



ПРИНЯТЫ

XV Национальным Конгрессом Терапевтов и XXIII
Съездом Научного Общества Гастроэнтерологов России 18 ноября 2020 г. (г. Москва)

МЕДИЦИНСКИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ НЕКОММЕРЧЕСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ-РАЗРАБОТЧИКИ:

- Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)
- Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР)

МКБ-10:

- F 45.3 Соматоформные дисфункции вегетативной нервной системы (функциональная изжога)
- K 58 Синдром раздраженного кишечника
- K 30, K 31 Функциональная диспепсия
- K82.8 Дискинезия желчного пузыря и пузырного протока
- K83.4 Дисфункция сфинктера Одди
- R 10 Функциональная абдоминальная боль

Возрастная группа: взрослые

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>



Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России

Лазебник Л. Б.¹, Голованова Е. В.¹, Волель Б. А.², Корочанская Н. В.^{3,4}, Лялюкова Е. А.⁵, Мокшина М. В.¹⁰, Мехтиев С. Н.⁶, Мехтиева О. А.⁶, Мецаева З. В.¹¹, Петелин Д. С.², Симаненков В. И.⁷, Ситкин С. И.^{7,13}, Черемушкин С. В.¹, Черногорова М. В.^{8,9}, Хавкин А. И.¹²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, ул. Делегатская, 20/1, г. Москва, Российская Федерация, 127473

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Минздрава РФ, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991

³ ФГБОУ ВО Кубанский Государственный медицинский университет Минздрава России, ул. Митрофана Седина, 4, Краснодар, Краснодарский край, 350063, Россия

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Красных Партизан, 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12, Россия

⁶ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Россия

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41, Россия

⁸ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, Россия

⁹ ГБУЗ МО «Подольская городская клиническая больница № 3» г. Подольск, ул. Литейная, д. 40

¹⁰ Институт терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ Тихоокеанский государственный медицинский университет МЗ РФ. 690002 г. Владивосток, пр. Остякова, 2

¹¹ Республиканская клиническая больница Республики Северная Осетия-Алания, 362025, г. Владикавказ, ул. Бородинская 9 «а».

¹² ФГБАУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

¹³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Для цитирования: Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Волель Б. А., Корочанская Н. В., Лялюкова Е. А., Мокшина М. В., Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А., Мецаева З. В., Петелин Д. С., Симаненков В. И., Ситкин С. И., Черемушкин С. В., Черногорова М. В., Хавкин А. И. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;192(8): 5–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117

Ключевые слова: Функциональные заболевания органов пищеварения, функциональная изжога, функциональная диспепсия, билиарные дисфункции, синдром раздраженного кишечника, синдром перекреста функциональных заболеваний органов пищеварения, overlap-syndrome, функциональная абдоминальная боль, функциональное расстройство, билиарная боль, синдром избыточного бактериального роста, синдром повышенной проницаемости слизистых, синдром повышенной эпителиальной проницаемости.

Конфликт интересов. Все члены рабочей группы заявили об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>

Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia

L. B. Lazebnik¹, E. V. Golovanova¹, B. A. Volel², N. V. Korochanskaya^{3,4}, E. A. Lyalyukova⁵, M. V. Mokshina¹⁰, S. N. Mekhtiev⁶, O. A. Mekhtieva⁶, Z. V. Metsaeva¹¹, D. S. Petelin², V. I. Simanenko⁷, S. I. Sitkin^{7,13}, S. V. Cheremushkin¹, M. V. Chernogorova^{8,9}, A. I. Khavkin¹²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Delegatskay str., 20/1, Moscow, 127473, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow Medical State University, Trubetskaya St. 8/2, Moscow, 119991, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" Health Ministry of Russian Federation, st. Mitrofana Sedina, 4, Krasnodar, Krasnodar Territory, 350063, Russia

⁴ State Budgetary Institution of Health Care "Region Clinic Hospital Nr 2" Health Ministry of Krasnodar Region, st. Red Partisans, 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

⁵ FSBEI VO "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health, st. Lenin, 12, Omsk Region, Omsk, 644099, Russia

⁶ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, L'va Tolstogo str. 6–8, Saint Petersburg, 197022, Russia

⁷ North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of health of the Russian Federation, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya street, 41, Russia

⁸ Moscow regional research and clinical Institute of M. F. Vladimirsky, 129110, Moscow, Russia

⁹ GBUZ MO "Podolsk City Clinical Hospital No. 3" Podolsk, st. Liteinaya, 40, Russia

¹⁰ Institute of therapy and instrumental diagnostics of FSBEI VO "Pacific State Medical University" 690002 Vladivostok, Ostjakova st., 2, Russia

¹¹ Republican clinical hospital of Health Care Ministry of Northern Ossetia-Alania Republic, 362025, Vladikavkaz city, Borodinskaja st, 9a

¹² FSBAI HPE "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, st. Taldomskaya, 2

¹³ Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova St., 2, St. Petersburg, 197341, Russia

For citation: Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Volel B. A., Korochanskaya N. V., Lyalyukova E. A., Mokshina M. V., Mekhtiev S. N., Mekhtieva O. A., Metsaeva Z. V., Petelin D. S., Simanenko V. I., Sitkin S. I., Cheremushkin S. V., Chernogorova M. V., Khavkin A. I.; Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine; Gastroenterological Scientific Society of Russia. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome. Clinical guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8): 5–117. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117

Keywords: functional gastrointestinal disorders, functional heartburn, functional dyspepsia, biliary dysfunction, irritable bowel syndrome, overlap syndrome, functional abdominal pain, functional disorder, biliary pain, small intestinal bacterial overgrowth, increased mucosal permeability syndrome, increased epithelial permeability syndrome.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	10
Термины и определения	11
1. Краткая информация	11
1.1 Определение	11
1.2 Этиология и патогенез ФЗОП	12
1.3 Эпидемиология	13
1.4 Кодирование по МКБ –10	15
1.4 Классификация	15
1.5 Клиническая картина ФЗОП	17
2. Диагностика ФЗОП	18
2.1 Критерии установления диагноза	18
2.2 Жалобы и анамнез	19
2.3 Физикальное обследование	19
2.4 Лабораторная диагностика	19
2.5 Инструментальная диагностика	19
2.6 Другие методы диагностики	19
3. Лечение ФЗОП	19
3.1 Коррекция образа жизни, пищевого и водного режимов	20
3.2 Медикаментозная терапия ФЗОП	20
3.3 Хирургическое лечение	22
3.4 Другие виды лечения	23
4. Функциональная изжога	23
4.1 Термины и определения	23
4.2 Этиология и патогенез	23
4.3 Эпидемиология	23
4.4 Кодирование по МКБ –10	24
4.5 Классификация	24
4.6 Клиническая картина	24
4.7 Диагностика	24
4.8 Дифференциальная диагностика	26
4.9 Лечение	26
4.10 Перекрест ФИ с другими функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта	27
4.11 Исходы и прогноз	27
5. Функциональная диспепсия	27
5.1 Термины и определения	27
5.2 Этиология и патогенез	28
5.3 Эпидемиология	28
5.4 Кодирование по МКБ 10	29
5.5 Классификация диспепсии	29
5.6 Клиническая картина функциональной диспепсии	29
5.7 Диагностика функциональной диспепсии	29
5.8 Лечение функциональной диспепсии	31

6.	Синдром раздраженного кишечника	35
6.1	Термины и определения	35
6.2	Этиология и патогенез	35
6.3	Эпидемиология	37
6.4	Кодирование по МКБ-10	38
6.5	Классификация СРК	38
6.6	Клиническая картина СРК	38
6.7	Диагностика СРК	40
6.8	Лечение больных СРК	44
7.	Функциональные расстройства билиарного тракта	50
7.1	Термины и определения	50
7.2.	Этиология и патогенез функциональных расстройств ЖВП	51
7.3	Эпидемиология	53
7.4	Кодирование по МКБ 10	53
7.5	Классификация функциональных расстройств ЖВП	53
7.6	Клиническая картина функциональных расстройств ЖВП	53
7.7	Диагностика функциональных расстройств ЖВП	55
7.8	Лечение функциональных расстройств ЖВП	60
8.	Синдром функциональной абдоминальной боли	65
8.1	Терминология и определение	65
8.2	Этиология и патогенез СФАБ	66
8.3	Эпидемиология СФАБ	66
8.4	Кодирование по МКБ –10	66
8.5	Классификация	66
8.6	Клиническая картина СФАБ	66
8.7	Диагностика СФАБ	66
8.8	Лечение СФАБ	66
9.	Сочетанные функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта	68
9.1	Терминология и определение	68
9.2	Эпидемиология	69
9.3	Патофизиология сочетанных функциональных расстройств ЖКТ	69
9.4	Диагностика СФР-ЖКТ	70
9.5	Лечение синдрома перекреста ФЗОП	71
10.	Психофармакотерапия ФЗОП	75
10.1	Антидепрессанты	76
10.2	Антипсихотики	78
10.3	Анксиолитики	79
11.	Медицинская реабилитация	80
12.	Профилактика и диспансерное наблюдение	81
13.	Организация оказания медицинской помощи	82
14.	Критерии оценки качества медицинской помощи	82
	Литература	83
	ПРИЛОЖЕНИЕ А 1.	
	Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	104
	Приложение А2.	
	Методология разработки клинических рекомендаций	105
	Приложение 1.	
	Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)	105

Приложение 2.	
Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)	106
Приложение 3.	
Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)	106
Приложение А3.	
Связанные документы	106
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.	
Алгоритмы действий врача и справочная информация	107
Приложение Б1.	
Биопсихосоциальная модель развития ФЗОП	107
Приложение Б2.	
Алгоритм ведения первичных необследованных пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи	108
Приложение Б3.	
Бристольская шкала формы кала	108
Приложение Б4.	
Практический алгоритм диагностики СРК	109
Приложение Б5.	
Структура диеты со сниженным содержанием FODMAP	109
Приложение Б6.	
Алгоритм фармакотерапии первичного пациента с СРК	110
Приложение Б7.	
Анатомо-физиологические особенности билиарной системы	110
Приложение Б8.	
Диагностические признаки различных вариантов ФБР	112
Приложение Б9.	
Алгоритм диагностики ДСО билиарного типа после холецистэктомии	112
Приложение Б10.	
Уровни доказательности лекарственных препаратов и других методов лечения ФРБТ.	113
Приложение Б11.	
Алгоритм диагностики и ведения больных с билиарной болью	113
Приложение Б12.	
Рабочая схема амбулаторного наблюдения, лечения и профилактики ФБР	114
Приложение Б13.	
Характеристика психофармакологических препаратов, используемых для лечения ФРОП	115
ПРИЛОЖЕНИЕ В.	
Информация для пациента с ФЗОП	116

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза;
АСТ – аспартатаминотрансфераза;
АФК – аминоксенофобная кислота;
БД – билиарная дисфункция;
ВГЧ – висцеральная гиперчувствительность;
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника;
ВЭГДС – видеоэзофагогастродуоденоскопия;
ГГТП – гаммаглутамилтрансфераза;
ГПР – гиперчувствительность пищевода к рефлюксу;
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс;
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
ДГБСГ – динамическая гепатобилисцинтиграфия;
ДПК – двенадцатиперстная кишка;
ДСО – дисфункция сфинктера Одди;
ЖКБ – желчнокаменная болезнь;
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
ЖП – желчный пузырь;
ИОЗСН – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина;
ИПП – ингибиторы протонной помпы;
КЖ – качество жизни;
КС – колоноскопия;
ЛПВП – липопротеины высокой плотности;
ЛПНП – липопротеины низкой плотности;
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности;
ЛС – лекарственные средства;
ЛФК – лечебная физкультура;
МКБ – международная классификация болезней;
МРТ – магнитно-резонансная томография;
МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография;
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография;
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени;
НаССА – норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты;
НЭРБ – неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
ПБ – пищевод Барретта;
ППДС – постпрандиальный дистресс-синдром;
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование;
СДВНС – соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы;
СИБР – синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке;
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;
СО – сфинктер Одди;
СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
СПЭП – синдром повышенной эпителиальной проницаемости;
СРК – синдром раздраженного кишечника;
СФР-ЖКТ – сочетанные функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта;
СЭБ – синдром эпигастральной боли;
ТГ – триглицериды;
ТЦА – трициклические антидепрессанты;
УДД – уровень достоверности доказательств;
УДХК – урсодезоксихолевая кислота;
УЗИ – ультразвуковое исследование;
УУР – уровень убедительности рекомендаций;
ФБР – функциональные билиарные расстройства;
ФВЖП – фракция выброса желчного пузыря;
ФГИР – функциональные гастроинтестинальные расстройства;
ФД – функциональная диспепсия;
ФДЭ – фосфодиэстераза;
ФЗОП – функциональные заболевания органов пищеварения;

ФИ – функциональная изжога;
 ФНЖКТ – функциональные нарушения ЖКТ;
 ФРЖВП – функциональные расстройства желчевыводящих путей;
 ФРЖП – функциональное расстройство желчного пузыря;
 ХЦК – холецистокинин;
 ХЭ – холецистэктомия;
 цАМФ – циклический аденозинмонофосфат;
 ЦНС – центральная нервная система;
 ЩФ – щелочная фосфатаза;
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия;
 ЭГЦ – энтерогепатическая циркуляция;
 ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия;
 ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография;
 ЭЭ – эозинофильный эзофагит;
H. pylori – *Helicobacter pylori*;
 IgG – иммуноглобулин G;
 OLGA – оперативная система оценки гастрита;
 OLGIM – оперативная система оценки гастрита, основанная на кишечной метаплазии;
 WGO – всемирная гастроэнтерологическая ассоциация.

Термины и определения

Функциональные заболевания органов пищеварения (ФЗОП) – группа расстройств, характеризующаяся нарушением взаимодействия между центральным (головной мозг) и периферическим звеном нервной системы, обеспечивающей деятельность органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эта патология не связана с выявляемыми стандартными методами диагностики органическими поражениями органов, и развивается вследствие развития синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, нарушений моторной функции ЖКТ на разных уровнях и висцеральной гиперчувствительности.

Overlap-syndrome – синдром перекреста функциональных заболеваний органов пищеварения, при котором сочетаются два и более расстройств, объединенных общими патогенетическими механизмами.

СПЭП – синдром повышенной эпителиальной проницаемости, один из базовых элементов развития патологии человека, в том числе – ФЗОП, развивающийся под действием как экзогенных, так и эндогенных факторов агрессии: патогенных микроорганизмов, химических раздражителей, психоэмоционального стресса, и др.

1. Краткая информация

Функциональные заболевания органов пищеварения (ФЗОП) касаются полых органов пищеварительной системы и названы так потому, что используемые врачом диагностические методы не позволяют выявить какую-либо морфологическую причину заболевания.

ФЗОП представляют собой комбинацию нарушений моторики, висцеральной чувствительности, качественных и количественных изменений микробиоты, связанные с этим изменения слизистой оболочки («дырявая кишка») и иммунитета. Нередко многочисленные жалобы на расстройства пищеварительной системы (неясные боли и тяжесть

в животе, изжогу, чувство тяжести и переполнения, вздутие, расстройства опорожнения и т.п.) сопровождаются серьезными психо-соматическими расстройствами, которые резко ухудшают качество жизни (КЖ) и являются причиной серьезной экономической нагрузки на систему здравоохранения.

В настоящее время основополагающим документом международного уровня по диагностике и лечению ФЗОП являются т.н. Римские критерии IV пересмотра (Rome IV), во многом определяющие положения рекомендаций, принятых медицинскими сообществами, в том числе российскими [1].

1.1 Определение

Функциональные заболевания органов пищеварения – это группа расстройств, характеризующаяся нарушением взаимодействия между центральным (головной мозг) и периферическим звеном нервной системы, обеспечивающей деятельность органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эта патология

не связана с выявляемыми стандартными методами диагностики органическими поражениями органов и развивается вследствие повышения проницаемости слизистой оболочки для бактерий и токсинов (СПЭП), нарушений моторной функции ЖКТ на разных уровнях и висцеральной гиперчувствительности [2].

1.2 Этиология и патогенез ФЗОП

По мнению ведущих международных экспертов [2] в развитии функциональных заболеваний всех уровней ЖКТ определяющее значение имеют психосоциальные факторы, нередко выступающие в роли пускового механизма ФЗОП (табл. 1).

Таблица 1.

Факторы, влияющие на развитие функциональных расстройств ЖКТ [2]

Факторы ранней жизни	Психосоциальные факторы	Физиологические факторы
Генетические	Стрессовые ситуации	Моторика
Пре- и перинатальные	Личностные черты	Сенситивность
Социокультурные	Психологический статус	Иммунная дисфункция
Средовые	Восприимчивость к стрессам	Изменения микробиоты
	Преодоление трудностей	Алиментарный фактор
	Социальная поддержка	

Именно дисфункция ЦНС чаще всего является основополагающей не только в возникновении, но и в прогрессировании функциональных расстройств ЖКТ. Предполагается, что комплексное взаимодействие психосоциальных, физиологических (повышенная висцеральная чувствитель-

ность) и средовых факторов с раннего возраста нарушает взаимодействие центральной нервной системы (ЦНС) с периферическим звеном нервной системы, которое обеспечивает деятельность органов ЖКТ (так называемая ось «головной мозг–ЖКТ») [1, 2, 3] (рис. 1).

Рисунок 1.

Биопсихосоциальная модель генеза функциональных заболеваний ЖКТ [1].



Развившиеся в юном или молодом возрасте функциональные расстройства в последующем приводят к выраженным нарушениям в психоэмоциональной сфере, что сопровождается прогрессирующим нарастанием дисбаланса в работе ЖКТ. При этом эмоциональное состояние больного из-за фиксации на своем болезненном «неизлечимом» состоянии на фоне неэффективного лечения традиционными препаратами прогрессивно ухудшается. В исследованиях показано, что примерно у 75–80% больных синдромом раздраженного кишечника (СРК) выявляются сопутствующие функциональные вегетативные нарушения, аффективные, тревожные, депрессивные или ипохондрические расстройства [4, 5, 6].

В последней редакции европейских рекомендаций по диагностике и лечению ФЗОП (Римский консенсус IV пересмотра, 2016 год) один из главных акцентов вновь сделан на выраженной взаимосвязи данной патологии с нарушениями нервного восприятия, что нашло отражение в обновлении терминологии [2]. Так, определение «функциональное расстройство» заменено на «нарушение церебро-интестинального взаимодействия», а «функциональная абдоминальная боль» теперь трактуется

как «нарушение центрального восприятия гастроинтестинальной боли» [2, 3].

Таким образом, ведущим патогенетическим звеном развития ФРОП является нарушение взаимодействия ЖКТ и ЦНС [2, 7, 8].

Известно, что при функциональных расстройствах ЖКТ имеется снижение активности стресс-лимитирующих систем, обусловленное, в частности, снижением уровня γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и соответственно, активности ГАМК-ергической системы торможения. В этих условиях начинает преобладать активность стресс-реализующей системы и создаются условия для развития биологически отрицательного стресса (дистресс), а в дальнейшем – для формирования устойчивой патологии (тревожных состояний, депрессии и т.д.). Этим объясняется совокупность развивающихся при функциональных расстройствах ЖКТ симптомов: раздражительность, чувство нервозности, дрожь, мышечное напряжение, головные боли напряжения, потливость, сердцебиение, головокружение в сочетании с дискомфортом в эпигастральной области и симптомами диспепсии [9]. Биопсихосоциальная модель развития ФЗОП наглядно демонстрирует механизмы возникновения

дисбаланса между ЦНС и автономной энтеральной нервной системой. При наличии сенсибилизирующего (эпигенетического) фактора любые отклонения функции кишечника вызывают активацию большого числа спинальных нейронов, вызывая синдром спинальной гипервозбудимости, связанный с активацией большого числа молекул оксида азота, и корригирующий рефлекторный ответ воспринимается как болезненный [10, 11].

Генетическая предрасположенность в сочетании с воздействием сенсибилизирующего фактора у некоторых лиц могут способствовать формированию длительной следовой памяти о боли. Поэтому в дальнейшем обычные (не чрезмерные) отклонения вызывают аггравированный болевой ответ, соответствующий воздействию стрессорного сенсибилизирующего фактора. Таким образом, у больных с ФЗОП нарушен процесс нисходящего подавления восприятия боли (центральная антиноцицептивная дисфункция) при отсутствии повреждения нейрональной передачи висцеральной боли [10, 12, 13]. Эти процессы лежат в основе формирования синдрома висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ), в котором W.E. Whitehead (2002) выделил 2 типа висцеральной гипералгезии: снижение порога восприятия боли и более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге ее восприятия. В многочисленных работах показано, что ВГЧ, являющаяся у больных СРК основным фактором формирования упорного интенсивного и плохо поддающегося традиционному лечению абдоминального болевого синдрома, характеризуется избирательностью в отношении механических стимулов, при этом восприятие электрических, термических и химических воздействий на стенку кишки не отличается от такового у здоровых лиц. Висцеральную гипералгезию принято считать биологическим маркером СРК, а баллонно-дилатационный тест – специфичным (95%) и чувствительным (70%) методом диагностики заболевания [12, 13, 14, 15]. Предиктором формирования ВГЧ является взаимодействие комплекса сенсибилизирующих факторов: кишечной инфекции, психосоциального стресса, физической травмы.

Долгое время оставался открытым вопрос тонких механизмов, связывающих дисфункцию ЦНС и ФЗОП. Многочисленные исследования последних лет позволили связать повышение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ для бактерий и токсинов и развитие ФЗОП. В числе прочего, получены убе-

дительные данные, что дисфункция работы ЦНС (психоэмоциональный стресс, тревожные состояния, депрессии, и др.) является эндогенным фактором, провоцирующим СПЭП.

В последние несколько лет появилось большое количество информации, свидетельствующей о том, что при ФЗОП имеется субклиническое (минимально выраженное) воспаление, наличие которого объясняется повышением проницаемости слизистой оболочки вследствие нарушения защитного слизистого барьера ЖКТ. Описано три уровня защиты слизистой оболочки пищеварительного тракта от агрессивных факторов: презептимальный (слой слизи и бикарбонатов, покрывающий эпителий), эпителиальный (плотные межклеточные контакты и высокая скорость регенерации эпителия) и постэпителиальный (клеточный иммунитет и хороший кровоток для быстрой регенерации клеток). Помимо дисфункции ЦНС нарушение защиты слизистого барьера обусловлено множественными причинами, среди которых: нарушение микробного пейзажа, перенесенные кишечные инфекции, прием некоторых лекарственных препаратов и т.д.

Минимальное (субклиническое) воспаление, которое выявляется на микроскопическом уровне при исследовании слизистой толстой кишки, признано одной из ведущих причин развития ВГЧ. Ряд факторов (питание, нарушение микрофлоры толстой кишки, перенесенные кишечные инфекции) гиперактивируют иммунные клетки кишечника, которые выделяют факторы воспаления, что приводит к нарушению целостности кишечного барьера, воспалению и повреждению чувствительных нервных окончаний кишечника. Поврежденные чувствительные кишечные рецепторы воспринимают минимальные раздражающие стимулы (химические, механические, термические) как интенсивные и передают «неправильный» «гиперинтенсивный» сигнал, который воспринимается структурами головного мозга как боль [3].

Лабораторным маркером повышенной проницаемости кишечного барьера является повышение фекальной концентрации зонулина – белка, который вырабатывается слизистой кишечника в ответ на различные стимулы и регулирует проницаемость кишечного барьера. Связываясь с рецепторами плотных контактов, зонулин вызывает сокращение цитоскелета эпителиоцитов, открывая зоны между клетками эпителия для пассажа веществ, что повышает проницаемость кишечной стенки.

1.3 Эпидемиология

Функциональные заболевания ЖКТ широко распространены. Только СРК и функциональной диспепсией (ФД) страдают 16–26% популяции, при этом преобладают лица в возрасте до 40–41 года, преимущественно женского пола (3ж:1м) [16, 17]. Распространенность билиарной дисфункции (БД) оценивается разными авторами в 10–15% [1, 18].

Истинная распространенность симптоматики ФЗОП продемонстрирована недавно опубликованными результатами «Глобального эпидемиологического исследования функциональных расстройств органов пищеварения» («A global epidemiological study of functional GI disorders»), в котором приняло участие и Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР) [19].

Это масштабное исследование было проведено в период 2018–2019 гг. в 33 странах шести континентов – Европы, Азии, Северной и Южной Америки, Африки и Австралии. С помощью интернет-опроса или личного интервьюирования были опрошены 73,076 взрослых респондента (из них 49,5% – женщины), которые должны были ответить на 22 вопроса, касающихся симптоматики ФЗОП по критериям Диагностического опросника IV Римских критериев. Общей целью этого глобального исследования было проведение обширного многонационального эпидемиологического исследования распространенности ФЗОП. Респонденты, соответствовавшие IV Римским критериям ФЗОП, но самостоятельно указавшие при опросе на наличие

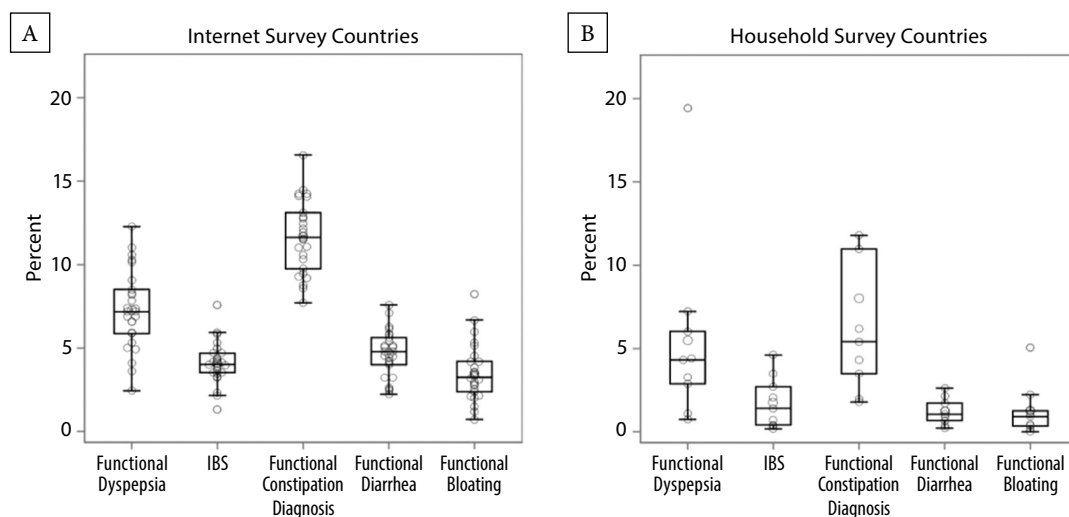
у них предшествующей гастроинтестинальной патологии или положительно ответившие на дополнительные наводящие вопросы, исключались из констатации случая ФЗОП.

Общий показатель выявления хотя бы одного диагноза ФЗОП в целом был одинаковым для разных стран. При проведении очных опросов ФЗОП выявляли чаще в сельской местности – OR 1,1 (1,0–1,2), нежели в городах, в то время как при интернет-опросе (в России проводился только

интернет-опрос) в городах они встречались чаще, нежели в сельской местности OR 0,9 (0,8–0,9). На рисунке 2 представлена суммарная частота встречаемости пяти наиболее распространенных и значимых для клинициста ФЗОП – синдрома раздраженной кишки (СРК), функциональной диспепсии (ФД), функционального запора (ФЗ), функциональной диареи (ФД) и функционального вздутия (растяжения) живота в зависимости от модели интервьюирования.

Рисунок 2.

Частота встречаемости различных проявлений ФЗОП (по 5 признакам Римских критериев IV), обозначаемым как кружочки (специфика для страны) или прямоугольники (суммарно для признака) при интернет-опросе (А) (N=426) или персональном интервью (В) (N=49).

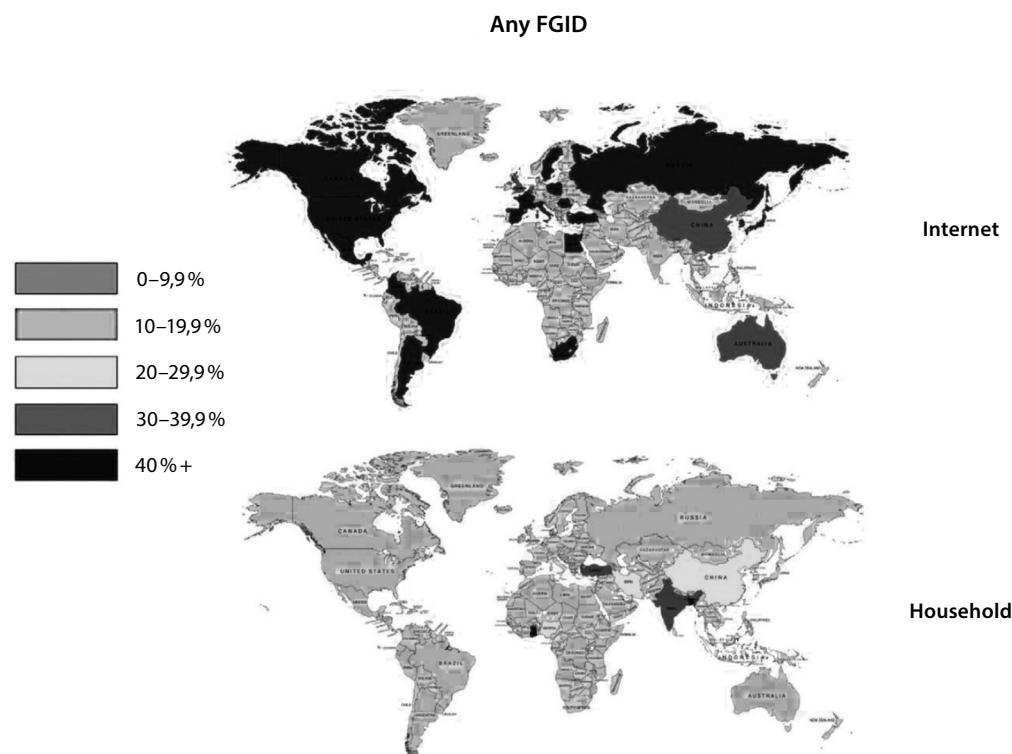


Суммарная частота встречаемости различных проявлений ФЗОП в различных странах представлена на рисунке 3. Как видно из рисунка, бордово-

красным цветом (более 40% опрошенных) окрашена территория Российской Федерации, большинства европейских стран, Северной и Южной Америки.

Рисунок 3.

Карта мира, демонстрирующая различное количество респондентов, расцененных, как имеющих симптоматику ФЗОП. Цветовая шкала отражает частоту встречаемости, верхняя часть рисунка – интернет-опрос, нижняя – персональный опрос.



Распространенность ФЗОП различной локализации

Функциональные заболевания пищевода. Наиболее распространенным расстройством пищевода при интернет- и персональных опросах была функциональная дисфагия с совокупными показателями распространенности 3,2% (3,0–3,3%) и 1,2% (1,0–1,3%) соответственно. Частота других симптомов – функциональной изжоги, гиперчувствительности к рефлюксу и болей в грудной клетке была значительно ниже. При обоих методах исследования все заболевания пищевода чаще встречались у женщин. Наблюдались расхождения в результатах с точки зрения возраста: показатели снижались в старших возрастных группах в странах интернет-опроса, но увеличивались с возрастом в странах очного опроса.

