

Новые возможности и перспективы терапии функциональной патологии пищеварительного тракта

А.М. Осадчук^{✉1}, И.Д. Лоранская¹, М.А. Осадчук²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ) и их перекрест представляют актуальность в связи с высокой распространенностью в популяции, снижением и в ряде случаев потерей работоспособности, низким качеством жизни и трудностями лечения. Несмотря на большое количество консенсусов и клинических рекомендаций национального и международного уровня, эффективность терапии ФР ЖКТ и их перекреста не превышает 30–50%. Отмечается высокая степень коморбидности этих заболеваний, получившей название «overlap-синдром», обусловленная общими патогенетическими механизмами. Это предопределяет необходимость использования препаратов с мультитаргетным терапевтическим эффектом при лечении патологии. К таким препаратам относятся тримебутин (Тримедат®), пробиотики и психотропные препараты. Полученные в последние годы данные о наличии у тримебутина противовоспалительного, антимикробного, регенераторного в отношении нервной и эпителиальной тканей и антиканцерогенного эффектов делают его уникальным в лечении ФР ЖКТ и их перекреста. В настоящее время идет поиск новых перспективных лекарственных средств для лечения как отдельных ФР ЖКТ, так и их перекреста, а также совершенствуются схемы существующих методов лечения. Обзорная статья посвящена существующим возможностям и новым горизонтам лечения ФР ЖКТ и их перекреста.

Ключевые слова: функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, перекрест функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, тримебутин, новые эффекты тримебутина, пробиотики, пребиотики

Для цитирования: Осадчук А.М., Лоранская И.Д., Осадчук М.А. Новые возможности и перспективы терапии функциональной патологии пищеварительного тракта. *Consilium Medicum*. 2023;25(12):844–848. DOI: 10.26442/20751753.2023.12.202529

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Comorbid functional pathology in gastroenterology. Possibilities and prospects for drug treatment: A review

Alexey M. Osadchuk^{✉1}, Irina D. Loranskaya¹, Mikhail A. Osadchuk²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Functional disorders of the gastrointestinal tract (FD GT) and their intersection are relevant due to their high prevalence in the population, decrease and, in some cases, loss of performance, low quality of life and treatment difficulties. Despite the large number of consensus and clinical recommendations at the national and international level, the effectiveness of therapy for FD GT and their overlap does not exceed 30–50%. There is a high degree of comorbidity of these diseases, called “overlap syndromes,” due to common pathogenetic mechanisms. This predetermines the need to use drugs with a multi-target therapeutic effect in the treatment of such pathology. Such drugs include trimebutine (Trimebate®), probiotics and psychotropic drugs. Data obtained in recent years on the presence of anti-inflammatory, antimicrobial, regenerative effects in relation to nervous and epithelial tissue and anti-carcinogenic effects in trimebutine make it unique for the treatment of gastrointestinal diseases and their intersection. Currently, there is a search for new promising drugs for the treatment of both individual FD GT and their overlap, as well as improving the regimens of existing treatment methods. The review article is devoted to existing opportunities and new horizons for the treatment of FD GT and their overlap.

Keywords: functional diseases of the gastrointestinal tract, crossover of functional disorders of the gastrointestinal tract, trimebutine, new effects of trimebutine, probiotics, prebiotics

For citation: Osadchuk AM, Loranskaya ID, Osadchuk MA. Comorbid functional pathology in gastroenterology. Possibilities and prospects for drug treatment: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(12):844–848. DOI: 10.26442/20751753.2023.12.202529

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ) и их перекрест представляют особую значимость в связи с высоким уровнем распространенно-

сти, снижением работоспособности и низким качеством жизни пациентов, трудностью лечения. Наиболее часто встречающимися ФР ЖКТ являются функциональная дис-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Осадчук Алексей Михайлович** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: a.m.osadchuk2020mail.ru; ORCID: 0000-0002-8488-9235

Лоранская Ирина Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: gastromapo@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3681-4132

Осадчук Михаил Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

✉ **Alexey M. Osadchuk** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: a.m.osadchuk2020mail.ru; ORCID: 0000-0002-8488-9235

Irina D. Loranskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: gastromapo@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3681-4132

