классификация заболевания всегда является квинтэссенцией представлений о нем на данном уровне развития патфизиологии, методов лабораторной и инструментальной диагностики, фармакологии и соответствующей клинической дисциплины. Поэтому как необходимый объект для анализа и сравнения мы приводим классификации РЖПСО 2006 и 2016 годов [1,4].

Римские критерии III (2006)

Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди

Функциональное расстройство желчного пузыря (ФРЖП), E1.

Функциональное расстройство сфинктера Одди (ФРСО):

- Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа (ФБРСО), E2.
- Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа (ФПРСО), E3.

Римские критерии IV (2016)

Е. Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (РЖПСО):

E1. Билиарная боль

- E1a. Функциональное билиарное пузырное расстройство (ФБПР).
- E1b. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди (ФРБСО).

E2. Функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди (ФРПСО).

Обращает внимание очевидная коррекция термина – удалено знаковое слово «функциональное» в привычном термине «функциональное расстройство», осталось только существительное «расстройство». Повод вздохнуть с облегчением – прекратились бесконечные «игры разума» в решении вечной глобальной проблемы: каков процент функционального и органического в данной клинической проблеме, что первично, и как с помощью доступных методов диагностики доказать это непостоянное и негрубое нарушение функции. В сухом остатке остается только констатация дефекта (расстройство) и указание анатомического субстрата (ЖП и СО).

Глобальный термин РЖПСО является термином скорее обобщающим, понятийным, но не клиническим, поскольку распадается на три конкретных варианта: E1a, E1b, E2. При всем практическом удобстве синдромального

подхода в медицине термин E1 «билиарная боль» может быть использован только как предварительный диагноз после первого визита пациента, потому что глобальный вопрос «кто виноват?» сразу разбивает вариант E1 на E1a (ФБПР) или E1b (ФРБСО). Смысл рекомендуемых дополнительных исследований как раз и заключается в уточнении роли ЖП и СО в формировании синдрома билиарной боли.

Диагноз РЖПСО является диагнозом исключения органических заболеваний ЖП при наличии типичных и выраженных болей. В Римских критериях IV стандартная формулировка о том, что не было "никаких доказательств органического заболевания" заменена на фразу "после соответствующего медицинского обследования симптомы не могут быть отнесены к другим медицинским показаниям". Это изменение позволяет врачу провести выборочное или полное тестирование пациента на предмет различных заболеваний, чтобы подтвердить положительный диагноз РЖПСО. Допускается сосуществование РЖПСО с другими заболеваниями, которые сами по себе приводят к появлению желудочно-кишечных симптомов (например, воспалительные заболевания кишечника).

К тому же клинические проявления РЖПСО сложно отличить от других заболеваний желудочно-кишечного тракта — гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, желчнокаменной болезни, хронического панкреатита, функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника и других, поэтому необходимо достаточно углубленное обследование пациента. Ряд диагностических тестов могут быть необходимы для исключения язвенной болезни, хронического панкреатита, неалкогольной жировой болезни печени, или поражения опорно-двигательного аппарата. Манометрия пищевода, тесты для оценки опорожнения желудка и кишечного транзита могут потребоваться, если имеются симптомы дисфункции других органов пищеварения. Объем обследования зависит от клинических данных пациента [5].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости является наиболее доступным методом первичного обследования, позволяет измерить ширину холедоха (в норме он менее 6 мм), исключить билиарный сладж, наличие конкрементов, некоторые признаки поражения поджелудочной железы.

Динамическое УЗИ панкреатобилиарной системы предполагает после базовых измерений выполнение динамических проб с пищевыми раздражителями (яйца или жиры) или фармакологическими стимуляторами и позволяет также оценить сократимость ЖП и наличие признаков дисфункции СО. Диаметр желчных протоков и объем ЖП измеряют с интервалом в 15 мин в течение 1 часа. Расширение желчного протока после употребления жирной пищи или введения холецистокинина (ХЦК) на 2 мм и более указывает на нарушение эвакуации желчи. Преходящее расширение панкреатического протока после введения секретина — признак нарушения оттока панкреатического сока. К сожалению, чувствительность и

специфичность этой методики недостаточно высоки, хотя доступность, неинвазивность, воспроизводимость метода позволяют рекомендовать его самое широкое применение.

Эндоскопическое ультразвуковое сканирование (ЭУС) является более чувствительным методом для выявления мелких камней и билиарного сладжа, а также может диагностировать незначительные изменения большого дуоденального сосочка, небольшие опухоли в зоне СО и трудновывявляемые признаки хронического панкреатита. Комплексное использование УЗИ и ЭУС позволяет с высокой достоверностью исключить наличие конкрементов в гепатобилиарной системе. **ЭУС со стимуляцией секретинном** позволяет выявить микролиты и опухоли в зоне сфинктера. ЭУС - лучший способ исключить разнообразную патологию протоков и большого дуоденального сосочка [6, 7].

Гепатобилиарная сцинтиграфия (ГБСГ) со стимуляцией ХЦК является объективным методом исследования ЖП и СО. Исследование включает внутривенное введение меченых технецием ^{99m}Tc (^{99m}Tc 99m) аналогов иминодиуксусной кислоты, тропных к гепатобилиарной системе. Эти соединения легко выводятся из организма в желчные пути и концентрируются в ЖП. В результате серии измерений формируется кривая «активность-время», характеризующая выведение радиофармпрепарата всей гепатобилиарной системой, позволяющая оценить скорость выведения желчи в двенадцатиперстную кишку. Метод позволяет оценить и эффективность сокращений ЖП, и выявить признаки обструкции желчевыводящих путей. Сократительная активность ЖП вычисляется как процент изменения объема ЖП. В норме после стимуляции ХЦК объем ЖП уменьшается на 40% и более. Однако при оценке результата необходимо учитывать влияние других факторов, в том числе особенности питания и приема препаратов, влияющих на сократимость гладкомышечных волокон. Метод скорее перспективный, чем рекомендуемый к обязательному применению. Используются различные протоколы исследования, различные параметры: время пиковой активности, значения наклона кривой «время-активность», величина печеночного клиренса через заранее определенные промежутки времени, время выведения из желчных протоков, время появления в двенадцатиперстной кишке, время печеночно-сосочкового транзита. Не всегда в исследованиях проводилось сравнение ГБСГ с результатами манометрии и других методов исследования.

Отсроченное опорожнение ЖП наблюдается во многих других случаях, в том числе, у практически здоровых лиц и у пациентов с другими функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта. Введение ХЦК может вызвать желчную колику, и при использовании этого теста можно получить нежелательные последствия, поскольку ХЦК также активизирует моторику кишечника, что может вызвать появление соответствующих симптомов. В некоторых странах препараты ХЦК не рекомендуются для использования в диагностических целях у людей. Прогностическая ценность данного теста находится под вопросом -

большинство исследователей считают, что нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать его к обязательному использованию [8].

Наиболее современным методом исследования закономерностей опорожнения ЖП является проведение **магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ)**, применяемой также со стимуляцией секретинном. Секретин усиливает секрецию панкреатического сока и отделение желчи, что обеспечивает хорошую визуализацию протоков. Данное исследование существенно безопаснее, чем инвазивные методы, результаты приближаются к данным ГБСГ [9]. Изучить закономерности опорожнения ЖП возможно и во время **компьютерной томографии (КТ)**, результаты также коррелируют с данным холесцинтиграфии [10]. Обращает внимание тенденция к использованию методов визуализации в динамическом варианте - после стимуляции жирной пищей или инъекций ХЦК/секретина. В этом случае возможно оценить проходимость желчных протоков и эффективность содружественных моторных актов органов гепатобилиарной системы. Особенно высок диагностический потенциал изучения динамики значимых параметров при использовании методик, предполагающих контрастирование – МРХПГ и КТ.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) применялась ранее в качестве «золотого стандарта» диагностики заболеваний билиарного тракта, позволяет прицельно осмотреть фатеров сосочек и контрастировать протоки. ЭРХПГ должна применяться у пациентов, имеющих выраженные объективные признаки билиарной обструкции. Однако эта процедура сопряжена с высоким риском осложнений (острый панкреатит развивается с частотой до 24%) и имеет ряд ограничений. ЭРХПГ позволяет измерять давление в сфинктерах и поджелудочной железы, и желчных сфинктеров, но метод несовершенен. Регистрация давления возможна в короткие интервалы времени и при условии беспрепятственного перемещения эндоскопа. Эффекты препаратов, обычно используемых для премедикации и анестезии, не изучены в достаточной степени. Кроме того, воспроизводимость метода проблематична [11].

Прямая эндоскопическая сфинктерная манометрия, в прошлом также рассматривалась как «золотой стандарт» диагностики РЖПСО. При манометрии СО регистрируют базальное давление сфинктера, амплитуду фазовых волн повышения внутриампулярного давления, продолжительность, частоту и характер распространения фазовых волн. В норме базальное давление в СО не превышает 40 мм рт. ст., во время периодических сокращений СО давление в сфинктере не должно превышать 240 мм рт. ст., а частота сокращений не должна быть более 10 в минуту. При манометрии можно зафиксировать парадоксальный ответ сфинктера на ХЦК. Процедура эндоскопической манометрии технически сложна и несет риск осложнений, поэтому показания к ее проведению также необходимо строго обосновывать. Высокое базальное давление в сфинктере позволяет прогнозировать положительный эффект эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ).

Тем не менее, только показатель базального давления на данный момент имеет конкретную клиническую интерпретацию [12]. Стандартная верхняя граница нормы для базального билиарного давления сфинктера составляет 35 - 40 мм рт. Нормальные показатели давления в панкреатическом сегменте должны быть аналогичны билиарным показателям, хотя литературных данных по этому вопросу недостаточно. У здоровых добровольцев, показатели давления в желчных протоках и протоках поджелудочной железы являются аналогичными, но различные отклонения показателей выявляются у 50% больных [13].

У пациентов, имеющих показания для манометрии СО (билиарные боли, идиопатический панкреатит), некоторые авторы рекомендуют не проводить катетеризацию панкреатического сегмента, что позволяет снизить частоту панкреатита. Целесообразность изучения панкреатического сфинктера поставлена под сомнение, учитывая результаты исследования [14], в котором не выявлено превосходства двойной сфинктеротомии над изолированной билиарной сфинктеротомией при подозрении на дисфункцию билиарного сфинктера и при идиопатическом рецидивирующем панкреатите [15].