Функциональные заболевания гастродуоденальной области. Гастродуоденальные функциональные расстройства (ФД) имели совокупный показатель распространенности в количестве 7,2% (7,1–7,4%) при интернет- и 4,8% (4,5–5,1%) при очном опросе. При интернет-опросе распределение по подтипам составило – для постпрандиального дистресс-синдрома 66,6%, для эпигастрального болевого синдрома 15,3% и для синдрома их перекреста 18,1%. При очном опросе распределение составило для постпрандиального дистресс-синдрома – 59,5%, для эпигастрального болевого синдрома – 28,1%. Распространенность ФД широко варьировала между странами: от 2,2% в Японии до 12,3% в Египте, от 0,7% в Индии по данным интернет-опроса до 19,4% в Бангладеш при очных опросах. По данным интернет-опросов, средние показатели встречаемости всех форм ФД у женщин были выше, чем у мужчин: суммарно 1,6%, постпрандиальный дистресс-синдром – 1,6%, эпигастральная боль – 1,4%. Оба подтипа ФД были наиболее распространены среди молодых людей и неуклонно снижались на протяжении всей взрослой жизни.

Функциональные кишечные расстройства. Наиболее часто респонденты жаловались на функциональный запор, с совокупными показателями 11,7% для интернет- и 6,6% для личных опросов. Другими распространенными расстройствами были функциональная диарея у 4,7% при интернет- и у 1,2% при очном опросе. Суммарно СРК имелся у 4,1% при интернет- и у 1,5% при очном опросе. Функциональное вздутие живота зафиксировано у 3,5% при интернет- и у 1,2% при очном опросе.

Суммарные коэффициенты распространенности СРК были значительно выше у женщин при обоих методах обследования, при этом OR между женщинами и мужчинами составлял 1,8 (1,7–2,0) для Интернет- и 2,0 (1,5–2,5) для очного опроса. При интернет-опросе отмечено снижение распространенности СРК с возрастом в 5,3% до 3,7% и далее до 1,7%, тогда как при очном опросе был выявлен обратный феномен – повышение распространенности с возрастом – с 1,4% до 1,5% и до 1,9%. Выявлены гендерные различия по структуре СРК: женщины страдают СРК чаще мужчин, при этом среди женщин частота СРК-3 выше, чем СРК-Д, тогда как среди мужчин все было наоборот. Региональные показатели распространенности СРК в соответствии с Римскими критериями IV были одинаковыми в большинстве стран с интернет-опросом: в 19 из 26 стран этот уровень составлял от 3% до 5%, за исключением Сингапура и Египта (1,3% и 7,6% соответственно). В странах очного опроса распространенность была более изменчивой: от 0,2% в Индии до 4,6% в Бангладеш.

Центральный абдоминальный болевой и билиарный болевой синдромы. Частота центрального болевого абдоминального синдрома составила всего 0,02% (n = 9) для интернет- и 0,05% (n = 9) для очного опроса в домашних условиях. Частота билиарных болей составила соответственно 0,08% (n = 44) и 0,03% (n = 5).

Аноректальные расстройства. При интернет-опросах 7,7% испытуемых соответствовали критериям хотя бы одного аноректального расстройства по сравнению с очными опросами – 2,6%. В обоих случаях наиболее распространенным заболеванием была прокталгия – 5,6% при интернет-опросе и 1,5% при очном опросе.

Бремя ФЗОП. По данным интернет-опросов, люди с ФЗОП значительно чаще, чем другие, обращались за медицинскими консультациями по одному или нескольким раз в месяц по поводу каких-либо проблем со здоровьем [(OR) 4,17 (1,6–1,8)], однако, эта разница не была выявлена при проведении очных опросов [(OR) 1,0 (0,9–1,2)].

По данным ВОЗ, среди ФЗОП часто выявляются перекресты функциональных расстройств: у 42–87% пациентов с СРК – функциональная диспепсия, почти у половины больных с СРК (49%) – нарушения моторики билиарного тракта [20].

1.4 Кодирование по МКБ – 10

В МКБ – 10 нет отдельного кода для функциональных заболеваний ЖКТ, поэтому применяются коды в зависимости от уровня поражения ЖКТ.

F 45.3 Соматоформные дисфункции вегетативной нервной системы (функциональная изжога)

K 58 Синдром раздраженного кишечника

K 30, K 31 Функциональная диспепсия

K82.8 Дискинезия желчного пузыря и пузырного протока

K83.4 Дисфункция сфинктера Одди

R 10 Функциональная абдоминальная боль

1.4 Классификация

Наиболее полная классификация функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта представлена в «Римских критериях IV» [2]:

А. Расстройства функции пищевода

- A1. Функциональная загрудинная боль пищеводного происхождения
- A2. Функциональная изжога
- A3. Гиперсенситивный пищевод
- A4. Ком в пищеводе (Globus)
- A5. Функциональная дисфагия

В. Гастродуоденальные расстройства

- V1. Функциональная диспепсия
 - V1a. Постпрандиальный дистресс-синдром
 - V1b. Синдром эпигастральной боли
- V2. Расстройства, сопровождающиеся отрыжкой
 - V2a. Чрезмерная супрагастральная отрыжка
 - V2b. Чрезмерная неспецифическая отрыжка
- V3. Расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой
 - V3a. Хронический синдром тошноты и рвоты
 - V3b. Синдром циклической рвоты
 - V3c. Каннабиноидиндуцированный рвотный синдром
- V4. Синдром руминации у взрослых

С. Расстройства функции кишечника

- C1. Синдром раздраженного кишечника (СРК)
 - СРК с преобладанием запора (СРК-З)
 - СРК с преобладанием диареи (СРК-Д)
 - СРК, смешанный вариант (СРК-С)
 - СРК неклассифицируемый (СРК-Н)
- C2. Функциональный запор
- C3. Функциональная диарея
- C4. Функциональное вздутие живота
- C5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство
- C6. Опиоидиндуцированный запор

Д. Расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью

- D1. Болевой абдоминальный синдром центрального генеза
- D2. Опиоидиндуцированная гастроинтестинальная гипералгезия

Е. Расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди

- E1. Билиарная боль
 - E1a. Функциональные расстройства желчного пузыря
 - E1b. Функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди
- E2. Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди

Ф. Аноректальные расстройства

- F1. Недержание кала
- F2. Функциональная аноректальная боль
 - F2a. Синдром мышцы, поднимающей задний проход
 - F2b. Неспецифическая функциональная аноректальная боль
 - F2c. Прокталгия
- F3. Функциональные расстройства дефекации
 - F3a. Неадекватная пропульсия при дефекации
 - F3b. Диссинергическая дефекация

Г. Детские функциональные желудочно-кишечные расстройства: новорожденные

- G1. Срыгивание
- G2. Синдром руминации
- G3. Синдром циклической рвоты
- G4. Колики новорожденных
- G5. Функциональная диарея
- G6. Дисхезия новорожденных
- G7. Функциональный запор

Н. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей и подростков

- Н1. Функциональные расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой
 - Н1а. Синдром циклической рвоты
 - Н1б. Функциональная тошнота и функциональная рвота
 - Н1б1. Функциональная тошнота
 - Н1б2. Функциональная рвота
 - Н1с. Синдром руминации
 - Н1д. Аэрофагия
- Н2. Расстройства, сопровождающиеся хронической функциональной абдоминальной болью
 - Н2а. Функциональная диспепсия
 - Н2а1. Постпрандиальный дистресс-синдром
 - Н2а2. Синдром эпигастральной боли
 - Н2б. Синдром раздраженного кишечника
 - Н2с. Абдоминальная мигрень
 - Н2д. Функциональная неспецифическая абдоминальная боль
- Н3. Функциональные расстройства дефекации
 - Н3а. Функциональный запор
 - Н3б. Несдерживаемое недержание кала

1.5 Клиническая картина ФЗОП

- У больных с ФЗОП повышение проницаемости СО ЖКТ провоцирует нарушение моторики ЖКТ и висцеральная гиперчувствительность обуславливает развитие абдоминальной боли, локализация которой зависит от уровня расстройства моторики пищеварительного тракта

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Синдром боли (абдоминальная, билиарная, эпигастральная) является критерием диагностики таких ФЗОП, как синдром раздраженного кишечника (СРК), билиарная дисфункция (БД), функциональная диспепсия (ФД).

- У больных с ФЗОП отмечаются такие клинические симптомы, как отрыжка, тошнота, нарушения стула, метеоризм, ощущение переполнения в эпигастрии, раннее насыщение

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Спровоцированные СПЭП нарушения моторики на разных уровнях ЖКТ приводят к развитию разнообразных клинических симптомов: так, ФД диагностируется на основании наличия таких симптомов, как постпрандиальное ощущение переполнения, раннее насыщение, боль и/или жжение в эпигастрии; билиарные дисфункции часто сопровождаются тошнотой и нарушениями стула, при СРК болевой синдром сочетается с симптомами нарушения стула (запор или диарея).

- У больных с ФЗОП отмечается выраженное снижение качества жизни, обусловленное хроническим течением патологии, частыми рецидивами симптомов и развитием выраженных психоэмоциональных расстройств

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Комплексное взаимодействие психосоциальных, физиологических (повышенная сенситивность и др.) и средовых факторов формируют нарушения взаимодействия ЦНС с периферическим звеном нервной системы, обеспечивающим деятельность органов ЖКТ (так называемая ось «головной мозг–ЖКТ») [3]. Развившиеся функциональные расстройства, в свою очередь, поддерживают и усугубляют дисбаланс регуляции деятельности ЖКТ и, более того, приводят к выраженным нарушениям в психоэмоциональной сфере. Известно, что КЖ больных с ФЗОП существенно снижено по сравнению с популяцией, а неэффективное лечение традиционными препаратами еще больше утяжеляет эмоциональное состояние больного из-за фиксации на своем болезненном «неизлечимом» состоянии. Например, при тяжелом течении СРК отмечается резистентная к лечению упорная клиническая симптоматика, при этом у всех пациентов прослеживается связь болезни с психоэмоциональными проблемами, а в ряде случаев уже имеются психоэмоциональные нарушения в форме тревоги, депрессии и т.д. В исследованиях сопутствующие функциональные вегетативные нарушения, аффективные и тревожные, депрессивные или ипохондрические расстройства выявляются у 75–80% больных СРК [6].

Степени тяжести ФЗОП (Римские критерии IV)

Легкое течение. Доля пациентов с легкими и нечастыми симптомами составляет примерно 40% от всех больных. Симптоматика часто связана с гастроинтестинальной дисфункцией (тошнота, диарея, запор), интенсивность боли минимальная, у пациентов нет доминирующей психопатологической симптоматики, а качество их жизни обычно не страдает или изменяется незначительно. Они чаще обращаются к врачу первичного звена, чем к гастроэнтерологу, обычно не имеют ухудшения функций или психологического дистресса и ведут обычный образ жизни без каких-либо ограничений.

Течение средней тяжести. Доля таких пациентов несколько меньше (около 30–35%). Они чаще предпочитают наблюдаться у гастроэнтеролога, жалуются на ухудшение КЖ и снижение повседневной активности.

Обычно испытывают боль умеренной интенсивности и отмечают психологический дистресс, могут иметь сопутствующие заболевания, включая психопатологические расстройства.

Тяжелое течение. Около 20–25% больных имеют выраженные и часто рефрактерные симптомы. В большинстве случаев у них имеется и чаще всего доминирует психопатологическая симптоматика, что существенно снижает КЖ. Такие больные часто обращаются за консультацией к большому числу врачей вследствие недоверия к каждому из них, проводят большое количество ненужных диагностических исследований, ставят перед собой нереальные цели лечения [2, 21].

2. Диагностика ФЗОП

2.1 Критерии установления диагноза

Общие признаки ФЗОП:

- Наличие основных симптомов не реже 3 дней в месяц в течение последних 3 месяцев на протяжении последних 6 месяцев;
- Отсутствие органической патологии и видимого морфологического субстрата;
- Множественные жалобы при общем хорошем состоянии и благоприятном длительном течении заболевания без значимого прогрессирования;
- Существенное нарушение качества жизни пациента.

► Диагноз ФЗОП – диагноз исключения, поэтому для исключения органической патологии необходимо проводить тщательное обследование (лабораторное, инструментальное)

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

При отсутствии тщательного обследования можно пропустить серьезную органическую патологию, которая часто имеет похожую на ФЗОП клиническую картину. Российские эксперты сходятся в мнении, что нельзя опираться на молодой возраст пациента и отсутствие «тревожных симптомов» и вследствие этого не проводить эндоскопические и другие инструментальные обследования. В результате неполного обследования

могут случиться серьезные ошибки диагностики, потому что большое число органических заболеваний, например, хронические воспалительные заболевания кишечника, микроскопические колиты, иногда опухоли толстой кишки, могут протекать с СРК-подобной клинической картиной, поэтому диагноз ФЗОП должен быть диагнозом исключения и для его постановки необходимо выполнение целого ряда дополнительных исследований [22].

Симптомы, исключающие функциональный характер жалоб:

- Потеря массы тела;
- Начало заболевания в пожилом возрасте;
- Сохранение симптомов в ночные часы (в период сна), кроме билиарной дисфункции;
- Постоянные интенсивные боли в животе, как единственный и ведущий симптом;
- Лихорадка;
- Наличие патологии органов брюшной полости при физикальном исследовании (исключая болезненность при пальпации кишечника и признаки метеоризма): лимфаденопатия, пальпируемый инфильтрат, гепатоспленомегалия и др.
- Изменение лабораторных показателей (анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, отклонения в биохимических тестах и др.)

Признаки, свидетельствующие в пользу функционального генеза клинических симптомов:

- Изменчивость жалоб;
- Рецидивирующий характер жалоб;
- Отсутствие прогрессирования;

- Отсутствие уменьшения массы тела;
- Усиление расстройства под действием стресса;
- Сочетание с другими функциональными расстройствами, такими как синдром вегетативной астении, ортостатические сосудистые расстройства, неврозы, синдром раздраженного мочевого пузыря и др.

2.2 Жалобы и анамнез

- ▶ Тщательный сбор анамнеза и жалоб необходимы для диагностики ФЗОП.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

При сборе анамнеза и интерпретации жалоб необходимо обращать внимание на частоту и длительность наличия симптомов, их интенсивность, связь с приемом пищи, стулом, психоэмоциональным состоянием, стрессами и т.д., оценить характер существования симптомов (прогрессирование, стабильное течение).

2.3 Физикальное обследование

- ▶ Рекомендуется проведение физикального осмотра с применением визуального осмотра, пальпации, перкуссии и других методов обследования в зависимости от характера жалоб.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Физикальный осмотр позволит выявить явные признаки органической патологии (изменения кожных покровов, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, инфильтраты и т.д.).

2.4 Лабораторная диагностика

- ▶ Для исключения скрытой органической патологии у больных ФЗОП необходимо проведение рутинных лабораторных обследований: клинические анализы крови, мочи, кала.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

По результатам анализов проводится необходимое дополнительное обследование.

2.5 Инструментальная диагностика

- ▶ Для исключения органической патологии проводятся необходимые инструментальные исследования (рентгенологические, эндоскопические, ультразвукографические и др.).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Выбор инструментального исследования определяется характером жалоб, данными осмотра и результатами предыдущих обследований.

2.6 Другие методы диагностики

- ▶ В зависимости от характера жалоб и данных проведенного обследования могут понадобиться дополнительные методы, позволяющие уточнить диагноз и исключить органическую патологию.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

В соответствующих разделах данного документа будут рассмотрены вопросы дополнительного обследования при различных ФЗОП.

3. Лечение ФЗОП

Прежде всего для успешного лечения необходимо установление доверительных взаимоотношений между врачом и пациентом (patient-physician relationship) [2, 21] с целью повышения приверженности к лечению.

При планировании терапии рекомендуется ориентироваться на степень тяжести ФЗОП.

Легкое течение. Пациенты с легким течением ФЗОП редко обращаются к врачу и ведут обычный образ жизни без существенных ограничений. Таким больным рекомендуется подробно

объяснить, как можно уменьшить интенсивность симптомов немедикаментозными методами. Обычно рекомендуется модификация пищевого рациона с ограничением или исключением некоторых пищевых субстанций, таких как: глютен, лактоза, жирная и острая пища, продукты, вызывающие повышенное газообразование, алкоголь.

Течение средней тяжести. Эти больные всегда нуждаются в назначении медикаментозного лечения, выбор которого зависит от преобладающего

симптома(ов). С целью идентификации возможных провоцирующих симптомы факторов больным рекомендуется ежедневный мониторинг самочувствия (ведение дневника симптомов) в течение 2–3 недель. При отсутствии эффекта от проводимой медикаментозной терапии рекомендуется лечение у психоневролога, включая фармакологическую коррекцию когнитивно-поведенческих расстройств, релаксацию, гипноз и др.

Тяжелое течение. При тяжелом течении ФЗОП необходимо провести дополнительные исследования

в соответствии с объективными данными, полученными при первичном обследовании. Рекомендуется ставить реальные цели лечения (например, улучшение качества жизни, а не полное избавление от боли). Повышение ответственности больного за лечение и выполнение им врачебных рекомендаций повышает эффективность лечения. Рекомендуется лечение у психоневролога, назначение антидепрессантов (трициклических или ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина).

3.1 Коррекция образа жизни, пищевого и водного режимов

- При ФЗОП любой локализации коррекция режима и характера питания, а также образа жизни (физические нагрузки, посильные занятия спортом) оказываются эффективными и могут быть рекомендованы. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)**

3.2 Медикаментозная терапия ФЗОП

- Учитывая ведущую роль СПЭП в патогенезе ФЗОП, в качестве базисной патогенетической терапии рекомендованы препараты, устраняющие **повышение проницаемости СО** на трёх структурных уровнях и на всём протяжении ЖКТ. В настоящий момент в России этим требованиям соответствует только мукопротектор **#ребамипид**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости является одним из базовых механизмов развития патологии человека, включая ФЗОП, а также связанными с ними через ось «ЦНС-ЖКТ» психические расстройства и заболевания нервной системы. Опубликованные к настоящее-

му времени ряд РКИ и метаанализов позволили определить принципы базисной патогенетической терапии СПЭП с учётом физиологического и анатомического строения барьера СО ЖКТ. Показана эффективность ребамипида при ФЗОП [505, 506].

- С целью симптоматической коррекции нарушений моторной функции пищеварительного тракта, сопровождающихся спастическими сокращениями, нарушениями эвакуаторной функции и болевым синдромом рекомендуется применение спазмолитиков (**#мебеверин**, **#альверина цитрат**, **#тримебутин**, **#дротаверин****).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

*Максимальную эффективность и безопасность при ФЗОП в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях и метаанализах продемонстрировали миотропные спазмолитики: #мебеверин**, #алверина цитрат, #тримебутин. Преимущества миотропных спазмолитиков состоят в их селективности к гладкомышечным клеткам ЖКТ, что приводит к выраженной эффективности и отсутствию системных побочных*

явлений. Некоторые спазмолитики способны уменьшать ВГЧ, что способствует более выраженному купированию боли. Миотропные спазмолитики рекомендованы ведущими зарубежными и российскими экспертами [2, 23]. В соответствующих разделах данного документа будут представлены подробные данные о механизмах действия и рекомендации по применению этой группы препаратов при различных ФЗОП и их сочетаниях.

- С целью коррекции нарушений моторной функции пищеварительного тракта, сопровождающихся гипотонией и нарушением эвакуации содержимого из верхних отделов ЖКТ, что приводит к появлению соответствующих симптомов (отрыжка, отрыжка, тяжесть в эпигастрии и др.) рекомендуется применение прокинетики.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

*Прокинетики (#итоприда гидрохлорид, #домперидон, #метоклопрамид**) в многочисленных РКИ и метаанализах доказали свою эффективность при ФЗОП и, прежде всего, при ФД. Эти препараты способствуют повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, желудка и 12-ти перстной кишки (ДПК), нормализуют эвакуацию содержимого из желудка и ДПК и купируют тягостную для больного*

симптоматику. Эти препараты рекомендованы ведущими зарубежными и российскими экспертами [1, 2, 24, 25]. Существуют ограничения по дозировкам и срокам лечения данными препаратами. В соответствующих разделах данного документа будут представлены подробные данные о механизмах действия и рекомендации по применению этой группы препаратов при различных ФЗОП и их сочетаниях.

- С целью нормализации моторной функции желчевыводящих путей (желчного пузыря, протоков, сфинктеров) наряду с миотропными спазмолитиками рекомендуется применение холеспазмолитиков, холеретиков и холинетиков, усиливающих синтез желчи и облегчающих ее пассаж по желчевыводящим путям (ЖВП) за счет увеличения сократимости желчного пузыря (ЖП) и нормализации тонуса сфинктера Одди (СО).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

В РКИ и метаанализах наибольшую эффективность при дисфункциях ЖВП показали **#урсодезоксихолевая кислота**** (УДХК), **#гимекромон**, **#экстракт артишока**. Эти препараты рекомендованы ведущими зарубежными и российскими экспертами [1, 2, 18]. В соответствующих разделах данного документа будут представлены подробные данные о механизмах действия и рекомендации по применению этой группы препаратов при различных ФЗОП и их сочетаниях.

- Для купирования симптомов, ассоциированных с гиперацидностью (синдром эпигастральной боли, жжение в эпигастрии) при ФЗОП рекомендуется использование ингибиторов протонной помпы (ИПП), антацидов, альгинатов, **#гвайазулена**.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Эффективность данных препаратов показана для больных с ФД при наличии синдрома эпигастральной боли, в том числе в сочетании с прокинетиками. Эти препараты рекомендованы ведущими зарубежными и российскими экспертами [1, 2, 24, 25]. В соответствующих разделах данного документа будут представлены подробные данные о механизмах действия и рекомендации по применению этой группы препаратов при различных ФЗОП и их сочетаниях.

- С целью коррекции запора при ФЗОП применяются слабительные препараты, среди которых препаратами первой линии являются **#псиллиум** и осмотические слабительные (**#макрогол****, **#лактолоза****, **#лактитол**).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

#Псиллиум показал свою высокую эффективность в лечении хронического запора в метаанализе и рекомендуется как базовая терапия для восполнения недостатка пищевых волокон. При недостаточной его эффективности рекомендуется дополнить лечение осмотическими слабительными (**#макрогол****, **#лактолоза****, **#лактитол**), которые также показали высокую эффективность в отношении увеличения частоты стула и улучшения его консистенции в РКИ и метаанализах. Эти препараты рекомендованы ведущими зарубежными и российскими экспертами [1, 2, 23, 26]. В соответствующих разделах данного документа будут представлены подробные данные о механизмах действия и рекомендации по применению этой группы препаратов при различных ФЗОП и их сочетаниях.

- С целью коррекции диарейного синдрома при ФЗОП рекомендуется применение **#лоперамида****, **#смектита диоктаэдрического****, кишечных антисептиков, пробиотиков.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

#Лоперамид** рекомендуется для применения только ситуационно для экстренного купирования выраженной диареи. **#Смектит диоктаэдрический**** при курсовом применении купирует диарею, вздутие и абдоминальный болевой синдром у больных ФЗОП. Эти препараты показали высокую эффективность в РКИ и метаанализах и рекомендованы ведущими зарубежными и российскими экспертами [2, 23, 27]. В соответствующих разделах данного документа будут представлены подробные данные о механизмах действия и рекомендации по применению этой группы препаратов при различных ФЗОП и их сочетаниях.

- При ФЗОП рекомендуется проведение коррекции нарушений кишечной микробиоты, как одного из основных патогенетических факторов формирования и рецидивирования симптомов патологии. С целью деконтаминации избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке рекомендуется применение **#рифаксимины-альфа**.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Частота выявления СИБР при различных ФЗОП изучена в большом количестве исследований. Показано, что СИБР выявляется в большом проценте случаев не только при СРК, но и при ФД и других ФЗОП. **#Рифаксимин – альфа** показал свою эффективность в коррекции нарушений

микробиоты и рекомендован ведущими зарубежными и российскими экспертами [2, 23, 27] для повышения эффективности лечения и снижения частоты рецидивирования симптомов ФЗОП.

В соответствующих разделах данного документа будут представлены подробные данные о механизмах действия и рекомендации по применению этой группы препаратов при различных ФЗОП и их сочетаниях.

- Для нормализации кишечной микрофлоры при ФЗОП рекомендуются пробиотические штаммы, показавшие свою эффективность в РКИ и метаанализах.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Среди штаммов, которые показали эффективность у больных с ФЗОП – преимущественно **#лакто**** и **#бифидобактерии****. Применение пробиотических штаммов может способствовать купированию абдоминального болевого синдрома и нормализации стула у больных с СРК. Пробиотики рекомендуются

ведущими зарубежными и российскими экспертами [23, 27, 28] при ФЗОП для повышения эффективности лечения. В соответствующих разделах данного документа будут представлены доступные данные о механизмах действия и рекомендации по применению пробиотиков при различных ФЗОП и их сочетаниях.

- При недостаточной эффективности лечения ФЗОП и при синдроме функциональной абдоминальной боли (СФАБ) рекомендуется применение **антидепрессантов** с целью коррекции психоэмоциональных нарушений, как патогенетического фактора патологии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

В метаанализе показана эффективность трициклических антидепрессантов (**#амитриптилин**) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИБЗС) у больных с ФЗОП. Применение препаратов данной группы сопровождалось достоверным снижением выраженности клинических симптомов или полным их купированием. Эти препараты рекомендованы ведущими зарубежными

и российскими экспертами [2, 23]. Существуют ограничения по дозировкам и срокам лечения данными препаратами в связи потенциальным развитием зависимости и побочных эффектов. В соответствующих разделах данного документа будут представлены подробные данные о механизмах действия и рекомендации по применению этой группы препаратов при различных ФЗОП и их сочетаниях.

- Ряд работ показал положительное влияние мукопротективного препарата **#ребамипид** на микробиоту.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

В эксперименте исследовано влияние ребамипида, мукопротекторного препарата желудочно-кишечного тракта, на микробиоту кишечника и уровни экспрессии α -дефензина 5, который является специфичным для клеток Панета антимикробным пептидом и важным компонентом для регуляции микробиоты кишечника. Продemonстрирована способность ребамипида модулировать микробиоту кишечника за счет повышения активности α -дефензина 5. Ребамипид увеличивал процентное содержание лактобакте-

рий и снижал процентное содержание бактероидов и клостридий по сравнению с контрольной группой.

Энтеропротективные свойства ребамипида объясняются его модулирующим воздействием на микробиоту. На фоне применения препарата восстановились до нормального уровня концентрации энтерококков и энтеробактерий в слизистой оболочке подвздошной кишки, уменьшилось воспаление за счет супрессии гена, ответственного за экспрессию ФНО- α [507, 508].

- Больным с ФЗОП для коррекции психоэмоциональных нарушений могут быть рекомендованы препараты с противотревожным (анксиолитическим) действием.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Преимуществами препаратов с анксиолитическим действием (**#аминофенилмасляная кислота – АФК**), в отличие от антидепрессантов, является отсутствие развития зависимости и минимальный риск развития нежелательных явлений. Безопасность препарата подтверждена исследованиями в педиатрии и у больных пожилого

возраста. Анксиолитики рекомендуются российскими экспертами для лечения больных ФЗОП [29]. В соответствующих разделах данного документа будут представлены подробные данные о механизмах действия и рекомендации по применению этой группы препаратов при различных ФЗОП и их сочетаниях.

3.3 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение может быть применено при ФЗОП только при патологии ЖВП (папиллосфинктеротомия, холецистэктомия в исключительных случаях).

3.4 Другие виды лечения

- ▶ Больным с ФЗОП рекомендуется санаторно-курортное лечение в санаториях желудочно-кишечного профиля. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- ▶ Больным с ФЗОП при недостаточной эффективности лечения и частом рецидивировании симптомов может быть рекомендовано применение психотерапевтических методов лечения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Возможно применение таких методов лечения, как: гипноз, аутогенная тренировка, медитация, методы малой психотерапии.

4. Функциональная изжога

4.1 Термины и определения

Функциональная изжога (ФИ) – клинически и социально значимое заболевание, которое следует включать в круг дифференциальной диагностики у пациентов с хронической изжогой. Клинические проявления ФИ эквивалентны наиболее характерным симптомам гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), в связи с чем при терапии данного заболевания могут безуспешно применяться длительные курсы антисекреторной терапии и даже выставляться показания к хирургическому лечению, что сопряжено с риском потенциальных осложнений.

В Римских критериях IV пересмотра дано определение функциональной изжоги (ФИ) как ощущения жжения или боли за грудиной, рефрактерного к оптимальной терапии антисекреторными препаратами (удвоенная по сравнению со стандартной дозой, принимаемая ежедневно, до первого приема пищи) при отсутствии у пациента патоморфологических изменений слизистой оболочки пищевода, характерных для ГЭРБ, а также структурных и двигательных нарушений пищевода, способных объяснить эти жалобы [30].

4.2 Этиология и патогенез

Механизмы ФИ и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу (ГПР) крайне сложны и до настоящего времени изучены недостаточно. Известно определение ГПР как восприятие неболевых стимулов пищевода как болевых и восприятие менее болезненных стимулов пищевода, как более болезненных [31]. Bruley des Varannes S и соавторы (1996) продемонстрировали, что в группе пациентов с ГПР повышена чувствительность хемо- и механорецепторов к перфузии кислоты и повышению внутриполостного давления при проведении баллонного теста по сравнению со здоровыми добровольцами, пациентами с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и ФИ [32]. Стимулы, способствующие формированию изжоги у пациентов с ФИ, до настоящего времени не выявлены. Активно изучаются такие этиопатогенетические факторы, как: хронический стресс, низкая толерантность к стрессовым воздействиям, нарушения сна [33], в том числе, как факторы, которые способствуют перекресту ФИ с другими функциональными заболеваниями пищеварительной системы [34].

Все эти факторы провоцируют повышение проницаемости СО пищевода и НПС для бактерий и токсинов. Известно, что неполноценность

межклеточных плотных контактов способствует диффузии различных молекул в собственную пластинку, где расположены сенсорные и двигательные нервные окончания. Соответственно, даже в отсутствие эндоскопических признаков повреждения слизистой, этот механизм может объяснить возникновение у пациентов с ФИ висцеральной гиперчувствительности и моторных нарушений.

Исследования афферентных нервов слизистой оболочки пищевода показали, что у пациентов с ФИ афферентные окончания располагаются более глубоко по сравнению с поверхностным расположением у пациентов с НЭРБ, что поддерживает гипотезу ноцицептивных патофизиологических механизмов развития заболевания [35]. Исследования с повышением внутриполостного давления с помощью баллончика у пациентов с ФИ выявили сходную степень ВГЧ в пищеводе и прямой кишке, что свидетельствует о генерализованном повышении висцеральной чувствительности [36]. Отмечена высокая частота тревоги и других аффективных расстройств у пациентов с ФИ [37], что свидетельствует о необходимости коррекции психоэмоционального статуса при лечении этих больных.

4.3 Эпидемиология

Эпидемиологические исследования, проведенные во всем мире, свидетельствуют, что у 70% пациентов с рецидивирующей изжогой при проведении эндоскопического исследования выявляют нормальную слизистую оболочку пищевода [38], у половины из них по данным суточной рН-метрии фиксируют патологическое закисление дистального отдела пищевода и диагностируют неэрозивную форму ГЭРБ. У оставшихся 50% обследованных устанавливают диагноз или функциональной

изжоги (60%) или гиперчувствительности пищевода к рефлюксу (40%). Распространенность ФИ в популяции трудно определить, но известно, что 21–39% пациентов с изжогой, рефрактерной к терапии ИПП, при проведении рН-импедансометрии, удовлетворяют критериям ФИ [2, 30, 39, 40, 41, 42].

Следует подчеркнуть, что частота ФИ у пациентов с рецидивирующей изжогой, резистентной к терапии ИПП, существенно варьирует по данным различных авторов [43, 44]. Так, Savarino

и соавторы (2011) в ретроспективном исследовании продемонстрировали, что 28% подобных пациентов имеют ГПР, а 39% – ФИ. Patel и соавторы (2016) сообщают, что из 266 лиц с рефрактерной изжогой у 29% был выявлен положительный симптом вероятности ассоциации (symptom association

probability (SAP)) с кислым и(или) слабокислым рефлюксом. В исследованиях Patel и соавторы (2016), Roman S и соавторы (2015) было продемонстрировано, что ФИ или ГПР встречаются более чем у 90% пациентов с рецидивирующей изжогой, резистентной к стандартной терапии ИПП [44, 45].