Mikhail A. Osadchuk – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

пепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК). Средняя распространенность ФД в мире составляет 10–20% [1]. Распространенность СРК сильно варьирует. Современные исследования свидетельствуют, что в странах Азии СРК диагностируется у 1,3–4,7%, в Европе – у 3,5–5,9%, Америке – у 3,5–5,3%, Австралии – у 3,5%, Египте – у 7,6%, Южной Африке – у 5,9% населения. Дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) диагностируют у 10–20% пациентов, чаще у женщин. У 30% пациентов с ФР ЖКТ выявляют два функциональных расстройства и более [2]. Приводятся сведения, что у пациентов с СРК (45–55,3%) диагностируют ФД, у 77% верифицируют функциональную изжогу, а у большинства (47,5–76,3%) имеются нарушения моторной функции билиарного тракта [3–5].

У многих пациентов с дисфункцией желчных путей отмечают нарушение моторики антрального отдела желудка по типу функциональной обструкции и даже гастропареза, расстройства мигрирующего моторного комплекса. ДЖВП могут сопутствовать ФД и гиперчувствительность двенадцатиперстной кишки (ДПК) к растяжению. Растяжение ДПК баллончиком воспроизводит симптомы функциональных билиарных расстройств, и нельзя исключить, что в основе возникновения симптомов лежит гиперчувствительность не только желчных путей, но и ДПК [6]. У 88% пациентов с дисфункцией желчного пузыря наблюдаются нарушения моторики желудка или ДПК [7]. 95% пациентов с дисфункцией сфинктера Одди имеют гипомоторику ДПК, что приводит к возникновению синдрома диспепсии и синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке [8].

Еще одной важной проблемой в гастроэнтерологии является перекрест ФР ЖКТ с органической патологией ЖКТ. Так, у 50% пациентов хронический гастрит протекает с клинической картиной ФД [9]. В клинической практике дивертикулярная болезнь толстой кишки нередко протекает с СРК-подобной симптоматикой [10, 11]. Характерным является частое сочетание СРК с целиакией, повышенной чувствительностью к глютену, нецелиакией чувствительностью к белкам пшеницы [12]. СРК-подобная симптоматика весьма характерна для пациентов в стадии ремиссии воспалительного заболевания кишечника (у 32,5% пациентов) [13]. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) сочетается с ФД (в 16–46,9% случаев) и с СРК (в 33% случаев), а ранний хронический панкреатит – с синдромом диспепсии (в 24% случаев) [3, 9, 14]. Описывают частое сочетание билиарного сладжа и дисфункции желчного пузыря [15], раннего хронического панкреатита и СРК-подобного синдрома [16], ГЭРБ и функциональной изжоги [17]. Коморбидность ФР ЖКТ и органических заболеваний с ФР ЖКТ объясняется общностью звеньев патогенеза, включающих генетический полиморфизм, пищевую непереносимость, изменения микробиоты ЖКТ, синдром повышенной проницаемости слизистой оболочки и нейрогенное воспаление пищеварительного тракта.

Известно, что у большинства пациентов с СРК, несмотря на проводимое лечение, остается высокой вероятностью рецидива или появления отдельных симптомов заболевания (так называемая остаточная симптоматика). Вероятность купирования симптомов СРК при наблюдении в течение 12–20 мес составляет всего 38% [18]. Популяционные исследования свидетельствуют, что, несмотря на лечение, полное исчезновение симптомов ФД наблюдается лишь у 10–20% пациентов. При этом персистенция симптоматики ФД обнаруживается у 50% больных. У остальных больных в течение нескольких лет наблюдается переход ФД в другие ФР ЖКТ [19]. Недостаточный уровень эффективности отмечают и при лечении других ФР ЖКТ [20], что побуждает искать новые методы терапии и усовершенствовать существующие. Это тем более важно, что отсутствие эффективности в терапии ФР ЖКТ сопровождается значительным снижением приверженности пациента к лечению из-за утраты доверия к врачу, что ведет к еще большему снижению качества терапии и жизни [21].