Е1. Билиарные боли

Представления о том, что неупорядоченная работа ЖП и СО может вызвать боль, основаны главным образом на клинических наблюдениях - многие пациенты имеют боли билиарного типа при отсутствии признаков органических изменений, у части таких пациентов излечение достигается удалением ЖП или абляцией СО. Билиарные боли являются распространенной клинической проблемой: в США данное заболевание составляет 10-20% от всех показаний для холецистэктомии у взрослых и 10-50% показаний для холецистэктомии среди детей [16].

Римские критерии IV (2016) предусматривают обновление ряда диагностических установок [4].

Е1. Диагностические критерии билиарной боли

Боль находится в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте и имеет все следующие признаки:

1. имеет устойчивый характер и продолжительность 30 минут или дольше;
2. приступы боли происходят в разные промежутки времени (не каждый день);
3. достаточно серьезны, чтобы прервать повседневную деятельность или обратиться за неотложной помощью;
4. не существенно (<20%) связаны с сокращениями кишечника;
5. не существенно (<20%) уменьшаются при изменении положения тела или подавления кислотообразования в желудке.

Подтверждающие признаки

Боль может быть связана с:

1. тошнотой и рвотой;

2. иррадиировать в спину и/или в правую подлопаточную область снизу;
3. во время пробуждения.

Е1а. Диагностические критерии функционального билиарного пузырного расстройства (ФБПР)

1. Билиарная боль.
2. Отсутствие желчных камней или других патологических структурных изменений.

Подтверждающие признаки

1. Низкая фракция выброса желчного пузыря на сцинтиграфии.
2. Нормальные ферменты печени, билирубин, амилаза и/липаза.

Отличием относительно Римских критериев III является то, что нормальные уровни ферментов печени и поджелудочной железы были перенесены в категорию подтверждающих критериев. Это связано с тем, что возможны и другие причины повышения уровня ферментов печени (например, неалкогольный стеатоз печени), которые не исключают наличие ФБПР.

Сохранен критерий Римских критериев III, что боли должны быть "не ежедневными", хотя это и не основано на фактических данных и требует дальнейших исследований.

Уточнено положение Римских критериев III, касающееся определения выраженности билиарной боли: качественная оценка "не существенно" конкретизирована в количественный показатель $<20\%$.

Также в качестве вспомогательного критерия добавлена низкая фракция выброса ЖП при сцинтиграфическом исследовании. Наличие этого отклонения не является специфичным и обязательным для диагностики ФБПР [17]. ФБПР часто диагностируется при наличии низкой фракции выброса ЖП в ходе холецистографии со стимуляцией ХЦК. Хотя взаимосвязь между снижением фракции выброса ЖП и клиническими проявлениями остается неясной, дисмоторика ЖП, скорее всего, может играть определенную роль в патогенезе симптомов, способствуя воспалению ЖП, которое обычно выявляется у этих пациентов. Микролитиаз связан с задержкой эвакуации содержимого ЖП по результатам сцинтиграфии. Исследования выявили множественные нарушения сократимости ЖП, в том числе изменение спонтанной активности ЖП и аномальных реакций ЖП в ответ на стимуляцию ХЦК или стимуляцию нервных структур. В ЖП формируется порочный замкнутый круг «холестаз – воспаление». У некоторых пациентов могут быть собственные дефекты сократительной функции ЖП и определенные нарушения состава желчи. Исследования выявили повышение давления в СО у больных с дискинезией ЖП, но без корреляции между ФБПР и давлением в СО [17].

Функционирование ЖП и СО представляют собой сложный процесс, основанный на взаимодействии практически всех органов желудочно-кишечного тракта с использованием различных способов передачи

информации – нервного, эндокринного, цитокинового и др. Билиарный тракт обеспечивает транспортировку, хранение и регуляцию потока печеночной желчи. Желчь перемещается из внутрипеченочных и внепеченочных протоков в направлении двенадцатиперстной кишки, где обеспечивает переваривание и всасывание жиров. Желчь непрерывно циркулирует в течение пищеварительных и межпищеварительных фаз посредством пропульсивных и непропульсивных сокращений ЖП и пузырного протока [18].

Важнейшую роль в регуляции потоков желчи и панкреатического сока играет СО - круговая мышца в дистальной части билиарного тракта, которая окружает слияние 2-х каналов: общего желчного протока и протока поджелудочной железы. СО - мышечный клапан; нарушение его режима работы создает механические препятствия для оттока желчи и сока поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку [19].

Билиарный тракт функционирует в тесном содружестве с другими органами пищеварения, выделение желчи представляет собой многоэтапный процесс, имеющий многоуровневую регуляцию. *Пищеварительный фаза* желчеотделения представляет собой выброс желчи из ЖП в двенадцатиперстную кишку вследствие синхронного сокращения ЖП и расслабления СО. Релаксация СО происходит с помощью нейрогормонального механизма. При этом СО также обеспечивает поступление секрета поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку. *Межпищеварительная фаза* обеспечивает накопление и концентрирование желчи в ЖП. Моторика СО в межпищеварительную фазу контролируется *мигрирующим моторным комплексом (ММК)*, который формируется в верхних отделах желудочно-кишечного тракта во время голодания или межпищеварительной фазы. ММК состоит из 4-х циклически повторяющихся фаз. Фаза I - период покоя, во II фазе есть прерывистые сокращения, фаза III содержит краткие высокоамплитудные сокращения, и фаза IV отвечает за переход в следующую фазу I. Фазы ММК координируют выделение желчи в двенадцатиперстную кишку. Моторика СО в послепищевом периоде зависит от типа и количества пищи, и находится под влиянием ХЦК. Пропульсивные сокращения ЖП и пропульсивная фаза III ММК вызывают частичное опорожнение ЖП. Сопротивление СО возрастает во время межпищеварительной фазы, именно в этот период СО выполняет запирательную функцию. Фазовые сокращения СО приводят к увеличению внутрипротокового давления, запускается *холедохо-пузырный рефлекс* с последующей релаксацией ЖП. Создается градиент давления между общим желчным протоком и ЖП, и поток желчи идет в «реверсном» режиме из пузырного протока в ЖП. Любое нарушение этого процесса может привести к прерывистой боли в животе, переходящему повышению ферментов печени, переходящему повышению ферментов поджелудочной железы или панкреатиту [20].

Механическая или функциональная обструкция СО приводит к формированию разнообразных клинических проявлений: боли в животе, повышению панкреатических или печеночных ферментов, дилатации общего желчного протока, эпизодам рецидивирующего панкреатита, вызванного механическими или функциональными нарушениями билиарной сфинктера, панкреатического сфинктера, или двумя этими сфинктерами. Лабораторные отклонения могут возвращаться к нормальным показателям между приступами. На УЗИ общий желчный проток может быть расширен. Дискинезия СО (СОД) представляет собой функциональное нарушение, приводящее к периодической обструкции, чередование эпизодов спазмов и релаксаций [21].

Функциональная СОД является нарушением моторики СО в билиарной или панкреатической части СО. *Панкреатический вариант СОД* представляется рецидивирующим панкреатитом. У пациентов выявляют повышение амилазы, АЛТ и АСТ, а также возможную дилатацию протока поджелудочной железы. *Билиарный вариант СОД* обычно представляет собой преходящую обструкцию желчных путей, в то время как панкреатический вариант СОД представляется как рецидивирующий панкреатит с повышением уровня панкреатических ферментов [19]. *Дисфункция сфинктера Одди (СОД)* рассматривается как аномалия билиарного и/или панкреатического сфинктера, вызывающая преходящее или постоянное препятствие для потока желчи или панкреатического сока, и соответственно, обусловленные этим эпизоды болей билиарного типа, рецидивирующего панкреатита, отклонения биохимических печеночных тестов или дилатацию потоков. Манометрическим критерием СОД считают повышение базального давления в билиарном или панкреатическом сегменте сфинктера более 40 мм рт.ст., диагностически значимая степень превышения - более 3 стандартных отклонений выше нормы [22].

Переход к использованию новой классификации СОД никоим образом не означает «обнуления» накопленной за предыдущий 10-летний период научной и клинической информации, поэтому считаем уместным обозначить исходные представления. В 1987 г. была предложена классификация Milwaukee, включающая три типа СОД – три клинических синдрома, для каждого из которых была характерной боль билиарного типа. Такая схема классификации учитывала наличие объективных данных (отклонения в биохимических печеночных тестах, дилатация протоков) и результаты последующих дополнительных исследований и помогала определить целесообразность манометрического исследования, которое в свою очередь использовалось для выбора оптимального варианта терапии [23]. СОД стала распространенным диагнозом для направления больных с билиарными болями или идиопатическим панкреатитом в специализированные центры для сфинктерной манометрии с целью уточнения диагноза и обеспечения эффективного лечения. Положительный результат эндоскопической терапии

(сфинктеротомии) наблюдали при лечении билиарных болей или идиопатического панкреатита у пациентов с диагностированной СОД [24].

Билиарная СОД I типа характеризуется дилатацией желчных протоков и отклонениями печеночных тестов. Предположительно эти пациенты либо имеют небольшие камни, шлам, или истинный стеноз желчных протоков или сфинктера, приводящие к обструкции. Тем не менее, даже при таких объективных данных, билиарная манометрия может быть нормальной у 35% пациентов с СОД I типа. Пациенты с СОД типа II имеют или аномальные печеночные тесты, или билиарную дилатацию, но не оба признака. У этих больных манометрические признаки сфинктерной гипертензии выявляются в 55-65% случаев. Гибридная классификация СОД II типа предполагала наличие типичного болевого синдрома и пограничное в 1,5 раз повышение ферментов печени с нормальным диаметром протоков. Распространенность гипертензии сфинктеров была идентичной у больных СОД II типа. Пациенты с III типом СОД не имеют никаких объективных признаков билиарной обструкции и манометрические признаки сфинктерной гипертензии наблюдаются редко [25].

В течение длительного времени изучались взаимосвязи между вариантом СОД и клиническими последствиями билиарной сфинктеротомии. У пациентов с II и III типами СОД наблюдалась вариативная корреляция между результатами манометрии и клиническими последствиями сфинктеротомии. У пациентов с СОД типа II наблюдалось улучшение после билиарной сфинктеротомии у 60-94%. В противоположность этому, у пациентов с СОД III типа положительный клинический ответ составил менее 8% [25, 26].