4.4 Кодирование по МКБ –10

Соматоформные расстройства (F45) – группа психических расстройств невротической природы, проявляющихся многочисленными симптомами соматических заболеваний, не подтвержденных объективными клиническими исследованиями. В МКБ-10 в группе соматоформных расстройств выделяют со-

матоформные дисфункции вегетативной нервной системы (СДВНС) – «органные неврозы» (F45.3), в состав которых входят СДВНС верхней части пищеварительной трубки (F45.31). Ряд авторов считает, что ФИ может быть включена в СДВНС проксимального отдела пищеварительной системы [46].

4.5 Классификация

Согласно IV Римским критериям [2], функциональная изжога является одним из клинических проявлений функциональных заболеваний пищевода:

- Функциональная боль в грудной клетке;
- Функциональная изжога;
- Гиперчувствительность к рефлюксу;
- Чувство кома за грудиной;
- Функциональная дисфагия.

4.6 Клиническая картина

Пациентов с ФИ, помимо непосредственно изжоги, могут беспокоить такие ГЭРБ-подобные симптомы, как регургитация, боли или дискомфорт в грудной клетке, чувство жжения во рту и глотке, отрыжка воздухом, плохой запах изо рта [47].

Диагностические критерии ФИ сформулированы IV Римским консенсусом [30]:

Диагноз выставляется, если у больного в течение 3 последних месяцев при общей продолжительности не менее 6 месяцев выявляются следующие признаки:

1. Ощущение жжения, дискомфорта или боли за грудиной области (с частотой, по меньшей мере, 2 раза в неделю).
2. Симптомы сохраняются (не менее 2 раз в неделю), несмотря на оптимальную терапию с использованием ИПП (двойная доза, регулярный прием препаратов перед едой).
3. Установлено отсутствие связи возникновения симптомов с патологическими или физиологическими ГЭР (при проведении рН-импедансометрии).
4. Подтверждено отсутствие структурных изменений слизистой оболочки пищевода, характерных для эозинофильного эзофагита (гистологическое исследование).
5. Доказано отсутствие заболеваний пищевода, связанных с нарушением моторики и перистальтики пищевода (ахалазия кардии, диффузный эзофагоспазм, расстройства моторики по типу «отбойного молотка», гиперкинезия грудного отдела пищевода, гипокинезия и др.).

4.7 Диагностика

Инструментальные исследования у пациентов с изжогой, резистентной к эмпирической терапии ИПП, следует начинать с ЭГДС для исключения других заболеваний пищевода и желудка или их осложнений, таких как эозинофильный, лекарственный эзофагит, пищевод Барретта, стриктуры пищевода, неоплазии слизистой оболочки пищевода и т.д. Следует отметить, что у пациентов с эрозивным эзофагитом резистентность к ИПП встречается достаточно редко (менее 10%) и свидетельствует о недостаточном подавлении желудочной секреции или рефрактерной форме ГЭРБ [48, 49]. Несмотря на то, что частота эозинофильного эзофагита (ЭЭ) не превышает 8% среди лиц с рефрактерной изжогой [49, 50, 51], это заболевание также следует исключить на основании патогистологического исследования слизистой оболочки пищевода.

Поскольку большинство пациентов с рефрактерной к ИПП изжогой не имеют патологических

изменений при проведении ЭГДС и взятии биопсий слизистой, суточная рН-импедансометрия является методом выбора для верификации или исключения патологического ГЭР (рис. 4).

Как видно из рисунка 4, пациентам, у которых ранее не было признаков патологического ГЭР (выраженного пептического эзофагита, пищевода Барретта или положительного теста при проведении рН-метрии), следует проводить суточную рН-метрию или рН-импедансометрию в отсутствие антисекторной терапии для выявления исходных показателей ГЭР [52]. Наиболее диагностически значимый показатель суточной рН-метрии – процент времени рН менее 4 в дистальном отделе пищевода. Патологические значения этого показателя фиксируются у 26,3%-72% пациентов с рефрактерной изжогой [52, 53]. Комбинация рН- и импедансомониторирования облегчает характеристику эпизодов рефлюкса, позволяет диагностировать слабо кислые



Рисунок 4. Алгоритм диагностического поиска при жалобах на изжогу у больных с ранее не подтвержденным диагнозом ГЭРБ [30]

рефлюксы и устанавливать корреляционные взаимосвязи между симптомами и эпизодами рефлюкса. Повышенная экспозиция кислоты в пищеводе свидетельствует о НЭРБ, в то время как связь симптомов с рефлюксами при нормальных показателях кислотности расценивается как гиперчувствительность пищевода к рефлюксу; в остальных случаях выставляется диагноз ФИ (рис. 1). [54]. Исследования, проведенные с использованием 24-часовой рН-импедансометрии, позволяют диагностировать ФИ у 21%-40% пациентов с рефрактерными к антисекреторной терапии симптомами рефлюкса [52, 55, 56].

У пациентов с ранее доказанной ГЭРБ (ранее выявлен эрозивный эзофагит, ПБ, подтверждено патологическое закисление дистального отдела пищевода при рН-метрии) и сохраняющей изжогой суточная рН-импедансометрия должна проводиться на фоне приема стандартной дозировки ИПП (рис. 5). При этих условиях рН-импедансометрия

может выявить взаимосвязь между сохраняющимися симптомами и кислым или слабо кислым рефлюксом у 10% и 30–40% пациентов, соответственно [52, 57]. Зарубежные исследователи считают, что ряд больных могут иметь перекрест между ГЭРБ и функциональной изжогой [30]. У таких пациентов с резистентной изжогой и доказанным в базальном периоде (в отсутствии антисекреторной терапии) патологическим закислением дистального отдела пищевода, проведение рН-импедансометрии на фоне приема ИПП не выявляет патологических рефлюксов и связи персистирующей изжоги с рефлюксом (рис. 5).

В ряде случаев прибегают к проведению манометрии высокой степени разрешения с установкой датчика в проксимальном отделе нижнего пищеводного сфинктера для исключения моторных нарушений, которые в своих клинических проявлениях могут включать симптомы изжоги и боли за грудиной [58].

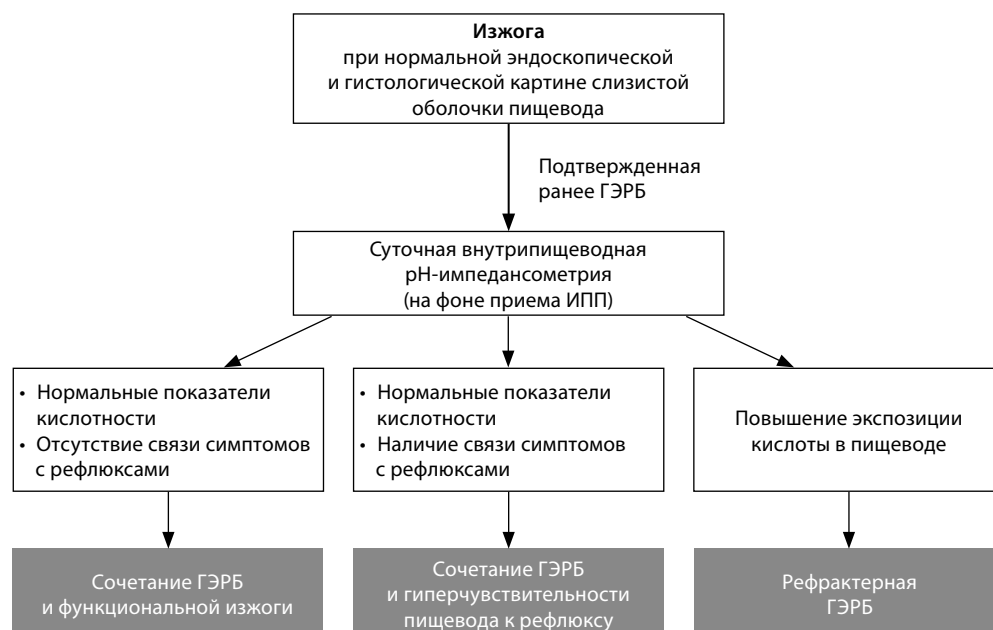


Рисунок 5. Алгоритм диагностического поиска при жалобах на изжогу у больных с ранее подтвержденным диагнозом ГЭРБ [30].

4.8 Дифференциальная диагностика

Отсутствие эффекта или частичное облегчение симптомов на фоне оптимальной антисекреторной терапии – важный повод для начала комплекса исследований с целью выявления или исключения ФИ. При этом важно учитывать степень влияния изжоги на КЖ пациентов для принятия решения о проведении достаточно инвазивных и дорогостоящих исследований [59, 60].

Диагноз ФИ достаточно сложен и включает широкий круг дифференциальной диагностики. В проспективном исследовании 366 пациентов с рефрактерной изжогой у 99 (27%) человек была диагностирована ФИ после получения негативных результатов при проведении рН-импенсаметрии в отсутствии приема ИПП, в то время как у 23 (6%) были выявлены заболевания пищевода, отличные от ГЭРБ, у 7 (2%) больных – моторные нарушения пищевода [61].

4.9 Лечение

Рецидивирующая изжога существенно снижает показатели качества жизни пациентов. Цель терапии: уменьшение симптоматики (в идеале, полное разрешение), профилактика рецидивирования симптомов, повышение КЖ.

4.9.1 Модификация образа жизни

Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о том, что улучшение качества сна может уменьшать клинические проявления ФИ [41], в то время как стрессогенные явления, такие как громкий шум и депривация сна, усиливают негативное восприятие пациентами пищеводных

симптомов [62]. Кроме того, лицам, которые отмечают развитие изжоги после приема определенных продуктов или физической активности, следует рекомендовать ведение пищевого дневника с последующим исключением провоцирующих факторов [63, 64].

4.9.2 Фармакотерапия

- В качестве терапии первой линии лечения ФИ рассматривают нейромодуляторы, такие как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [31, 62, 63, 65, 66, 67, 68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- За исключением случаев перекреста ГЭРБ и ФИ, ИПП в монотерапии не эффективны при этом заболевании [69, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии:

При подтвержденном данными рН-импедансометрии перекресте терапия ИПП продолжаетеся для контроля симптомов ГЭР. В отсутствие доказательств патологического ГЭР терапию

ИПП следует прекратить. В литературе обсуждается вопрос о возможной эффективности Н2блокаторов при ФИ за счет модуляции пищевой боли [71].

- Комбинация ребамипида с ИПП в качестве поддерживающей профилактической терапии рецидивов ФИ статистически значимо эффективней монотерапии ИПП, что целесообразно использовать в клинической практике.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Механизм повышения проницаемости СО пищевода при ФИ даже без видимых эндоскопических изменений включает в себя, в частности, несостоятельность межклеточных плотных контактов. Ребамипид оказывает положительное влияние на экспрессию белков межклеточных плотных контактов, и статистически достоверно способствует более выраженному устранению клинических проявлений и удлинению периода ремиссии [509, 510].

- При рефрактерной ФИ лекарственная терапия дополняется назначением ребамипида 300 мг/сут в течение 8 недель [511].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

«Рефрактерная» ГЭРБ получает всё большее распространение в клинической практике, так, по данным Fass R. Et al., у 10–40% больных ГЭРБ не удается полностью купировать симптомы или

уменьшить их выраженность при назначении стандартной дозы ИПП [23]. Таким пациентам может быть рекомендован ребамипид (300 мг/сут в течение 8 недель), существенно повышающий

эффективность лечения. Схемы на основе реба-мипида и ИПП позволили добиться удлинения пе-риода ремиссии, значительно более выраженного

снижения проявлений ГЭРБ, а также – улучшения эндоскопической картины по сравнению с моноте-рапией ИПП [479, 511, 512, 513].

- #Мелатонин, оказывающего модулирующий эффект на функции ЖКТ, может быть использован для улучшения КЖ больных с ФИ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии:

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [72] у пациентов с ФИ, получающих #мелатонин 6 мг в сутки, отмечено достоверное

более выраженное повышение показателей КЖ, по сравнению с группой лиц, получающих нортрити-лин 25 мг в сутки или плацебо.

4.9.3 Альтернативные методы лечения

Число исследований по эффективности альтерна-тивных методов лечения у пациентов с ФИ огра-ничено. Dickman R, и соавторы (2007) приводят данные о небольшом наблюдении за 30 пациента-ми с изжогой, не ответившими на терапию ИПП в стандартных дозировках, которые были рандоми-зированы на 2 группы. В одной из групп пациенты вместе со стандартной дозой ИПП проходили лече-ние акупунктурой, а в другой – получали двойную дозу ИПП. Было продемонстрировано, что в группе лиц, получивших 10 сеансов акупунктуры в тече-ние 4 недель, было достигнуто более существенное

снижение частоты и выраженности изжоги в днев-ное и ночное время, а также повышение параметров КЖ, по сравнению с лицами, получавшими двой-ную дозу ИПП [73]. К сожалению в этом исследо-вании не было указано, имели ли обследованные пациенты ФИ и перекрест ГЭРБ и ФИ.

В очень маленькой группе, включающей 9 че-ловек с ФИ, проводились курсы гипнотерапии, направленной на пищеводные симптомы [74]. Отмечена хорошая переносимость данного мето-да лечения, существенное уменьшение симптомов изжоги, тревоги, повышение параметров КЖ.

4.9.4 Антирефлюксная хирургия или эндоскопическое лечение

- Следует избегать антирефлюксных хирургических и эндоскопических вмешательств у пациентов с ФИ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии:

Неоднократно было продемонстрировано, что нормальная экспозиция кислоты в дистальном отделе пищевода до операции является предиктором неэффективности фундопликации [75, 76].

4.10 Перекрест ФИ с другими функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Коморбидность с другими функциональными за-болеваниями пищеварительной системы и измене-ния психоэмоционального статуса следует учитывать при планировании терапевтических воздействий у пациентов с ФИ [77]. Показано, что с ФИ часто сочетаются с ФД и с СРК [37, 78]; данные сочета-ния негативно влияют на эффективность терапии [79, 80, 81]. В IV Римских критериях указывается на возможность перекреста ФИ и ГЭРБ, однако, как

справедливо указывают российские исследовате-ли [82], это противоречит определению функцио-нальной изжоги, которое в качестве обязательного признака предусматривает отсутствие ГЭРБ.

Высокая степень перекрёста ФЗОП объясняется общим звеном патогенеза у всех этих заболеваний – наличием СПЭП, как фактора, вызывающего вис-церальную гиперчувствительность и нарушения моторики.

4.11 Исходы и прогноз

Как и другие функциональные заболевания пи-щеварительной системы, ФИ не сопровождается развитием серьезных осложнений, угрожающих

жизни пациента, но характеризуется упорным, ре-зистентным к терапии течением, и ассоциирована с существенным снижением КЖ [59].

5. Функциональная диспепсия

5.1 Термины и определения

Диспепсия (первод с англ) – расстройство пищева-рения. Первоначально диспепсия определялась как любые симптомы, относящиеся к верхним отделам ЖКТ [83]. Римские критерии, начало которым было положено в 1988 г., позволили оптимизировать клас-сификационную систему для функциональной га-строэнтерологической патологии и ввели понятие «функциональная диспепсия» (ФД) [83]. В 2016 г. была представлена последняя, четвертая, редакция данного

соглашения [84], согласно которой, ФД представляет собой состояние, которое оказывает значимое влия-ние на повседневную жизнедеятельность пациента и характеризуется одним или более из следующих симптомов: чувство переполнения в эпигастрии по-сле еды, чувство быстрого насыщения, боль в эпи-гастрии, ощущение жжения в эпигастрии, которые невозможно объяснить после проведения стандарт-ного клинического обследования [84]. В обновленных

рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологии и Канадской ассоциации гастроэнтерологов дано определение диспепсии как преобладающей боли в эпигастрии, продолжающейся не менее 1 месяца, которая может быть связана с любым другим симптомом со стороны верхних отделов ЖКТ, например, переполнением в эпигастрии, тошнотой, рвотой или изжогой, при условии, что боль в эпигастрии является основной проблемой для пациента. Функциональная

диспепсия определена как подкатегория диспепсии, при которой эндоскопия (и другие исследования) исключили органическую патологию, объясняющую появление симптомов [85].

Национальное определение. Диспепсия включает один или несколько симптомов в различных сочетаниях: боль и чувство жжения в эпигастрии; чувство переполнения в эпигастрии после еды, раннее насыщение; возможны тошнота, отрыжка [86, 87].

5.2 Этиология и патогенез

Этиопатогенез диспепсии многофакторен и полностью не изучен. Диспепсия чаще встречается у женщин, курильщиков и лиц, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты [84].

Этиологические факторы ФД: нарушение моторики и сенсорной функции ЖКТ, нарушение регуляции оси «кишечник – головной мозг», воспаление и повышенная проницаемость слизистой оболочки [88].

Не определяемое при эндоскопии повышение проницаемости слизистой, провоцирующее воспаление **низкой степени активности**, с увеличением количества тучных клеток и эозинофилов, подтверждено рядом систематических обзоров.

Наиболее изученными проявлениями СПЭП при ФД являются **снижение экспрессии белков плотных контактов** активация и дегрануляция тучных клеток в непосредственной близости от нервных волокон в СО, приводящая к повышению висцеральной чувствительности и нарушениям моторики [424, 514].

Нарушение эвакуации из желудка. Замедление эвакуации пищи из желудка встречается у значительной доли (25% – 35%) неотобранных пациентов с ФД, в то время как быстрая эвакуация пищи из желудка встречается менее, чем в 5% случаев. Корреляция между эвакуацией из желудка и симптомами диспепсии остается неустановленной [84].

Нарушение аккомодации желудка. Аккомодация желудка контролируется ваго-вагальным рефлексом, который запускается приемом пищи, и опосредована активацией нитроэргических нервных окончаний в стенке желудка [89]. Примерно у одной трети пациентов с ФД замечено снижение релаксационного ответа желудка после приема пищи, и это, по-видимому, более вероятно при диспепсии, развившейся после инфекций. Потенциальная связь между нарушенной аккомодацией желудка и симптомами диспепсии также остается неясной [90].

Повышенная чувствительность желудка и ДПК [91]. У пациентов с ФД часто встречается гиперчувствительность желудка и верхнего отдела тонкой кишки к механической стимуляции и растяжению, к химическим воздействиям (таким, как присутствие кислоты и липидов в просвете желудка), но доказательства, представленные до настоящего времени, не являются убедительными [92].

Психосоциальные факторы. Известно о связи диспепсии и психических расстройств, особенно тревожности, депрессии и невротических состояний [93]. В мета-анализе было доказано, что ФД связана с тревожностью и депрессией [94]. Кроме того, в развитии ФД может играть роль физическое и эмоциональное насилие во взрослой жизни и трудности в борьбе с жизненными проблемами. Встречается ли ФД чаще среди пациентов с психическими расстройствами, остается неясным. Вероятно, существует двунаправленная взаимосвязь между кишечником и психикой, поскольку пациенты с ФЗОП более склонны к развитию психологических проблем, и наоборот [95].

Повышенная проницаемость слизистой оболочки. Воспаление в области ДПК (в том числе субклиническое или легкой степени) может повышать проницаемость слизистой оболочки к пищевым и другим антигенам. В патогенезе воспаления и нарушения проницаемости слизистой участвуют инфекции, стресс, контакт с кислотами и курение, а также пищевая аллергия [96].

Перенесенные инфекции. Симптомы диспепсии могут возникать из-за предшествующей инфекции (вирусной, бактериальной), а также протозойной инвазии [85]. Острая инфекция может провоцировать возникновение симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ примерно у 10–20% инфицированных, при этом особенности возбудителя инфекции и генетическая предрасположенность инфицированных лиц могут определять вероятность развития постинфекционных расстройств [96]. Причиной диспепсии также может быть гастрит, развившийся на фоне инфекции *H. Pylori* [97].

У каждого третьего пациента ФД ассоциируется с наличием СИБР. По данным мета-анализа 7 исследований с участием 1248 больных обобщенная частота СИБР у пациентов с ФД составила 34,73% (95% ДИ: 24,807–45,383). При исключении из метаанализа исследования, в котором частота СИБР изучалась у пациентов с рефрактерной ФД, обобщенная распространенность составила 38,98% (95% ДИ: 28,964–49,490) [98]. В одном из исследований с применением дыхательного водородного теста с лактулозой было показано, что частота СИБР у больных ФД превышает 50% [99].

5.3 Эпидемиология

Сообщения о частоте диспепсии значительно варьируют в различных популяциях ввиду различных интерпретаций симптомов, применяемых диагностических критериев, внешних факторов и местной распространенности органических расстройств, таких как язвенная болезнь и рак желудка. Среди всех гастроэнтерологических жалоб, с которыми больные обращаются к специалистам, на диспепсию приходится около 20% [84, 85], на долю ФД приходится 5–15% от всех обратившихся по поводу диспепсии [100].

5.4 Кодирование по МКБ 10

На территории Российской Федерации диагноз выставляется по варианту диспепсии, соответствующему МКБ –10 [101]:

К 31.9 Диспепсия неуточненная.

К 30 Функциональная диспепсия.

При вторичной диспепсии код выставляется по ведущему заболеванию.

5.5 Классификация диспепсии

По происхождению диспепсия может быть вторичной (органической) и функциональной (идиопатической) [84, 86].

Причинами *вторичной (органической) диспепсии* чаще всего являются язва желудка и 12-ти п.к.; заболевания желчевыводящих путей; хронический панкреатит; злокачественные опухоли желудка, поджелудочной железы, толстой кишки; прием лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, теофиллин, препараты наперстянки, железа и др.); алкоголь; целиакия; беременность; сахарный диабет; гипер- или гипотиреоз; гиперпаратиреоз; электролитные нарушения; заболевания соединительной ткани, печени и другая органическая патология. Симптомы поражения верхних

отделов ЖКТ наблюдаются также в 2 раза чаще среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, нарушениями ритма сердца, в том числе фибрилляцией предсердий. Симптомы диспепсии могут быть продромальными проявлениями острого коронарного синдрома или начальными проявлениями мезентериальной недостаточности.

Гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, может являться причиной симптомов диспепсии у некоторых пациентов, в этом случае эрадикация *H. pylori* обеспечивает долгосрочное облегчение проявлений диспепсии.

Если симптомы не могут быть объяснены после проведения комплексного обследования, используется обобщающий термин «*функциональная диспепсия*».

5.6 Клиническая картина функциональной диспепсии

Интерпретируя симптомы, врач устанавливает диагноз функционального заболевания в том случае, если симптомы соответствуют существующим диагностическим критериям функционального расстройства, при этом отсутствуют

клинико-анамнестические данные, указывающие на наличие структурного заболевания, которым можно объяснить беспокоящие симптомы и которое могло бы дать альтернативное объяснение клинической картине.

Клинические симптомы, укладывающиеся в критерии ФД [84]:

- а) чувство переполнения в эпигастрии после еды;
- б) чувство быстрого насыщения;
- с) боль в эпигастрии;
- д) ощущение жжения в эпигастрии.

Симптомы (один или несколько одновременно) беспокоят активно в течение 3-х последних месяцев

с началом симптомов как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза.

В соответствии с ведущими клиническими проявлениями выделяют *два подтипа ФД [84]:*

- а) постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС);
- б) синдром эпигастральной боли (СЭБ).

Критериями диагностики ППДС являются [84]:

- а) чувство переполнения после еды (настолько сильное, что влияет на повседневную деятельность);
- б) чувство быстрого насыщения (настолько сильное, что не позволяет закончить стандартный прием пищи).

Симптомы (один или оба одновременно) активно беспокоят пациента после приема пищи с частотой не менее 3 дней в неделю в течение 3-х последних месяцев с началом симптомов как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза.

Критерии диагностики СЭБ [84]:

- а) боль в эпигастрии (настолько сильная, что влияет на повседневную деятельность);
- б) жжение в эпигастрии (настолько значительное, что влияет на повседневную деятельность).

Симптомы (один или оба одновременно) активно беспокоят вне четкой связи с приемом пищи по меньшей мере один раз в неделю в течение 3-х последних месяцев с началом симптомов как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза.

Возможно развитие смешанного варианта ФД: сочетание ППДС и СЭБ.

Симптомы других ФЗОП (например, БД и СРК) могут сопутствовать ППДС [102, 103]. Симптомы вторичной диспепсии уменьшаются или исчезают по мере стихания или разрешения основного заболевания [84]. Симптомы диспепсии, возникшие на фоне гастрита, вызванного инфекцией *H. pylori*, купируются при ее эрадикации [84].

5.7 Диагностика функциональной диспепсии

5.7.1 Сбор анамнеза, жалоб и физикальный осмотр

- ▶ Первичному необследованному пациенту при наличии симптомов диспепсии и отсутствии явных признаков органической патологии следует устанавливать диагноз «Диспепсия неуточненная».

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

После проведения необходимых методов обследования диспепсия может трактоваться как вторичная или функциональная [84, 86, 87]. Вторичная диспепсия диагностируется у пациентов с органическими, системными или метаболическими заболеваниями, при этом симптомы уменьшаются или исчезают в процессе лечения основного патологического процесса. *H. pylori*-ассоциированная диспепсия является отдельной нозологической формой, так как инфекция *H. pylori* может рассматриваться как этиологический фактор диспепсии в тех

случаях, когда после успешной эрадикационной терапии наступает стойкая клиническая ремиссия. Если по данным лабораторных и инструментальных методов исследования (в том числе при эндоскопии верхних отделов ЖКТ) отсутствуют признаки органического, системного или метаболического заболевания, которыми можно объяснить беспокоящие симптомы, ставится диагноз функциональной диспепсии. У пациентов с впервые возникшей диспепсией в возрасте старше 45 лет её функциональный характер маловероятен.

- Выявление «тревожных признаков» является обязательным этапом диагностического поиска.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**Комментарии:**

К «тревожным признакам» относят: диспепсию постоянного или прогрессирующего характера; симптомы, впервые возникшие в возрасте после 45 лет; короткий (менее 6 месяцев) анамнез заболевания; дисфагию; повторную рвоту; рвоту с кровью; мелену, гематоксизис; лихорадку; необъяснимое снижение массы тела (на 10% и более за 6 месяцев); ночные симптомы, вызывающие пробуждение;отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям; изменения, выявленные при непосредственном обследовании больного или при рутинных исследованиях [104, 105]. «Тревожные признаки» позволяют врачу заподозрить наличие у пациента

серьезного органического заболевания и являются показанием для проведения неотложной эндоскопии. Такие пациенты могут нуждаться в осмотре хирурга и/или консультации других специалистов в зависимости от клинической ситуации, а также в проведении незамедлительного углубленного обследования (включая компьютерную томографию, колоноскопию и пр.) в условиях общетерапевтической или специализированной клиники. Ранняя диагностика злокачественных новообразований зависит от онкологической настороженности врачей и дальнейшей тактики в отношении больного [104, 105].

5.7.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования при диспепсии

Рутинные лабораторные исследования включают:

- а) общеклинический анализ крови и мочи;
- б) биохимическое исследование крови с определением в сыворотке крови уровня билирубина, холестерина, глюкозы, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, панкреатической амилазы, липазы, общего белка, С-реактивного белка, креатинина;
- с) анализ кала на скрытую кровь;

Рутинные инструментальные исследования включают: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), электрокардиографию (ЭКГ), рентгенологическое исследование органов грудной клетки, гинекологический осмотр [86, 87].

- Проведение ЭГДС показано всем пациентам с синдромом диспепсии независимо от «тревожных признаков». Наличие «тревожных признаков» определяет лишь срочность эндоскопического исследования.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**Комментарии:**

Обследование пациентов с диспепсией проводится согласно Приказу МЗ РФ № 248 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией» [106]. Эзофагогастродуоденоскопия является основным методом ранней диагностики органических заболеваний

пищевода и желудка [86, 87]. В России проведение ЭГДС показано всем пациентам с диспепсическими жалобами независимо от возраста [86, 87]. До получения результатов эндоскопического исследования пищевода и желудка, следует выставить предварительный диагноз «Диспепсия Неуточненная».

- Врач не правомочен выставить диагноз «гастрит» только на основании жалоб диспепсического характера или по визуальным результатам ЭГДС, поскольку диагноз «хронический гастрит» является морфологическим диагнозом [86, 87, 107, 108].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**Комментарии:**

Установление диагноза «хронический гастрит» требует взятия биоптатов из 5 стандартных точек, а также из всех эндоскопически измененных

участков слизистой оболочки. Гистологическая оценка биоптатов по системе OLGA и OLGIM необходима для определения этиологического фактора,

степени и стадии гастрита, стратификации риска развития рака желудка, который коррелирует с тяжестью и распространенностью атрофических изменений слизистой оболочки [107, 108].

- Оба заболевания (ФД и гастрит) могут сочетаться у одного и того же больного [84, 86].
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)
- Диагноз ФД является диагнозом исключения вторичной диспепсии, в том числе диспепсии, ассоциированной с *H. pylori*, поэтому всем больным, обратившимся с симптомами диспепсии, должны быть проведены тесты для выявления этой инфекции до назначения им ингибиторов протонной помпы [84, 97].
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)
- Больным с ФД рекомендуется диагностика СИБР.
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)
- Объем исследований при подозрении на вторичную диспепсию проводится в соответствии со стандартами при этих нозологических формах.
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

5.8 Лечение функциональной диспепсии

- Всем пациентам рекомендуется выполнение ряда мер немедикаментозного характера, включающих коррекцию пищевого поведения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Больным рекомендуют дробное (до 6 раз в день) питание небольшими порциями с ограничением потребления жирной и острой пищи, а также кофе. Желателен отказ от курения, чрезмерного употребления алкоголя, по возможности отказ от приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

- Медикаментозная терапия первичной «неуточненной диспепсии» проводится согласно алгоритму ведения первичных необследованных пациентов с симптомами диспепсии [109] (Приложение Б2). После исключения «тревожных признаков» и инфекции *H. Pylori* рекомендовано назначение ингибитора протонной помпы (#омепразол** или #рабепразол** 20 мг/сут) и прокинетики (#домперидон 30 мг/сут) [109].
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Данная комбинация в виде инновационной лекарственной формы решила сразу несколько проблем: повысила эффективность, безопасность и комплаентность терапии. Повышение эффективности терапии обеспечивается усилением эффектов представителей двух разных фармакотерапевтических групп. Максимальная комплаентность достигается однократным применением препарата в сутки. Включение прокинетики домперидона с постепенным высвобождением позволяет принимать препарат один раз в день вместо трехразового приема. Концентрации домперидона в крови находятся в пределах терапевтического

диапазона у данной лекарственной формы около 12 часов. Безопасность определяется тем, что отсутствуют пиковые значения концентраций домперидона, неизбежные при использовании обычных (конвенционных) лекарственных форм, что снижает вероятность проявления нежелательных дозозависимых явлений. Концентрация домперидона в плазме крови на фоне применения фиксированной комбинации омепразола 20 мг с домперидоном модифицированного высвобождения 30 мг не выходит за пределы однократной дозы 10 мг, что позволяет назначать препарат как короткими, так и длительными курсами [109].