В патогенезе ФР ЖКТ и их перекреста важную роль играют генетические факторы, висцеральная чувствительность, структурные и функциональные изменения диффузной нейроэндокринной системы ЖКТ, а также нарушения в составе кишечной микробиоты. Эти отклонения влияют на деятельность оси «кишечник-желудок-мозг». В некоторых случаях прием ряда лекарственных препаратов, приводящих к нарушению моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, инициирует манифестацию клинических проявлений синдрома перекреста [22, 23]. Соответственно, патогенетическое лечение, направленное на основные звенья патогенеза, является основой достижения и поддержания ремиссии у пациентов с ФР ЖКТ [24, 25]. В настоящее время существует 3 стратегии терапии синдрома перекреста ФР ЖКТ: последовательная, одновременная полиорганный полифармакотерапия, мультитаргетная (многоцелевая, мультимодальная). Наиболее эффективной является мультитаргетная терапия с использованием средств многоцелевого действия [26]. К таким препаратам относятся тримебутин (Тримедат®), пробиотики, антидепрессанты и ряд многокомпонентных препаратов [27].

Цель статьи – представить существующие возможности и перспективы терапии функциональной патологии ЖКТ и синдрома ее перекреста.

Пробиотики и пребиотики в лечении перекреста ФР ЖКТ

Недавно проведенный анализ показал, что пребиотики не влияют на качество жизни и не уменьшают проявление различных ФР ЖКТ, но увеличивают содержание бифидобактерий в кале [28]. В полной мере подтверждена эффективность пробиотиков в устранении кишечных симптомов у пациентов с СРК (диарея, вздутие живота, боль), симптомов ФД и функционального запора [29], облегчении симптомов ГЭРБ и ФД [30]. Показано, что пробиотики способны купировать холестатический синдром и, напротив, кишечный дисбиоз может индуцировать развитие синдрома холестаза [31]. Наибольший положительный эффект в лечении перекреста ФР ЖКТ связан с применением мультиштаммовых пробиотиков, при длительном проведении курсовой терапии (до 8 нед) у пациентов с СРК, ФД, абдоминальным болевым синдромом [27]. Показано, что пробиотические штаммы способны восстанавливать структуру микроворсинок кишечника, процесс клеточного обновления, улучшать качество слизи [32]. Положительный эффект пробиотиков и симбиотиков в лечении ФР ЖКТ связан с многоцелевым действием таких препаратов – восстановлением кишечного барьера, местного иммунитета, противовоспалительным эффектом, оптимизацией деятельности энтеральной нервной системы и гладкой мускулатуры ЖКТ, что сопровождается нормализацией кишечного транзита и устранением клинической симптоматики ФР ЖКТ [32].

Тримебутин (Тримедат®) в терапии ФР ЖКТ и их перекреста

Известно, что тримебутин синтезирован во Франции и успешно используется для лечения ФР ЖКТ с 1969 г. И если изначально его эффекты связывали только со спазмолитическим действием, то в настоящее время подтверждено мультитаргетное действие тримебутина (Тримедат®), сопровождающееся нормализацией моторно-тонической функции различных отделов ЖКТ и висцеральной чувствительности [33]. Тримедат® действует на μ -, κ - и δ -рецепторы энтеральной нервной системы, что приводит к примерно равнозначному выделению как возбуждающих, так и тормозных медиаторов. Результирующее действие такого влияния будет зависеть от исходной экспрессии и соотношения медиаторов и окажется модулирующим – спазмолитическим при исходном преобладании возбуждающих медиаторов и прокинетиическим – при исходном преобладании тормоз-

ных [34]. Это отражено в многочисленных исследованиях, свидетельствующих, что тримебутин эффективен в терапии как различных ФР ЖКТ, так и их перекреста, сопровождающихся выраженным болевым синдромом [27, 35]. Нормализация висцеральной чувствительности способствует полноценному устранению симптомов и формированию устойчивой ремиссии [8].