Во многих исследованиях из разных стран сообщали об использовании и билиарной, и панкреатической манометрии у пациентов с билиарными болями. Несмотря на то, что манометрия длительное время рассматривалась как «золотой стандарт» среди диагностических тестов у пациентов с билиарными заболеваниями, исследование является неточной методикой, к тому же число обследованных данным способом здоровых людей явно недостаточно. Результаты манометрии зависят от многих технических факторов: показания могут быть завышенными, если катетер прижат к стенке желчного протока; показания зависят от принимаемых с целью премедикации препаратов. Использование проводника катетера может изменять показания давления. Точно так же, если катетер был прижат к стенке желчного протока, показания могут быть искусственно завышенным [27]. Наконец, воспроизводимость сфинктерной манометрии вызывает сомнения. Показательны результаты одного клинического исследования, в котором участвовало более 5000 пациентов. Небольшой группе обследованных (30 человек) с нормальными результатами манометрии провели повторное исследование. Результат был поразительным – у 60% (!) были выявлены патологические изменения манометрии [28].

Не соответствие принципам доказательной медицины является проблемой многих исследований, которые были не многоцентровыми, не слепыми и даже ретроспективными. Еще больше усложняет ситуацию то обстоятельство, что основным клиническим критерием являлся такой субъективный фактор, как боль [29]. Объективная оценка субъективных болевых ощущений является общеклинической проблемой. Как правило, результаты интервенционных исследований и рандомизированных слепых исследований не совпадают [30]. Эффект плацебо выражен у пациентов с болевыми эпизодами и может сохраняться после инвазивных вмешательств, включая эндоскопические методы лечения [31].

Наибольшее количество проспективных рандомизированных исследований, в которых оценивали роль билиарной манометрии и исход после сфинктеротомии, касалось пациентов с СОД II типа. Перед выполнением сфинктеротомии всем пациентам проводили билиарную манометрию, хотя результаты манометрии не всегда использовали для принятия решения о варианте терапии. Сфинктеротомия приводила к улучшению выраженности болевого синдрома в течении года наблюдения у 10 из 11 пациентов, у которых были обнаружены признаки билиарной гипертензии в ходе сфинктерной манометрии. И наоборот, только у 3 из 12 пациентов с повышенным уровнем базального давления в ходе сфинктерной манометрии наблюдалось улучшение в результате прохождения процедуры фиктивной терапии. У пациентов с нормальным давлением в области сфинктера не было выявлено различий в результатах при выполнении сфинктеротомии или ложной терапии. Таким образом, у 17 из 18 пациентов с документально подтвержденной манометрически СОД наблюдалось клиническое улучшение после билиарной сфинктеротомии [32].

Другой пример. Билиарная манометрия была выполнена у 81 пациента с СОД типа II. Манометрические результаты были различны: стеноз сфинктера Одди (повышенное базальное давление сфинктера > 40 мм рт.ст.), дискинезия или нормальные показатели. По результатам манометрии пациенты были рандомизированы в соответствии с данными манометрии на группы с выполнением сфинктеротомии желчных путей или группы с ложной терапией. Пациенты наблюдались в течении 24 мес независимым наблюдателем с повторной манометрией для оценки эффекта сфинктеротомии. 32% обследованных имели признаки билиарной гипертензии. Из них у 85% наблюдалось улучшение после сфинктеротомии. В группе с ложной терапией положительные результаты были у 38% пациентов. Напротив, у пациентов, у которых была диагностирована дискинезия, симптоматическое улучшение наблюдалось у 36% больных после сфинктеротомии и у 50% пациентов из группы с ложной терапией. У пациентов с нормальными результатами манометрии клиническое улучшение наблюдалось у 61% пациентов после сфинктеротомии и у 42% - в группе с ложной терапией [24].

Из этих исследований следует, что, возможно, манометрия не является необходимым исследованием, поскольку высок процент положительных результатов сфинктеротомии в группах с разными результатами манометрии, и фактически отсутствует корреляция между манометрическими данными и результатами эндоскопической терапии. Предложено проводить сфинктеротомию в «эмпирическом» режиме без предварительной манометрии [33].

Решающее значение в принятии решения о пересмотре классификации имело исследование EPISOD (Evaluating Predictors and Isphincter “disorders”, sphincter of Oddi dysfunctionrventions in Sphincter of Oddi Dysfunction). Период от первоначального планирования до завершения исследования EPISOD занял около десяти лет [34]. Результаты исследования EPISOD [35] поставили под сомнение обоснованность диагноза наиболее сложного из этих «сфинктерных расстройств» - СОД III типа.

В ходе исследования 214 пациентам была выполнена ЭРХПГ с манометрией в обоих желчных протоках и панкреатическом сегменте СО. Пациенты были рандомизированы независимо от результатов манометрии в группу с выполнением сфинктеротомии и группу с ложной терапией. Все пациенты получали временные панкреатические стенты. Основным критерием эффективности избрали уменьшение показателя боли на протяжении 9 и 12 месяцев с помощью шкалы оценки периодической интенсивности боли в животе и инвалидности RAPID (recurrent abdominal pain intensity and disability) без повторного вмешательства на сфинктере и без дополнительного употребления наркотиков. Шкала RAPID оценивает интенсивность рецидивирующей абдоминальной боли и ее влияние на инвалидность. Это 90-дневная сводная оценка количества дней, когда различные ежедневные занятия были сокращены из-за эпизодов абдоминальной боли (аналогичным способом оценивали интенсивность головной боли у пациентов с мигренью) [35].

Результаты EPISOD были поразительными. Успех у пациентов с имитацией лечения был выше (37%), чем у тех, которые получали эндоскопическую терапию (23%). У пациентов, перенесших двойную сфинктеротомию, положительный клинический результат наблюдался в 30% случаев. Больные с изолированной билиарной сфинктеротомией имели положительный результат терапии в 19% случаев, но различия были статистически недостоверны. Повторные вмешательства были необходимы у 26% перенесших сфинктеротомию. Как и во многих других исследованиях, не выявлено никакой корреляции между результатами сфинктерной манометрии и исходами терапии. Клиническое улучшение наблюдалось у 31% пациентов, получавших двойную сфинктеротомию, у 27% пациентов с билиарной сфинктеротомией и у 83% (!) пациентов с фиктивной «ложной» терапией. Следует обратить внимание на высокий риск развития панкреатита после ЭРХПГ и манометрии [36]. Даже при выполнении исследований специалистами с огромным опытом и наивысшей квалификацией, в

исследовании EPISOD частота развития панкреатитов составила 12% (несмотря на применение панкреатических стентов), у 2 пациентов произошла перфорация (правда, без смертельных исходов). ЭРХПГ следует использовать ограниченно, учитывая низкую результативность [37] и высокий процент панкреатитов [38]. У пациентов с СОД III типа и ЭУС также имеет относительно низкую эффективность [39].

Исследование EPISOD является лучшим из всех проведенных исследований, которое выполнялись для оценки эффективности интервенционных вмешательств или их отсутствия у пациентов СОД III типа. Результаты исследования действительно позволяют усомниться в наличии такого заболевания, как СОД III типа. Но если не аномальный сфинктер, то что является причиной боли у этих пациентов? Одной из основных причин боли у этих пациентов является значительная психологическая коморбидность. В ряде других исследований у пациентов с СОД выявили *психосоматические нарушения, центральную сенсibilизацию, висцеральную гипералгезию*. Психологическое тестирование показало высокий уровень соматизации, депрессии, обсессивно-компульсивное поведение, а также высокую степень тревожности в данной группе [40].

Простая концепция, что ФРБСО приводит к обструкции желчных протоков и билиарной боли, в настоящее время оспаривается, в соответствии с результатами исследования EPISOD [35]. Одно из объяснений этого синдрома вытекает из *концепции ноцицептивной сенситизации* [41]. Выраженное воспаление тканей, например, холецистит, остро активизирует ноцицептивные нейроны, и при длительном воспалительном процессе приводит к «сенситизации» - увеличению выраженности болевых ощущений, возникающих в чувствительных проводящих путях.

У большинства пациентов с заболеваниями ЖП, холецистэктомия удаляет постоянный стимул боли, и система возвращается к своему нормальному состоянию. Однако существует подгруппа пациентов, у которых усиление болевой чувствительности остается на высоком уровне. У таких пациентов, даже незначительное увеличение давления в желчных протоках (в пределах физиологического диапазона) может вызвать ноцицептивную болевую активацию и ощущение боли (аллодиния). Данный феномен обозначается как *кросс-сенситизация*. Многие внутренние органы имеют общую сенсорную иннервацию. Например, почти половина сенсорных нейронов в поджелудочной железе также иннервируют двенадцатиперстную кишку [42].

Таким образом, трудно отличить боль, возникающую в одном органе, от таковой в другом. Стойкая сенситизация в одном месте может привести к сенситизации болевых проводящих путей из соседнего органа. Весь регион может быть сенситизирован неопасным раздражителем (например, сокращения двенадцатиперстной кишки после еды), что приводит к боли, которую невозможно отличить от связанной с первичным патологическим процессом. Доказательства данного феномена были предоставлены в

исследовании, в котором у пациентов с болями после холецистэктомии были выявлены признаки дуоденальной гипералгезии. Выраженная ноцицептивная сенситизация может быть главной причиной боли. Двигательные нарушения, такие как гипертония сфинктера, все еще могут иметь значение, но, прежде всего, как маркеры синдрома, а не его причины.

Возможные механизмы болей билиарного типа (болевого синдрома правого верхнего квадранта), характерных СОД III типа изучали в физиологическом исследовании. Объектом исследования были 11 пациентов с билиарными болями и 10 здоровых добровольцев. С помощью раздуваемых баллонов создавали повышенное давление в дуоденальном или ректальном сегменте кишечника и изучали влияние локальной внутриполостной гипертензии на висцеральные болевые ощущения. Также проводили психологическое тестирование. Оказалось, что у пациентов с диагнозом СОД III типа имела место дуоденальная (но не ректальная) гипералгезия относительно группы контроля. Кроме того, экспериментальное повышение интрадуоденального давления воспроизводит все болевые проявления у этих пациентов. Психологическое тестирование показало высокий уровень соматизации, депрессии, тревожности и обсессивно-компульсивное поведение. Скорее всего, пациенты с СОД типа III имеют функциональный синдром боли в животе, связанный с висцеральной гиперчувствительностью. На основании исследования EPISOD можно сделать вывод: СОД типа III, вероятно, не существует как самостоятельное панкреатобилиарное заболевание, эти пациенты должны быть классифицированы как имеющие функциональную боль в животе [43].

Таким образом, классификация Римские критерии III в настоящее время устарела и не должна использоваться в клинической практике. В клиническую практику необходимо внедрять Римские критерии IV [4].

E1b. Диагностические критерии функционального расстройства билиарного сфинктера Одди (ФРБСО)).