- После верификации диагноза у пациентов со вторичной диспепсией, медикаментозное лечение проводится согласно стандартам данных нозологических форм.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- Эрадикация *H. pylori* служит терапией выбора у *H. pylori* -позитивных больных с симптомами диспепсии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

В шести РКИ с участием 4896 пациентов с ФД оценивали эффективность эрадикационной терапии *H. pylori* по сравнению с плацебо. Отмечено

статистически значимое положительное влияние эрадикации *H. pylori* на симптомы диспепсии. Показатель NNT составил 12,5 (95% ДИ = 10–20)

[110, 111, 112, 113, 114, 115]. Два РКИ с участием 563 пациентов с диспепсией, инфицированных *H. pylori*, показали статистически значимое преимущество эрадикационной терапии *H. pylori* с NNT = 7 (95% ДИ = 5–14) [116, 117]. В соответствии с рекомендациями «Киотского консенсуса», согласительного совещания «Маастрихт-V», положениями Римского

консенсуса (2016), рекомендациями Американского колледжа гастроэнтерологии и Канадской ассоциации гастроэнтерологов эрадикационная терапия *H. pylori* больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии является терапией первой линии у больных с диспепсией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori* [84, 85, 118, 119].

- ▶ Ингибиторы протонной помпы рассматриваются как эффективные препараты для лечения кислото-зависимых заболеваний, включая функциональную диспепсию.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Развитие ФД может быть связано с повышенной чувствительностью к кислоте [84]. Было проведено шесть РКИ, в которых оценивали результаты лечения 2709 пациентов с диспепсией (ИПП с плацебо или ИПП с антацидами). В большинстве исследований сообщалось о статистически значимом влиянии терапии ИПП: симптомы диспепсии присутствовали у 50% в группе ИПП по сравнению с 73% в группе плацебо с NNT = 6 (95% ДИ = 4–11) [120, 121, 122, 123, 124, 125]. Имеются данные о преимущественной эффективности ИПП при СЭБ, а также при сочетании ФД и ГЭРБ [126, 127]. По

данным 14 РКИ (5853 пациентов с ФД), которые сравнивали терапию ИПП в стандартной и / или низкой дозе с плацебо, показано, что пациенты с синдромом диспепсии и изжогой, лучше реагируют на терапию ИПП. Не получено доказательств того, что болевой синдром в эпигастрии лучше купируется ИПП, чем вариант постпрандиального дистресс-синдрома. Исследователи не получили данных в пользу увеличения дозы ИПП вдвое при отсутствии эффекта от проводимой терапии в течение 8 недель [128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141].

- ▶ ИПП эффективно устраняют симптомы ФД у 33% пациентов

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Результаты мета-анализа 7 исследований, включавших в общей сложности 3241 больного с ФД, свидетельствовали о достоверно более высокой эффектив-

ности ИПП по сравнению с плацебо (соответственно у 33 и 23% больных). При этом показатель NNT составил 7 (уровень достоверности 1А) [126].

- ▶ Не рекомендуется назначение ИПП, если имеется подозрение на онкологическое заболевание верхних отделов пищеварительного тракта.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

- ▶ Прием ИПП следует прекратить, если пациент не отвечает после 8 недель приема стандартной дозы один раз в день.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- ▶ Цитопротектор #ребамипид за счет восстановления защитного барьера СО ЖКТ, обеспечивает регрессию клинических проявлений функциональной диспепсии, устраняет повышенную проницаемость гастродуоденальной СО, оказывает канцеропротективное действие.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Высокая эффективность ребамипида у пациентов с ФД (в том числе рефрактерным к ИПП) позволяет добиться быстрой регрессии симптомов (отрыжка, боль, вздутие, дискомфорт в эпигастрии) и восстановления клеточной структуры СО желудка.

Имеются экспериментальные и клинические данные о канцеропротективном эффекте ребамипида,

который обусловлен его следующими фармакологическими свойствами, такими как нейтрализация свободных радикалов, снижение активности провоспалительных цитокинов, уменьшение процессов атрофии и метаплазии, подавление роста раковых клеток, регуляция воспалительного ответа и другие [515, 480, 516, 517, 481, 518, 519].

- ▶ Прокинетики оказывают значимое положительное влияние на моторно-эвакуаторные процессы верхних отделов ЖКТ и могут быть рекомендованы для лечения больных с диспепсией в комбинации с ИПП или в качестве монотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Пациенты с ФД часто имеют нарушения моторики желудка. 22 РКИ участием 8 788 пациентов

с ФД показали статистически значимый эффект прокинетической терапии в уменьшении общих

симптомов ФД с ОР 0,92 (95% ДИ = 0,88–0,97)[142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164]. Клинических испытаний **#метоклопрамида**** при ФД не проводилось. Семь исследований с участием 263 пациентов с симптомами со стороны верхних отделов ЖКТ, оценивали эффективность **#домперидона**. В целом наблюдалось статистически значимое положительное влияние на симптомы диспепсии с NNT= 3 (95% ДИ = 2–8) [165, 166, 167, 168, 169, 170, 171]. Некоторые прокинетики имеют риск побочных эффектов [172]. Так, применение

#метоклопрамида** может сопровождаться дистонией, паркинсонизмом, **#домперидон** может вызывать удлинение интервала QT, что, в свою очередь, может повышать риск серьезных аритмий у лиц с существующими заболеваниями сердца. Учитывая риск потенциальных побочных эффектов прокинетиков, рекомендуется использовать препараты в минимальной эффективной дозе (для домперидона 30 мг \сутки и менее) и в соответствии с инструкцией. Длительность терапии при каждой форме диспепсии определяется инструкцией к препарату и стандартами лечения.

- Проведение четырехнедельного курса терапии комбинированным препаратом местного действия в виде геля на основе **#гвайазулена** и **#диметикона** достоверно снижает частоту и выраженность симптомов диспепсии и может быть рекомендован больным с ФД.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии:

Кислотосупрессия при синдроме диспепсии с использованием ИПП не всегда целесообразна у детей, в период беременности, при наличии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и других лимитирующих факторах. Гипохлоргидрия, развивающаяся при длительном использовании ИПП, приводит к блокаде активизации пепсиногена в пепсин. В результате нарушается начальный этап переваривания белков, что затрудняет дальнейший процесс протеолиза в ДПК. Субстраты с неразрушенными пептидными связями не всасываются и могут служить питательной средой для кишечных бактерий, что способствует формированию СИБР с развитием метеоризма, диареи и т.д. Кроме того, показано, что длительное подавление выработки соляной кислоты оказывает отрицательное влияние не только на желудочную фазу пищеварения, но и способствует развитию гиперплазии париетальных и гистаминпродуцирующих клеток APUD-системы и как следствие гипергастринемии [173, 174]. Применение препарата местного действия в виде геля на основе **#гвайазулена** и **#диметикона** патогенетически обосновано у больных с симптомами диспепсии. **#Гвайазулен** оказывает выраженное про-

тивовоспалительное и антиоксидантное действие, усиливает регенеративные процессы в слизистой оболочке, благодаря ингибирующему эффекту на освобождение гистамина из мастоцитов слизистой желудка, способен тормозить кислотную секрецию. Пеностагистель **#диметикон**, входящий в состав препарата, способен уменьшать внутрижелудочное и внутрикишечное давление и восстанавливать моторику ЖКТ. Нормализация моторных нарушений способствует уменьшению интенсивности или купированию болевого синдрома. **#Диметикон** является полимерным гидрофобным поверхностно-активным веществом, механизм действия которого основан на снижении поверхностного натяжения жидкостей, что препятствует формированию пены в просвете кишки, а также приводит к разрыву ее пузырьков и высвобождению газа в кишечнике. Свободный газ в кишке, занимая значительно меньший объем, чем в составе пены, легко всасывается, быстро продвигается по кишечным петлям и выводится естественным путем, что сопровождается падением внутрипросветного давления, купированием болевого синдрома и снижением висцеральной чувствительности.

- Комбинированный препарат в виде геля на основе **#гвайазулена** и **#диметикона** может быть рекомендован в качестве монотерапии или в составе комплексной терапии у больных с симптомами диспепсии, при перекресте симптомов ФД и ГЭРБ, ФД и СРК, а также в качестве «стартовой» терапии беременным и в период лактации.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии:

Препарат местного действия на основе **#гвайазулена** (4 мг) и **#диметикона** (3 г), является безопасным и эффективным препаратом для лечения диспепсии, включая неутонченную диспепсию, при курсовом или эпизодическом применении [175]. Клинические исследования лекарственного препарата, содержащего комбинацию в одной форме двух активных субстанций – гвайазулен (*guaiazulene*, *fzipol*) и диметикон, при диспепсии показали высокую степень эффективности лекарственного средства в отношении купирования всех оцененных симптомов [176] по Лидскому опроснику [177]. Препарат местного

действия на основе **#гвайазулена** (4 мг) и **#диметикона** (3 г), является безопасным средством и не обладает тератогенными свойствами [178, 179]. В Японии **#гвайазулен** включен в третий класс группы безрецептурных лекарственных средств (*Third-class OTC drugs*), использование которых на протяжении 3–8 лет не сопровождается сообщениями о серьезных нежелательных реакциях/явлениях. По представленным характеристикам **#гвайазулен** обладает благоприятным действием на слизистую оболочку желудка и является лекарственным средством с высоким профилем безопасности. Лекарственный

препарат, содержащий комбинацию в одной форме двух активных субстанций – #звайазулен и #диметикон включен по инструкции в класс А классификации

АТХ и имеет код А03АХ, т.е. отнесен к «другим препаратам для лечения функциональных гастроинтестинальных расстройств» [94].

- С целью коррекции СИБР больным с ФД рекомендуется применение неабсорбируемого антибиотика #рифаксимин-α.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Персистирующий СИБР у больных ФД может определять рефрактерность к стандартным подходам фармакотерапии. Для коррекции СИБР целесообразно использовать неабсорбируемый антибиотик #рифаксимин-α, эффективно подавляющий избыточный рост бактерий в кишечнике и имеющий ряд выходящих за пределы антибактериальной активности эффектов [180]. #Рифаксимин-α является невсасывающимся (кишечным) антибиотиком. К его преимуществам по сравнению со всасывающимися (системными) антибиотиками относятся: возможность непосредственного воздействия на очаг инфекции, низкая частота системных побочных эффектов, отсутствие лекарственного взаимодействия, а также низкий риск развития резистентных штаммов. #Рифаксимин-α практически не абсорбируется после перорального приема (его абсорбционная способность составляет менее 0,4%). Показано, что #рифаксимин-α снижает бактериальную нагрузку в подвздошной кишке и изменяет микробные сообщества, приводя к доминированию лактобацилл. Эти бактериальные изменения сопровождаются уменьшением воспаления слизистой оболочки

и нормализацией висцеральной чувствительности. #Рифаксимин-α не влияет на секрецию соляной кислоты и двигательную функцию желудка и кишечника, а также на параметры сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Анализ результатов его применения у 8,5 млн человек показал, что #рифаксимин-α обладает высоким профилем безопасности. Побочные эффекты (в основном диспептические расстройства и кожные реакции) встречаются редко. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании по применению #рифаксими-на-α у пациентов с ФД 86 пациентов с ФД были случайным образом распределены на две группы: 1 группа получала #рифаксимин-α 400 мг 3 раза в сутки, а вторая плацебо на протяжении 2 недель. Период наблюдения за больными составил 8 недель. К этому сроку в группе, принимавшей #рифаксимин-α, количество пациентов, которые отмечали значительное разрешение симптоматики (адекватное облегчение) было статистически выше, чем в группе контроля (78% против 52%, $p = 0,02$) [181]. Применение #рифаксими-на- 400 мг 3 раза в сутки рекомендовано для разрешения симптоматики или ее адекватного облегчения у пациентов с ФД.

- Психотропные препараты, особенно антидепрессанты, могут применяться для лечения больных ФД, с некоторым преимуществом трициклических антидепрессантов по сравнению с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

В систематическом обзоре предполагается, что лекарственная терапия психотропными препаратами при ФД связана со значимым уменьшением симптоматики по сравнению с плацебо, однако, большинство исследований были небольшими и имели низкое качество (часто применяли сульпирид, обладающий свойствами прокинетики, часто отбор пациентов проводился с психиатрических, а не с гастроэнтерологических позиций) [182]. В многоцентровом плацебо-контролируемом

исследовании сравнивали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и трициклические антидепрессанты (ТЦА): было показано отсутствие эффекта и плохая переносимость первой группы препаратов, тогда как применение низких доз #амитриптилина показало некоторое преимущество по сравнению с плацебо, хотя и ограниченное воздействием на боль в эпигастрии без эффекта при ППДС или у пациентов с замедленной эвакуацией содержимого желудка [174].

- Психологическую терапию рассматривают как резервный вариант лечения при тяжелых симптомах ФД, резистентных к фармакотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

При анализе доступных контролируемых исследований отмечена клиническая польза, однако, отсутствуют убедительные доказательства ввиду небольшого размера выборок и плохо соответствующих друг другу групп лечения [84].

- При наличии других клинических симптомов, выраженной тяжести симптомов и диспепсии, рефрактерной к терапии в течение 4–8 недель, диагноз должен быть пересмотрен с учетом возможного наличия других заболеваний, которые могут сопровождаться синдромом диспепсии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

В случае отсутствия эффекта от терапии в стандартные сроки или прогрессировании диспепсических жалоб, выставленный ранее диагноз должен быть пересмотрен, в связи с чем пациенту необходимо назначить расширенный план

диагностических обследований (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, колоноскопия и др.), а также при необходимости привлечь для консультации других специалистов [84, 85, 86].

6. Синдром раздраженного кишечника

6.1 Термины и определения

Согласно современным представлениям, синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство ЖКТ, проявляющееся периодической болью в животе, связанной с изменением кратности дефекаций и/или изменением консистенции стула. Нарушение функции кишечника у пациентов с СРК, как правило, сопровождается избыточным газообразованием и вздутием живота.

В соответствии с актуальными Римскими критериями IV пересмотра, для постановки диагноза СРК требуется наличие у пациента рецидивирующих болей в животе, по крайней мере, 1 день в неделю в течение последних 3-х месяцев, ассоциированных с двумя и более следующими критериями:

- с дефекацией;
- с изменением частоты стула;
- с изменением формы стула.

6.2 Этиология и патогенез

В качестве базовой концепции развития любого функционального заболевания ЖКТ, в том числе СРК, рассматривается биопсихосоциальная модель, предполагающая мультифакториальность ее происхождения. В детском возрасте генетические, социокультурные и средовые факторы могут оказывать большое влияние на психосоциальное развитие человека, его личностные качества, восприимчивость к стрессам и навыки преодоления трудностей [185, 186]. Эти факторы также во многом определяют предрасположенность к дисфункциональным расстройствам ЖКТ, включая нарушения моторики и сенситивности, альтерацию локальных иммунных свойств слизистой оболочки и состава микробиоты. Именно в рамках этой модели формирования СРК центральное место занимает дисфункция оси «головной мозг – ЖКТ» на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях. На текущий момент, этиопатогенез СРК рассматривается как сложный мультифакторный процесс, причинно-следственные связи которого продолжают активно изучаться. Наиболее вероятно, что комбинация ряда физиологических, генетических, экологических и психологических факторов у конкретного пациента ведет к развитию определенных комбинаций моторных нарушений ЖКТ [187] и, как следствие, к проявлению симптомов СРК (Приложение Б1).

Вышеуказанные критерии валидны при условии их наличия в течение последних 3 месяцев с началом симптомов не менее 6 месяцев назад [183].

Обновления диагностических критериев включают:

- исключение термина «дискомфорт» в виду неопределенности в его трактовке как пациентом, так и врачом;
- исключение признака «облегчение боли после дефекации», теперь – боль, «связанная с дефекацией»;
- начало клинических проявлений анамнестически в течение не менее 6 месяцев до постановки диагноза;
- определение текущей активности – наличие симптомов в течение последних 3 месяцев;
- конкретизацию частоты симптомов – указанные в критериях симптомы присутствуют не реже 1 раза в неделю (ранее – от 3 дней в месяц)
- отсутствие «симптомов тревоги» [184].

В настоящий момент предполагается, что в возникновении СРК и его клинических проявлений играют роль следующие факторы/механизмы:

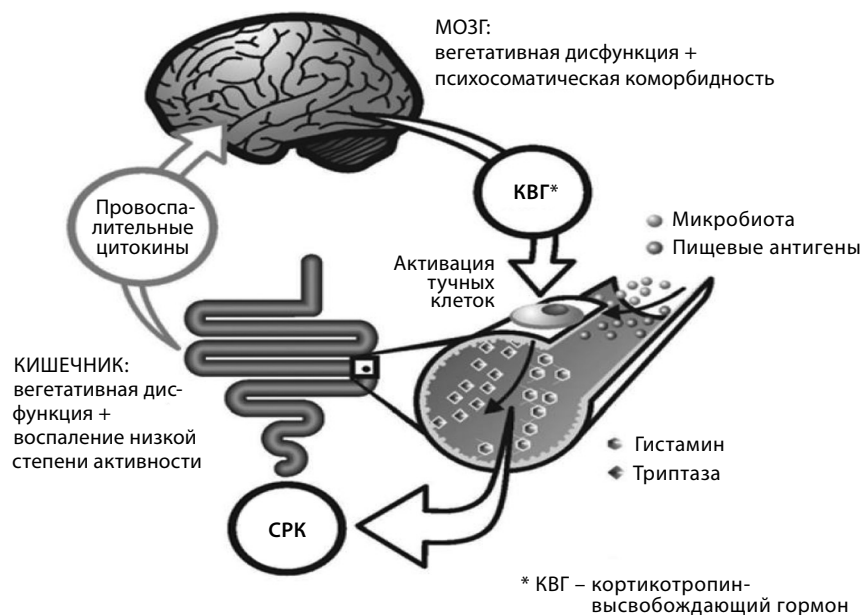
- генетическая предрасположенность;
- перенесенные кишечные инфекции;
- качественные и количественные изменения кишечной микробиоты;
- нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника;
- психосоциальные факторы (стрессовые ситуации, депрессивные и тревожные расстройства, эмоциональное/физическое/сексуальное насилие);
- диетические факторы (глютен-содержащие, молочные (лактоза), газообразующие и пр. продукты).

Вышеперечисленные факторы могут индуцировать повышение проницаемости слизистой оболочки, которое в свою очередь обуславливает два основных компонента патогенеза СРК: нарушения моторной активности кишечника и формирование феномена висцеральной гиперчувствительности.

Нарушения моторики кишечника у пациентов с СРК, помимо формирования болевого синдрома, находят свое отражение и в изменении частоты и кратности стула. Согласно целому ряду исследований, кишечный транзит, как правило, ускоряется при СРК с диареей (СРК-Д) и замедляется при СРК

Рисунок 6.

Ось «микробиота – кишечник – мозг» при СРК (по Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome – An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy*. 2011 Apr;1(1):36–42. doi: 10.5415/apallergy.2011.1.1.36.) [206].



с запором (СРК-З), однако, сообщения о взаимосвязи и корреляции между перистальтикой толстой кишки и подтипами СРК весьма противоречивы.

Висцеральная гиперчувствительность – это повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые стимулы. Феномен ВГЧ был обнаружен в 70-е годы прошлого столетия в результате оценки порога ощущений больных в ответ на ректальное растяжение и сегодня рассматривается как одна из основных гипотез в объяснении болевого синдрома при СРК и даже была предложена в качестве «биологического маркера» этого заболевания [188]. Этот феномен выявляется среди 50–60% пациентов с СРК и достоверно коррелирует с клиническими симптомами. По наиболее распространенной гипотезе формирования ВГЧ при СРК данный патофизиологический механизм индуцируется цепочкой событий, связанных с повышением проницаемости слизистой оболочки кишечника и активацией ряда иммунокомпетентных клеток. Последние, вырабатывая ряд цитокинов, оказывают влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперсенситивности.

Изменения микробиоты кишечника (дисбиоз толстой кишки). Имеется всё больше доказательств того, что значимые изменения со стороны микробиоты кишечника, выявленные во многих исследованиях, прямо или опосредованно оказывают влияние на моторику кишечника, изменяют характер метаболических процессов в его просвете и способствуют развитию иммунного воспаления в слизистой оболочке кишечника у больных СРК [189, 190, 191]. В тонкие механизмы развития такого воспаления низкой степени активности, обусловленного изменениями микробиоценоза кишечника, вовлечены антифлагеллиновые

антибактериальные «аутоантитела», β -дефенсин-2 (HBD-2), Toll-like-рецепторы (TLR2 и TLR4), PPAR- γ и целый ряд провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 [192, 193].

В исследованиях доказано, что воспаление является компонентом патогенеза СРК [194, 195], значительную роль в развитии которого играет фактор транскрипции ядерного рецептора гепатоцитов – HNF4 α [196, 197]. HNF4- α рассматривается как важный регулятор гомеостаза кишечных эпителиальных клеток и целостности слизистого барьера: поддержание правильной дифференцировки кишечных эпителиальных клеток [198, 199, 200], метаболизма липидов [201, 202] и эпителиальных соединений [200, 203, 204].

Развивающееся воспаление формирует ВГЧ, характеризующуюся как снижением порога восприятия боли, так и более интенсивным ощущением боли. Развивая концепцию сверхорганизма, предложенную нобелевским лауреатом J. Lederberg (2000), многие исследователи используют сегодня понятие оси «микробиота – кишечник – мозг» для объяснения патогенеза СРК и других хронических поражений кишечника [192, 205]. Эта ось включает в себя эндокринные (кортизол), иммунные (цитокины) и нейрогуморальные пути (n. vagus и нервная система кишечника). Кортизол, секреция которого регулируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, влияет на модуляцию иммунного ответа, проницаемость и барьерную функцию кишечника. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) и нейроактивные метаболиты микробиоты, в свою очередь, модулируют ЦНС. В частности, показано, что микробиота достоверно влияет на серотонинэргическую нейротрансмиссию в ЦНС с участием нейрогуморальных механизмов, связанных с метаболизмом триптофана (прекурсора серотонина) [206, 207] (рис. 6).

Наличие дисбиоза кишечника у пациентов с СРК было подтверждено в нескольких систематических обзорах и метаанализах [208, 209, 210].

Фекальная микробиота пациентов с СРК, как правило, характеризуется уменьшенным микробным разнообразием, пониженными уровнями противовоспалительных микроорганизмов – бутират-продуцирующих бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii* и др.), *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., а также повышенной представленностью провоспалительных бактерий, относящихся к семейству Enterobacteriaceae (филум Proteobacteria), в том числе, *Escherichia coli* и *Enterobacter* [209, 210]. Дисбиотические изменения микробиоты кишечника играют патогенетическую роль при СРК, участвуя во всех ключевых звеньях патогенеза заболевания – нарушении моторики желудочно-кишечного тракта, увеличении газообразования в кишечнике, развитии ВГЧ и повышении кишечной проницаемости [211, 212, 213]. Тяжесть симптомов у пациентов с СРК тесно связана с определенными изменениями в составе микробиоты кишечника, в том числе отрицательно связана с ми-

кробным разнообразием [214]. Мультимиксные исследования также подтвердили, что в основе СРК и его симптомов лежат изменения микробиоты кишечника и нарушения продукции микробных метаболитов, а тяжесть симптомов связана с функциональными изменениями микробиоты кишечника [215].

Помимо влияния дисбиотически измененной микробиоты кишечника на формирование ведущих клинических симптомов СРК, установлена связь между дисбиозом кишечника и снижением КЖ пациентов с СРК [216].

Тесная связь между дисбиозом кишечника и развитием СРК, а также положительные результаты клинических исследований, позволяют рекомендовать терапию, направленную на восстановление баланса микробиоты толстой кишки (пробиотики, пребиотики, бактериальные метаболиты, невясывающиеся антибиотики), значительной части пациентов с СРК [213, 217].

Факторы риска развития СРК:

- Проживание в крупных мегаполисах;
- Психосоциальный стресс, тревога, депрессия;
- Малоподвижный образ жизни/офисная работа;
- Отсутствие/недостаток физических нагрузок;
- Табакокурение;
- Пищевая аллергия и чувствительность к продуктам питания;
- Прием эстрогенов, антибактериальных препаратов;
- Перенесенные острые желудочно-кишечные инфекции (модель постинфекционного (ПИ) – СРК);
- Генетическая предрасположенность;
- Феномен «поведения изученной болезни».

Факторами риска формирования ПИ-СРК являются [218]:

- женский пол (ОШ 2,2; 95% ДИ: 1,6–3,1);
- прием антибактериальных препаратов в анамнезе (ОШ 1,7; 95% ДИ: 1,2–2,4);
- тревожность (ОШ 2; 95% ДИ: 1,3–1,9);
- депрессия (ОШ 1,5; 95% ДИ: 1,2–1,9);
- соматизация (ОШ 4,1; 95% ДИ: 2,7–6,0);
- невротизм (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,6–6,5).

6.3 Эпидемиология

Актуальность СРК в структуре заболеваний гастроэнтерологического профиля подчеркивается не только отчетливым снижением КЖ больных, но и прямыми и косвенными экономическими издержками на диагностические мероприятия, направленными на исключение причин органической патологии. Чрезвычайно важным представляется и тот факт, что СРК преимущественно страдают лица активного трудоспособного возраста и субъективное восприятие тяжести переживаемого страдания приводит к значительному снижению производительности труда, а также частому обращению за предоставлением больничного листа, увеличивая экономическое бремя на систему практического здравоохранения.

Обобщенная глобальная распространенность СРК в зависимости от региона мира варьируется от 10 до 25%. Оценка истинной заболеваемости СРК существенно затрудняется, т.к. согласно накопленному опыту, появление первых симптомов заболевания, как правило, не совпадает с установлением впервые диагноза, поскольку в большинстве случаев обращение к врачу происходит отсрочено. Согласно результатам двух различных популяционных исследований с периодом наблюдения 10–12 лет показатель заболеваемости СРК составляет от 1,35% до 1,5% в год [219, 220]. В то же время, исследования, в которых диагноз СРК

устанавливается только врачом, демонстрируют более скромные данные заболеваемости – около 2 на 1000 человек в год [221].

Согласно данным большинства исследований, женщины испытывают симптомы СРК в 1,5–3 раза чаще мужчин, причем это не зависело от используемых диагностических критериев. В целом, в мире общая распространенность СРК у женщин на 67% выше, чем у мужчин (ОШ 1,67; 95% ДИ: 1,53–1,82) [222].

СРК – заболевание, которое встречается во всех возрастных группах, включая детей и стариков, при этом возраст существенно не влияет на частоту распределения подтипов. Но все же более 50% больных СРК сообщают о появлении у них симптомов в возрасте до 35 лет, а данные о распространенности СРК свидетельствуют о значительном ее снижении на 25% в группе лиц старше 50 лет, по сравнению с теми, кто моложе. Эти данные позволяют предположить способность симптомов заболевания угасать и возобновляться со временем, что не соответствует расхожему мнению о том, что СРК – является хроническим пожизненным состоянием. Потому что если бы это было так, распространенность СРК тогда должна оставаться как минимум постоянной, а возможно, и увеличиваться с возрастом. В связи с этим, вероятно, более правильно назвать СРК рецидивирующим состоянием.

Кроме того, пациенты в возрасте старше 50 лет отмечают у себя уменьшение болевого синдрома, тем не менее их общее качество жизни становится хуже. Talley N. в своем исследовании приводит еще одно интересное наблюдение – лица старше 65 лет до обращения за первичной консультацией к врачу имели продолжительность своих симптомов более года, в то время как у тех, кто был моложе 65 лет, продолжительность симптомов была значительно короче. Однако, необходимо отметить, что появление СРК-подобных симптомов у больных старше 60 лет впервые ставит под сомнение диагноз СРК [223]. Таким пациентам следует особенно тщательно исключать органические заболевания, в первую очередь, колоректальный рак, дивертикулярную болезнь, полипоз, ишемический и микроскопический колит.

Обращаемость за медицинской помощью при СРК хорошо иллюстрируется эпидемиологическим феноменом «айсберга». Заключается он в том, что значительная часть больных СРК не ищет консультативной помощи, и в англоязычной литературе эта группа пациентов трактуется как «nonconsulters», в отечественной литературе – «не-пациенты с СРК»

6.4 Кодирование по МКБ-10

В системе МКБ-10 диагноз «Синдром раздраженного кишечника» кодируется следующим образом:

- K58.0 – Синдром раздраженного кишечника с диареей;
- K58.9 – Синдром раздраженного кишечника без диареи.

Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11, утвержденный 25 мая 2019 г. странами-участниками Всемирной ассамблеи здравоохранения (ВОЗ), который должен вступить в действие 1 января 2022 г., предлагает более гибкий подход

[224]. В мире по данным различных исследований доля пациентов с таким поведением составляет от 10% до 70%. Те же, кто ищет консультативной помощи, отнесены в группу «consulters» или «пациенты с СРК». Так, к помощи первичного звена здравоохранения в Великобритании прибегают 30–50%, в Германии – 10–50%. В Италии 50% консультирующихся, в Нидерландах – 30%, 20% в Бельгии и 10% в Швейцарии, Франции и Испании [225].

По обобщенным данным подавляющее большинство (55% пациентов), впервые обращающихся к врачу общей практики, составляют 12% от всего количества принятых этим специалистом больных за отчетный период. До 25% пациентов с СРК впервые приходят к гастроэнтерологу и составляют 28% наблюдающихся у него больных. Подсчитано, что половина рабочего времени гастроэнтеролога тратится на больных СРК. Примерно 15% больных изначально обращаются к психиатру по поводу той или иной психопатологии, сопровождающей течение СРК, и лишь 5% пациентов попадают к врачам других специальностей – чаще всего к гинекологам, хирургам, эндокринологам [226].

к кодированию диагноза «Синдром раздраженного кишечника», учитывающий все подтипы, выделяемые Римскими критериями IV пересмотра:

- DD91.00 Синдром раздраженного кишечника с запором;
- DD91.01 Синдром раздраженного кишечника с диареей;
- DD91.02 Синдром раздраженного кишечника, смешанный подтип;
- DD91.03 Синдром раздраженного кишечника, неклассифицируемый.

6.5 Классификация СРК

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.), СРК подразделяется на 3 основных подтипа в соответствии с преобладающим видом расстройства функции толстой кишки, определяемым по Бристольской шкале формы стула (Приложение Б3) [14]: СРК с запором (СРК-З); СРК с диареей (СРК-Д); смешанный подтип СРК (СРК-С); неклассифицируемый СРК (СРК-Н). Пациенты, которые соответствуют диагностическим критериям СРК, но точное определение одного из трех типов вызывает сложности, должны быть отнесены к категории неклассифицированного СРК. В целом, частота подтипов СРК примерно одинакова, хотя в некоторых исследованиях были получены данные о доминировании СРК-С (рис. 7).

Выделение вариантов течения СРК оправдано с практической точки зрения, так как определяет дальнейший выбор первичного курса лечения. Более того, в зависимости от доминирующего симптома формируется тот или иной план дополнительного обследования больных. Однако, следует отметить, что такое деление весьма условно. У большинства больных выделить ведущий синдром бывает достаточно сложно в связи с тем, что часто отмечается трансформация одной формы

в другую, например, при смене запоров диареей и т.д. В последнее время эта особенность течения синдрома нашла патогенетическое обоснование в концепции единства механизмов развития функциональных симптомов. Помимо этого, трудности выбора 1 из 3-х основных подгрупп, к которой относится пациент, могут возникнуть в результате частых изменений диеты и применения различных лекарственных препаратов, влияющих на транзит по желудочно-кишечному тракту.

6.6 Клиническая картина СРК

Клиническая картина СРК складывается из синдрома абдоминальной боли, ассоциирующейся с нарушением эвакуаторной функции кишечника.

В зависимости от преобладания того или иного типа нарушения стула выделяют несколько подтипов (вариантов) СРК (табл. 2).