Мультитаргетный характер фармакологического воздействия тримебутина на пищеварительный тракт по-новому представляется в свете последних исследований, свидетельствующих о противовоспалительном, антимикробном, регенераторном отношении нервной и эпителиальной тканей и антиканцерогенном эффектах препарата. Доказывается, что тримебутин реализует свой противовоспалительный эффект, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов (в том числе интерлейкинов-1 и -6, фактора некроза опухоли α) и нуклеарного фактора каппа-би [36, 37]. Противовоспалительное действие тримебутина особенно актуально в лечении ФР ЖКТ и их перекреста с учетом роли воспаления низкой активности в стенке ЖКТ в формировании висцеральной гиперчувствительности и нарушений моторики. Комбинация противовоспалительного и нейрорегенераторного эффектов делает Тримедат® уникальным препаратом в лечении ДЖВП и вторичной билиарной дисфункции, связанной с постхолецистэктомическим синдромом, так как к нарушению моторного ответа желчных путей на действие гастроинтестинальных гормонов приводят повреждение невралных путей регуляции и субклиническое воспаление в их мышечном и эпителиальном слоях [6].

Нейрорегенераторная активность тримебутина описана в исследовании травмы спинного мозга у мышей. Применение тримебутина приводило к уменьшению глиального рубца и усилению спраутинга аксонов, что сопровождалось улучшением восстановления локомоторной функции [38]. В других исследованиях, проведенных *in vitro*, выявили выраженный антиканцерогенный эффект тримебутина [39]. Тримебутин способен индуцировать апоптоз клеток злокачественной опухоли и снижать их пролиферативную активность. Предполагается, что этот эффект тримебутина может найти применение в профилактике рецидива рака, так как позволяет снизить устойчивость раковых клеток к проведению противоопухолевой терапии [40]. Данный эффект представляется чрезвычайно важным в свете отдельных современных публикаций, свидетельствующих о некотором повышении риска развития неоплазий и колоректального рака у пациентов с СРК [41], что может быть связано с перекрестом СРК-подобной симптоматики и колоректального рака с одной стороны, а может являться следствием персистенции воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника при СРК – с другой [42]. Кроме того, тримебутин способен восстанавливать нормальную микробиоту, что позволяет использовать его в составе комплексной терапии синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с ФР ЖКТ. Так, показано, что тримебутин подавляет жизнедеятельность различных штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* в концентрациях от 1024 до 4000 мг/л [43]. Опубликованы исследования, свидетельствующие о возможном наличии у тримебутина антихеликобактерного эффекта [44]. Несмотря на то, что механизм антимикробного действия тримебутина остается не известным, он может найти применение в терапии коморбидных ФР ЖКТ. Например, при развитии ФД и СРК на фоне синдрома избыточного бактериального роста.

Приведенные данные подтверждают мультитаргетное (мультимодалное) действие тримебутина (Тримедат®) и позволяют рассматривать его применение в лечении как первичных ФР ЖКТ и их перекреста, так и вторичных ФР ЖКТ, связанных с заболеваниями пищеварительной системы, сопровождающихся наличием воспалительного компонента (например, СРК-подобный синдром при дивер-

тикулярной болезни или воспалительных заболеваниях кишечника, билиарная дисфункция на фоне хронического холецистита или панкреатита). При этом успешное лечение препаратом Тримедат® болевого синдрома при различных заболеваниях ЖКТ может объясняться не только действием препарата на энкефалинергическую систему ЖКТ, но и нейрорегенераторным и противовоспалительным эффектами препарата.

Для терапии коморбидных ФР ЖКТ тримебутин рекомендуют назначать с целью повышения приверженности пациентов к лечению с использованием пролонгированной формы препарата – тримебутина малеата (Тримедат форте®) в таблетках по 300 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель. Удобство использования тримебутина обусловлено тем, что это безрецептурное лекарственное средство [27, 45]. Далее, по показаниям, может рекомендоваться поддерживающая терапия тримебутином (Тримедат®) [35]. Длительные курсы терапии тримебутином могут рекомендоваться пациентам с наличием коморбидных ФР ЖКТ, что обусловлено высокой степенью безопасности препарата. При этом количество нежелательных явлений при приеме тримебутина в терапевтических дозах не превышает таковое у пациентов, получающих плацебо [35, 46].