1. Критерий билиарной боли.
2. Повышение ферментов печени или дилатация желчных протоков, но не оба признака.
3. Отсутствие камней желчных протоков или других структурных аномалий.

Подтверждающие критерии

1. Нормальные уровни амилазы / липазы.
2. Аномальные данные манометрия сфинктера Одди.
3. Отклонения при гепатобилиарной сцинтиграфии.

Изменения относительно критериев Рима III.

Повышенные ферментов печени или дилатация желчных протоков (но не оба признака) теперь являются обязательными, а не подтверждающими критериями.

Нормальные значения амилазы и/или липазы были перемещены в подтверждающие критерии, потому что они могут возникать во время эпизодов боли.

Отклонения в результатах билиарной манометрии были добавлены в качестве поддерживающих критериев, так как рандомизированные исследования показали, что билиарная манометрия позволяет прогнозировать ответ на билиарную сфинктеротомию [31, 32].

Отклонения при выполнении гепатобилиарной сцинтиграфии также включены в перечень подтверждающих критериев, хотя значение этого исследования и оспаривается.

Имеются классические представления о том, что отклонения от нормального физиологического функционирования билиарных сфинктеров приводят к билиарной боли, повышенному сопротивлению оттоку желчи и последующему увеличению интрабилиарного давления. Но как теоретические, так и экспериментальные данные указывают на наличие более сложных патофизиологических механизмов при билиарных заболеваниях.

Е2. Диагностические критерии функционального расстройства панкреатического сфинктера Одди (ФРПСО)

1. Документально подтвержденные повторные эпизоды панкреатита (типичной боли с повышением амилазы или липазы > 3 раза выше нормы и / или визуальные доказательства острого панкреатита).
2. Другие этиологические факторы панкреатита исключены.
3. Отрицательные результаты эндоскопического ультразвукового исследования.
4. Аномальные данные сфинктерной манометрии.

Последние исследования доказали, что клинический эффект сфинктеротомии не выше, чем результаты мнимого лечения у пациентов с болями после холецистэктомии. При обследовании у них не выявляют объективных отклонений, поэтому старая концепция дисфункции сфинктера Одди III типа отброшена. Использование ЭРХПГ в данной ситуации не оправдано.

Одна из основных проблем, выявляемая при оценке диагностических возможностей по выявлению билиарных дискинезий - отсутствие идеального метода диагностики, «золотого стандарта». Можно утверждать, что единственным доказательством того, что сфинктер является (или был) причиной болей – это удовлетворенность пациента результатами абляции сфинктера, хотя часто пролонгированный эффект плацебо возникает при ЭРХПГ [38].

Существует небольшое количество объективных слепых исследований и еще меньшее количество рандомизированных исследований данной проблемы. Многие тесты оцениваются путем сравнения с результатами манометрии, адекватность которых также является сомнительной. Резкое повышение уровня ферментов печени, пик которых совпадает с болевым

приступом, может быть признаком билиарной обструкции вследствие спазма или прохождения камней.

Другая проблема состоит в том, что большинство пациентов имеют перемежающиеся интермиттирующие боли, так что исследования, проведенные в безболевого период, не дают адекватных ответов.

В настоящее время врачи и пациенты должны относиться к инвазивным процедурам с большой осторожностью, учитывая краткосрочные и долгосрочные риски, а также пограничные доказательства выгоды. Пациенты должны осознавать реальность рисков и неопределенность положительных эффектов вмешательства.

Существуют доказательства, что динамика СО изменяется после холецистэктомии [2]. Исследования на животных показали, что рефлекс ЖП и СО с растяжением и повышением внутрипузырного давления приводит к релаксации СО [3]. Разрушение рефлекторной цепи пузырного рефлекса (устранение ЖП) может повлиять на извращение ответа СО на холецистокинин, или из-за повреждения иннервации нарушать прямой мышечный ответ на холецистокинин со стороны гладкомышечного аппарата билиарных структур. Патологические изменения и базального билиарного давления, и ответа на ХЦК описаны также у людей после холецистэктомии [14].

Первостепенной задачей у больных с болями после холецистэктомии является исключение органических заболеваний. Возможные причины болевого синдрома: сохранение конкрементов с частичной обтурацией ЖП; послеоперационные осложнения (такие как бесконтрольное истечение желчи или стриктуры желчных протоков); другие интраабдоминальные заболевания, такие как панкреатит, жировая дистрофия печени, язвенная болезнь, функциональная диспепсия и синдрома раздраженного кишечника; скелетно-мышечные нарушения; и другие редкие причины. Небилиарные причины наиболее вероятны, когда симптомы являются нетипичными и продолжительными, полностью аналогичны тем, которые наблюдались в предоперационном периоде и без периода какого-либо облегчения после операции, а также, когда ЖП не содержал камней.

Исходные диагностические мероприятия должны включать тщательный сбор анамнеза и глубокое физикальное обследование, затем выполнение стандартных биохимических методов исследования функции печени и поджелудочной железы, эндоскопических методов и доступных методов визуализации органов брюшной полости. Несмотря на первоначальное выполнение УЗИ и КТ, желательно проведение МРХПГ или ЭУС, как более информативных методов исследования. Заключение о "дилатации желчных протоков", полученное при любом из этих исследований, трудно интерпретировать. Широко распространено мнение, что желчные протоки расширяются после холецистэктомии. Тем не менее, в некоторых исследованиях не выявили каких-либо изменений желчевыводящих путей после холецистэктомии, в других - нашли лишь

незначительное увеличение в размере; известно о постепенном увеличении диаметра протоков с возрастом [44, 45].

ФРПСО и хронический панкреатит

Повышение давления в панкреатическом сегменте СО было описано у 50- 87% пациентов с хроническим панкреатитом различной этиологии [14, 15]. Имеет ли это определенную роль в патогенезе или прогрессировании хронического панкреатита, не известно. Выполнение эндоскопической панкреатической сфинктеротомии улучшает показатели боли в краткосрочных неконтролируемых исследованиях у 60-65% больных хроническим панкреатитом с поджелудочным вариантом СОД, но долгосрочные результаты не известны. Роль эндоскопического лечения (при отсутствии камней или стриктуры) остается неясной.

Не доказана целесообразность выполнения ЭРХПГ с манометрией у пациентов с панкреатическими болями без признаков панкреатита. Пациенты с единственным эпизодом острого панкреатита, не имеющего внятных причин, не должны подвергать себя многочисленным рискам ЭРХПГ, потому что второй эпизод может никогда не повториться, или может повториться очень скоро.

Аналогичным образом, в настоящее время не уточнена целесообразность лечения СОД у больных с хроническим панкреатитом. Оптимальный подход для пациентов с необъяснимыми эпизодами рецидивирующего острого панкреатита - уточнение ситуации с помощью исследований, к которым есть четкие показания и длительный период наблюдения. В настоящее время представляется целесообразным рассматривать вопрос о выполнении ЭРХПГ с сфинктеротомией только при наличии отклонений при манометрии. Только билиарная сфинктеротомия в моноварианте столь же эффективна, как и двойная сфинктеротомия, и снижает как краткосрочные, так и долгосрочные риски.

Различные медикаментозные методы лечения СОД были опробованы и некоторые из них показали эффективность в неконтролируемых исследованиях. Гладкомышечные релаксанты, такие как нитраты и нифедипин, используются с переменным успехом. Антидепрессанты, такие как amitриптилин используются наиболее часто, доза подбирается методом титрования [46,47]. Соответственно результатам EPISOD, медикаментозная терапия оправдана. Спазмолитики (глюциамин) эффективны у пациентов, у которых боль в животе имеет спастический характер. Низкие дозы антидепрессантов, таких как amitриптилин, оптимальны для пациентов с практически постоянной болью. Целесообразно психологическое консультирование, поскольку психиатрические проблемы типичны для пациентов с функциональными болями в животе.

В заключение следует отметить, что в настоящий момент понимание функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди далеко от завершения, и текущие рекомендации по лечению имеют не совсем безупречную доказательную базу.

Проблема верификации и лечения данной патологии продолжает оставаться актуальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // *Gastroenterology*. 2006; 130 (5): 1377–1390.
2. Лоранская И. Д., Вишневская В. В., Малахова Е. В. Билиарные дисфункции — принципы диагностики и лечения // *РМЖ*. 2009. № 4.
3. Баранская Е. К., Юрьева Е. Ю., Лемина Т. Л., Ивашкин В. Т. Диагностика и возможности коррекции функциональной патологии билиарного тракта // *Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2007; 2: 5–8.
4. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. – 2016.- Feb 19. pii: S0016-5085(16)00223-7. doi: 10.1053.
5. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M., Shulman R.J., Staiano A., van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15. pii: S0016-5085(16)00181-5.
6. Malik S, Kaushik N, Khalid A, et al. EUS yield in evaluating biliary dilatation in patients with normal serum liver enzymes. *Dig Dis Sci* 2007;52:508–512.
7. Rhodes D, Appalaneni V, Cotton P, et al. Can EUS assessment for chronic pancreatitis predict pancreaticobiliary manometry results at ERCP? *Gastrointest Endosc*. 2007;65:AB305.
8. DiBaise JK, Richmond BK, Ziessman HA, et al. Cholecystokinin-cholescintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel. *Clin Nucl Med* 2012;37:63–70.
9. Corwin MT, Lamba R, McGahan JP. Functional MR cholangiography of the cystic duct and sphincter of Oddi using gadoxetate disodium: is a 30-minute delay long enough? *J Magn Reson Imaging* 2013;37:993–998.
10. Fidler JL, Knudsen JM, Collins DA, et al. Prospective assessment of dynamic CT and MR cholangiography in functional biliary pain. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:W271–W282.
11. Behar J., Corazziari E., Guelrud M. et al. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders // *Gastroenterology*. 2006; 130 (5): 1498–1509.
12. Bennett E, Evans P, Dowsett J, et al. Sphincter of Oddi dysfunction: psychosocial distress correlates with manometric dyskinesia but not stenosis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:6080–5.
13. Kawamoto M, Geenen J, Omari T, et al. Sleeve sphincter of Oddi (SO) manometry: a new method for characterizing the motility of the sphincter of Oddi. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:391–396.
14. Bielefeldt K. The rising tide of cholecystectomy for biliary dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37: 98–106.