Учитывая эпидемиологические данные, при постановке диагноза СРК специалисту необходимо учитывать следующие факты:

- СРК в основном встречается в возрасте 15–65 лет;
- первое обращение пациентов к врачу обычно происходит в возрасте 30–50 лет;

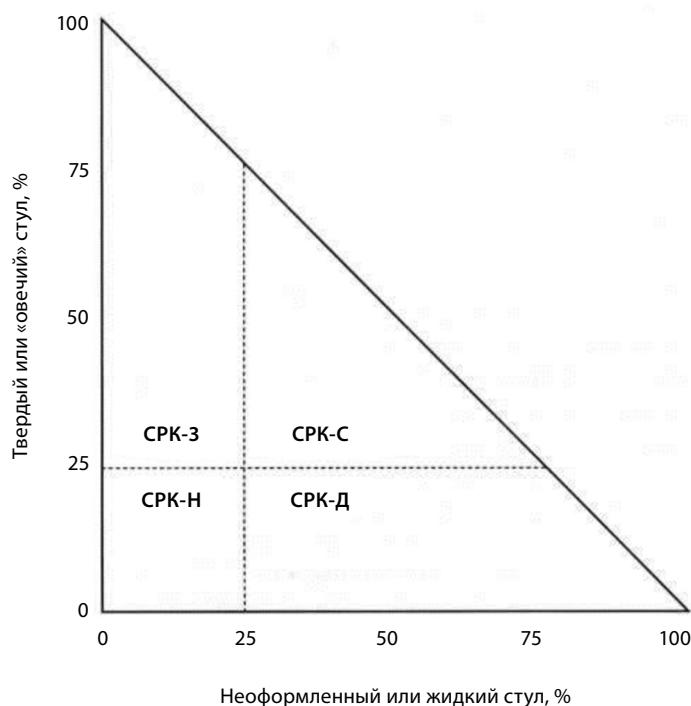


Рисунок 7.
Диагностика подтипов СРК: СРК с запором (СРК-З); СРК с диареей (СРК-Д); смешанный подтип СРК (СРК-С); неклассифицируемый СРК (СРК-Н).

Подтип	Характеристика
СРК-Д	более четверти (25%) всех актов дефекации – 6 или 7 типы (жидкий или водянистый) по бристольской шкале формы стула и менее одной четверти (25%) – 1 или 2 типы (твердый или фрагментированный стул).
СРК-З	более четверти (25%) всех актов дефекации – 1 или 2 типы (твердый или фрагментированный стул) по бристольской шкале формы стула и менее четверти (25%) – 6 или 7 типы (жидкий или водянистый).
СРК-С	более четверти (25%) испражнений 1 или 2 типов (твердый или фрагментированный стул) по бристольской шкале формы стула и более четверти (25%) – 6 или 7 типы (жидкий или водянистый).
Неклассифицируемый СРК	пациенты, которые соответствуют диагностическим критериям СРК, но точное определение одного из трех типов вызывает сложности

Таблица 2.
Диагностические критерии подтипов СРК [183]

- в некоторых случаях симптомы СРК могут наблюдаться с раннего детства;
- СРК чаще встречается у женщин;
- СРК реже встречается у лиц старшей возрастной группы;
- частота встречаемости СРК у детей подобна частоте встречаемости у взрослых;
- отдельные типичные СРК симптомы (не совокупность критериев!) широко распространены у «здорового» населения;
- при постановке диагноза необходимо помнить о симптомах «тревоги».

Коморбидные состояния, утяжеляющие течение СРК.

Приблизительно у половины больных СРК, почти вдвое чаще, чем в популяции, наблюдаются такие состояния-спутники, как фибромиалгия, синдром хронической усталости, синдром хронической боли в спине, хронической тазовой и головной боли и дисфункция височно-нижнечелюстного сустава [227, 228]. Перечисленные состояния не имеют морфологического подтверждения, их наличие определяется лишь клинически, на основании характерных симптомов, часто перекрещиваются между собой и другими заболеваниями и также остаются малоизученными. И, вероятно, пациенты, имеющие тот или иной набор перекреста этих состояний, должны рассматриваться под единым термином «функционально-соматические синдромы»

[229]. В то же время необходимо учитывать, что СРК могут сопутствовать соматическим состояниям [228], у таких пациентов СРК протекает более тяжело, по сравнению с теми, кто не имеет коморбидных соматических заболеваний. Ну и, конечно же, «соседство» СРК с депрессией или тревогой, которыми страдает более половины этих больных, значительно утяжеляет проявления соматических симптомов [230].

Нередко клиническая картина СРК может ошибочно восприниматься как органическая патология органов ЖКТ или малого таза. Поэтому у пациентов с СРК существует повышенный риск быть подвергнутыми не нужному хирургическому вмешательству. В эпидемиологических исследованиях

показано, что больным СРК почти в три раза чаще выполняется ненужная холецистэктомия и в два раза чаще – аппендэктомия или гистерэктомия [231].

Не смотря на то, что СРК – это функциональное состояние, которое значительно снижает КЖ пациентов, часто связанное с депрессией и суицидальными наклонностями, высоким риском подверженности инвазивным процедурам и хирургическим вмешательствам, обобщенные данные

исследований показали, что СРК не ассоциирован с повышенной смертностью. Наиболее крупное исследование, проведенное в США и охватившее более 4000 больных, составивших в сумме более 30000 пациенто-лет с 1101 смертью в исходе, не продемонстрировало повышенную смертность в группе больных СРК по сравнению с таковой в общей популяции (отношение шансов 1.06 [95% ДИ 0.86–1.32]) [232].

6.7 Диагностика СРК

Процесс постановки диагноза является результатом анализа разрозненных симптомов, беспокоящих больного в различное время. При встрече с пациентом, предположительно страдающим СРК, на основании анамнестических и клинических данных врач определяет необходимость проведения дифференциальной диагностики с целью установки или исключения диагноза. Обязательно должны приниматься во внимание предшествующие диагнозы. В зависимости от возраста больного и имеющихся клинических симптомов, врач определяет программу дообследования. Часто, уже после первого визита, доктор может дать определенные рекомендации, например, по коррекции образа жизни и питания, и предлагает через некоторое время пройти повторное обследование для подтверждения первоначального диагноза. В этом сложном интегрированном диагностическом процессе должен учитываться целый ряд характеристик: возраст, длительность существования симптомов, периодичность визитов, а также социокультурные факторы.

Очень важен первый контакт и установление доверительных отношений между врачом и пациентом. В идеале не должно существовать ограничения во времени, по крайней мере, при первом знакомстве. Таким образом, при первичном осмотре больного и подозрении на СРК надо учитывать все вышесказанное и помнить, что отличительной особенностью клинической картины при СРК является многообразие жалоб, красочность их описания, связь ухудшения состояния с психоэмоциональными факторами, длительный анамнез заболевания, отсутствие болей и других симптомов в ночные часы. Обычно общее состояние пациентов с СРК страдает мало и не соответствует обилию разнообразных соматических жалоб.

При дальнейшем обязательном физикальном (включая и ректальное пальцевое исследование) и инструментальном обследовании характерно также отсутствие симптомов тревоги, обнаружение каждого из которых делает диагноз СРК маловероятным.

При постановке диагноза необходимо учитывать тот факт, что под маской СРК может скрываться органическая патология, включая опухолевые заболевания ЖКТ, органов малого таза, воспалительные заболевания кишечника и др. Также необходимо учитывать возможность синдрома перекреста как с функциональными (наиболее часто с функциональной диспепсией), так и органическими заболеваниями. В силу вышеизложенного чрезвычайно актуальной представляется своевременная диагностика, выполнение скрининга с целью исключения органических заболеваний и эффективное лечение СРК как социально-значимой патологии.

Процесс диагностики у первичного пациента может быть условно разделен на несколько этапов.

I этап – постановка предварительного диагноза СРК на основании соответствия жалоб больного «Римским критериям»;

II этап – выделение доминирующего симптома (боль, диарея, запор);

III и IV этапы включают целенаправленное исключение органической патологии. Для этого проводится рекомендуемый «оптимум» диагностических тестов, в который для больных до 45 лет входят: клинический анализ крови, ЭГДС, УЗИ, колоноскопия;

V этап – назначение первичного курса лечения на 3–6 недель;

VI этап – при неэффективности лечения пересмотр диагноза и решение вопроса о дополнительных методах обследования индивидуально для каждого больного.

- Диагноз СРК должен устанавливаться с неопровержимой опорой на 4 ключевые позиции: анамнез и клиническая картина, физикальный осмотр с соблюдением методологии пропедевтики, минимально необходимые лабораторные тесты и, если имеется клиническая необходимость, инструментальная диагностика.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Алгоритм постановки диагноза у первичного пациента (приложение Б 4) основывается на проведении скринингового обследования, даже в случае

отсутствия симптомов «тревоги», что позволяет врачу быть более уверенным в установленном диагнозе [23].

6.7.1 Сбор анамнеза и интерпретация жалоб

- Диагностика СРК начинается с тщательного сбора анамнеза и оценки клинической картины заболевания, для которой характерна абдоминальная боль и изменения кратности дефекаций и/или изменения консистенции стула.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Жалобы, предъявляемые больными с СРК, условно можно разделить на три группы:

- *кишечные;*
- *относящиеся к другим отделам ЖКТ (например, тошнота, изжога);*
- *не гастроэнтерологические (диспареуния, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, фибромиалгия, мигрень).*

При наличии жалоб, относящихся к другим отделам ЖКТ, а также не гастроэнтерологических симптомов, диагноз функционального расстройства более вероятен.

- ▶ Абдоминальная боль является обязательным признаком (критерием диагностики) СРК. Отсутствие боли в животе исключает диагноз СРК.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Необходимо подчеркнуть особенность болевого синдрома при СРК, которая обусловлена наличием ВГЧ и определяется двумя характерными чертами – гипералгезией и аллодинией. Гипералгезия – это чрезмерное восприятие болевых стимулов, а аллодиния – это состояние, когда неболевые стимулы, такие, например, как тактильные, температурные, проприоцептивные, вызывают ощущение боли. Боль у пациентов с СРК может локализоваться в любой области живота, однако, чаще отмечается в нижних отделах. Временные характеристики боли и дис-

комфорта в каждом индивидуальном случае также относительно стабильны. Некоторые пациенты жалуются на ежедневные симптомы, в то время как другие сообщают о периодических болях с интервалом в недели или даже месяцы. Пациенты, будучи сегодня более опытными с медицинской точки зрения, часто сами связывают появление боли с нервным напряжением. Болевой синдром может начинаться сразу после пробуждения, быть связан с приемом пищи, провоцироваться какой-либо повседневной деятельностью или необычными событиями.

Нарушение стула у пациентов с СРК выражается в появлении диареи или запора. Для диареи наиболее характерно возникновение после еды, чаще в первой половине дня; частота дефекаций колеблется от 2 до 4 раз за короткий период времени. Достаточно характерными являются императивные позывы к дефекации, существенно снижающие КЖ пациентов и ограничивающие их социальную активность. Нередко императивные позывы к дефекации становятся причиной формирования у пациента невротических расстройств различной тяжести из-за страха возникновения позыва к дефекации вне дома (например, в транспорте, на работе и др.). В случае СРК с преобладанием запоров возможен «овечий» кал, стул в виде карандаша, а также пробкообразный стул (выделение плотных оформленных каловых масс в начале дефекации, а затем кашицеобразный или в ряде случаев водянистый стул). Нередко пациенты испытывают чувство неполного опорожнения кишечника.

Повышенное газообразование (метеоризм) в животе присутствует у большинства пациентов с СРК. Этому симптому может сопутствовать ощущение распиравания в животе, которое, тем не менее, не является необходимым условием для постановки диагноза СРК и может встречаться при других функциональных заболеваниях кишечника. Повышенное газообразование у таких пациентов менее выражено в утренние часы, нарастает в течение дня, а также имеет тенденцию к усилению после приема пищи.

Пациенты с СРК часто жалуются, что симптомы возникают или усугубляются после приема пищи, хотя описываемые проявления достаточно неспецифичны для включения их в диагностические критерии рассматриваемого заболевания. Помимо этого, у пациентов с СРК часто выявляется множество других не гастроинтестинальных симптомов (мигрень, фибромиалгия, интерстициальный цистит, диспареуния). Совокупность этих симптомов говорит в пользу наличия у пациента СРК.

- ▶ Целесообразно опрашивать пациентов о характере употребляемой ими пищи, при этом особое внимание необходимо уделять появлению кишечных симптомов при употреблении молочных продуктов, пшеницы, кофеина, фруктов, овощей, соков, подслащенных безалкогольных напитков и жевательной резинки, так как эти продукты могут провоцировать появление или усиливать симптомы СРК.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

В случаях связи симптомов, имеющих у больного, с употреблением вышеуказанных продуктов, необходимо исключить так называемые заболевания-спутники СРК, например, лактазную недостаточность, целиакию и др.

- ▶ Наличие симптомов «тревоги» требует более детального обследования пациента с целью исключения органической патологии даже при соответствии жалоб диагностическим критериям СРК [233].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Приведенные ниже симптомы «тревоги» могут быть проявлением органической патологии и должны служить показанием к углубленному обследованию [234].

Анамнез и жалобы:

- уменьшение массы тела;
- начало заболевания в пожилом возрасте;
- ночная (во время сна) симптоматика;
- анамнестически рак толстой кишки, целиакия, язвенный колит и болезнь Крона у родственников;
- постоянная боль в животе как единственный симптом поражения ЖКТ;
- прогрессирующее течение заболевания.

Симптомы, выявленные непосредственно при обследовании:

- лихорадка;
- изменения со стороны внутренних органов (гепатомегалия, спленомегалия и др.).

Лабораторные показатели:

- снижение уровня гемоглобина;
- лейкоцитоз;
- повышение СОЭ;
- наличие скрытой крови в кале;
- изменения в биохимическом анализе крови;
- стеаторея и полифекалия.

6.7.2 Физикальное обследование

- Физикальное обследование (визуальный осмотр, пальпация, перкуссия и др.) больного с СРК достаточно информативно и обязательно для применения в рамках исключения органической патологии. Уровень убедительности рекомендаций Д (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии:

Так, наличие асцита, гепатоспленомегалии или объемного образования в брюшной полости определяет целесообразность дальнейшего углубленного обследования с использованием инструментальных методов исследования. Ректальное исследование проводится для исключения прямокишечной локализации кровотечения, оценки аноректального тонуса, а также в целях определения диссинергии мышц [23].

6.7.3 Лабораторное и инструментальное обследование

Лабораторная диагностика начинается с оценки общего анализа крови.

- Выявление анемии или увеличенного количества лейкоцитов требует дальнейшего углубленного обследования с целью исключения органических заболеваний. В таких случаях рекомендуется также измерять уровень С-реактивного белка и фекального кальпротектина, как потенциальных маркеров воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [235, 236, 237].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**Комментарии:**

В случае умеренного повышения маркеров воспаления при низкой клинической вероятности ВЗК данные анализы необходимо повторить для решения вопроса о необходимости выполнения колоноскопии [238].

- Серологические тесты для выявления целиакии показаны пациентам с СРК-Д и СРК-С, при недостаточном ответе на эмпирическую терапию.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

- Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ с биопсией слизистой залуковичных отделов ДПК следует выполнять при положительном результате серологических тестов на целиакию (до назначения аглютеновой диеты), а также при высокой вероятности наличия этого заболевания, основанной на клинических признаках.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**Комментарии:**

Биопсия ДПК также может быть использована для идентификации синдрома мальабсорбции, который способен имитировать симптомы СРК.

- ▶ Анализ кала (исследование на бактерии, паразиты и яйца гельминтов) может быть рекомендован, если основным симптомом является диарея, особенно в развивающихся странах, где инфекционные и паразитарные поражения кишечника широко распространены.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

В связи с большой распространенностью туристических поездок необходимо также тщательно собирать эпидемиологический анамнез у резидентов Российской Федерации.

- ▶ Скрининговая колоноскопия показана пациентам старше 50 лет даже при отсутствии симптомов тревоги пациентам с персистирующей диареей, плохо поддающейся эмпирической терапии, а также лицам с отягощенным семейным анамнезом по колоректальному раку.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- ▶ У пациентов, не имеющих симптомов «тревоги», при уже установленном диагнозе СРК, частота выявления какой-либо органической патологии при выполнении в последующем колоноскопии, не выше, чем у здоровых лиц, и колеблется, по данным различных авторов, в пределах 10–40% [239, 240].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Выполнение колоноскопии больным, имеющим симптомы «тревоги», в большинстве случаев не подтверждает наличие органической патологии [233]. Однако, эндоскопическое исследование позволяет от 9 до 16 раз чаще диагностировать ВЗК у больных с предполагаемой СРК, чем в общей популяции, тем самым подтверждая гипотезу возможности начального существования ВЗК под «маской»

СРК и некоей общности симптомов этих заболеваний, в среднем промежуток между установлением этих диагнозов составляет 2–3 года [241]. Заболеваемость колоректальным раком в первый год установления диагноза СРК составляет около 1%, что несколько выше ее значений в целом у населения, но уже через год она возвращается к популяционному уровню [242].

- ▶ Биопсия различных отделов толстой кишки может потребоваться пациентам с хронической диареей для исключения микроскопического колита.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Важно помнить, что у некоторых пациентов причиной стойкой, водянистой диареи может быть мальабсорбция желчных кислот.

Дифференциальная диагностика

В настоящий момент в литературе описан целый спектр патологических состояний, способных имитировать СРК-подобную симптоматику. Практикующему врачу чрезвычайно важно дифференцировать собственно СРК и СРК-подобную симптоматику, чтобы избежать диагностических ошибок и назначения несоответствующей терапии.

Перечень нозологий, с которыми должна проводиться дифференциальная диагностика и их

характерные черты, представлен в таблице 3 [234]. Объем обследования больного СРК, в итоге, безусловно, зависит от уровня профессионализма врача и должен быть регламентирован показаниями. Из инструментальных методов исследования кишечника определяющими будут эндоскопические (колоноскопия, ректороманоскопия) и рентгеноконтрастное исследование – ирригоскопия.

Целиакия

- хроническая диарея;
- утомляемость, отставание в развитии (у детей);
- IgA тканевые трансглутаминовые антитела (IgA tTG);
- IgA антиглиадиновые антитела (IgA AGA);
- IgG антиглиадиновые антитела (IgG AGA);
- эндоскопия с биопсией тонкой кишки в сочетании с положительными лабораторными тестами на целиакию дают основание поставить диагноз.

Лактазная недостаточность

- появление характерных симптомов (вздутие, метеоризм, диарея) напрямую связано с потреблением молочных продуктов;
- определение содержания водорода, метана или меченного ^{14}C CO_2 в выдыхаемом воздухе после дозированной нагрузки обычной или меченой лактозой.

Таблица 3.

Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника.

таблица 3
продолжение.

Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)

- упорный характер диареи более 2 недель;
- ректальное кровотечение;
- воспалительные изменения в клинических анализах, снижение веса, перианальные боли, лихорадка.

Колоректальный рак

- пожилые пациенты, у которых впервые возникли СРК-подобные симптомы;
- примесь крови в кале;
- необъяснимое снижение веса;
- анемический синдром, как первый клинический признак заболевания, при поражении правой половины ободочной кишки, симптомы нарушения пассажа – при локализации в левой половине ободочной кишки.

Лимфоцитарный и коллагенозный колит

- выявляется приблизительно у 20% больных с необъяснимой диареей в возрасте старше 70 лет;
- характерно отсутствие болевого синдрома;
- значительно чаще встречается у женщин (М: Ж = 1:15);
- диагностируется только морфологически (биопсия при колоноскопии).

Острая инфекционная диарея

- острое начало диареи;
- бактериологическое исследование кала, дуоденальная биопсия.

Синдром избыточного бактериального роста

- характерные симптомы мальдигестии и мальабсорбции;
- постпрандиальное вздутие через 30–120 минут после приема пищи;
- синдром имеет общие клинические черты и может лежать в основе СРК.

Дивертикулит

- боли, как правило, в проекции нисходящей ободочной и сигмовидной кишки;
- лихорадка;
- данные дополнительных методов исследования.

Эндометриоз

- цикличность болевого синдрома, локализованного преимущественно внизу живота;
- данные вагинального и других методов исследования.

Воспалительные заболевания органов малого таза

- тупые боли внизу живота;
- лихорадка;
- данные вагинального и других методов исследования.

Рак яичников (комбинация первых трех симптомов выявляется у 43% пациенток с установленным диагнозом рака яичников, против 8% здоровых женщин)

- увеличение живота в объеме;
- вздутие;
- срочные позывы на мочеиспускание;
- тазовые боли.

6.8 Лечение больных СРК

Лечение больных СРК является трудной задачей. Это связано с многообразием факторов, приводящих к развитию заболевания, часто возникающими расстройствами психоэмоциональной сферы, наличием в большинстве случаев сопутствующих заболеваний органов пищеварения и, так называемого «синдрома перекреста» функциональных заболеваний, наиболее частым из которых является «перекрест» СРК и функциональной диспепсии, что вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов. В свою очередь, фарма-

кологические средства могут вызывать побочные реакции и /или нивелировать действие друг друга.

Непрекращающиеся до настоящего времени попытки разработать эффективную схему терапии СРК с пролонгированным действием пока не дали результата ни для одного варианта течения заболевания. Очевидно, это связано с тем, что проблема поиска и объективной оценки эффективности того или иного препарата очень непростая из-за сложности и многокомпонентности патофизиологии СРК, отсутствия биологического маркера и достаточно

высокого эффекта плацебо у «функциональных» пациентов в целом.

К основным целям терапии пациентов с СРК относятся достижение клинической ремиссии, восстановление социальной активности, а также улучшение или нормализацию качества жизни больного. При этом фундаментальная роль в рамках терапии

СРК принадлежит установлению доверительных взаимоотношений между врачом и пациентом, позволяющих рассчитывать на достижение наилучшей приверженности больного к назначенному лечению. Дальнейшая терапевтическая тактика состоит из шагов, направленных на подбор немедикаментозного лечения и фармакотерапии.

- Хроническое рецидивирующее течение заболевания с чередованием периодов обострения и ремиссии обуславливает необходимость длительного, курсового или в режиме «по требованию» (on-demand), применения немедикаментозных и фармакологических методов лечения СРК, что крайне негативно сказывается на комплаентности пациента к лечению.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

В недавнем исследовании Алексеевой О.П. и соавт., в котором оценивалась комплаентность пациентов с СРК при помощи универсального валидизированного опросника Мориски-Грин было показано, что более половины (50,9%) больных оказались не комплаентными и лишь 19,3% пациентов строго придерживались терапии [243].

6.8.1 Коррекция образа жизни и диетотерапия

- Данные доказательной медицины о роли модификации образа жизни у пациентов с СРК немногочисленны. В целом, пациентам следует рекомендовать умеренные физические упражнения, снижение психоэмоционального напряжения, сон не менее 7–8 часов в сутки.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Такие рекомендации рядом экспертов рассматриваются в качестве факторов, способных уменьшить симптомы СРК [244, 245].

- Диетотерапия является важным элементом лечения пациентов с СРК [246].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии:

Ограничение глютена в рационе питания может привести к улучшению состояния некоторых пациентов с СРК. Это было показано в двух небольших проспективных исследованиях у пациентов, страдающих СРК с исключением диагноза целиакии на предварительном этапе. Но при этом необходимо

помнить, что такая клиническая картина, наиболее вероятно, обусловлена нецелиакией чувствительностью к глютену, нежели СРК [247]. Кроме того, диета должна корректироваться с учетом часто обнаруживаемой у пациентов с СРК лактазной недостаточностью разной степени.

- Совершенствование подходов к диетотерапии СРК на основе доказательной медицины привело к актуализации применения у этой категории больных диеты со сниженным содержанием продуктов с высоким или избыточным содержанием фруктозы, лактозы, фруктанов, галактанов, полиолов, вызывающих повышенное газообразование (FODMAP).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Снижение выраженности симптоматики СРК при ограничении потребления FODMAP (приложение Б 5) было доказано в ряде исследований [248].

6.8.2 Фармакотерапия

Согласно Римским критериям IV пересмотра фармакотерапия предлагается назначать с учетом преобладания у больных СРК тех или иных клинических симптомов [249]. Необходимо избегать стремления «лечить симптомы», а при выборе лечебной стратегии рекомендуется использовать рациональные комбинации препаратов, способные охватить различные патофизиологические звенья СРК, в том числе и одну из главных мишеней терапии – висцеральную гиперчувствительность. При СРК препараты различных групп могут использоваться курсами или в режиме «по необходимости/

требованию», в последнем случае это рекомендуется пациентам с периодически возникающими симптомами и различной их интенсивностью. У большинства больных целесообразно рациональное сочетание препаратов с различным механизмом действия. Все вышеперечисленное требует от врача дифференцированного подхода в выборе препарата или их комбинации, учитывая их стоимость, в том числе, чтобы добиться комплаентности (приверженности, дисциплинированности) со стороны пациента и тем самым добиться успеха в его лечении.

В генезе СРК существенную роль играют нарушения проницаемости на уровне кишечного барьера, обусловленные снижением экспрессии белков, принимающих участие в формировании плотных

контактов между эпителиоцитами, способствующее гиперсенситивности, что служит основой формирования симптомов СРК. Это обуславливает необходимость коррекции СПЭП у таких пациентов.

- Для нормализации кишечной проницаемости рекомендовано использовать **#ребамипид**
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Ребамипид относится к препаратам с плей-отропными эффектами, что позволяет ему устранять повышенную проницаемость слизистой оболочки на трёх структурных уровнях, и на всём протяжении ЖКТ. Согласно данным исследований, ребамипид нормализует качественный и количественный состав слизи, а также усиливает плотные контакты клеток путем поддержания экспрессии белков

окклюдинов и клаудинов, потенцируя стабильность эпителиального компартмента кишечного барьера. Так, результаты недавнего исследования Парфенова А. И. и соавт. продемонстрировали, что терапия ребамипидом ассоциировалась с разрешением симптомов и достижением периода ремиссии у большего количества пациентов по сравнению с традиционными методами терапии [520–523].

- Для купирования боли у пациентов с СРК рекомендованы прежде всего спазмолитики (**#алверина цитрат**/**#симетикон**, **#гиосцина бутилбромид**, **#мебеверин**, **#пинаверия бромид**, **#тримебутин** и др.) с пролонгированным действием и высоким профилем безопасности [250]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Группа спазмолитиков включает несколько различных по своему механизму действия классов препаратов: антихолинергические, гладкомышечные миорелаксанты, а также селективные блокаторы кальциевых каналов и периферические агонисты опиатных рецепторов. Эффективность препаратов данной группы

в сравнении с плацебо (56% против 38% соответственно) подтверждена в метаанализе 23 рандомизированных контролируемых исследований (1888 пациентов). В другом мета-анализе было показано, что спазмолитики значительно эффективнее плацебо в разрешении абдоминальной боли (ОШ 1,52, 95% ДИ: 1,28–1,80).

- При отсутствии эффекта от применения спазмолитиков для купирования боли у пациентов с СРК рекомендованы трициклические антидепрессанты (**#амитриптилин**, **#дезипрамин** – стартовая доза 10 мг/сут, целевая доза 10–75 мг/сут на ночь), ограниченно назначаются пациентам СРК с преобладанием запора в связи с возможным усилением констипации.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Эффективность трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина показана в мета-анализах [251, 252].

- Для лечения запора больным СРК в качестве базовой терапии рекомендуется применение объем-формирующих агентов и пищевых волокон, к которым относится **#псиллиум** [252]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Пищевые волокна – это компоненты стенки растительных клеток: полисахариды, а также неуглеводные соединения, устойчивые к ферментативному расщеплению в тонкой кишке человека. Пищевые волокна, получаемые из семян подорожника овального (в том числе и из

их шелухи), обозначают термином «псиллиум». С позиций доказательной медицины **#псиллиум** был признан более эффективным средством для лечения запора, чем отруби, **#лактолоза**, **#поликарбофил кальция**, **#метилцеллюлоза**, **#сенна** и **#бисакодил**** [252, 253].

- Для лечения запора больным СРК рекомендовано в качестве препаратов первой линии применение осмотических слабительных – **#макрогол 4000**** (полиэтиленгликоль)

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

В мета-анализе **#макрогол 4000**** (полиэтиленгликоль) показал самый высокий уровень доказанной эффективности при лечении хронического запора [253].

У пациентов с затрудненной дефекацией можно дополнительно применять ректальные свечи с глицерином.

- Для лечения диареи у больных СРК рекомендовано использование **#диоктаэдрического смектита**** (1 пакетик 3 раза в день) до купирования симптома.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

*#Диоктаэдрический смектит** показал достоверное (по сравнению с исходными данными и при использовании плацебо) улучшение качества жизни больных, уменьшение частоты стула, а также уменьшение интенсивности боли в животе и выраженности метеоризма [254].*

- Для лечения диареи у больных СРК ситуационно (эпизодически) можно рекомендовать **#лоперамид**** (2 мг утром или дважды в день).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

*В клинических исследованиях #лоперамид** убедительного превосходства над плацебо по влиянию на боль, вздутие и общую симптоматику СРК не продемонстрировал, однако, эффективен при лечении диареи, снижая частоту стула и улучшая его консистенцию (подходит только для кратковременного и эпизодического использования!) [249].*

- Для лечения больных с СРК-Д может быть рекомендован **#рифаксимин – альфа** [255]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

#Рифаксимин альфа – неабсорбируемый антибиотик, необратимо связывается с бета субъединицей ДНК-зависимой РНК полимеразы, что приводит к ингибированию синтеза РНК и белков бактерий, способствуя снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки. В метаанализе 4 РКИ было продемонстрировано, что терапия #рифаксимином достоверно эффективнее плацебо в разрешении симптоматики СРК сразу после курса терапии (ОШ 1,19, 95% ДИ: 1,08–1,32), а также при пролонгированном периоде наблюдения за больными после курса лечения (ОШ 1,36, 95% ДИ: 1,18–1,58). Помимо этого, было показано, что терапия #рифаксимином значительно снижает явления метеоризма у пациентов с СРК (ОШ 1,69, 95% ДИ: 1,27–2,23).

Необходимо подчеркнуть, что, согласно рекомендациям AGA, необходимо избегать необоснованно частого назначения кишечных антисептиков из-за опасений развития антибиотикорезистентности [249]. Согласно данным мета-анализа 5 РКИ, включающих 1803 пациента СРК с диареей, прием невсасывающегося антибиотика #рифаксимины-а на протяжении 10–14 дней достаточно эффективно купирует диарею, а также способствует уменьшению вздутия живота у таких больных. Наиболее высокая частота ответа у пожилых пациентов и у женщин [255]. Применение #рифаксимины-а 400 мг 3 раза в сутки рекомендовано для эффективного купирования диареи, а также уменьшения вздутия живота у пациентов с СРК.

- **#Рифаксимин-а** может быть рекомендован в профилактике возобновления симптомов СРК, вызванных стрессом [256]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

#Рифаксимин-а хорошо переносим и к настоящему времени показал свою безопасность и эффективность при повторном лечении пациентов, у которых развился рецидив после первого эффективного курса [257]. В 2011 г. опубликованы результаты 2 сходных по структуре многоцентровых плацебо-контролируемых исследований III фазы (TARGET-1 и TARGET-2), в которых пациенты с СРК (623 и 637 соответственно; всего 1260) без запора (по Римским критериям II) принимали #рифаксимин-а 550 мг или плацебо 3 раза в день в течение 2 недель с последующим проспективным наблюдением в течение 10 недель. В обоих

исследованиях продемонстрировано достоверное преимущество #рифаксимины-а по сравнению с плацебо в купировании общей симптоматики СРК в течение как минимум 2 недель и в первые 4 недели после окончания лечения («первичная конечная точка») (в исследовании TARGET-1 40,8% против 31,2% соответственно, $p=0,01$; в исследовании TARGET-2 40,6 и 32,2% соответственно, $p=0,03$). За этот же период показано уменьшение метеоризма при приеме #рифаксимины-а по сравнению с плацебо (в исследовании TARGET-1 39,5% против 28,7%, $p=0,005$; в исследовании TARGET-2 41% против 31,9%, $p=0,02$) [258].