Психотропные препараты, методы психологической помощи в терапии перекреста ФР ЖКТ

Наиболее эффективными психотропными препаратами, применяемыми в лечении ФР ЖКТ, являются трициклические антидепрессанты (ТЦА). Данная группа препаратов находит применение при отсутствии эффекта от лечения болевого синдрома спазмолитиками у пациентов с перекрестом ФР ЖКТ. Их прием следует начинать с низкой дозы (например, 10 мг amitриптилина 1 раз в день) и медленно титровать до 30–50 мг максимум 1 раз в день [47]. Положительным является тот факт, что ТЦА способны купировать диарею у пациентов с СРК. К назначению ТЦА необходимо подходить взвешенно, так как они обладают выраженным седативным эффектом и кардиотоксичностью. А у пациентов с ФР ЖКТ могут усиливать запоры [27].

Нейролептики, такие как сульпирид по 100 мг 4 раза в день или левосульпирид в дозе 25 мг 3 раза в день, могут быть эффективными средствами терапии ФР ЖКТ. Данные препараты обладают прокинетиическим и антиэметическим действием, умеренным анальгезирующим эффектом. Есть данные, что они способствуют восстановлению эпителия ЖКТ, обладают мягким антидепрессивным и противотревожным действием. Но уровень доказательств их эффективности при ФР ЖКТ и коморбидных состояниях низкий. Кроме того, данная группа препаратов способна вызывать экстрапирамидные расстройства, а в малых дозах – усиливать тревожность [27, 47].

Нет серьезных доказательств того, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут уменьшить симптомы ФР ЖКТ. Однако, купируя симптомы депрессии, они способны улучшить качество жизни таких пациентов [47]. Применение ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина практически не изучено в лечении ФР ЖКТ. Однако известно, что они обладают выраженным обезболивающим эффектом. Их применение можно рассматривать при непереносимости ТЦА [27, 47]. При непереносимости ТЦА могут быть использованы норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты. В России применяется один препарат этого класса – мirtазапин. Наилучшим образом он зарекомендовал себя в терапии постпрандиального дистресс-синдрома и СРК с диареей у пациентов с недостатком массы тела [27, 47]. В настоящее время для лечения ФР ЖКТ используют психологические методы: межличностную психодинамическую информированную психотерапию, когнитивно-поведенческую терапию,

метакогнитивную терапию, технику управления стрессом и гипнотерапию. Несмотря на отдельные публикации, свидетельствующие об эффективности таких способов терапии, качество их доказательной базы носит незначительный характер [47, 48].

Перспективные направления терапии перекреста ФР ЖКТ

В литературе приводят данные, свидетельствующие о хорошем эффекте в терапии коморбидной патологии препаратов мелатонина. Мелатонин нормализует качество сна, кишечную микрофлору, снижает висцеральную чувствительность, восстанавливает моторику ЖКТ. Однако высококачественных исследований, подтверждающих эту точку зрения, не проводилось [49, 50]. Урсодезоксихолевая кислота может также восприниматься как мультитаргетное средство, использование которого для терапии перекреста ФР ЖКТ показало обнадеживающие результаты. Сообщалось, что урсодезоксихолевая кислота обладает способностью восстанавливать кишечную микрофлору у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста, купировать клинические симптомы СРК, ФД, билиарной дисфункции и ГЭРБ [51, 52]. Однако высококачественных исследований, подтверждающих эффективность применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты для терапии СРК, ФД, лечения синдрома избыточного бактериального роста, не проводилось.

Заключение

ФР ЖКТ и их перекрест – актуальная проблема современной терапии и гастроэнтерологии, которая обусловлена высокой частотой распространенности заболевания, множественностью патогенетических компонентов, низким качеством жизни пациентов и трудностью лечения. Перспективным в терапии ФР ЖКТ и их перекреста представляется использование препаратов мультитаргетного действия (Тримедат®), многокомпонентных (например, симбиотиков) и отдельных психотропных препаратов, способных снижать висцеральную чувствительность.

Мультитаргетное действие тримебутина (Тримедат®) по-новому представляется в свете последних исследований, свидетельствующих о противовоспалительном, регенераторном в отношении нервной и эпителиальной тканей, а также антимикробном и антиканцерогенном эффектах препарата. Это позволяет рассматривать применение тримебутина (Тримедат®) не только в лечении функциональных заболеваний ЖКТ и их перекреста, но и в комплексной терапии других заболеваний, сопровождающихся наличием воспалительного компонента (холециститы, гастриты, дуодениты, ГЭРБ, воспалительные заболевания кишечника, дивертикулярная болезнь).