15. Cote GA, Imperiale TF, Schmidt SE, et al. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012;143:1502–1509 e1.
16. Preston JF, Diggs BS, Dolan JP, et al. Biliary dyskinesia: a surgical disease rarely found outside the United States. *Am J Surg* 2015;209:799–803.
17. Bielefeldt K. The rising tide of cholecystectomy for biliary dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37: 98–106.
18. Grundy, D., Brookes, S.J. Neural control of gastrointestinal function. Morgan & Claypool, San Rafael, CA; 2011:134.
19. Mudombi WF, Mahomed AD. Sphincter of Oddi dysfunction review. *South African Gastroenterol Rev.* 2015;13:7–11.
20. Tanaka M. Function and dysfunction of the sphincter of Oddi. *Dig Surg.* 2010;27:94–99.
21. Sana Ahmad Din, Iman Naimi, Mirza Beg. Sphincter of Oddi Dysfunction: A Perplexing Presentation. *Case Reports in Gastroenterology.* 2016 Sep-Dec; 10(3): 714–719.
22. Pfau PR, Banerjee S, Barth BA, Desilets DJ, Kaul V, Kethu SR, Pedrosa MC, Pleskow DK, Tokar J, Varadarajulu S, et al. Sphincter of Oddi manometry. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:1175–1180.
23. Hogan WJ, Geenen JE, Dodds WJ. Dysmotility disturbances of the biliary tract: classification, diagnosis, and treatment. *Semin Liver Dis.* 1987;7:302–310.
24. Heetun ZS, Zeb F, Cullen G, Courtney G, Aftab AR. Biliary sphincter of Oddi dysfunction: response rates after ERCP and sphincterotomy in a 5-year ERCP series and proposal for new practical guidelines. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:327–333.
25. Petersen BT. An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction: part I, presentations with “objective” biliary findings (types I and II) *Gastrointest Endosc.* 2004;59:525–534.
26. Wehrmann T. Long-term results (≥ 10 years) of endoscopic therapy for sphincter of Oddi dysfunction in patients with acute recurrent pancreatitis. *Endoscopy.* 2011;43:202–207.
27. Haber GB. Sphincter of Oddi manometry: still a valid gold standard? *Endoscopy.* 2010;42:413–415.
28. Khashab MA, Watkins JL, McHenry L, Lazzell-Pannell L, Schmidt S, Sherman S, Lehman GA, Fogel EL. Frequency of sphincter of Oddi dysfunction in patients with previously normal sphincter of Oddi manometry studies. *Endoscopy.* 2010;42:369–374.
29. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ. Challenges in design and interpretation of chronic pain trials. *Br J Anaesth.* 2013;111:38–45.
30. Redberg RF. Sham controls in medical device trials. *N Engl J Med.* 2014;371:892–893

31. Wilcox CM. Exploring the use of the sham design for interventional trials: implications for endoscopic research. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:123–127.
32. C. Mel Wilcox. Sphincter of Oddi dysfunction Type III: New studies suggest new approaches are needed. *World J Gastroenterol.* 2015 May 21; 21(19): 5755–5761.
33. Kalaitzakis E, Ambrose T, Phillips-Hughes J, Collier J, Chapman RW. Management of patients with biliary sphincter of Oddi disorder without sphincter of Oddi manometry. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:124.
34. Cotton PB, Durkalski V, Orrell KB, Brawman-Mintzer O, Drossman DA, Wilcox CM, Mauldin PD, Elta GH, Tarnasky PR, Fogel EL, et al. Challenges in planning and initiating a randomized clinical study of sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:986–991.
35. Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, Pauls Q, Fogel E, Tarnasky P, Aliperti G, Freeman M, Kozarek R, Jamidar P, et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:2101–2109.
36. Wong LL, Tsai HH. Prevention of post-ERCP pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5:1–10.
37. Imler TD, Sherman S, McHenry L, Fogel EL, Watkins JL, Lehman GA. Low yield of significant findings on endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with pancreatobiliary pain and no objective findings. *Dig Dis Sci.* 2012;57:3252–3257.
38. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:80–88.
39. Siddiqui AA, Tholey D, Kedika R, Loren DE, Kowalski TE, Eloubeidi MA. Low but significant yield of endosonography in patients with suspected Sphincter of Oddi Dysfunction Type III with normal imaging studies. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21:271–275.
40. Brawman-Mintzer O, Durkalski V, Wu Q, Romagnuolo J, Fogel E, Tarnasky P, Aliperti G, Freeman M, Kozarek R, Jamidar 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;109:436–442.
41. Pasricha PJ. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9:140–151.
42. Li C, Zhu Y, Shenoy M, et al. Anatomical and functional characterization of a duodeno-pancreatic neural reflex that can induce acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;304:G490–G500.
43. Clouse RE, Mayer EA, Aziz Q, Drossman DA, Dumitrascu DL, Mönnikes H, Naliboff BD. Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology.* 2006;130:1492–1497.

44. Benjaminov F, Leichtman G, Naftali T, et al. Effects of age and cholecystectomy on common bile duct diameter as measured by endoscopic ultrasonography. Surg Endosc 2013;27:303–307.
45. Senturk S, Miroglu TC, Bilici A, et al. Diameters of the common bile duct in adults and postcholecystectomy patients: a study with 64-slice CT. Eur J Radiol 2012; 81:39–42.
46. Kalaitzakis E, Ambrose T, Phillips-Hughes J, Collier J, Chapman RW. Management of patients with biliary sphincter of Oddi disorder without sphincter of Oddi manometry. BMC Gastroenterol. 2010;10:124.
47. Vitton V, Ezzedine S, Gonzalez JM, Gasmi M, Grimaud JC, Barthet M. Medical treatment for sphincter of oddi dysfunction: can it replace endoscopic sphincterotomy? World J Gastroenterol. 2012;18:1610–1615.

Резюме

РАССТРОЙСТВА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И СФИНКТЕРА ОДДИ В РИМСКИХ КРИТЕРИЯХ IV: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ, ИЛИ В ПОИСКАХ ЗОЛОТОГО СТАНДАРТА

Журавлёва Л.В., Моисеенко Т.А., Филоненко М.В., Журавлёва А.К.

Целью работы является изучение и описание современных представлений о функциональных расстройствах желчного пузыря и сфинктера Одди (РЖПСО). Описаны основные методы диагностики РЖПСО, указаны их диагностические возможности и возможные неблагоприятные последствия их применения. Отражены в историческом контексте изменения показаний для использования инвазивных методов диагностики и лечения РЖПСО. Проводился сравнительный анализ классификаций РЖПСО в Римских критериях функциональных желудочно-кишечных расстройств 2006 и 2016 годов. Приведены основные результаты наиболее значимых исследований, посвященных различным вариантам РЖПСО, выполненным в различных странах в течение последнего десятилетия. Описаны новые патогенетические представления о механизме билиарных болей и методах лечения РЖПСО. Интерес для практикующих гастроэнтерологов и терапевтов представляют уточненные диагностические критерии РЖПСО.

Ключевые слова: желчный пузырь, сфинктер Одди, расстройство желчного пузыря и сфинктера Одди, билиарные боли, лечение функциональных желудочно-кишечных расстройств.

Резюме

РОЗЛАДИ ЖОВЧНОГО МІХУРА ТА СФІНКТЕРА ОДДІ У РИМСЬКИХ КРИТЕРІЯХ IV: ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ, АБО У ПОШУКАХ ЗОЛОТОГО СТАНДАРТУ

Журавльова Л.В., Моїсеєнко Т.А., Філоненко М.В., Журавльова А.К.

Метою роботи є вивчення та опис сучасних поглядів на функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді (РЖМСО). Описані основні методи діагностики РЖМСО, вказані їх діагностичні можливості та можливі несприятливі наслідки їх застосування. Відображені у історичному контексті

зміни показань для використання інвазивних методів діагностики і лікування РЖМСО. Проводився порівняльний аналіз класифікацій РЖМСО в Римських критеріях функціональних шлунково-кишечних розладів 2006 и 2016 років. Наведені основні результати найбільш значущих досліджень, які присвячені різноманітним варіантам РЖМСО, що були виконані в різних країнах за останнє десятиріччя. Описано нові патогенетичні уяви про механізми біліарного болю і методах лікування РЖМСО. Інтерес для практикуючих гастроентерологів і терапевтів представляють уточненні діагностичні критерії РЖМСО.

Ключові слова: жовчний міхур, сфінктер Одді, розлади жовчного міхура і сфінктера Одді, біліарний біль, лікування функціональних шлунково-кишечних розладів.

Resume

DISORDERS OF THE GALLBLADDER AND SPHINCTER OF ODDI IN THE ROMAN CRITERIA IV: DIAGNOSTIC CAPABILITIES, OR IN SEARCH FOR A GOLD STANDARD

Zhuravlyova L., Moiseyenko T., Filonenko M., Zhuravlyova A.

The aim of the work is to study and describe modern ideas about the functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders (FGSOD). The main methods of FGSOD diagnosis are described, their diagnostic capabilities and possible adverse consequences are indicated. The changes of indications for the use of invasive methods of FGSOD diagnosis and treatment are reflected through the historical context. A comparative analysis of FGSOD classifications in the Roman criteria for functional gastrointestinal disorders in 2006 and 2016 was conducted. The main results of the most significant studies, devoted to the different variants of FGSOD, carried out in various countries during the last decade, are given. The new pathogenetic conceptions about the mechanism of biliary pain and the methods of treatment of FGSOD are described. The refined diagnostic criteria of FGSOD can be of significant interest to practicing gastroenterologists and therapists.

Key words: gallbladder, sphincter of Oddi, functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders, biliary pain, functional gastrointestinal disorders.

616.366: 616.367 - 008 - 07

DISORDERS OF THE GALLBLADDER AND SPHINCTER OF ODDI IN ROME CRITERIA IV: DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES, OR IN SEARCH FOR A GOLD STANDARD

Zhuravlyova L.V., Moiseenko T.A., Filonenko M., Zhuravlyova A.
Kharkiv National Medical University

The notion that disturbances of the motility of the gallbladder (GB), cystic duct and sphincter of Oddi (SO) can cause pathological clinical syndromes, has more than a hundred-year history, but this problem remains relevant, and studies of the functional GB and SO disorders (FGSOD) are still in high demand. The problem of FGSOD is scientific, clinical, and social at the same time. It can be even named as “geopolitical” to some extent, because the research methods that were offered quite recently as a "gold standard" were not available to a large part of the world's population. The Rome consensus defines functional gastrointestinal disorders as a complex of symptoms that cannot be explained neither by specific clear mechanism nor by structural changes. The term FGSOD is applicable to patients with biliary pain and intact GB without stones or biliary sludge [1].