- С целью коррекции СИБР, поддерживающего генерацию клинических симптомов и частое их рецидивирование, больным СРК рекомендовано применение **#рифаксимины-альфа**.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

В ряде работ было показано, что у 30–84% больных с СРК по данным водородного дыхательного теста обнаруживаются признаки СИБР [98, 259]. В двойном слепом контролируемом исследовании

терапия #рифаксимином-α в дозе 800 мг/сут в течение 7 дней более эффективно улучшала показатели водородного дыхательного теста и уменьшала степень метеоризма, а также выраженность других клинических симптомов, чем применение

активированного угля [260]. В одном из последних метаанализов, включившем в себя 32 исследования (1331 пациент), было показано, что применение #рифаксимином-α приводит к эффективному решению СИБР в 72,9% (95% ДИ: 65,5–79,8) [261].

- Для лечения диареи у больных СРК могут быть рекомендованы пробиотики, показавшие эффективность и безопасность в плацебо-контролируемых РКИ, например, мультиштаммовый пробиотик на основе #*Lactobacillus plantarum* CECT 7484, #*Lactobacillus plantarum* CECT 7485 и #*Pediosoccus acidilactici* CECT 7483 [262].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью человека [263]. Рандомизированные клинические исследования и их метаанализы показали, что использование пробиотиков может значительно уменьшать выраженность клинических симптомов и повышать качество жизни у пациентов с СРК по сравнению с плацебо. Для включения в схемы терапии могут быть рекомендованы только пробиотики, продемонстрировавшие эффективность и безопасность в плацебо-контролируемых РКИ у пациентов с СРК [262, 264, 265, 266]. Например, пробиотик, содержащий три штамма молочнокислых бактерий: #*Lactobacillus plantarum* CECT 7484, #*Lactobacillus plantarum* CECT 7485 и #*Pediosoccus acidilactici* CECT 7483, был значительно эффективнее плацебо в повышении качества жизни у пациентов с СРК и диареей в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ. Прием пробиотика не сопровождался какими-либо нежелательными явлениями [262]. Высокая клиническая эффективность данного пробиотика объясняется уникальными эффектами его штаммов. #*Pediosoccus acidilactici* CECT 7483 уменьшает повышенную кишечную проницаемость путем синтеза полифосфатных гранул, модулирующих активность белка теплового шока HSP27 (HSPB1) и митоген-активируемой протеинкиназы p38 (p38 MAPK), контролирующей клеточные ответы на цитоки-

ны и стресс. #*Lactobacillus plantarum* CECT 7484 и #*Lactobacillus plantarum* CECT 7485 снижают иммунную активацию, продуцируя ацетилхолин, подавляющий активность и гиперплазию тучных клеток и макрофагов через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы α7 (nAChR α7). Все штаммы пробиотика синтезируют КЖК, подавляют продукцию провоспалительного цитокина IFN-γ в эпителии кишечника и ингибируют рост патогенов и патобионтов, таких как энтеропатогенная *Escherichia coli* (EPEC), *Campylobacter*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, патогенные штаммы *Clostridium*. Выявленные механизмы действия способствуют устранению микроскопического воспаления слизистой оболочки кишечника (увеличение синтеза ацетилхолина и КЖК, угнетение продукции IFN-γ) и уменьшению висцеральной гиперчувствительности, благодаря подавлению роста патогенных энтеробактерий, способных повышать чувствительность кишечника к эндотоксину (липополисахариду) и сероводороду [267, 268]. Дополнительным преимуществом пробиотика на основе #*Lactobacillus plantarum* CECT 7484, #*Lactobacillus plantarum* CECT 7485 и #*Pediosoccus acidilactici* CECT 7483 является его доказанная безопасность и эффективность в уменьшении симптомов непереносимости лактозы в плацебо-контролируемом РКИ у пациентов с лактазной недостаточностью, часто выявляемой у пациентов с СРК [269].

- Наибольшая эффективность терапии больных СРК достигается при комбинированном применении пробиотика со спазмолитиком.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Совместное применение пробиотика на основе #*Lactobacillus plantarum* CECT 7484, #*Lactobacillus plantarum* CECT 7485 и #*Pediosoccus acidilactici* CECT 7483 и #алверина/#симетикона в плацебо-контролируемом РКИ с тремя параллельными

группами было эффективнее монотерапии пробиотиком и приводило к значимому уменьшению абдоминальной боли, нормализации показателей стула и улучшению качества жизни у пациентов с СРК и диареей [266].

Применение пробиотиков с целью купирования симптомов и повышения КЖ у пациентов с СРК регламентировано глобальными рекомендациями Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), действующими национальными и международными клиническими и практическими рекомендациями [23, 28, 270, 271].

- Несмотря на небольшое количество РКИ, клиническая эффективность и доказанная безопасность позволяют рекомендовать некоторые пребиотики (например, фруктоолигосахариды в комбинации с лактитолом, инулин в комбинации с бутиратом кальция) пациентам с СРК с целью уменьшения выраженности основных симптомов, улучшения консистенции и частоты стула (например, при запоре),

уменьшения тревожности и восстановления микробиоценоза кишечника, в том числе для увеличения численности бифидобактерий и повышения уровня КЖК [23, 28, 272, 273, 274].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Пребиотики рассматриваются как субстраты (преимущественно относящиеся к пищевым волокнам), которые избирательно используются микроорганизмами организма хозяина, принося пользу его здоровью [273, 274]. Пребиотики в настоящее время не рассматриваются только лишь как стимуляторы роста бифидобактерий и лактобацилл, поскольку доказано их существенное влияние на общесистемные метаболические и физиологические параметры [263].

Для лечения больных СРК применяются также препараты комбинированного действия (комплемтарная терапия): #алверина цитрат/#симетикон, #тримебутина малеат, #STW-5 и #бутират.

- С целью купирования симптомов СРК рекомендуется комбинированный препарат, включающий комбинацию #алверина цитрата и #симетикона.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

#Алверина цитрат/#симетикон – комбинированный препарат, обладающий доказанными пролонгированными эффектами в отношении всех основных компонентов абдоминальной боли (спазм гладкой мускулатуры кишечника, висцеральная гиперчувствительность, вздутие живота и метеоризм) и включающий спазмолитик #алверина цитрат, селективный антагонист 5-HT_{1A}-рецепторов серотонина, и пеногаситель #симетикон. Методом высокопроизводительного скрининга соединений было установлено, что HNF4-α, важный регулятор гомеостаза кишечных эпителиальных клеток и целостности слизистого барьера, является мишенью алверина [275]. Являясь активатором HNF4-α в кишечнике, алверин повышает его экспрессию, противодействуя, таким образом, развитию воспаления [276]. #Симетикон не только уменьшает газообразование в кишечнике, уменьшая вздутие живота и метеоризм, но и снижает повышенную проницаемость кишечного барьера, обеспечивая дополнительный висцеральный антиноцицептивный (анальгетический) эффект и потенцируя

таким образом действие алверина цитрата [277]. В РКИ #алверина цитрат/#симетикон достоверно уменьшал выраженность основных симптомов СРК (боль, спазм, вздутие живота, нарушения частоты дефекаций и консистенции стула), купировал симптомы сопутствующей функциональной диспепсии (отрыжка, тошнота и чувство быстрого насыщения), повышал порог болевой чувствительности (преимущественно у пациентов с преобладанием боли и метеоризма), нормализовывал моторную функцию кишечника, частоту дефекаций и консистенцию стула как при диарее, так и при запоре, повышал качество жизни пациентов с СРК уже через 2–4 недели терапии [205, 278, 279]. В клиническом исследовании у больных СРК с преобладанием в клинической картине болей и метеоризма #алверина цитрат/#симетикон значительно снижал патологически повышенную миоэлектрическую активность толстой кишки, эффективно купировал метеоризм и болевой синдром и гармонизировал моторику кишечника уже на 14-й день терапии, проявляя таким образом свойства нормокинетики [280].

- Для нормализации моторики пищеварительного тракта при СРК рекомендуется применение препарата #тримебутина малеат курсом до 4 недель.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

#Тримебутина малеат – агонист периферических опиоидных рецепторов, нормализующий двигательную активность кишечника благодаря влиянию на различные подтипы периферических

опиоидных рецепторов и, кроме того, повышающий порог болевой чувствительности в результате воздействия на глутаматные рецепторы синапсов задних рогов спинного мозга [23].

- Для лечения больных СРК может быть использован препарат растительного происхождения #STW 5, полученный путем спиртовой экстракции из девяти лекарственных растений (иберийка горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная, тмин обыкновенный, расторопша пятнистая, мелисса лекарственная, мята перечная, чистотел большой, солодка голая).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

В исследованиях #STW 5 продемонстрировал мультитаргетное действие, заключающееся в нормализации моторики различных отделов ЖКТ, снижении висцеральной чувствительности и повышенного газообразования, противовоспалительном

и антиоксидантном действии, что является чрезвычайно полезным при синдроме перекреста СРК и функциональной диспепсии [281]. Согласно результатам плацебоконтролируемых РКИ и мета-анализов, у пациентов с СРК #STW 5 уменьшает

выраженность симптомов заболевания (боль в животе, диарея, запор). Частота возникновения нежелательных явлений, по данным обследований более 46 000 пациентов, не превышала 0,04% [282].

- Для лечения больных СРК может быть использована **#масляная кислота (#бутират)** – важная из короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), которая является не только источником энергии для эпителиальных клеток толстой кишки, но и влияет на широкий спектр клеточных функций, поддерживая кишечный гомеостаз.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Короткоцепочечные жирные кислоты – уксусная, пропионовая и масляная – являются органическими кислотами, которые вырабатываются в просвете толстой кишки в процессе бактериальной ферментации неперевариваемых пищевых углеводов, пищевых и эндогенных белков (слизь и слизывающиеся эпителиальные клетки). #Масляная кислота также способна влиять и на возбудимость кишечных нейронов. Как было показано в ходе проведенного

у здоровых добровольцев исследования висцеральной чувствительности методом баллонографии, ректальное введение 50–100 ммоль/л бутирата повышает порог переносимого давления и уменьшает боль, дискомфорт и интенсивность позыва на дефекацию. Таким образом, дополнительное применение препарата #масляной кислоты за счет снижения ВГЧ позволяет повысить эффективность спазмолитиков в купировании боли у пациентов с СРК [283].

- При неэффективности медикаментозного лечения СРК терапевтом и гастроэнтерологом больным показана консультация психиатра для совместного определения дальнейшей тактики лечения [23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

6.8.3 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение при СРК не применяется.

Обобщая вопросы подходов к фармакотерапии первичного пациента с СРК рекомендуется применение алгоритма, регламентирующего действия врача [284]. При этом все случаи неуспешной терапии должны быть подвергнуты тщательному анализу, начиная с оценки валидности установленного диагноза и заканчивая правильностью назначенных схем терапии. Длительность терапевтических схем, применяемых при лечении СРК, зависит от фенотипа пациента в каждом конкретном случае и может быть от нескольких недель до лечения в режиме «по требованию». Алгоритм фармакотерапии больного с СРК представлен в приложении Б 6.

Прогноз и качество жизни для большинства пациентов с СРК благоприятны и определяются персистенцией и тяжестью симптомов. Течение болезни хроническое, рецидивирующее, но не прогрессирующее. У небольшой части больных возможно ухудшение, у некоторых – полное выздоровление. Так, по данным недавно опубликованного эпидемиологического исследования, проведенного

в США, из 18% пациентов в популяции, страдающих СРК, 38% не имели жалоб в течение 12–20 месяцев после лечения.

СРК не осложняется кровотечением, перфорацией, стриктурами, свищами, кишечной непроходимостью, синдромом мальабсорбции. Риск развития воспалительных заболеваний кишечника и колоректального рака у больных СРК такой же, как в общей популяции. Это определяет тактику наблюдения пациентов и отсутствие необходимости в более частых колоноскопиях. Врач должен знакомить пациентов с особенностями прогноза болезни, что будет улучшать их психосоциальную адаптацию.

Однако, качество жизни больных СРК в отношении питания, сна, отдыха, сексуальной активности, семейного и социального положения значительно снижено. Во многих исследованиях показано, что у больных с СРК оценка КЖ страдает в сопоставимой степени с такими недугами, как язвенный колит, болезнь Крона, функциональный запор. Худшие показатели КЖ имеют женщины и лица пожилого возраста с длительным анамнезом заболевания.

7. Функциональные расстройства билиарного тракта

7.1 Термины и определения

Функциональные расстройства гепатобилиарной зоны, согласно Римским критериям IV – группа расстройств, классифицируемых по желудочно-кишечным симптомам, связанным с любой комбинацией нарушений моторики, висцеральной гиперчувствительности, изменением слизистой оболочки и иммунной функции, микробиоты кишечника и/или центральной нервной системы [39, 285, 286, 287, 288].

Функциональные расстройства билиарного тракта (ФРБТ) – это комплекс клинических симптомов,

обусловленных моторно-тонической дисфункцией желчного пузыря (ЖП), желчных протоков и сфинктеров (преимущественно сфинктера Одди (СО)) [289, 290].

По локализации выделяют функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (СО – фиброзно-мышечный футляр, окружающий конечные участки общего желчного и главного панкреатического протоков, а так же их общий канал в месте прохождения через стенку ДПК) (Приложение Б 7).

Первичные	Вторичные
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Наследственная предрасположенность</i> (ферментативные дефекты синтеза солюбилизаторов желчи, синдром Жильбера); • <i>Врожденная патология</i> (слабость гладкой мускулатуры ЖВП, аномалии строения желчевыводящих путей) • <i>Конституционная предрасположенность</i> (астенический тип телосложения или ожирение); • <i>Пожилой возраст</i> (снижение чувствительности мышщ ЖВП к нейрогормональным стимулам); • <i>Нарушение регуляции вегетативной нервной системы</i> (дискоординация ЖП, пузырного протока и СО) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Хронические заболевания ЖКТ</i> (гастрит, дуоденит, колит, илеит, язвенная болезнь, целиакия), при которых нарушается выработка кишечных гормонов (гастрина, секретина, холецистокинина и др.), влияющих на моторику ЖВП; • <i>Хронические заболевания печени</i> (нарушение выработки желчных кислот, холестаз, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)) [296, 297, 298, 299, 300]; • <i>Хронические воспалительные процессы органов брюшной полости и малого таза:</i> аднексит, киста яичника, пиелонефрит и др. В ответ на раздражение пораженного органа (висцеро-висцеральные рефлексы) изменяется чувствительность ЖВП; • <i>Инфекции</i> (бактериальные, вирусные, глистные, паразитарные, лямблиоз). Токсичность вирусов и бактерий воздействуют на нервно-мышечный аппарат ЖВП, вызывая повышенное раздражение и нарушение моторики; • <i>Гормональные расстройства:</i> сахарный диабет, гипер- гипотиреоз, гиперэстрогемия (в том числе при беременности), ожирение [301, 302]; • <i>Послеоперационные состояния:</i> резекция желудка, кишки, наложение анастомозов, ваготомия; • <i>Аллергические заболевания</i> (повышенное раздражение аллергенами нервно-мышечного аппарата ЖВП нарушает взаимосвязь между сокращением и расслаблением); • <i>Психоэмоциональные перегрузки</i> (приводят к нарушению вегетативной регуляции); • <i>Гиподинамия</i> (приводит к застою желчи); • <i>Алиментарные нарушения</i> (пища, бедная растительными волокнами, а также с избытком углеводов и животных белков, нерегулярное питание, переедание, быстрая еда, непережевывание, голодание с резкой редукцией массы тела, длительное парентеральное питание); • <i>Применение лекарственных препаратов</i>, приводящих к нарушению реологических свойств желчи (пероральные контрацептивы, препараты для нормализации липидного обмена, цефтриаксон, производные сандостатина)

Таблица 4
Этиопатогенетические факторы функциональных расстройств ЖВП

Функциональные расстройства желчного пузыря (ФРЖП) (син.: дискинезии, дисфункции) с современной точки зрения представляют собой заболевание функциональной природы, развивающееся вследствие нарушений моторики (развитие преходящей функциональной обструкции) и висцеральной чувствительности ЖП, основным проявлением которого являются приступы биллиарной боли в отсутствие явного органического поражения ЖП [291].

Дисфункция (син.: дискинезия) СО (ДСО) – функциональное расстройство, проявляющееся нарушением тонуса гладкой мускулатуры

сфинктера (спазм, дилатация), приводящим к нарушению пассажа желчи и сопровождается прежде всего болевым синдромом (син.: функциональные нарушения, функциональные расстройства, дисфункции). ДСО включает двигательные нарушения общего желчного или главного панкреатического протока [39, 285, 286, 287, 288]

По мнению экспертов, 2/3 всех случаев ФРБТ – это вторичные заболевания, которые развиваются на фоне существующего поражения ЖКТ, в том числе других функциональных гастроинтестинальных расстройств [183, 285, 292].

7.2. Этиология и патогенез функциональных расстройств ЖВП

Существует большой спектр первичных и вторичных причин, которые обуславливают высокую распространенность функциональных расстройств желчевыводящих путей (ЖВП) [287, 293, 294, 295] (табл. 4).

На сегодняшний день описаны множественные дефекты сократимости ЖП, в том числе его спонтанной активности и аномальных реакций, как на нервную стимуляцию, так и на стимуляцию холецистокинином (ХЦК) [303]. При этом большое значение может иметь развитие микролитиаза и субклинического воспаления его стенки, которые приводят к нарушениям чувствительности ЖП к регулирующим гормонам и развитию его гипотонии. Имеются пока только экспериментальные доказательства

причастности нескольких молекул (в частности, простагландина Е2), обуславливающих связь воспаления с моторикой ЖП. При этом только в 30% ФРЖП характеризуется его повышенной сократимостью и гипертонусом, что может быть связано с выраженной ваготонией, а также воспалительными изменениями, в остальных случаях наблюдается снижение сократительной функции ЖП [285, 304, 305].

Дискинезия сфинктера Одди представляет собой эпизодический спазм и расслабление сфинктера, приводящего к прерывистой обструкции желчевыводящих путей или рецидивирующему острому панкреатиту. Причины спазма СО до конца не изучены. Это явление может быть связано с чрезмерным сокращением гладкой мускулатуры сфинктера

на нейрональные или гормональные стимулы или связано с аномальными гормональными или неврологическими стимулами [18, 306, 307, 308, 309].

Кроме накопленных данных о влиянии разрыва холецисто-сфинктерного рефлекса и повышения билиарного давления после холецистэктомии (ХЭ) на возникновение дисфункции сфинктера Одди, и, соответственно, болевого синдрома, в последнем Римском консенсусе отмечается, что этот механизм более сложен. Получены теоретические и экспериментальные доказательства влияния ноцицептивной сенситизации. При холецистите воспаление тканей активизирует ноцицептивные нейроны и меняет чувствительность. У большинства пациентов после ХЭ стимулы устраняются и боль уходит, но у части пациентов чувствительность остается на высоком уровне и даже небольшое повышение билиарного давления (в пределах нормы) может вызывать ноцицептивную активность и ощущение боли (аллодиния) [18, 285, 310, 311].

Кроме этого, установлено, что почти половина сенсорных нейронов поджелудочной железы иннервирует и ДПК, поэтому постоянная сенситизация одного органа может привести к охвату стимулами целого региона [18, 285, 310, 311]. Таким образом, ноцицептивная сенситизация может стать главной причиной боли.

Одной из возможных причин возникновения дискинезии СО у пациентов, перенесших ХЭ, может быть нарушение желчеотделения, вызванного выключением резервуарной функции желчного пузыря [18, 310, 311].

Ряд вопросов этиологии и патогенеза дисфункции СО по-прежнему остаются неясными, что обусловлено, в том числе, недостаточной изученностью физиологии сфинктеров. Циркулярные мышечные волокна СО тесно связаны с мышечным слоем ДПК, вероятно, поэтому функциональные заболевания верхних отделов ЖКТ могут встречаться в сочетании с ДСО [18, 306, 307, 308, 309, 310, 311].

Возможность развития ДСО у лиц с сохраненным желчным пузырем не доказана [18, 310, 311].

У пациентов с идиопатическим рецидивирующим острым панкреатитом в качестве одной из причин следует рассматривать дисфункцию панкреатического СО [18, 310, 311, 312, 313]. В отчете 126 пациентов с необъяснимым острым панкреатитом, которым была проведена эндоскопическая ретроградная панкреатография (ЭРХПГ) с проведением манометрии СО и анализом желчи на микролитиаз, ДСО была диагностирована в трети случаев (33%) [310, 311, 313]. Аналогичные результаты были отмечены в исследовании (n = 90) с необъяснимым острым панкреатитом, в котором у 31% пациентов зарегистрировали повышенное давление панкреатического СО [309, 310].

Факторы риска развития ДСО. Ведущими факторами риска развития ДСО являются [287, 309, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320]:

- демографические и генетические факторы;
- женский пол;
- наличие хронических заболеваний ЦНС;
- проведенная ХЭ (у ~1,5% пациентов после ХЭ развивается ДСО);
- агенезия желчного пузыря;
- предоперационный приступ желчнокаменной болезни;
- литотрипсия желчных камней;
- трансплантация печени, цирроз печени;
- алкоголизм;
- гипотиреоз;
- синдром раздраженного кишечника;
- прием гормональных (в т.ч. контрацептивных) препаратов.

В результате нарушения оттока желчи из ЖВП может сформироваться целый комплекс расстройств как в пищеварительной системе, так и в организме в целом (табл. 5).

Таблица 5
Последствия нарушений сократительной функции ЖВП и физиологического оттока желчи

Вид расстройств при нарушении функции ЖП и оттока желчи	Последствие
1. Мальдигестия и мальабсорбция жиров	Снижение массы тела Стеаторея Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К Гипохолестеринемия (редко) Оксалатурия и развитие мочекаменной болезни
2. Нарушение активации панкреатических ферментов в ДПК	Вторичная экзокринная недостаточность поджелудочной железы
3. Ухудшение бактерицидных свойств желчи (недостаточное ее концентрирование в ЖП)	Развитие СИБР в тонкой кишке, кишечная диспепсия, диарея
4. Нарушение энтерогепатической циркуляции (ЭПЦ) желчных кислот, вследствие их преждевременной деконъюгации и повышенной потери с калом в условиях СИБР и диареи	Нарушение реологических свойств желчи, билиарный сладж, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) Повреждение слизистой кишечника токсичными желчными кислотами
5. Нарушение моторной активности кишки	Чередование запоров (при застое желчи) и диареи (при повышенном сбросе желчи)
6. Дуоденальная гипертензия вследствие мальабсорбции жиров, СИБР	Дуодено-гастральный рефлюкс, рефлюкс-гастрит Ухудшение нарушений оттока желчи и панкреатического сока в ДПК

7.3 Эпидемиология

Дискинезии билиарной системы встречаются у 10–20% взрослого населения в экономически развитых странах. В Северо-Западном регионе России каждая 5 женщина и каждый 15 мужчина в возрасте старше 20 лет имеют функциональные билиарные расстройства (ФБР). При этом у подавляющего большинства пациентов имеются ФРЖП – у 85–90% [18]. Распространенность ДСО трудно оценить, поскольку не существует надежного и неинвазивного метода диагностики. Однако, имеющиеся данные свидетельствуют

о том, что, как билиарная, так и панкреатическая дисфункция СО встречаются чаще у женщин, чем у мужчин, что, возможно, обусловлено влиянием эстрогенов на функцию данного сфинктера [18, 286, 287, 288, 309, 310, 311, 314, 315]. Пик заболеваемости приходится на средний возраст (30–35 лет) [18, 286, 309, 310, 311, 314, 315]. По международным оценкам, распространенность ДСО составляет 1,5% в общей популяции и до 72% у больных с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом [286, 311, 312, 321].

7.4 Кодирование по МКБ 10

K82.8.0 – Дискинезия желчного пузыря и желчных путей

K83.4 – Спазм сфинктера Одди

K91.5 – Постхолецистэктомический синдром

K82.8 – Другие уточненные болезни желчного пузыря

K83.8 – Другие уточненные болезни желчевыводящих путей

K87.0 – Поражение желчного пузыря и желчевыводящих путей при болезнях, классифицируемых в других рубриках

7.5 Классификация функциональных расстройств ЖВП

В соответствии с IV Римским консенсусом (2016) функциональные расстройства билиарного тракта выделены в раздел (рубрику) E и подразделяются на [285]:

E. Расстройство желчного пузыря и сфинктера Одди

E1. Билиарная боль

E1a. Функциональное расстройство желчного пузыря

E1b. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди

E2. Функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди

В таблице 6 представлены классификации ФРБТ разных лет [18, 285, 286, 287, 310, 311, 318, 321].

Согласно новым Римским критериям IV, при отсутствии четких критериев дисфункции ЖП или СО допустимо установить диагноз функционального расстройства в виде билиарной боли (E1) [285].

Функциональное расстройство СО панкреатического типа в настоящее время не относят к патологии желчных путей, а рассматривают как одну из причин развития острого панкреатита [18, 311].

«Традиционная» классификация с менее отчетливыми критериями	Римские критерии III (2005 г.)	Римские критерии IV (2016 г.)	Милуокская классификация дисфункции СО (2012 г.)
		E1. Билиарная боль	Дисфункция СО III типа
Дискинезия ЖП по гипо- или гипермоторному типу	E1. Функциональное расстройство ЖП	E1a. Функциональное расстройство ЖП	Не применима
Дискинезия желчевыводящих путей	E2. Функциональное расстройство СО билиарного типа	E1b. Функциональное расстройство СО билиарного типа	Дисфункция билиарной порции СО II типа
	E3. Функциональное расстройство СО панкреатического типа	E2. Функциональное расстройство СО панкреатического типа	Дисфункция панкреатической порции СО II типа

Таблица 6.
Классификации функциональных расстройств билиарного тракта

7.6 Клиническая картина функциональных расстройств ЖВП

Главным признаком ФБР, позволяющим заподозрить данную патологию, являются рецидивирующие приступы *билиарных болей*, длительностью до 30 и более минут, локализующиеся в эпигастральной области и правом подреберье, с иррадиацией в правую лопатку. Боль возникает через 15–20 минут после еды (при гипермоторном варианте) или через 5–2 часа после еды, иногда в середине ночи (при гипомоторном типе) [290]. Функциональная билиарная боль не уменьшается после стула, приема антацидов и перемене положения тела, что отличает ее от

болевого синдрома при СРК и язвенной болезни. Продолжительность боли может быть различной, а ее интенсивность способна приводить к госпитализации [18, 322].

В Римских критериях IV на основании результатов анализа обширного клинического материала сформулированы достаточно четкое определение и диагностические критерии функциональных билиарных расстройств [18, 39, 285, 286, 287, 288, 310, 311, 321, 323]. E1. Критерии билиарной боли включают следующее – боль локализуется в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте

Таблица 7
Особенности болевого и диспептического синдромов в зависимости от вида дисфункции ЖП

Признак	ФРЖП по гипертоническому типу	ФРЖП по гипотоническому типу
Болевой синдром	Приступообразная, интенсивная, в правом подреберье	Постоянная, ноющая, чувство тяжести в правом подреберье, уменьшающаяся после желчегонных
Диспептический синдром (билиарная диспепсия)	Рвота усиливает боль, тошнота, горечь во рту	Рвота приносит облегчение, отрыжка горьким, тошнота, неустойчивый стул в виде чередования запоров и диареи со стеатореей после жирной пищи, вздутие в животе

живота, возможна иррадиация в нижние грудные позвонки, правую подлопаточную область, и все следующие признаки:

1. Боль сохраняется на устойчивом уровне длительностью 30 минут и более;
2. Боль возникает с разными интервалами времени (не ежедневно), может возникать в ночное время (заставляет пробуждаться от сна);
3. Боли сильные, достаточные для нарушения повседневной активности или приводящие в отделения неотложной помощи;
4. Боль несущественно (менее 20%) связана с дефекацией;
5. Боль несущественно (менее 20%) облегчается после изменения положения тела или подавления кислоты;

Билиарная боль нередко сопровождается тошнотой, рвотой, которая не приносит облегчения.

Е1а. Диагностические критерии функционального расстройства ЖП:

1. Критерии билиарной боли;
2. Нормальные уровни печеночных ферментов и диаметр общего желчного протока;
3. Отсутствие желчных конкрементов или другой структурной патологии;
4. Нормальные уровни панкреатических ферментов (липаза, амилаза);

Е1б. Диагностические критерии функционального расстройства билиарного СО:

1. Критерии билиарной боли;
2. Повышенный уровень внутрипеченочных ферментов или расширение общего желчного протока, но не оба признака вместе;
3. Отсутствие желчных камней или другой структурной патологии.

Поддерживающие критерии:

1. Нормальный уровень амилазы;
2. Отклонения при манометрии СО;
3. Гепатобилиарная скинтиграфия без отклонений.

Е2. Диагностические критерии функционального расстройства панкреатического СО:

Все из следующих:

1. Зарегистрированные повторные эпизоды панкреатита (типичная боль с уровнем амилазы или липазы более 3 норм или доказательства острого панкреатита при визуализирующих исследованиях);
2. Другая этиология панкреатита исключена;

3. Негативные данные эндосонографии;
4. Отклонения результатов манометрии сфинктера.

Таким образом, функциональное расстройство панкреатической части СО может быть установлено методом исключения других этиологических причин панкреатита. В данном случае на первое место в понимании причин развития панкреатита выходит спазм панкреатической части СО.

Дополнительно при ФРЖП обнаруживаются признаки *билиарной диспепсии, синдром дуоденальной гипертензии* (вздутие и дискомфорт в правой половине эпигастриальной области, горечь во рту, тошнота и эпизодическая рвота с желчью), *СИБР* (вздутие, дискомфорт в околопупочной области, эпизоды водянистой диареи секреторного типа), *астеновегетативный синдром* (раздражительность, повышенная утомляемость, головная боль, повышенная потливость).

В зависимости от типа ФРЖП болевой и диспепсический синдромы могут иметь свои особенности (табл. 7).

Основным клиническим проявлением ДСО, возникшей после ХЭ, также являются приступы билиарной боли, которая нередко сопровождается тошнотой, рвотой, которая не приносит облегчения [18, 285, 286, 310, 311]. Приступы боли при функциональном расстройстве СО билиарного типа сопоставимы с приступами билиарной колики при ЖКБ, так как они связаны с преходящей обструкцией билиарной порции СО [18, 285, 286, 310, 311]. При функциональном расстройстве СО панкреатического типа повышается давление в протоке поджелудочной железы и боль распространяется на участки, где часто локализуется боль при панкреатите.

У многих пациентов нарушается деятельность сфинктерного аппарата пищеварительного тракта в виде дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов, которые сочетаются с заболеваниями пищевода, желудка и ДПК. Все это обуславливает разнообразие и неспецифичность диспепсических проявлений у пациентов с ДСО. Диспепсические проявления ДСО необходимо дифференцировать с клиническими проявлениями других заболеваний ЖКТ [18, 285, 286, 310, 311].

Необходимо отметить, что для постановки диагноза ФРЖВП следует учитывать сроки существования данной симптоматики – продолжительность основных симптомов не менее 3 месяцев на протяжении последнего года, а также частую взаимосвязь психоэмоциональных факторов с рецидивированием приступов боли.

7.7 Диагностика функциональных расстройств ЖВП

7.7.1 Жалобы и анамнез

- Сбор жалоб и анамнеза – один из основных, необходимый метод установления диагноза ФРЖВП.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Изначально диагностический подход при ФРЖВП должен строиться на тщательном изучении жалоб, факторов риска (уточняется наличие и характер сопутствующей патологии, лекарственный анамнез, наследственный фактор, особенности питания и образа жизни), анамнеза болезни. При опросе пациента детализируются характеристики болевого синдрома, с целью исключения билиарных колик, органической патологии ЖВП, желудка, ДПК, поджелудочной железы, а также дифференциальной

диагностики вариантов ФБР (функциональным пузырное расстройство, функциональное билиарное или панкреатическое расстройство сфинктера Одди). Основным и обязательным проявлением ФРЖВП являются приступы билиарной боли. В провоцировании функциональной билиарной боли играют роль психоэмоциональные факторы, прием лекарственных препаратов, влияющих на моторику ЖВП, предменструальный период, погрешности в диете.