Разработка новых, в том числе многокомпонентных, препаратов для лечения ФР ЖКТ позволит дополнительно повысить приверженность пациентов к лечению и улучшить его качество.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work,

drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Madisch A, Andresen V, Enck P, et al. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(13):222-32. DOI:10.3238/arztebl.2018.0222
- Sperber AD, Freud T, Aziz I, et al. Greater Overlap of Rome IV Disorders of Gut-Brain Interactions Leads to Increased Disease Severity and Poorer Quality of Life. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(5):e945-56. DOI:10.1016/j.cgh.2021.05.042
- Huang KY, Wang FY, Lv M, et al. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol.* 2023;29(26):4120-35. DOI:10.3748/wjg.v29.i26.4120
- Stoieva TV, Platonova OM, Dzhagiashevli OV. Overlapping Influence the Psychoemotional Profile among Children with Functional Gastrointestinal Disorders. *Int J Fam Med Prim Care.* 2020;15(1):1025.
- Нижевич А.А., Гимазетдинова Р.Ш., Туйгунов М.М., Якупова Г.М. Билиарная дискинезия у детей с синдромом раздраженного кишечника: overlap-синдром. Поиски современного подхода к терапии абдоминального болевого синдрома. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(6):121-8 [Nizhevich AA, Gimazetdinova RS, Tuygunov MM, Yakupova GM. Biliary dyskinesia in children with irritable bowel syndrome: overlap syndrome. The search for a modern approach to the treatment of abdominal pain syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(6):121-8 (in Russian)]. DOI:10.21508/1027-4065-2021-66-6-121-128
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шутько Ю.О., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(3):63-80 [Ivashkin VT, Maev IV, Shulpekova YuO, et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(3):63-80 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
- Лоранская И.Д., Вишневецкая В.В. Изучение моторной функции желчевыводящей системы и gastroduodenальной зоны при патологии билиарного тракта. *Русский медицинский журнал.* 2005;7(1):1-7 [Loranskaya ID, Vishnevskaya VV. Study of the motor function of the biliary system and gastroduodenal zone in pathology of the biliary tract. *Russian Medical Journal.* 2005;7(1):1-7 (in Russian)].
- Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., и др. Агонист опиатных рецепторов тримебутина в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий врач.* 2014;(2):56-60 [Yakovenko EP, Agafonova NA, Yakovenko AV, et al. Opiate receptor agonist trimebutine in the treatment of functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi. *Lechaschi Vrach.* 2014;(2):56-60 (in Russian)].
- Zadori N, Németh D, Frim L, et al. Dyspepsia-Like Symptoms in Helicobacter pylori-Negative Chronic Gastritis are Associated with ASCA-, ANCA-, and Celiac Seropositivity but Not with Other Autoimmune Parameters: A Single-Centre, Retrospective Cross-Sectional Study. *Int J Gen Med.* 2022;15:7789-96. DOI:10.2147/IJGM.S380419
- Alamo RZ, Quigley EMM. Irritable bowel syndrome and colonic diverticular disease: overlapping symptoms and overlapping therapeutic approaches. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(1):27-33. DOI:10.1097/MOG.0000000000000499
- Calini G, Abd El Aziz MA, Paolini L, et al. Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease (SUDD): Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. *Clin Exp Gastroenterol.* 2023;16:29-43. DOI:10.2147/CEG.S340929
- Usai-Satta P, Bassotti G, Bellini M, et al. Irritable Bowel Syndrome and Gluten-Related Disorders. *Nutrients.* 2020;12(4):1117. DOI:10.3390/nu12041117
- Fairbrass KM, Costantino SJ, Gracie DJ, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(12):1053-62. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30300-9
- Huang CT, Lee TH, Lin CK, et al. Pancreatic Fibrosis (Early Chronic Pancreatitis) as Emerging Diagnosis in Structural Causes of Dyspepsia: Evidence from Endoscopic Ultrasonography and Shear Wave Elastography. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(7):1252. DOI:10.3390/diagnostics11071252
- Wang HH, Portincasa P, Liu M, et al. Similarities and differences between biliary sludge and microlithiasis: Their clinical and pathophysiological significances. *Liver Res.* 2018;2(4):186-99. DOI:10.1016/j.livres.2018.10.001
- Козлова И.В., Быкова А.П., Осадчук М.А. Хронический панкреатит с СРК-подобным синдромом: подходы к терапии. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):61-6 [Kozlova IV, Bykova AP, Osadchuk MA. Chronic pancreatitis with IBS-like syndrome: approach to therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(2):61-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000518
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):4-11 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(8):4-11 (in Russian)].
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ас-