Diagnosis and management of patients with FGSOD is quite problematic due to the variability, fluctuating character of symptoms of the disease and low efficacy (comparable to the placebo effect) of invasive therapeutic interventions. The results of use of invasive ablation therapy methods (cholecystectomy, sphincterotomy) are not always positive. The diagnostic value of the most commonly used methods of investigation (dynamic gallbladder scintigraphy, sphincter manometry) is also controversial. One of the main reasons for the adoption of Rome criteria III was the general desire of specialists to avoid dangerous diagnostic and therapeutic interventions, primarily endoscopic retrograde cholecystopancreatography (ERCP), which in previous recommendations was considered as the "gold standard" for diagnosis of this pathology [2].

There is an urgent need for prospective studies of FGSOD in order to solve numerous opened questions about the tactics of diagnosis, choosing the right method of treatment, predicting the outcomes of invasive treatments, detailing the indications for their use, which will improve the effectiveness of patient care in real clinical practice. However, while the problem of FGSOD is a collection of riddles, delusions and disappointments, it is advisable for clinicians, dealing with these patients almost on daily basis, to get acquainted with all of details of this phenomenon.

FGSOD are associated with disorders of regular outflow of bile and pancreatic secretions. FGSOD were denoted by various terms: "biliary dyskinesia", "non calculous biliary pain", "GB motility disorders", "stenosis of SO or SO's ampoule". FGSOD are one of the most common types of pathology of internal organs in economically developed countries, they occur in 15-20% of the population, the frequency of this pathology increases along with the age of patients, and progresses to organic diseases [3].

Classification of the disease is always a quintessence of ideas about it at the current level of development of pathophysiology, methods of laboratory and instrumental diagnosis, pharmacology, and the corresponding clinical disciplines. Therefore, as a necessary object for analysis and comparison, we cite the FGSOD classification of years 2006 and 2016 [1,4].

Rome III Diagnostic Criteria (2006)

Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders

Functional Gallbladder Disorder (FGBD), E1.

Functional Sphincter of Oddi Disorder (FSOD):

- Functional Biliary Sphincter of Oddi Disorder (FBSOD), E2.
- Functional Pancreatic Sphincter of Oddi Disorder (FPSOD), E3.

Rome IV Diagnostic Criteria (2016)

E. Disorders of Gallbladder and Sphincter of Oddi (DGBSO):

E1. Biliary pain

- E1a. Functional Biliary Bladder Disorder (FBBD).
- E1b. Functional Disorder of Biliary Sphincter of Oddi (FDBSO).

E2. Functional Disorder of Pancreatic Sphincter of Oddi (FDPSO).

Attention is drawn to the obvious correction of the term - the symbolic word "functional" was deleted from the usual term "functional disorder", while only the noun "disorder" has remained. This brought relief from the endless "mind games" in solving the eternal global problem: what is the percentage of the functional and organic in the given clinical problem, what is primary, and how to prove the presence of this unstable and non-structured disruption of function by usage of available methods of diagnosis. In the dry residue, only the statement of the defect (disorder) and the indication of the anatomical substrate (GB and SO) remain.

The global term of FGBSOD is rather a generalizing, conceptual term, but not a clinical one, because it splits into three specific variants: E1a, E1b, E2. With all of the practical convenience of the syndrome approach in medicine, the term E1 "biliary pain" can only be used as a preliminary diagnosis after the patient's first visit, because of the global question "who is to blame?" immediately splits the variant E1 into E1a (FBBD) or E1b (FDBSO). The meaning of the recommended additional tests is to clarify precisely the role of GB and SO in the formation of biliary pain syndrome.

Diagnosis of DGBSO is the diagnosis of elimination of GB organic diseases in the presence of typical and severe pain. In Roman criteria IV, the standard wording that there was "no evidence of an organic disease" was replaced by the phrase "after a relevant medical examination, the symptoms cannot be attributed to other medical indications." This change allows the physician to selectively or completely test the patient for various diseases in order to confirm a positive diagnosis of DGBSO. DGBSO might coexist with other diseases, which can lead to the appearance of gastrointestinal symptoms (for example, inflammatory bowel disease).

In addition, the clinical manifestations of DGBSO are difficult to distinguish from other diseases of the gastrointestinal tract - gastroesophageal reflux disease, cholelithiasis, chronic pancreatitis, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, etc., so a thorough examination of the patient is necessary. A number of diagnostic tests may be necessary to exclude peptic ulcer disease, chronic pancreatitis, non-alcoholic fatty liver disease, or musculoskeletal injury. Esophageal manometry,

tests to assess gastric emptying and intestinal transit may be required if there are symptoms of dysfunction of other digestive organs. The scope of the examination depends on patient's clinical data [5].

Ultrasound examination of the abdominal cavity is one of the most accessible methods of primary examination, it allows to measure the width of the choledochus (less than 6 mm in normal condition), to exclude the biliary sludge as well as the presence of concrements and certain signs of pancreatic injury.

Dynamic ultrasound of the pancreatobiliary system assumes, after taking basic measurements, the performance of dynamic tests with food stimuli (eggs or fats) or pharmacological stimulants and also allows assessing the contractility of the GB and the presence of signs of SO dysfunction. The diameter of the bile ducts and the volume of the GB are measured with an interval of 15 minutes during 1 hour. Expansion of the bile duct by 2 mm or more after eating fatty foods or introducing cholecystokinin (CCK) indicates the presence of disorder of bile evacuation. The transient expansion of the pancreatic duct after the administration of secretin is a sign of impairment of pancreatic juice outflow. Unfortunately, the sensitivity and specificity of this technique are not high enough, although accessibility, non-invasiveness, reproducibility of the method allow to recommend its widest application.

Endoscopic ultrasound scanning (EUS) is a more sensitive method for detecting small stones and biliary sludge, and can also diagnose minor changes in the large duodenal papilla, small tumors of the SO zone, and signs of chronic pancreatitis. Complex use of ultrasound and EUS allows to exclude the presence of concrements in the hepatobiliary system with high reliability. EUS with secretin stimulation allows to reveal microliths and tumors in the sphincter zone. EUS is the best way to exclude a variety of pathology of the ducts and large duodenal papilla [6, 7].

Hepatobiliary scintigraphy (HBSG) with stimulation by CCK is an objective method for the study of GB and SO. The study includes intravenous administration of technetium 99m-labeled (Tc 99m) analogs of iminodiacetic acid, which is tropic to the hepatobiliary system. These compounds are easily excreted from the body into the biliary tract and get concentrated in the GB. As a result of a series of measurements, the activity-time curve is formed, characterizing the excretion of the radiopharmaceutical substance by the entire hepatobiliary system, which makes it possible to estimate the rate of excretion of bile into the duodenum. The method allows to evaluate the effectiveness of the GB contractions, and to reveal signs of bile ducts obstruction. The contractile activity of the GB is calculated as the percentage of change in the GB volume. Normally, volume of GB decreases by 40% or more after stimulation by CCK. However, when evaluating the result, it is necessary to take into account the influence of other factors, including the peculiarities of nutrition and the intake of drugs that affect the contractility of smooth muscle fibers. The method is rather promising than recommended for mandatory use. Various research protocols, various parameters are used: time of peak activity, slope of the time-activity curve, hepatic clearance at predetermined

time intervals, time of expelling from the bile ducts, time of appearance in the duodenum, time of hepatic- papillary transit.

Delayed emptying of GB is observed in many other cases, including healthy individuals and patients with other functional disorders of the gastrointestinal tract. The injection of CCK can cause biliary colic. This test can cause other undesirable effects, since CCK also activates intestinal motility, which can cause the appearance of the corresponding symptoms. In some countries, CCK preparations are not recommended for diagnostic purposes in humans. The predictive value of this test is questionable - most researchers believe that there is insufficient evidence to recommend its mandatory use [8].

The most modern method for investigating the patterns of GB emptying is to perform magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), which can be also used along with secretin stimulation. Secretin enhances the secretion of pancreatic juice and the separation of bile, which ensures a good visualization of the ducts. This study is significantly safer than invasive methods, the results are close to the data of HBSG [9]. It is also possible to study the patterns of GB emptying during computed tomography (CT), its results also correlate with the ones of cholescintigraphy [10]. Attention is drawn to the tendency to use imaging techniques in a dynamic variant, i.e. after stimulation with fatty food or injections of CCK / secretin. In this case it is possible to assess the patency of the bile ducts and the effectiveness of motor acts of the organs of the hepatobiliary system. The diagnostic potential of studying the dynamics of significant parameters is particularly high when using methods that involve contrasting - MRCP and CT.

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) was previously used as a "gold standard" for diagnosis of the biliary tract diseases. It allows you to inspect papilla Vateri accurately and to contrast the ducts. ERCP should be used in patients with severe objective signs of biliary obstruction. However, this procedure is associated with a high risk of complications (acute pancreatitis develops with a frequency of up to 24%) and has a number of limitations. ERCP allows you to measure the pressure in the sphincters of pancreas, as well as in the biliary sphincters, but the method is imperfect. Pressure recording is possible at short intervals and under conditions of unimpeded movement of the endoscope. The effects of drugs commonly used for premedication and anesthesia have not been studied sufficiently. In addition, the reproducibility of the method is problematic [11].

Direct endoscopic sphincter manometry, in the past, has also been considered as the "gold standard" for diagnosing FDGBSO. During SO manometry the following indexes are recorded: the basal sphincter pressure, amplitude of phase waves of increase of intra-ampullary pressure, duration, frequency and nature of phase-wave propagation. Normally, the basal pressure in SO does not exceed 40 mm Hg. The pressure in the sphincter should not exceed 240 mm Hg during the periodical contractions of SO, and the frequency of contractions should not exceed 10 per minute. Manometry allows you to fix the paradoxical response of the sphincter to CCK. The procedure of endoscopic manometry is technically

complex and possesses the risk of complications, therefore indications for its conduction should also be strictly justified. High basal pressure in the sphincter allows predicting the positive effect of endoscopic papillosphincterotomy (EPST).

Nevertheless, only the basal pressure indicator has a specific clinical interpretation at the moment [12]. The standard upper limit of the normal for basal biliary pressure of the sphincter is 35-40 mm Hg. Normal pressure indicators in the pancreatic segment should be similar to biliary parameters, although literary data on this issue are insufficient. The pressure indices in the bile ducts and ducts of the pancreas are similar in healthy volunteers, but various deviations of the indices are revealed in 50% of patients [13].