7.7.2 Физикальное обследование

- Проведение физикального обследования – необходимый метод обследования пациента с ФРЖВП для исключения органической и воспалительной патологии органов ЖКТ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Исследование живота у пациента с ФРЖВП позволяет исключить острый воспалительный процесс органов брюшной полости (холецистит, панкреатит, перитонит). При осмотре живота необходимо обратить внимание на его участие в акте дыхания, наличие перистальтики, при пальпации исключить пузырные симптомы

(симптомы Кера, Мерфи, Мюсси-Георгиевского, Ортнера, Лепене), симптомы раздражения брюшины, оценить состояние поджелудочной железы путем ее пальпации по Гротту, в зонах Шоффара и Губергрица, точках Кача и Мейо-Робсона; сфинктера Одди – при пальпации в точке Дежардена (рис. 8).

- Рекомендовано провести пальпацию живота, перкуссию органов брюшной полости

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

При исследовании живота у пациентов с ФРЖВП он мягкий, участвует в дыхании, перистальтика сохранена; отмечается болезненность в правом подреберье, нередко в области эпигастрии [18, 310, 311].

- Сбор жалоб, анамнеза и проведение физикального обследования у пациента с ФРЖВП должны быть направлены в том числе на проведение дифференциального диагноза между вариантами ФБР, с желчной коликой при ЖКБ и другими заболеваниями, сопровождающимися болями в верхнем отделе живота.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

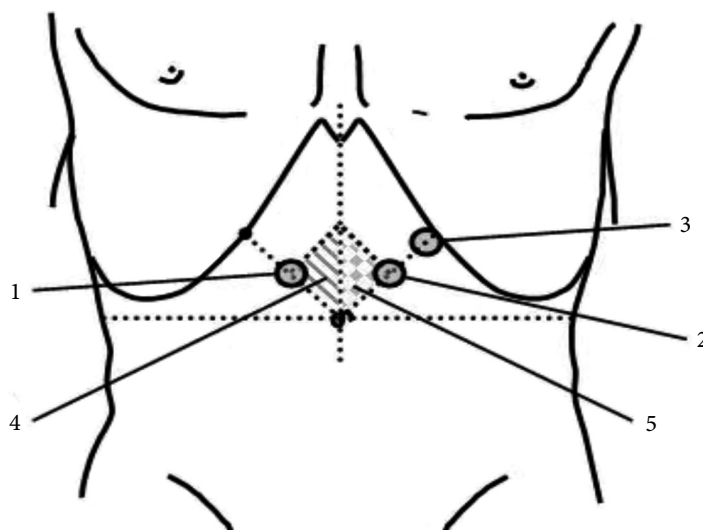


Рисунок 8.
Болевые точки и зоны при ФБР и панкреатите: 1 – точка Дежардена, 2 – точка Мейо-Робсона, 3 – точка Кача, 4 – зона Шоффара, 5 – зона Губергрица.

Таблица 8

Дифференциальный диагноз между билиарной болью при ФРЖВП и желчной коликой при ЖКБ

Признак	Желчная колика	Билиарная боль
Провокация	Погрешности в диете, езда по пересеченной местности	Стресс, прием лекарственных препаратов, влияющих на моторику ЖП (эстрогены, опиоиды и др.), предменструальный период, погрешности в диете
Характер	Схваткообразный	Постоянный
Интенсивность	Высокая, нарастает	Умеренная
Локализация	Эпигастрий, правое подреберье	Эпигастрий
Продолжительность	Любая, до 12 часов	Чаще 20–30 минут
Иррадиация	Правое плечо, лопатка и др.	Правое подреберье
Суточный ритм	Поздняя, ночная	Любая
Тошнота, рвота	Часто, без облегчения	Редко
Желтуха	Может быть	Нет
Лихорадка	Часто	Нет
Симптомы холецистита (пузырные симптомы)	Часто	Нет
Проба с нитратами	Отрицательная	Положительная
Проба со спазмолитиками	Отрицательная	Положительная

Комментарии:

Проведение дифференциального диагноза ФРЖВП должно быть направлено прежде всего на исключение желчной колики, так как от этого зависит дальнейшая лечебная тактика (табл. 8).

Дифференциальный диагноз вариантов ФБР представлен в Приложении Б 8.

Дифференциально-диагностический ряд при абдоминальной боли при ФРЖВП включает заболевания органов ЖКТ и других систем организма:

- язвенная болезнь;
- хронический гастрит, дуоденит;
- патология большого дуоденального сосочка (папиллит, стеноз, опухоль);
- функциональная диспепсия;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- хронический панкреатит;
- ЖКБ, хронический холецистит;
- стриктуры, камни желчных протоков;
- рак ЖП;
- синдром раздраженной кишки;
- заболевания тонкой и толстой кишки;

- паразитозы (лямблиоз, описторхоз);
- спаечная болезнь;
- мочекаменная болезнь;
- костно-мышечные нарушения;
- ишемическая болезнь сердца.

Для проведения дифференциальной диагностики следует прежде всего оценивать характеристики болевого синдрома, его связь с приемом пищи, лекарственных препаратов (секретолитиков, спазмолитиков, антацидов), с дефекацией, с положением тела, а также сочетание с другими клиническими симптомами и физикальными признаками.

Для окончательной верификации диагноза необходимо использовать лабораторные и инструментальные методы.

7.7.3 Лабораторная диагностика

- Лабораторное обследование при ФРЖВП является необходимым методом диагностики для дифференциации вариантов ФБР, исключения воспалительных изменений ЖВП, печени, поджелудочной железы, а также оценки метаболических характеристик пациента, которые играют роль в развитии данной патологии.
- Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

При лабораторном обследовании пациента с ФРЖВП важно исключить активный воспалительный процесс в ЖП (лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение С-реактивного белка), а также оценить показатели печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ)), общего билирубина и его фракций, амилазы/липазы. В ряде случаев при патологии

печени повышение биохимических маркеров не включает наличие ФРЖВП, в связи с чем данные параметры отнесены не к основным, а поддерживающим критериям ФРЖВП. Учитывая частое сочетание ФБР с другой патологией ЖКТ, а также с метаболическими нарушениями, необходимо исследование показателей липидограммы, гликемии, копрограммы, фекальной эластазы.

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

При клиническом анализе крови при ФБР изменений в клиническом анализе крови не выявляют [18, 310, 311].

- Рекомендуется исследование ферментов сыворотки крови (активности трансаминаз, панкреатической амилазы и липазы), уровня билирубина и фракций.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

При функциональном СО билиарного типа после приступа боли может быть выявлено преходящее повышение уровня билирубина и активности сывороточных трансаминаз (АСТ, АЛТ), а при функциональном расстройстве СО панкреатического типа – активности панкреатической амилазы и липазы [18, 310, 311, 321].

- Рекомендуется исследование липидного обмена: уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уровня триглицеридов (ТГ), неэстерифицированных жирных кислот и фосфолипидов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

У пациентов с ДСО нередко отмечается увеличение общих липидов, ЛПНП и ЛПОНП, снижается ЛПВП. Одновременное повышение уровня триглицеридов, неэстерифицированных жирных кислот и фосфолипидов свидетельствует о выраженном нарушении метаболизма желчных кислот [18, 310, 311].

- Рекомендуется стандартное копрологическое исследование с выявлением нейтрального жира и исключением паразитарных заболеваний

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

У пациентов с ДСО это исследование отличается низкой чувствительностью, поэтому, применяя его для верификации стеатореи, следует учитывать рацион питания пациента [311].

План лабораторного обследования пациента с ФРЖП представлен в табл. 9.

Диагностический подход	Лабораторные показатели и комментарии
1. Исключение активного воспалительного процесса в ЖП	Клинический анализ крови, С-реактивный белок При ФРЖВП данные показатели в норме
2. Дифференциальный диагноз вариантов функциональных расстройств ЖВП	АЛТ, АСТ, общий билирубин и фракции, амилаза/липаза. При ФР ЖП данные показатели в норме. При сочетании ФР ЖП с НАЖБП возможно повышение печеночных ферментов. При билиарном расстройстве сфинктера Одди возможно повышение АЛТ, АСТ, билирубина, а при панкреатическом расстройстве – повышение амилазы/липазы в течение 6 часов после болевого эпизода
3. Оценка функционального состояния печени	АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин и его фракции, общий белок, альбумин У пациентов с ФРЖВП целесообразно оценивать данные показатели, учитывая частое сочетание данной патологии с НАЖБП
4. Оценка метаболического статуса пациента	Липидограмма, гликемия натощак, гликированный гемоглобин У пациентов с ФРЖВП часто выявляются признаки метаболического синдрома
5. Оценка выраженности синдромов мальдигестии и СИБР	Копрограмма, фекальная эластаза, посев кала на дисбактериоз (ориентировочный метод), водородный дыхательный тест с лактулозой (более точный метод диагностики СИБР) У пациентов с ФРЖВП часто выявляются синдромы мальдигестии и СИБР, требующие коррекции

Таблица 9
Лабораторная диагностика при ФРЖП

7.7.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение УЗИ органов брюшной полости – скрининговый метод для выявления желчных камней в билиарной системе и оценки структуры и функции желчного пузыря.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

УЗИ брюшной полости – это дешевый, простой и безопасный способ исключения органической патологии желчевыводящих путей, поджелудочной железы, на основании результатов УЗИ можно дать оценку диаметра общего желчного протока. Следует отметить, что трансабдоминальное УЗИ

не всегда может адекватно визуализировать поджелудочную железу из-за пневматоза кишечника, поэтому для оценки панкреатического протока могут потребоваться альтернативные методы визуализации [18, 39, 285, 286, 287, 288, 308, 309, 310, 311, 321, 324, 325].

- Уточняющими инструментальными методами для оценки функционального состояния ЖП являются динамическое УЗИ и гепатобилисцинтиграфия.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Оценка состояния сократительной функции ЖП у пациентов с ФБР на сегодняшний день, согласно Римским критериям, отнесена к поддерживающим признакам данной нозологии, так как

не относится к строго специфичным признакам [183, 285]. Однако, применение динамического УЗИ может значительно повысить качество диагностики ФРЖВП.

Динамическое УЗИ с желчегонным завтраком (или УЗИ-холецистография) – наиболее доступный и неинвазивный метод диагностики ФРЖВП, позволяющий определить сократительную функцию ЖП, которая считается нормальной, если объем пузыря к 30–45 минутам после приема желчегонного завтрака уменьшается на ½ от первоначального, а коэффициент опорожнения (фракция выброса ЖП (ФВЖП)) составляет 50–80%. Снижение данного показателя менее 50% через 45 минут свидетельствует о наличии гипомоторной дискинезии ЖП. Повышение ФВЖП более 50% через 15 минут указывает на гипермоторную дискинезию ЖП. В качестве желчегонного завтрака наиболее целесообразно использовать сорбит [326]. Внутривенное введение «идеального стимулятора» ХЦК в дозе 20 мг/кг массы тела для оценки сократительной функции ЖП в настоящее время в России не доступно. Следует отметить, что до сих пор среди специалистов не существует унифицированного подхода в применении динамического УЗИ. Тем не менее, введение стандартизированного протокола исследования дает возможность считать этот метод верифицирующим для постановки диагноза ФРЖВП.

Динамическая гепатобилиарная сцинтиграфия (ДГБС) является известным методом диагностики нарушений функции ЖП, но трактовка ее результатов до настоящего времени является спорной.

Исследование включает внутривенное введение меченых технецием 99m (Tc 99m) радиофармпрепаратов. Эти соединения легко выводятся из организма в составе желчи и хорошо концентрируются в ЖП. Кривую активности-времени для ЖП получают из серийных наблюдений за опорожнением ЖП, которая выражается как ФВЖП. При рассмотрении вопроса о необходимости выполнения ХЦК-индуцированной сцинтиграфии важным шагом является надлежащий отбор пациентов. Так, было выявлено, что замедленное опорожнение ЖП диагностируется в том числе у лиц с бессимптомным течением патологии и у больных с другими функциональными гастро-интестинальными расстройствами. Кроме того, было установлено, что инъекция ХЦК может вызвать «билиарную» боль и стимуляцию перистальтики кишечника, что, в свою очередь, так же может вызвать неприятные симптомы. Важно так же, что в некоторых странах ХЦК-содержащие препараты не утверждены для использования человеком. Именно поэтому диагностическая ценность теста ХЦК-стимулированной сцинтиграфии находится под вопросом. Таким образом, в настоящее время нет достаточных доказательств рекомендовать данный метод в широкой клинической практике вследствие отсутствия четких показаний и данных о его прогностической ценности.

- Рекомендуется проведение ЭГДС с осмотром ДПК, в частности области большого дуоденального сосочка (в случае подозрения на патологию фатерова соска).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

ЭГДС необходима для исключения язвенной болезни желудка и ДПК, поражений большого сосочка ДПК (опухоли, выраженные воспалительные изменения, гиперплазия), периампулярных дивертикулов, инфильтрации стенки ДПК – как органических причин возникновения билиарной или панкреатической боли. При подозрении на новообразование следует проводить биопсию [18, 39, 285, 286, 287, 288, 308, 309, 310, 311, 321, 324, 325].

- Рекомендуется проведение эндоскопического УЗИ (эндоУЗИ) панкреатобилиарной зоны, которое позволяет оценить анатомо–топографическое состояние желчевыводящих путей, включая внутрипеченочные желчные ходы.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

При ДСО при проведении эндоУЗИ можно выявить лишь преходящее расширение общего желчного протока или протока поджелудочной железы. Кроме того, эндоУЗИ служит малоинвазивной альтернативой чрескожным и хирургическим вмешательствам у пациентов после неудачной эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и/или при невозможности проведения ЭРХПГ [18, 285, 286, 287, 288, 310, 311, 321, 327, 328, 329].

- Рекомендуется проведение магнитно–резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) для оценки анатомо–топографического состояния ЖВП включая внутрипеченочные желчные ходы, для дифференцировки образований (камень, полип, киста)

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

МРХПГ приобретает особую важность в случае необходимости исключить механическую обструкцию общего желчного протока и зоны СО, когда билиарная боль сочетается с расширением протоковой системы, выявленным при лабораторном и инструментальном исследовании (УЗИ-картина и/или повышение уровня билирубина, активности АЛТ, АСТ или панкреатических ферментов в крови) [285, 286, 287, 288, 310, 311, 321, 324].

- Рекомендуется проведение динамической гепатобилисцинтиграфии для определения функциональной способности печени, ЖП и сфинктеров желчевыводящей системы

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

При проведении исследования оценивают параметры накопления и выведения желчи, используя препараты имидодиацетиловой кислоты, меченой ^{99m}Tc. Следует отметить, что применение холецистокинина в настоящее время недоступно, а холецистография с другими стимуляторами – недостаточно стандартизированный метод. Для диагностики дисфункции СО рекомендуется применить эмпирическую сцинтиграфическую шкалу (шкала оценки признаков ДСО [Hopkins Scintigraphic Scoring System]), с помощью которой можно провести количественную оценку пассажа желчи. Количественная билиосцинтиграфия с ^{99m}Tc по информативности сопоставима с манометрией СО, в то же время при этом исследовании отсутствует риск развития осложнений, сопряженных с эндоскопическим канюлированием протоков в ходе манометрии [18, 285–288, 310, 311, 321].

- Рекомендуется проведение ЭРХПГ для оценки анатомо–топографического состояния ЖВП, включая внутрипеченочные желчные ходы.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Следует использовать только у пациентов, которым требуется манометрия СО (при неясных изменениях протоков), либо в рамках планируемой эндоскопической терапии – билиарной/панкреатической сфинктеротомии, установки временного панкреатического стента. Проведение ЭРХПГ сопряжено с рядом технических сложностей и риском возникновения осложнений (возникновение пост–ЭРХПГ–панкреатита, риск кровотечения и ретроудоденальной перфорации, поздний рестеноз). Алгоритм диагностики ДСО после холецистэктомии представлен в приложении Б 9 [18, 285–288, 310, 311, 321, 330, 331, 332].

7.7.5 Формулировка диагноза ФРБТ

- При формулировке диагноза ФРБТ целесообразно отметить локализацию (ЖП, СО), тип моторных нарушений (наличие гипер- или гипомоторики) ЖП, наличие деформации (перегибов) ЖП, присутствие билиарного сладжа и его тип, вариант дискинезии ДСО (билиарный или панкреатический тип), сопутствующую патологию.

Комментарии:

Уточнение типа функциональных нарушений ЖП, наличия его деформации, билиарного сладжа, сопутствующей патологии при формулировке диагноза ФРЖП позволяет индивидуализировать терапевтический подход у пациента с данной патологией. Наличие ЖКБ I и II стадий, холестероза ЖП, при условии отсутствия структурных изменений стенки ЖП, не исключают диагноз ФРЖП.

Примеры формулировки диагноза ФРЖП:

- ▷ ЖКБ, 1 стадия. Билиарный сладж. Функциональное расстройство желчного пузыря по гипомоторному типу. Деформация желчного пузыря.
- ▷ Функциональное расстройство желчного пузыря по гипотоническому типу

Примеры формулировки диагноза функциональных расстройств сфинктера Одди:

- ▷ Постхолецистэктомический синдром. Функциональное билиарное расстройство СО.
- ▷ Хронический панкреатит, обострение. Состояние после лапароскопической холецистэктомии в 2009 году. Функциональное панкреатическое расстройство СО.
- ▷ Постхолецистэктомический синдром: холецистэктомия, холедохолитотомия в 2006 году. Холангит, рецидивный холедохолитиаз?
- ▷ Холангит. Стеноз дистального отдела общего желчного протока? Лапароскопическая холецистэктомия в 2012 году.

При проведении диагностики ФБР следует особое внимание уделить сопутствующим функциональным расстройствам, которые могут возникать у этих больных [312, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340].

Немногочисленные опубликованные данные свидетельствуют, что ДСО наиболее часто сочетается с СРК – в 33,3% [334, 335, 336, 337, 338, 339, 340]. У пациентов, перенесших ХЭ, повышен риск развития СРК [338–340], причем риск выше у пациентов, в анамнезе у которых были указания на дисфункцию билиарной системы и/или антибактериальное лечение, предшествующее проведению ХЭ [340]. В ряде работ установлено, что у пациентов, имеющих ДСО в сочетании с СРК, в два раза чаще встречается неправильный ответ на провокацию холецистокинином (отсутствие полного

ингибирования фазовых сокращений) [337, 340, 341]. Следует отметить, что у пациентов с ДСО СРК с диареей встречается почти в 2 раза чаще, чем СРК с запором [340, 342, 343, 344].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ФД, СРК и рецидивы билиарной боли при ДСО часто сочетаются вследствие общего патофизиологического механизма – висцеральной гиперчувствительности [330, 334, 345]. Кроме того, ряд авторов предполагает, что причиной СРК с диареей может быть увеличение содержания желчных кислот в кале и нарушение микрофлоры кишечника после ХЭ [340, 346, 347, 348]. На современном этапе в литературе отсутствуют достоверные данные о влиянии сочетанных функциональных нарушений ЖКТ на клиническое течение ДСО.

7.8 Лечение функциональных расстройств ФБР

7.8.1 Консервативное лечение

7.8.1.1 Немедикаментозное лечение

- ▶ Немедикаментозное лечение является неотъемлемой частью лечения ФБР.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Важным аспектом лечения ФРЖВП является соблюдение диеты и рекомендаций по образу жизни, направленных на обеспечение регулярного оттока желчи и улучшение ее реологических качеств. Для пациентов с ФБР рекомендуется режим питания с частыми приемами небольших количеств пищи (5–6 разовое питание) с последним приемом пищи непосредственно перед сном, что способствует регулярному опорожнению желчных путей, устранению застоя желчи. При гипертоническом типе показано ограничение продуктов, стимулирующих сокращение ЖП – животные жиры, мясные,

рыбные, грибные бульоны. При дисфункции ЖП по гипотоническому типу пища должна содержать достаточное количество растительного жира (до 80 г/сут), яйца, морковь, тыква, кабачки, зелень, отруби. Помимо коррекции питания, большую роль играет нормализация психо-эмоциональной сферы, физической активности, лечение сопутствующих заболеваний органов брюшной полости, дисгормональных нарушений, компенсация углеводного и липидного обмена, исключение лекарственных препаратов, ухудшающих моторику ЖВП и реологию желчи.

7.8.1.2. Медикаментозное лечение

- ▶ При неэффективности немедикаментозных мероприятий у пациентов с ФРЖВП рекомендуется использование лекарственной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Фармакотерапия у пациентов с ФРЖВП направлена на коррекцию основных патогенетических механизмов развития данной патологии.

Основные задачи медикаментозного лечения:

1. нормализация моторики ЖВП;
2. улучшение физико-химических свойств желчи и профилактика камнеобразования;

3. коррекция ЭГЦ желчных кислот;
4. коррекция процессов пищеварения и всасывания в ДПК, купирование стеатореи, дуоденальной гипертензии и СИБР;
5. коррекция психовегетативного статуса.

- Основными лекарственными средствами (ЛС) купирования и предупреждения приступов острых болей в животе при ФБР являются спазмолитики различных фармакологических групп.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Целесообразно применение спазмолитиков с коротким периодом достижения максимально действующей концентрации в сыворотке: быстродействующих нитратов (сублингвально), блокаторов кальциевых каналов, холиноблокаторов и ингибиторов фосфодиэстеразы (преимущественно парентерально [18, 286, 287, 308, 309, 310, 311, 312, 321, 333, 349, 350].

- Рекомендовано для купирования острой боли при ФБР назначение **#нитроглицерина** под язык 5–10 мг 1 р/сут

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Назначается с целью снижения базального давления в сфинктере Одди, эффективность достижима с частотой до 75%. Недостатками приема **#нитроглицерина** являются системные побочные эффекты препаратов, тахифилаксия и отсутствие долгосрочных результатов от регулярной терапии. При повторных рецидивах билиарной боли, обусловленной ДСО, можно использовать трансдермальные формы доставки нитратов (5 мг/сут).

- Для купирования острой боли при ФБР рекомендовано назначение блокаторов медленных кальциевых каналов – (**#нифедипин**, **#дилтиазем** и др.), вызывающих релаксацию гладкой мускулатуры.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Препараты обладают многочисленными кардиоваскулярными эффектами, в первую очередь, вазодилиатирующими; основной недостаток препаратов этой группы – отсутствие селективного эффекта на СО.

- Рекомендуется для купирования острых приступов боли у больных ФБР применять холиноблокаторы: **#платифиллин**** внутрь или п/к 3–4 мг, **#гиосцина бутилбромид** внутрь или в суппозиториях в дозе 10–20 мг.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Эффективность холиноблокаторов показана в ряде клинических исследований. **#Гиосцина бутилбромид** – высокоселективный блокатор М3- и N-холинорецепторов, может применяться для купирования приступа билиарной боли и для курсового лечения в течение 10–30 дней; препарат характеризуется высокой безопасностью и быстрой действия (купирование болевого синдрома достигается через 15 минут после приема). Можно применять как для купирования приступа билиарной боли, так для курсового лечения по 10–20 мг 3 раза в день до еды в течение 10–30 дней [18, 286, 287, 309, 310, 311, 312, 321, 333].

- Рекомендовано для купирования острых приступов боли и для их предупреждения у больных ФБР назначение неселективного миотропного спазмолитика **#дротаверина**** внутримышечно 1,5 мл–2,0 мл 2% раствора 2–3 р/сутки или внутрь в дозе 40 мг 3–4 р/сутки.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

#Дротаверин** ингибирует фосфодиэстеразу (ФДЭ) IV, что приводит к накоплению внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и, как следствие, к инактивации легкой цепи киназы миозина, в результате чего происходит расслабление гладкой мускулатуры.

Независимо от типа вегетативной иннервации, **#дротаверин**** действует на гладкие мышцы в ЖКТ, желчевыводящей, мочеполовой и сосудистой системах. Наличие непосредственного влияния на гладкую мускулатуру позволяет использовать в качестве спазмолитика в случаях,

когда противопоказаны препараты из группы м-холиноблокаторов (закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы). При использовании для предупреждения развития приступов билиарной боли следует использовать внутрь в дозе 40 мг 3–4 р/сут., в течение 1–2 мес.

- Рекомендовано для купирования приступов билиарной боли применять ненаркотические анальгетики [18, 311]
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

- Рекомендовано у пациентов с рецидивирующими приступами билиарной боли и доказанной невротической составляющей назначение антидепрессантов [18, 311]
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Для купирования хронического рецидивирующего болевого синдрома и нормализации моторики ЖВП применяются миотропные селективные спазмолитики, прокинетики, холекинетики и растительные препараты комбинированного действия.

- Применение селективных спазмолитиков, воздействующих на ЖП, сфинктер пузырного протока (сфинктер Люткенса) и сфинктер Одди, является терапией первой линии у пациентов с ФБР.
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- Для купирования болевого синдрома и коррекции моторики ЖВП рекомендуется назначение #мебеверина гидрохлорида** внутрь в дозе 200 мг 2р/сутки.
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

#Мебеверин** оказывает эукинетическое действие на гладкую мускулатуру ЖКТ путем прямой блокады Na^+ каналов (купирует спазм гладкомышечной клетки), а также блокады депо кальция клеток (восстанавливает тонус гладкомышечной клетки). #Мебеверина гидрохлорид обладает избирательным действием в отношении СО, обладает нормализующим действием на кишечник: препарат устраняет гиперперистальтику и спазм ДПК, не вызывая гипотонии. Препарат применяется для купирования болевого синдрома и для курсового лечения [18].

- Для купирования болевого синдрома и коррекции моторики ЖВП рекомендовано назначение #гимекромона, действие которого напоминает биологические эффекты холецистокинина.
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

#Гимекромон оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди, обеспечивает отток желчи в ДПК, приводит к уменьшению застоя желчи в ЖП и снижает давление в билиарной системе, практически не влияет на гладкие миоциты другой локализации. Назначают внутрь 200–400 мг 3 р/сут, курсом 1–2 месяца. Препарат используется в режиме по требованию и при курсовом лечении [351, 352, 353, 354, 355].

- Для купирования болевого синдрома и коррекции моторики ЖВП рекомендуется назначение препаратов комбинированного действия: #алверин в сочетании с #симетиконом по 1 капсуле (#алверина цитрат 60 мг + #симетикон 300 мг) 2–3 р/сут 1 месяц.
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

#Алверин является миотропным спазмолитиком, механизм действия которого заключается в угнетении фосфодиэстеразы (ФДЭ) и блокаде Са-каналов и серотониновых рецепторов (5HT1A) (купирует спазм гладкомышечной клетки, уменьшает висцеральную гиперчувствительность). #Симетикон является высокомолекулярным полимером на основе кремния, его действие основано на снижении поверхностного натяжения на границе раздела сред «жидкость-газ (пеногаситель)». Назначают внутрь по 1 капсуле 2–3 раза в день, курсом 1–2 месяца [278].

- Для купирования болевого синдрома и коррекции моторики ЖВП рекомендуется назначение #тримебутина малеата.
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Как агонист периферических μ -, κ - и δ -опиатных рецепторов, #тримебутина малеат обладает прокинетическим и одновременно отчетливым спазмолитическим эффектом, что придает ему свойства универсального модулятора моторики всех отделов пищеварительного тракта.

#Тримебутина малеат быстро (в течение часа) купирует абдоминальные боли и диспепсические нарушения при заболеваниях ЖКТ. #Тримебутин обладает комбинированным действием (спазмолитическим на гладкую мускулатуру ЖКТ, прокинетическим, обезболивающим за счет влияния

на опиоидные рецепторы) и применяется для купирования билиарной боли и курсового лечения. Препарат способен уменьшать висцеральную гиперчувствительность [356]. Режим дозирования #тримебутина: курсовое лечение по 100–200 мг 3 раза в день в течение 30 дней или более длительно.

При необходимости по показаниям возможна комбинация из нескольких спазмолитических препаратов.

- ▶ Для коррекции выраженной гипомоторной дисфункции ЖВП рекомендуется применение прокинетиков (**#итоприда гидрохлорид, #домперидон**), воздействующих на верхние отделы ЖКТ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Прокинетики у пациентов с ФР желчного пузыря используются в качестве вспомогательной терапии при наличии признаков дуоденогастрального рефлюкса на фоне дуоденальной гипертензии, сопутствующих нарушениях моторики желудка и кишечника (горечь во рту, отрыжка горьким, вздутие и распирание в эпигастриальной области после

еды, тошнота), а также сопутствующих признаках ФД по типу постпрандиального дистресс-синдрома. При дисфункции СО назначение прокинетиков обосновано тем, что такие пациенты нередко испытывают диспепсические симптомы, а моторика желчных путей тесно связана с моторикой желудка и ДПК [18].

С целью коррекции сократительной функции ЖП, снижения литогенности желчи и улучшения ее оттока, при ФБР применяются холеретики и холекинетики:

- ▷ **Холеретики** (стимулируют образование желчи) – препараты, содержащие желчные кислоты (**#хологон, #аллохол, #дигестал, #холензим, #урсодезоксихолевая кислота** (УДХК)**), синтетические холеретики (**#никотин, #циквалон, #оксафенамид**), растительные холеретики (**#цветки бессмертника, #шиповник, #кукурузные рыльца, #мята перечная, #холосас, #петрушка, #экстракт свежих листьев артишока, #куркума, #расторопша пятнистая**), гидрохолеретики (минеральные воды Ессентуки, Арзни, Смирновская, Славяновская, Белинска Киселка) [183, 301].
- ▷ **Холекинетики** (повышают тонус ЖП, снижают тонус сфинктера Одди) – **#ксилит, #сорбит, #магния сульфат, масло растительное.**

- ▶ Для снижения литогенности желчи, коррекции моторной функции ЖВП, опосредованного купирования билиарной боли рекомендуется назначение препаратов **#урсодезоксихолевой кислоты** (УДХК).**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

*#УДХК** – гидрофильная желчная кислота, для которой доказан противолитогенный эффект на эпителий и мышечный слой желчных путей, способность снижать литогенность желчи, устранять билиарный сладж и предотвращать камнеобразование, ускорять энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. Восстанавливать чувствительность ЖП к ХЦК. Являясь гидрофильной кислотой, препарат имеет терапевтический потенциал в виде уменьше-*

*ния избытка холестерина в мышечных клетках ЖП у пациентов с литогенной желчью. Рекомендуемая доза для перорального приема составляет 7,5–15 мг/кг/сут, доза и длительность применения препарата определяется врачом [18, 285, 309, 310, 311, 312, 321, 333, 357]. #УДХК** следует назначать курсами по 1–3 месяцу не менее 2 раз в год, как в период обострения, так и в качестве профилактических курсов [358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365].*

- ▶ Для профилактики камнеобразования и потребности в холецистэктомии, купирования билиарной боли рекомендуется назначение препаратов **#урсодезоксихолевой кислоты** (УДХК).**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

В 5-летнем проспективном исследовании подтверждена 90%-ная эффективность УДХК для растворения камней в желчном пузыре. УДХК также предупреждал появление новых конкрементов

и снижал частоту болевого синдрома, увеличивал сократительную функцию желчного пузыря и уменьшал потребность в холецистэктомиях к концу периода наблюдения [524].