- социации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74-95 [Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin Yu, et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74-95 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
19. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, et al. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396(10263):1689-702. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30469-4
20. Lee I, Park SS. Diagnosis and treatment of reflux hypersensitivity with gastroesophageal reflux symptoms from a surgical perspective. *Foregut Surg*. 2022;2(Suppl. 1):8-16. DOI:10.51666/fs.2022.2.e1
21. Roberts C, Albusoda A, Farmer AD, Aziz Q. Factors influencing rectal hypersensitivity in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2023;35(4):e14515. DOI:10.1111/nmo.14515
22. Осадчук А.М., Лоранская И.Д., Осадчук М.А. СРК-подобные синдромы в клинике внутренних болезней: современное состояние проблемы. *Медицинский алфавит*. 2021;1(6):36-40 [Osadchuk AM, Loranskaya ID, Osadchuk MA. IBS like syndromes in clinic of internal diseases: current state of problem. *Medical alphabet*. 2021;1(6):36-40 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-6-36-40
23. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Киреева Н.В., и др. Синдром раздраженного кишечника с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода (синдром перекреста): клинические и иммуноморфологические особенности. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(2):325-9 [Svistunov AA, Osadchuk MA, Kireeva NV, et al. Irritable bowel syndrome with concomitant diseases of the stomach and esophagus (overlap syndrome): clinical and immunomorphological characteristics. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(2):325-9 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2018.13041
24. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Синдром перекреста функциональных гастроинтестинальных расстройств: общие механизмы патогенеза как ключ к рациональной терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):95-103 [Mekhdiyev SN, Mekhdiyeva OA, Berko OM. Overlap of Functional Gastrointestinal Disorders: Common Mechanisms of Pathogenesis as a Key to Rational Therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):95-103 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-4-95-103
25. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66 [Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
26. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волев Б.А., и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;8(5):117 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Volev BA, et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;8(5):117 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117
27. Осадчук М.А., Свистунов А.А., Киреева Н.В., Осадчук М.М. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта в контексте синдрома перекреста: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):112-8 [Osadchuk MA, Svistunov AA, Kireeva NV, Osadchuk MM. Functional diseases of the gastrointestinal tract in the context with overlapping functional disorders: current status of the problem. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):112-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000458
28. Takiishi T, Fenero CIM, Cámara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2017;5(4):e1373208. DOI:10.1080/21688370.2017.1373208
29. Bousdouni P, Kandyliari A, Koutelidakis AE. Probiotics and Phytochemicals: Role on Gut Microbiota and Efficacy on Irritable Bowel Syndrome, Functional Dyspepsia, and Functional Constipation. *Gastrointest Disord*. 2022;4(1):30-48. DOI:10.3390/gdisord4010005
30. Cheng J, Ouwehand AC. Gastroesophageal Reflux Disease and Probiotics: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(1):132. DOI:10.3390/nu12010132
31. Yu L, Liu Y, Wang S, et al. Cholestasis: exploring the triangular relationship of gut microbiota-bile acid-cholestasis and the potential probiotic strategies. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2181930. DOI:10.1080/19490976.2023.2181930
32. Wilson B, Rossi M, Dimidi E, Whelan K. Probiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(4):1098-111. DOI:10.1093/ajcn/nqy376
33. Salvioli B. Trimebutine: a state-of-the-art review. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019;65(3):229-38.