In patients who have indications for SO manometry (biliary pain, idiopathic pancreatitis), some authors recommend to avoid pancreatic segment catheterization, which reduces the frequency of pancreatitis. The feasibility of studying the pancreatic sphincter is questionable, taking into account the results of the study [14], in which the superiority of double sphincterotomy over isolated biliary sphincterotomy was not revealed in cases of suspected biliary sphincter dysfunction and idiopathic recurrent pancreatitis [15].

E1. Biliary pain

The notion that incorrect function of GB and SO can cause pain is based mainly upon clinical observations - many patients have biliary pains in the absence of signs of organic changes; in some of these patients, cure is achieved by removal of the GB or ablation of SO. Biliary pain is a common clinical problem: in the US, this disease composes 10-20% of all indications for cholecystectomy in adults and 10-50% of indications for cholecystectomy among children [16].

Roman criteria IV (2016) provide the renewal of a number of diagnostic settings [4].

E1. Diagnostic criteria for biliary pain

The pain is in the epigastrium and / or in the upper right quadrant and has all of the following symptoms:

1. Has a stable nature and duration of 30 minutes or longer;
2. Attacks of pain occur at different time intervals (not every day);
3. Serious enough to interrupt routine activities or seek emergency care;
4. Not significantly (<20%) associated with intestinal contractions;
5. Not significantly (<20%) decreases with a change of body position or suppression of acid secretion in the stomach.

Confirmative signs

Pain can be associated with:

1. Nausea and vomiting;
2. Might irradiate in the back and / or in the right subscapular region;
3. Might occur at waking up.

E1a. Diagnostic criteria for functional biliary cystic fibrosis (FBCF)

1. Biliary pain.
2. Absence of gallstones or other pathological structural changes.

Confirmative signs

1. Low ejection fraction of the gallbladder on scintigraphy.
2. Normal levels of liver enzymes, bilirubin, amylase and / lipase.

The difference with the Roman criteria III is that the normal levels of liver and pancreas enzymes have been transferred to the category of confirmatory criteria. This is due to the fact that there are other possible causes for increasing the level of liver enzymes (for example, non-alcoholic steatosis of the liver), which do not exclude the presence of FBCF.

The criterion of Roman criteria III has been retained, which says that pain should be "not daily," although it is not based on factual data and requires further research.

The position of the Roman criteria III concerning the determination of the severity of biliary pain is clarified: the qualitative estimate "not essential" is specified by the quantitative index $<20\%$.

Also, low GB ejection fraction on scintigraphic examination was added as an additional criterion. The presence of this deviation is neither specific, nor mandatory for the diagnosis of FBBD [17]. FBBD is often diagnosed in the presence of a low GB ejection fraction on cholecystography with stimulation by CCK. Although the relationship between a decrease of GB ejection fraction and clinical manifestations remains unclear, the dysmotility of GB may play a role in the pathogenesis of symptoms, contributing to the inflammation of the GB, which is usually seen in these patients.

Microlithiasis is associated with a delay in the evacuation of the GB contents according to the results of scintigraphy. Studies have revealed multiple disorders of GB contractility, including changes of the GB spontaneous activity and abnormal reactions of GB in response to stimulation by CCK or stimulation of nerve structures. A vicious circle of "cholestasis - inflammation" is formed in the GB. Some patients may have their own defects of the GB contractile function and certain disorders of the composition of bile. Studies have revealed an increase of SO pressure in patients with GB dyskinesia, but no correlation was found between FBBD and SO pressure [17].

The functioning of GB and SO is a complex process based on the interaction of almost all organs of the gastrointestinal tract using various methods of information transfer - nervous, endocrine, cytokine, etc. The biliary tract provides transportation, storage and regulation of the flow of hepatic bile. Bile moves from the intrahepatic and extrahepatic ducts to the direction of the duodenum, where it provides digestion and absorption of fats. Bile continuously circulates during digestive and inter-digestive phases through propulsive and non-pulsative contractions of the GB and the cystic duct [18].

The most important role in regulation the flow of bile and pancreatic juice is played by SO - a circular muscle in the distal part of the biliary tract that surrounds the fusion of 2 channels: the common bile duct and the pancreatic duct. SO is a muscle valve; disorders of its functioning create mechanical obstacles to the outflow of bile and pancreatic juice into the duodenum [19].

The biliary tract functions in close cooperation with other digestive organs, the secretion of bile is a multi-stage process that has a multilevel regulation. The digestive phase of bile secretion is the ejection of bile from the GB into the duodenum due to synchronous contraction of the GB and relaxation of SO. Relaxation of SO occurs with the help of a neurohormonal mechanism. At the same time, SO provides the flow of the pancreatic juice into the duodenum. The inter-digestive phase provides the accumulation and concentration of bile in the liver. The motility of SO in the inter-digestive phase is controlled by a migrating motor complex (MMC), which is formed in the upper parts of the gastrointestinal tract during fasting or the inter-digestive phase. MMC consists of 4 cyclically repeating phases. Phase I is a rest period, phase II contains intermittent contractions, phase III contains brief high-amplitude contractions, and phase IV is responsible for transition to the next phase I. The phases of MMC coordinate the release of bile into the duodenum. Motor activity in the post-food period depends on the type and amount of food, and is influenced by CCK. Propulsive contractions of the GB and the propulsive phase III of the MMC cause partial emptying of the GB. Resistance of SO increases during the inter-digestive phase, and SO performs a blocking function during this period. The phase contractions of SO lead to an increase of the intraductal pressure, a choledoch-cystic reflex is triggered, followed by relaxation of the GB. A pressure gradient between the common bile duct and the GB is created, and the bile flow goes in the "reverse" mode from the cystic duct to the GB. Any disorder of this process can lead to intermittent abdominal pain, a transient increase of liver enzymes, a transient increase of pancreatic enzymes or development of pancreatitis [20].

Mechanical or functional obstruction of SO leads to the formation of a variety of clinical manifestations: abdominal pain, increase of pancreatic or hepatic enzymes, dilatation of the common bile duct, episodes of recurrent pancreatitis caused by mechanical or functional disorders of the biliary sphincter, pancreatic sphincter, or by two of these sphincters. Laboratory abnormalities can return to normal rates between attacks. The common bile duct can be enlarged on ultrasound. Dyskinesia of SO (DSO) is a functional disorder, leading to periodic obstruction, alternation of episodes of spasms and relaxation [21].

Functional DSO is a disorder of SO motility in the biliary or pancreatic part of the SO. The pancreatic variant of DSO is represented by recurrent pancreatitis. Such patients have an increase of amylase, ALT and AST, as well as the possible dilatation of the pancreatic duct. The biliary variant of DSO is usually a transient obstruction of the biliary tract, while the pancreatic variant of DSO appears as a recurrent pancreatitis with an increase in the level of pancreatic enzymes [19]. Dysfunction of the sphincter of Oddi (DSO) is considered as an anomaly of the biliary and / or pancreatic sphincter causing a transient or persistent obstruction of the flow of bile or pancreatic juice, and results in episodes of biliary pain, recurrent pancreatitis, biochemical liver tests, or dilatation of ducts. An increase of pressure in the biliary or pancreatic segment of the sphincter more than 40 mm Hg is

considered to be a manometric criterion of DSO, diagnostically significant degree of excess - more than 3 standard deviations above the normal [22].

The transition to the new DSO classification does not mean that the scientific and clinical information accumulated over the previous 10-year period has been nullified, therefore we think it is appropriate to designate the initial ideas. In 1987, the Milwaukee classification was proposed, which included three types of DSO - three clinical syndromes, each with typical pain of the biliary type. This classification scheme took into account the availability of objective data (deviations of indexes of liver function test, dilatation of ducts) and the results of subsequent additional studies and thus helped to determine the feasibility of manometric study, which in turn was used to select the optimal therapy option [23]. DSO has become a common diagnosis for referring patients with biliary pain or idiopathic pancreatitis to specialized centers for sphincter manometry in order to clarify the diagnosis and provide effective treatment. A positive results of endoscopic therapy (sphincterotomy) were observed while treating biliary pain or idiopathic pancreatitis in patients with DSO [24].

Biliary DSO type I is characterized by dilation of bile ducts and abnormalities of liver tests. Presumably, these patients either have small stones, sludge, or a true stenosis of the bile duct or sphincter, leading to obstruction. Nevertheless, even in the presence of such objective data, biliary manometry can be normal in 35% of patients with type I DSO. Patients with type II DSO have either abnormal liver tests, or biliary dilation, but not both. In these patients, the manometric signs of sphincter hypertension are revealed in 55-65% of cases. Hybrid classification of DSO type II suggested the presence of a typical pain syndrome and a 1.5-fold increase of liver enzymes while having a normal duct diameter. The prevalence of sphincter hypertension was identical in patients with DSO type II. Patients with type III DSO do not have any objective signs of biliary obstruction and the manometric signs of sphincter hypertension are rarely observed [25].

The relationships between the DSO variants and the clinical consequences of biliary sphincterotomy were studied for a long time. In patients with type II and type III DSO, there was a variable correlation between the results of manometry and the clinical consequences of sphincterotomy. 60-54% of patients with type II DSO, demonstrated improvement after biliary sphincterotomy. In contrast, patients with DSO III type demonstrated positive clinical response less than in 8% of cases [25, 26].

Many studies from different countries have reported the use of both biliary and pancreatic manometry in patients with biliary pain. Despite the fact that manometry has long been regarded as the "gold standard" among diagnostic tests in patients with biliary diseases, the study has inaccurate technique, moreover, the number of healthy people examined in this way is clearly not enough. The results of manometry depend on many technical factors: the indications may be overestimated if the catheter is pressed against the wall of the bile duct; obtained data depend on the drugs taken for the purpose of premedication. Using a catheter

conductor can change the pressure reading. Similarly, if the catheter was pressed against the wall of the bile duct, the indications may be artificially inflated [27]. Finally, the reproducibility of sphincter manometry raises doubts. The results of one clinical trial, in which more than 5000 patients participated, are indicative. A small group of people (30) with normal manometry results had their second study conducted. The result was striking: pathological changes of manometry results were revealed in 60% (!) of people [28].

Non-compliance with the principles of evidence-based medicine is a problem of many studies that were neither multi-centered, nor blind and sometimes even retrospective. The situation gets even more complicated because of the fact that the main clinical criterion is such a subjective factor as pain [29]. Objective assessment of subjective feeling of pain is a general clinical problem. The results of interventional studies and randomized blind studies do not coincide as a rule [30]. The placebo effect is marked in patients with pain episodes and can persist after invasive interventions, including endoscopic treatments [31].

The largest number of prospective randomized trials in which the role of biliary manometry and outcomes of sphincterotomy was assessed was performed for the patients with DSO type II. All patients underwent biliary manometry before the sphincterotomy, although the results of manometry were not always used to choose the option of therapy. Sphincterotomy led to the improvement of pain syndrome severity during 1 year of observation in 10 of 11 patients who had signs of biliary hypertension on sphincter manometry. Conversely, only 3 of 12 patients with elevated basal pressure on sphincter manometry demonstrated an improvement after fictitious therapy. In patients with normal sphincter pressure, there was no difference between the results when performing sphincterotomy or false therapy. Thus, clinical improvement after biliary sphincterotomy was observed in 17 of 18 patients with documented manometric DSO [32].

In another study, biliary manometry was performed in 81 patients with type II DSO. The manometric results were various: stenosis of the sphincter of Oddi (increased basal sphincter pressure > 40 mmHg), dyskinesia or normal indices. According to the results of manometry, patients were randomized to groups with sphincterotomy of the biliary tract or groups with false therapy. Patients were observed for 24 months by an independent observer and underwent repeated manometry to assess the effect of sphincterotomy. 32% of those patients had signs of biliary hypertension. Of these, 85% had an improvement after sphincterotomy. 38% of patients had positive results in the group of false therapy. In contrast, patients with dyskinesia demonstrated symptomatic improvement in 36% of cases after sphincterotomy and in 50% of cases after false therapy. Patients with normal manometry results showed clinical improvement in 61% of cases after sphincterotomy and 42% of cases after false therapy [24].

From these studies follows the presumption that manometry is not a necessary study, since the percentage of positive sphincterotomy results in groups with different manometric results is high, and in fact there is no correlation between the manometric data and the results of endoscopic therapy. It is suggested

to perform a sphincterotomy as the empirical therapy without preliminary manometry [33].

The EPISOD study (Evaluating Predictors and ISphincter "disorders", sphincter of Oddi dysfunction and interventions in Sphincter of Oddi Dysfunction). The period from the initial planning to the completion of the EPISOD study took about ten years [34]. The results of the EPISOD study [35] doubted the validity of the DSO III type diagnosis - the most complex one among "sphincter disorders".

During the study, 214 patients underwent ERCP with manometry in both bile ducts and pancreatic segment of SO. Patients were randomized regardless of the results of manometry into the group with sphincterotomy and the group with false therapy. All patients received temporary pancreatic stents. The primary efficacy criterion was the reduction of the pain score after 9 and 12 months using the RAPID (recurrent abdominal pain intensity and disability) assessment scale without repeated intervention on the sphincter and without additional drug use. The RAPID score measures the intensity of recurrent abdominal pain and its effect on disability. This is a 90-day summary of the number of days when different daily activities were shortened due to episodes of abdominal pain (a similar approach was used to assess the intensity of the headache in patients with migraine) [35].

The EPISOD results were striking. The success of therapy in patients with imitation of treatment was higher (37%) than in those who received endoscopic therapy (23%). Positive clinical result was observed in 30% of patients who underwent double sphincterotomy. Patients with isolated biliary sphincterotomy had a positive results of therapy in 19% of cases, but the difference was statistically insignificant. Repeated interventions were necessary in 26% of patients who underwent sphincterotomy. As in many other studies, no correlation was found between the results of sphincter manometry and the outcomes of therapy. Clinical improvement was observed in 31% of patients receiving a double sphincterotomy, in 27% of patients with biliary sphincterotomy and in 83% (!) of patients with fictitious "false" therapy. Attention is drawn to the high risk of developing pancreatitis after ERCP and manometry [36]. Even when performing the investigation by specialists with vast experience and the highest qualifications, the incidence of pancreatitis in the EPISOD study was 12% (despite the use of pancreatic stents), and 2 patients suffered a perforation (albeit without fatalities). ERCP should be used in a limited way, because of the low effectiveness [37] and the high percentage of pancreatitis [38]. It also has a relatively low efficacy in patients with DSO type III [39].

The simple concept that FDBSO leads to the obstruction of bile duct and thus causes biliary pain is currently being challenged, according to the results of the EPISOD study [35]. One of the explanations for this syndrome is derived from the concept of nociceptive sensitization [41]. Expressed inflammation of tissues, for example, cholecystitis, acutely activates nociceptive neurons, and with prolonged inflammation leads to "sensitization" - an increase of the severity of pain that occurs in sensitive conductive pathways.

Cholecystectomy removes the constant stimulus of pain in the majority of patients with diseases of GB and the system returns to its normal state. However, there is a subgroup of patients in whom the increase of pain sensitivity remains at a high level. In such patients, even a slight increase of pressure in the bile ducts (within the physiological range) can cause nociceptive pain activation and a feeling of pain (allodynia). This phenomenon is named cross-sensitization. Many internal organs have a common sensory innervation. For example, almost half of sensory neurons in the pancreas also innervate the duodenum [42].

Possible mechanisms of biliary pain (pain syndrome in the right upper quadrant), characteristic for the DSO type III, were studied in physiological research. 11 patients with biliary pain and 10 healthy volunteers were included into the study. An increased pressure was created in the duodenal or rectal segment of the intestine with the help of inflated cylinders and the effect of local intraluminal hypertension on visceral pain sensations was studied. Also a psychological testing was conducted. Patients with a diagnosis of DSO III type had a duodenal (but not rectal) hyperalgesia in comparison with the control group. In addition, the experimental increase of intraduodenal pressure reproduces all typical pain manifestations in these patients. Psychological testing showed a high level of somatization, depression, anxiety and obsessive-compulsive behavior. Patients with type III DSO have a functional abdominal pain syndrome associated with visceral hypersensitivity. The results of EPISOD study allow us to make a conclusion: type III DSO probably does not exist as an independent pancreatobiliary disease, these patients should be classified as the ones having functional abdominal pain [43].

Thus, Roman criteria III are now obsolete and should not be used in clinical practice. It is necessary to introduce the Roman criteria IV into the clinical practice [4].

E1b. Diagnostic criteria for the functional disorder of the biliary sphincter Oddi (FDBSO)).

1. Criterion for biliary pain.
2. Increase of liver enzymes or dilatation of the bile duct, but not both.
3. Absence of bile duct stones or other structural abnormalities.

Confirming criteria

1. Normal levels of amylase / lipase.
2. Anomalous data of manometry of the sphincter of Oddi.
3. Deviations in hepatobiliary scintigraphy.

Changes regarding Rome III criteria.

Elevated liver enzymes or dilatation of the bile duct (but not both) are now mandatory, rather than confirmatory criteria.

Normal values of amylase and / or lipase have been moved to confirmatory criteria, because they may occur during episodes of pain.

Deviations in the results of biliary manometry were added as supporting criteria, as randomized studies showed that biliary manometry allows to predict the response to biliary sphincterotomy [31, 32].

Deviations of the hepatobiliary scintigraphy results are also included in the list of confirmatory criteria, although the significance of this study is controversial.

E2. Diagnostic criteria for the functional disorder of the pancreatic sphincter of Oddi (FDPSO)

1. Documented repeated episodes of pancreatitis (typical pain and increased levels of amylase or lipase > 3 times normal and / or visual evidence of acute pancreatitis).

2. Other etiological factors of pancreatitis are excluded.

3. Negative results of endoscopic ultrasound.

4. Abnormal data of sphincter manometry.

There is an evidence that dynamics of SO undergoes significant changes after cholecystectomy [2]. Animal studies have shown that the reflex of GB and SO with dilating and increasing of intrabadder pressure leads to SO relaxation [3]. The destruction of the reflex chain of the bladder reflex (elimination of GB) can affect the perversion of the SO response to cholecystokinin, or it might distort the direct muscle response to cholecystokinin by the biliary structures due to damage of innervation. Pathological changes in both basal biliary pressure and response to CCK are also documented in people after cholecystectomy [14].

The primary task in patients with pain after cholecystectomy is the exclusion of organic diseases. Possible causes of pain syndrome are the following: persistence of concrements with partial obturation of GB; postoperative complications (uncontrolled flow of bile or stricture of the bile ducts); other intra-abdominal diseases such as pancreatitis, fatty liver disease, peptic ulcer, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome; musculoskeletal disorders and other rare causes. Non-biliary causes are more probable when the symptoms are atypical and prolonged, completely analogous to those seen in the preoperative period and without any period of relief after the operation, and also when GB did not contain stones previously.

FDPSO and chronic pancreatitis

The increase of pressure in the pancreatic segment of SO was described in 50- 87% of patients with chronic pancreatitis of various etiologies [14, 15]. It is unknown whether this influences the pathogenesis or progression of chronic pancreatitis. Endoscopic pancreatic sphincterotomy improves pain indexes in short-term uncontrolled studies in 60-65% of patients with chronic pancreatitis and pancreatic DSO variant, but long-term results are not known. The role of endoscopic treatment (in the absence of stones or stricture) remains unclear.

The expediency of performing ERCP with manometry in patients with pancreatic pain without signs of pancreatitis has not been proven. Patients with a single episode of acute pancreatitis who do not have any compelling reasons should not expose themselves to the multiple risks of ERCP, because the second episode can never happen again, or it may not happen again in the near future.

Similarly, the feasibility of treating DSO in patients with chronic pancreatitis has not been clarified at present time. The optimal approach for patients with unexplained episodes of recurrent acute pancreatitis is to clarify the situation

through studies that have clear indications and long follow-up period. At present, performance of ERCP with sphincterotomy is advisable only if there were deviations in manometry. Only biliary sphincterotomy alone is as effective as a double sphincterotomy and reduces both short-term and long-term risks.

Various medical methods of DSO treatment have been tested and some of them have shown effectiveness in uncontrolled studies. Smooth muscle relaxants, such as nitrates and nifedipine, are used with varying success. Antidepressants, such as amitriptyline, are used most often, the dose is selected by titration [46,47]. According to the results of EPISOD, drug therapy is justified. Spasmolytics (hyoscyamine) are effective in patients who suffer from spastic pain in the abdomen. Low doses of antidepressants, such as amitriptyline, are optimal for patients with almost constant pain. Psychological counseling is advisable, since psychiatric problems are typical for patients with functional abdominal pain.

In conclusion, the understanding of functional disorders of the gall bladder and sphincter of Oddi is far from complete at the present time, and the current treatment recommendations don't have entirely flawless evidence base.

The problem of verification and treatment of this pathology remains to be relevant.

Key words: gallbladder, sphincter of Oddi, functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders, biliary pain, functional gastrointestinal disorders.