34. Свистунов А.А., Буртова Л.И., Осадчук М.А. Синдром билиарной боли в свете Римских критериев IV: рациональный подход к выбору спазмолитической терапии в клинической практике. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(2):59-69 [Svistunov AA, Burtova LI, Osadchuk MA, et al. The biliary pain syndrome in the context of the Rome IV diagnostic criteria: the rational approach to the choice of spasmolytic therapy in the clinical practice. *Evidence-based gastroenterology*. 2018;7(2):59-69 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20187259
35. Маев И.В., Самсонов А.А., Семенова А.В., и др. Опыт применения тримексина малеата в режиме пролонгированной монотерапии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):74-9 [Mayev IV, Samsonov AA, Semenova AV, et al. Experience in trimebutine maleate use in a prolonged monotherapy regimen in patients with irritable bowel syndrome. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):74-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2018.8.74-9
36. Ogawa N, Nakajima S, Tamada K, et al. Trimebutine suppresses Toll-like receptor 2/4/7/8/9 signaling pathways in macrophages. *Arch Biochem Biophys*. 2021;711:109029. DOI:10.1016/j.abb.2021.109029
37. Motawea A, Abd El Hady WE, Ahmed El-Emam G. The protective impact of adapted trimebutine maleate-loaded nanostructured lipid carriers for alleviating the severity of acute colitis. *Drug Deliv*. 2022;29(1):906-24. DOI:10.1080/10717544.2022.2050847
38. Xu J, Hu C, Jiang Q, et al. Trimebutine, a small molecule mimetic agonist of adhesion molecule L1, contributes to functional recovery after spinal cord injury in mice. *Dis Model Mech*. 2017;10(9):1117-28. DOI:10.1242/dmm.029801
39. Ozkaya SN, Keskin T, Tekin C, et al. Investigation of the antitumor effects of anti-inflammatory desloratadine and trimebutine on different types of human cancer cells: An in vitro study. *Annals of Medical Research*. 2023;30(6):727-32.
40. Lee H, Kwon OB, Lee JE, et al. Repositioning Trimebutine Maleate as a Cancer Treatment Targeting Ovarian Cancer Stem Cells. *Cells*. 2021;10(4):918. DOI:10.3390/cells10040918
41. Wu X, Wang J, Ye Z, et al. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Population-Based Observational Studies. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:819122. DOI:10.3389/fmed.2022.819122
42. Hu LY, Ku FC, Lu T, et al. Risk of cancer in patients with irritable bowel syndrome: a nationwide population-based study. *Ann Epidemiol*. 2015;25(12):924-8. DOI:10.1016/j.annepidem.2015.07.006
43. Kountouras J, Sofianou D, Gavalas E, et al. Trimebutine as a potential antimicrobial agent: a preliminary in vitro approach. *Hippokratia*. 2012;16(4):347-9.
44. Boziki M, Grigoriadis N, Papaefthymiou A, et al. The trimebutine effect on *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal tract and brain disorders: A hypothesis. *Neurochem Int*. 2021;144:104938. DOI:10.1016/j.neuint.2020.104938
45. Маев И.В., Андреев Д.Н. Эффективность тримексина в рамках лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчных путей: наблюдательное многоцентровое исследование. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):897-903 [Maev IV, Andreev DN. On behalf of the team of researchers of the TMD-06-02-2018 protocol. Efficacy of trimebutine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: an observational multicenter study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):897-903 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200919
46. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(3):355-61. DOI:10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x
47. Black CJ, Paine PA, Agrawal A, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*. 2022;71(9):1697-723. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327737
48. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70(7):1214-40. DOI:10.1136/gutjnl-2021-324598
49. Fowler S, Hoedt EC, Talley NJ, et al. Circadian Rhythms and Melatonin Metabolism in Patients With Disorders of Gut-Brain Interactions. *Front Neurosci*. 2022;16:825246. DOI:10.3389/fnins.2022.825246
50. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):6-12 [Svistunov AA, Osadchuk MA, Osadchuk AM. Melatonin and its therapeutic prospects in gastroenterology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):6-12 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-5-6-12
51. Kim BT, Kim KM, Kim KN. The Effect of Ursodeoxycholic Acid on Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Functional Dyspepsia: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(5):1410. DOI:10.3390/nu12051410
52. Colecchia A, Mazzella G, Sandri L, et al. Ursodeoxycholic acid improves gastrointestinal motility defects in gallstone patients. *World J Gastroenterol*. 2006;12(33):5336-43. DOI:10.3748/wjg.v12.i33.5336

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.12.2023



OMNIDOCTOR.RU