- ▶ Для профилактики камнеобразования и коррекции липидных нарушений у пациентов с сочетанием ФБР и метаболического синдрома рекомендован приём **#урсодезоксихолевой кислоты** (УДХК).**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Применение УДХК у больных ЖКБ, ассоциированной с МС, оказывает двойное значимое влияние на торможение процессов формирования и роста конкрементов в полости желчного пузыря. С одной стороны, отмечается замедление прогрессирования НАЖБП, с другой, улучшаются параметры липидного спектра крови [525].

► #УДХК** в комбинации со статинами рекомендована пациентам с ФБР и клиническим атеросклерозом. Прием статинов в комбинации с #уродезоксихолевой кислотой** (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг/сут сопровождается более выраженным снижением уровня ХС ЛПНП и рекомендуется для применения в реальной клинической практике. Комбинация статинов с УДХК потенцирует гипохолестеринемическое действие статинов, предупреждает развитие цитолиза и способствует снижению повышенного уровня трансаминаз [526].

► Желчегонные препараты при ФРЖВП применяются преимущественно при гипотоническом типе нарушений моторной функции ЖП, в фазу стихающего обострения и ремиссии

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

При назначении желчегонных препаратов у пациентов с ФРЖВП необходимо учитывать их механизм действия и дополнительные эффекты. Препараты данной группы применяются в период ремиссии заболевания, для реабилитации пациентов. Следует соблюдать осторожность при применении холеретиков, содержащих желчные кислоты, таких, как #хологон, #аллохол, #дигестал, #фестал, #холензим, так как они могут вызывать раздражение

слизистой оболочки желудка и ДПК и повышение панкреатической секреции. Холекинетики (#ксилит, #сорбит, #магнезия, растительное масло) используются преимущественно в диагностических целях при выполнении динамического УЗИ, а также для проведения тюбажей при условии отсутствия воспалительного процесса, камней и выраженных деформаций ЖП. Данные препараты могут способствовать развитию холергической диареи.

► Больным с ФРБТ для коррекции моторики ЖВП и улучшения пассажа желчи в ДПК рекомендовано назначение препаратов #экстракта из листьев артишока полевого в дозе 400–600 мг 3 раза/сутки до еды.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Препараты #экстракта из листьев артишока полевого содержат различные растительные компоненты, оказывающие противовоспалительное действие на желчевыводящие пути и уменьшающие литогенность желчи, в том числе за счет участия в энтерогепатической циркуляции. #Экстракт

листьев артишока увеличивает секрецию желчи на 30%, стимулирует сокращение мышц ЖП, уменьшает симптомы билиарной диспепсии более чем у 70% пациентов, устраняет билиарный сладж и способствует улучшению липидного обмена. Курс лечения – 2–3 недели [366, 367].

► С целью коррекции процессов пищеварения и всасывания в ДПК, купирования стеатореи и дуоденальной гипертензии больным с ФБР рекомендуется применение ферментных препаратов, антацидов, лечение СИБР.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Коррекция СИБР способствует устранению преждевременной деконъюгации желчных кислот в тонкой кишке и, тем самым, уменьшает их потерю с калом. Лечение СИБР включает применение

*антибактериальных препаратов (#ципрофлоксацин** 500мг × 2р/сутки или #рифаксимин-альфа по 400мг × 3 р/сутки 5–7 дней) с последующим применением пробиотических штаммов.*

► С целью коррекции психовегетативного статуса при ФРБТ рекомендовано назначение седативных препаратов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Если у пациента с ФРБТ имеют место выраженные нарушения психоэмоциональной сферы и ассоциированный с этими нарушениями стойкий болевой синдром, терапия может быть усилена

назначением седативных препаратов: #валериана, #пустырник, анксиолитики (#аминофенилмасляная кислота), антидепрессанты при условии отсутствия печеночно-клеточной недостаточности.

7.8.2 Хирургическое лечение

- ▶ Если в ходе динамического наблюдения (на протяжении каждые 3 месяцев в течение года) за пациентом с дисфункцией ЖП с коэффициентом опорожнения ЖП менее 35–40%, у больного сохраняется упорный болевой синдром, резко ухудшающий трудоспособность и качество жизни, несмотря на все немедикаментозные и медикаментозные подходы, рассматривается вопрос о выполнении плановой холецистэктомии [18, 368, 369, 370].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Облегчение симптомов после ХЭ регистрируется у 94% больных с низкой сократимостью ЖП и у 85% пациентов с нормальным коэффициентом опорожнения ЖП [333, 371]. Однако, важно заметить, что в последующем у многих пациентов могут развиваться функциональные расстройства сфинктера Одди [289, 372]. Еще одним неблагоприятным

последствием холецистэктомии у больных ФРЖП, при их сочетании с НАЖБП, может быть усугубление нарушений липидного, углеводного и основного обмена, а также прогрессирование фиброзного процесса в ткани печени, поэтому, необходимо стремиться к максимальному сохранению ЖП у больных с НАЖБП [373, 374, 375, 376].

Рекомендуется следующий подход к оценке эффективности медикаментозной терапии при функциональном расстройстве СО: если в течение года при ежемесячном посещении пациентом врача симптоматика полностью купирована, то эффект оценивают как полный, при уменьшении частоты и интенсивности приступов более чем на 50% – регистрируют частичный ответ, если же эффект недостаточный, решают вопрос о проведении сфинктеротомии [18].

- ▶ При обоснованном диагнозе дисфункции СО и отсутствии эффекта от консервативной терапии рекомендовано проведение эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) в рамках ЭРХПГ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

ЭПСТ обладает хорошей эффективностью и минимальной инвазией при лечении холангиопанкреатических заболеваний. Частота развития осложнений ЭПСТ составляет 5–13% (осложнения, напрямую связанные с ее проведением). Наиболее тяжелыми осложнениями является панкреатит, перфорация ДПК и кровотечение из места разреза. Клиническая эффективность ЭПСТ: полное купирование симптомов – составляет 70–80% (для

пациентов с СОД I и II типа). У пациентов с СОД III Милуокской классификации эффективность ЭПСТ не превышает 8–25%. Назначение ЭПСТ должно рассматриваться с учетом рисков и преимуществ, желательно проведение перед ЭПСТ манометрии сфинктера Одди. Повторная сфинктероманометрия и одновременная панкреатическая сфинктеротомия обычно не показаны [18, 285, 310, 311, 312, 321, 330, 333, 377, 378, 379, 380].

Уровни доказательности лекарственных препаратов и других методов лечения ФРБТ, а также алгоритмы ведения больных с ФРЖВП представлены в приложениях Б10, Б11, Б12.

7.8.3 Дополнительные методы лечения

Дополнительными методами лечения при ФР ЖП по гипотоническому типу является применение беззондовых тюбажей с отваром шиповника, кукурузных рылец, теплой минеральной водой, 10–25% раствором магния сульфата по 1–2 столовых ложки

или 10% раствором сорбита (ксилита). Важно отметить, что перед применением холеретиков и тюбажей необходимо убедиться в отсутствии активного воспалительного процесса в ЖП, выраженных его деформаций и перегибов, холелитиаза.

8. Синдром функциональной абдоминальной боли

8.1 Терминология и определение

Синдром функциональной абдоминальной боли (СФАБ) (синонимы: хроническая идиопатическая абдоминальная боль, неспецифическая функциональная абдоминальная боль) характеризуется наличием постоянных, почти постоянных или часто рецидивирующих болей в животе [381].

Для того, чтобы подчеркнуть связь функциональных расстройств ЖКТ и СФАБ с дисфункцией ЦНС, авторы новых Римских критериев (2016) предлагают везде, где это возможно, не применять термин «функциональный». Вместо определения «функциональное расстройство» теперь рекоменду-

ется применять определение «**нарушение церебροинтестинального взаимодействия**» [2, 3], а определение «функциональная абдоминальная боль» рекомендовано заменить на «**нарушение центрального восприятия гастроинтестинальной боли**».

Диагноз «функциональный абдоминальный болевой синдром» изменен на «**центрально-опосредованный абдоминальный болевой синдром**» как более соответствующий патогенезу этого расстройства, минимизирующий значение термина «функциональный» и отражающий современную информацию о взаимодействии ЖКТ и ЦНС.

8.2 Этиология и патогенез СФАБ

В основе развития СФАБ лежит амплификация (усиление) восприятия болевого сигнала корой головного мозга за счет избыточной восходящей афферентной импульсации и недостаточного нисходящего ее подавления. Вносит свою лепту

и активация «памяти о боли» под действием эфферентных и когнитивных влияний. Боль существенно усиливается под влиянием многочисленных факторов, связанных с нарушениями эмоционального состояния [2, 3].

Факторы возникновения и усиления восприятия функциональной абдоминальной боли:

- Нервно-психические стрессы (в том числе операции, аборт);
- Годовщины трагических событий;
- Эпизоды физического или сексуального принуждения;
- Отсутствие социальной поддержки;
- Тревожные и депрессивные состояния.

8.3 Эпидемиология СФАБ

Частота диагностики СФАБ в Северной Америке варьирует от 0,5 до 2% и не отличается от значений, полученных в других странах. Напротив, представленность СРК составляет около 10–20%, функциональной диспепсии – 20–30%, функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди – 7,6–20,7%. Нельзя исключить, что часть

больных с СФАБ наблюдается как больные с СРК, ФД, билиарными дисфункциями. СФАБ чаще встречается среди женщин: соотношение женщины/мужчины составляет 3:2. Частота заболеваемости достигает максимального значения на четвертой декаде жизни. [287, 382, 383, 384, 385, 386, 387].

8.4 Кодирование по МКБ–10

R 10 Функциональная абдоминальная боль

8.5 Классификация

Классификация функциональной абдоминальной боли отсутствует.

8.6 Клиническая картина СФАБ

Основное клиническое проявление СФАБ – упорная, резистентная к проводимой терапии, абдоминальная боль, без четкой локализации.

Имеются характерологические особенности больных с СФАБ:

- Больные с СФАБ часто отрицают роль психосоциальных факторов в развитии симптомов, однако, необходимо отметить, что боль может уменьшаться, когда пациенты заняты отвлекающей деятельностью, и вновь усиливаться при воспоминаниях и обсуждении психологически тяжелых и неприятных моментов;
- Пациенты очень серьезно и ярко описывают острые симптомы, которые абсолютно не соответствуют данным, полученным при осмотре, а также проведении лабораторных и инструментальных исследований;

- Больные часто обращаются за медицинской помощью, посещают отделение неотложной помощи и требуют назначения опиоидных анальгетиков (в странах Европы и США);
- Пациенты требуют проведения диагностических исследований или даже диагностических операций для определения органической причины их состояния;
- Больные с СФАБ концентрируют внимание на полном облегчении боли вместо того, чтобы научиться жить с данным заболеванием;
- У пациентов с СФАБ обычно обнаруживаются четкие психопатологии, включая депрессивные, тревожные и соматизированные.
- Некоторые больные с СФАБ могут иметь катастрофизирующие мысли или ранее пережитую травму, включая физическое или сексуальное насилие [388, 389, 390].

8.7 Диагностика СФАБ

Абдоминальная боль при СФАБ соответствует определенным диагностическим критериям:

- Присутствует в течение последних 3 месяцев активно при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев;
- Не имеет связи с какими либо конкретными физиологическими факторами (прием пищи, акт дефекации, менструальный цикл);
- Сопровождается снижением физической активности и качества жизни;
- На фоне постоянных болей отсутствуют «симптомы тревоги»;

- Отсутствуют признаки, которые позволяли бы отнести эти боли к другим функциональным расстройствам ЖКТ (ФД, СРК, ФРБТ)

Диагноз функциональной абдоминальной боли очень сложен, поскольку он может быть выставлен после исключения заболеваний не только органов ЖКТ, но и других органов и систем [391]. С целью исключения органической патологии рекомендует-ся использовать вышеописанные в других главах данных рекомендаций физикальные, лабораторные и инструментальные методы диагностики.

8.8 Лечение СФАБ

8.8.1 Немедикаментозная терапия

Прежде всего для успешного лечения необходимо установление взаимоотношений между врачом и пациентом (patient-physician relationship) [381]. Необходимо расположить к себе больного с целью

формирования доверительных отношений и повышения приверженности к лечению.

Возможно применение психотерапевтических методов лечения (в том числе гипноза).

8.8.2 Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия при СФАБ базируется на патогенезе возникновения симптомов и включает применение следующих лекарственных препаратов [2]:

- Трициклические антидепрессанты (**#амитриптилин**, **#доксепин**);
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС); (**#флуоксетин**, **#пароксетин**,

#сертралин), а также селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) (**#дулоксетин**) при наличии сопутствующей тревоги и депрессии;

- Атипичные нейролептики (**#кветиапин**) для снижения чувства тревоги, нормализации сна и уменьшения боли.

- Рекомендуются применение для купирования СФАБ антидепрессантов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Метаанализ результатов 11 рандомизированных контролируемых исследований показал эффективность антидепрессантов в лечении функциональных гастроинтестинальных заболеваний, в том числе СРК с выраженным стойким

синдромом абдоминальной боли, резистентной к лечению спазмолитиками [392]. При этом отмечено, что лечение антидепрессантами, особенно трициклическими, ассоциировано с уменьшением выраженности боли.

Однако, необходимо помнить, что антидепрессанты могут приводить к зависимости и развитию побочных эффектов. В связи с этим чрезвычайно актуальным представляется применение анксиолитиков – препаратов с противотревожным действием.

Анксиолитики традиционно широко используются в неврологической практике для лечения функциональных расстройств со стороны ЦНС. Основанием для применения этой группы препаратов при ФЗОП является то, что в регуляции ответа на экзо- и эндогенные стрессорные факторы важную роль играет сбалансированная работа стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем (эустресс). Одним из главных медиаторов, регулирующих ответ на стрессовые состояния, является γ -аминомасляная кислота (ГАМК), дефицит которой приводит к превалированию активности стресс-реализующей системы и развитию биологически отрицательного стресса (дистресс), а в дальнейшем – устойчивой патологии (тревожных состояний, депрессии и т.д.). Этим объясняется совокупность развивающихся при функциональных расстройствах ЖКТ симптомов (тревога, депрессия, высокая стресс-сенситивность). Для тревожных и невротических состояний, сопровождающих ФЗОП, характерны жалобы на моторные и вегетативные симптомы: чувство нервозности,

дрожь, мышечное напряжение, потливость, сердцебиение, головокружение и дискомфорт в эпигастриальной области, раздражительность, головное напряжение (ГБН) и симптомы диспепсии [29].

Снижение активности стресс-лимитирующих систем (в частности, ГАМКергической) при функциональных расстройствах ЖКТ делает патогенетически обоснованным назначение ГАМКергических препаратов. Оптимальным патогенетическим средством для повышения активности стресс-лимитирующих систем являются синтетические аналоги ГАМК [393]. Одним из таких препаратов является аминокислота – **ноотропное** и **анксиолитическое** (противотревожное) средство, являющееся фенильным производным γ -аминомасляной кислоты. Благодаря наличию фенильного кольца в бета-положении, которое существенно повышает липофильность молекулы, это вещество способно проникать через гематоэнцефалический барьер и доставлять ГАМК в ткань мозга. ГАМК воздействует на тормозные синапсы в мозге путем связывания со специфическими трансмембранными рецепторами, что сопровождается открытием ионных каналов, обеспечивающих поток отрицательно заряженных ионов хлора в клетку и обратный поток положительно заряженных ионов калия [394].

- Для купирования СФАБ можно рекомендовать применение препарата с анксиолитическим действием – **#аминофенилмасляной кислоты**.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

#Аминофенилмасляная кислота (АФК) хорошо изучена и широко применяется в неврологической практике у взрослых и детей. В ряде исследова-

ний показано, что ведущим в спектре действия препаратов АФК является не столько транквилизирующий, сколько активирующий компонент,

что дает преимущество в отличие от бензодиазепиновых и других препаратов с исключительно седативным действием. Еще одним преимуществом АФК является то, что она уменьшает вазовегетативные симптомы, в т.ч. головную боль, ощущение тяжести в голове, нарушения сна, раздражительность, эмоциональную лабильность. В клинических исследованиях при курсовом приеме препарат повышает физическую и умственную работоспособность (внимание, память, скорость и точность сенсорно-моторных реакций) на фоне уменьшения проявления астении без седации или возбуждения и способствует снижению чувства тревоги, напряженности и беспокойства, а также нормализует сон [394, 395, 396, 397]. Учитывая улучшение концентрации внимания, интеллектуально-мнестических способностей, исчезновение вялости и усталости, нормализацию сна у больных с астеническим синдромом был сделан вывод о том, что первичным в психотропном действии этих препаратов является ноотропный эффект. По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [398] у больных с психоневрологическими расстройствами АФК активизирует интеллектуальную деятельность, увеличивает выносливость и переносимость физических нагрузок, снижает признаки астенизации, раздражительности, агрессии. У больных наблюдали транквилизирующее действие препаратов АФК в виде редукации тревоги, страха, повышенной эмоциональной возбудимости и фобических нарушений. Трехнедельный прием препарата при ГБН у подростков оказывает положительный эффект на стресс-индуцированные феномены, продолжение

приема препарата в течение последующих трех недель сопровождалось дальнейшим снижением тревоги, депрессии, стресс-сенситивности, частоты и интенсивности ГБН и улучшением сна. Важным преимуществом АФК является его безопасность при длительном и даже неконтролируемом применении в отличие от антидепрессантов [399, 400]. Анксиолитическое действие данного препарата в сочетании с активизацией умственной деятельности позволяет назначать АФК при функциональных невротических расстройствах, в том числе при функциональных расстройствах ЖКТ и их перекрестах с целью повышения эффективности лечения. Одним из наиболее важных механизмов формирования зависимости является возможность повышения дозы вещества для того, чтобы преодолеть толерантность к нему или привыкание к его эффектам. Однако, попытка увеличить дозировку АФК неминуемо приводит не к увеличению активности дофаминовых нейронов, а к их торможению. По данным зарубежных исследователей, лица, использующие этот препарат даже не по медицинским показаниям, фактически не могут выйти за пределы терапевтического диапазона [401]. В свою очередь, это приводит к тому, что АФК, даже в условиях полного отсутствия какого-либо врачебного контроля, остается безопасным препаратом. Случаи развития серьезных осложнений (гиперсенсибилизация, синдром отмены) при использовании АФК не по медицинским показаниям достаточно редки, а смертельные исходы не зарегистрированы [401, 402, 403, 404, 405, 406]. У людей пожилого возраста препарат не вызывает угнетения ЦНС и мышечно-расслабляющего последствия.

9. Сочетанные функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта

9.1 Терминология и определение

В отечественной литературе для обозначения этой группы страданий, наряду с «Сочетанными функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта» (СФР-ЖКТ), используются термины «Синдром перекреста», «Коморбидные функциональные расстройства» [407, 408]. В англоязычных публикациях, например, в Римских критериях IV, применяется термин “Overlap syndrome” [183].

Поскольку общепринятого названия для этой группы расстройств пока нет, как и не существует их международной классификации, мы считаем возможным использовать в практической деятельности все выше названные термины в качестве синонимов.

Можно выделить три группы сочетанных расстройств и заболеваний пищеварительной системы. Наряду с перекрестом нескольких функциональных расстройств ЖКТ, клиницисты нередко встречаются с функционально-органическими коморбидными страданиями. Примерами являются, сочетание ФД с эрозивно-язвенными вариантами ГЭРБ, язвенной болезни с СРК, желчно – каменной болезни с СРК.

Третья группа коморбидных страданий ЖКТ объединяет заболевания, характеризующиеся органической коморбидностью, например, хронический панкреатит и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) или язвенный колит и склерозирующий холангит.

Наряду с внутрисистемной коморбидностью, по мнению ряда авторов, при сочетанных функциональных расстройствах, у большинства пациентов, дополнительно выявляется феномен внесистемной коморбидности в виде признаков социально-психологической дезадаптации. При этом у половины больных первичной является гастроинтестинальная симптоматика, а психологические нарушения появляются позднее [409].

Клиническая значимость сочетанных функциональных расстройств ЖКТ не вызывает сомнений, поскольку, по данным проспективных наблюдений, наличие «синдрома перекреста» является существенным отягощающим фактором, ухудшающим течение заболевания [410, 411].

Так, достижение стойкой ремиссии при естественном течении сочетания ФД и СРК, в ходе длительного (10-летнего) наблюдения, отмечалось

только у 12% пациентов. При изолированных ФД и СРК этот процент достигает 33. Кроме того, у больных с СФР-ЖКТ, по сравнению с изолированными

функциональными расстройствами, отмечается более выраженные тревожно-депрессивные расстройства и снижение КЖ [412, 413, 414].

9.2 Эпидемиология

Коморбидность функциональных расстройств пищеварительной системы является общепризнанным медицинским фактом, однако истинная распространенность СФР-ЖКТ остается неясной. Это может быть связано с тремя факторами. Во-первых, среди больных с сочетанными функциональными расстройствами велик удельный вес так называемых «не пациентов», то есть лиц, не обращающихся за медицинской помощью и осуществляющих самолечение. Во-вторых, в литературе крайне мало полноценных эпидемиологических исследований, посвященных этой проблематике. И, в-третьих, для СФР-ЖКТ характерен феномен «растворения» или «маскировки» симптоматики коморбидного функционального расстройства, что приводит к частой диагностике только клинически доминирующего функционального расстройства [410, 411].

По данным популяционных исследований и мета-анализов, около 60,3% пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ имеют одно заболевание. Синдром перекреста выявляется у 40% больных с функциональными гастроинтестинальными расстройствами. У 31,5% больных диагностируют два функциональных расстройства и у 8,2% – три

совпадающих заболевания. Чаще это перекресты неэрозивной рефлюксной болезни, ФД, функциональных расстройств ЖВП и СРК [415, 416].

Наиболее частыми вариантами СФР-ЖКТ являются следующие сочетания функциональных расстройств. Перекрест ФД со всеми вариантами СРК установлен у 64%. При этом, коморбидность констипационного варианта СРК с ФД встречается только в 12%. Пациенты с ФД имеют в 8 раз большую вероятность возникновения СРК по сравнению с общепопуляционными рисками [417].

Перекрест НЭРБ с функциональной диспепсией составляет 25,9%. Достаточно частыми являются такие варианты функционально-органического перекреста, как эндоскопически верифицированная ГЭРБ и ФД (12–15%), а также ГЭРБ и СРК (до 74%) [411, 418, 419, 420].

В клинической практике типичным является перекрест ФРБТ с функциональной диспепсией, однако, достоверные эпидемиологические данные о частоте такого сочетания отсутствуют [421]. Следует отметить, что в научной литературе отмечаются значительные различия приводимых данных о частоте синдромов перекреста сочетанных функциональных расстройств ЖКТ [37].

9.3 Патофизиология сочетанных функциональных расстройств ЖКТ

Традиционно развитие как изолированных, так и сочетанных функциональных расстройств ЖКТ, связывают с ролью нервно-психического стресса, висцеральной гиперчувствительностью и сенсорно-моторными дисфункциями. Детально эти механизмы рассмотрены в предшествующих разделах Рекомендаций.

У пациентов с синдромом перекреста функциональных расстройств наиболее часто выявляются соматоформные и тревожно-депрессивные нарушения [422].

Висцеральная гиперчувствительность признается одним из ключевых и универсальных патофизиологических механизмов коморбидности функциональных расстройств ЖКТ, во многом определяющим их клинические характеристики [423].

Нарушения моторики также являются обязательным компонентом патогенеза сочетанных функциональных расстройств ЖКТ [424].

При выработке тактики коррекции нарушений моторики следует учитывать их неоднородность при СФР-ЖКТ. Признавая важную роль указанных патофизиологических механизмов в возникновении функциональных расстройств, необходимо отметить, что, выявление данных нарушений не объясняет, почему, при их наличии, у одного пациента возникает изолированное функциональное расстройство ЖКТ, а у другого сочетанное.

Как отмечалось ранее, «патофизиологическое наполнение» термина функциональные расстройства ЖКТ, в последние годы претерпело существенные

изменения. Недаром в Римских критериях IV пересмотра в качестве альтернативного варианта предлагается термин «нарушения церебрально-гастроинтестинального взаимодействия». При изучении генеза СФР-ЖКТ, в последние годы, все большее внимание привлекают иные патофизиологические механизмы [425]. Среди них: роль генетических факторов, двунаправленных нарушений функционирования оси «кишечник-мозг», влияние перенесенных инфекций, изменение качественного и количественного состава микробиоты желудочно-кишечного тракта, низкоуровневое воспаление слизистой оболочки (low-grade inflammation) и активация энтеральной иммунной системы, изменение кишечной проницаемости, нарушение метаболизма желчных солей или аномалии активности компонентов энтеральной моноаминэргической системы (в первую очередь, речь идет о нарушениях в серотонинэргическом ее звене) [426, 427, 428, 429].

Возникновение и развитие перекреста ФРОП включают генетическую предрасположенность в виде гомозиготного носительства по C825T-аллелю, кодирующему субъединицу $\beta 3$ G- белка, полиморфизму гена аденорецепторов ADRB2 (rs1042713, rs1042714)]. Установлено, что полиморфизм гена транспортера серотонина (SERT) и гена G-протеина наиболее тесно ассоциируются с развитием сочетанных ФД и СРК. Однако, по мнению ряда авторов, значимость генетической предрасположенности при СФР-ЖКТ уступает роли фенотипических факторов.

Учитывая роль микробиоты ЖКТ в модуляции физиологических процессов, таких как развитие и функционирование энтеральной иммунной системы, влияние на моторику и секрецию ЖКТ, целостность эпителиального барьера, двунаправленные связи между мозгом и желудочно – кишечным трактом, можно констатировать, что изменение ее качественного и количественного состава (дисбиоз) и транслокация с возникновением синдрома избыточного бактериального роста являются важнейшим компонентом патогенеза СФР-ЖКТ [430].

Предполагается, что проведение в будущем геномных, транскриптомных, метагеномных и метаболомных исследований при сочетанных функциональных расстройствах ЖКТ, позволит выделить «фенотипы, основанные на механизмах» [189, 431].

Важным компонентом патогенеза СФР-ЖКТ признается низкоуровневое воспаление и изменение функции энтеральной иммунной системы. Предлагается даже использовать при сочетанных расстройствах ЖКТ термин «физиологически воспаленная» слизистая [407, 432].

Как при изолированных, так и при сочетанных функциональных расстройствах ЖКТ, обнаружено увеличение количества таких иммунцитов слизистой оболочки, как тучные клетки и эозинофилы, а также изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов [433]. Наличие низкоуровневого воспаления в исследовательских целях может быть оценено количественно [434].

В настоящее время одним из наиболее активно изучаемых патофизиологических механизмов при СФР-ЖКТ является «Синдром повышенной проницаемости слизистых – СППС». В научно-популярной, а, в последние годы, и в научной литературе используется такой термин как «дырявая кишка – Leaky gut» [435]. Группой экспертов было показано, что данный синдром является частным вариантом более универсального патофизиологического нарушения, обозначаемого как «Синдром повышенной эпителиальной проницаемости – СПЭП» [408]. Развитие СППС при СФР-ЖКТ может происходить под влиянием экзогенных и эндогенных (в том числе стрессогенных) патогенных факторов микробного и немикробного характера. Это приводит к нарушению системы плотных контактов (ТТ) и возникновению в субэпителиальной зоне низкоуровневого воспаления [436]. Далее медиаторы воспаления, воздействуя на все уровни защиты, способствуют формированию порочного круга, хронизации и усилению нарушений проницаемости [437].

9.4 Диагностика СФР-ЖКТ

Диагностика коморбидных функциональных расстройств осуществляется на тех же принципах, что и изолированных функциональных расстройств ЖКТ. В отличие от разработчиков Римских критериев IV, являющихся сторонниками позитивной «симптомной» критериальной диагностики функциональных расстройств ЖКТ, отечественные исследователи последовательно подчеркивают необходимость диагностики исключения. Это осо-

блюдается у слизистой оболочки ЖКТ, как желудка, так и кишечника, обладает тремя естественными уровнями защиты от воздействия агрессивных факторов: преэпителиальный уровень (слой слизи и бикарбонатов, покрывающий эпителий), эпителиальный уровень (плотные межклеточные контакты, высокая скорость регенерации эпителия), субэпителиальный или постэпителиальный уровень (нормальный кровоток для быстрой регенерации клеток). Важнейшую роль в организации всех уровней защиты играют простагландины с цитопротективными свойствами. Установлено, что при СФР-ЖКТ возникают нарушения на всех трех уровнях защиты [438, 439].

Установление универсальных патофизиологических механизмов, лежащих в основе коморбидности функциональных расстройств ЖКТ, привело к существенным изменениям в наших представлениях о механизмах их развития. К основным положениям новой концепции коморбидности ФРОП, которую можно назвать концепцией универсальной многоуровневой защиты, следует отнести:

- Функциональные расстройства ЖКТ развиваются на базе генетических (иммуногенетических) предпосылок при воздействии фенотипических факторов агрессии;
- Следствием воздействия экзогенных и эндогенных микробных и немикробных факторов агрессии является СППС, проявляющийся повышением проницаемости слизистой оболочки ЖКТ, проникновение в нее бактерий и токсических веществ, в результате чего развивается субклиническое (низкоуровневое) воспаление;
- Вследствие субклинического воспаления возникают нарушения на всех трех уровнях защиты (преэпителиальном, эпителиальном и субэпителиальном);
- Важнейшую роль в этих патологических процессах играют нарушения в системах плотных контактов и цитопротективных простагландинов;
- Указанные нарушения вторично хронизируют ключевой патофизиологический механизм – синдром повышенной проницаемости слизистой;
- Развитие данного синдрома способствует персистенции субклинического воспаления;
- Указанные нарушения являются универсальными и возникают при всех СФР-ЖКТ.

Представляется, что предложенная концепция дает возможность пересмотреть стратегию терапии коморбидных функциональных расстройств ЖКТ с акцентом на воздействие и усиление активности всех трех уровней защиты.

бенно актуально для сочетанных функциональных расстройств, поскольку клинические критерии отдельных функциональных расстройств обладают недостаточной специфичностью и могут «перекрывать» друг друга. Например, при эндоскопическом обследовании пациентов с клиническими проявлениями синдрома диспепсии, у 20% больных была обнаружена эрозивная форма ГЭРБ [419]. Другими словами, каждый пациент с по-

дозрением на функциональную коморбидность нуждается в углубленной дифференциально-диагностической программе.

Не всегда возможно провести полноценную интервальную диагностику СФР-ЖКТ, используя имеющиеся в распоряжении практического врача диагностические ресурсы. В качестве примера можно привести ситуацию с НЭРБ. Обычно, диагностика этого состояния базируется на двух характеристиках: наличие клинических проявлений (например, изжоги) и отсутствии при эндоскопическом исследовании эрозивно-язвенных повреждений в нижней трети пищевода. Однако, в соответствии с последними Консенсусами (Порто-консенсус, Лионский консенсус), описанная клиническая ситуация включает, наряду с истинной НЭРБ, гиперсенситивный пищевод и функциональную изжогу. Для дифференциации этих трех расстройств необходимым является проведение рН-мониторинга или рН-импедансометрии. Столь же сложна для практического здравоохранения диагностика СППС. Так, определение зонулина в кале стало доступным для практического здравоохранения только в последние годы.

9.5 Лечение синдрома перекреста ФЗОП

Терапия при синдроме перекреста является сложной задачей с трудно прогнозируемыми результатами [407]. Оценка эффективности различных методов лечения СФР-ЖКТ затруднена, поскольку при этих расстройствах отсутствуют «твердые точки» и выражен плацебо – эффект [440].

При проведении открытых исследований и использовании «суррогатных точек» в выводах исследований могут присутствовать элементы субъективизма. В настоящее время отсутствуют рандомизированные двойные «слепые» плацебо контролируемые исследования сравнительной эффективности медикаментозных и немедикаментозных вмешательств при сочетанных функциональных расстройствах ЖКТ, отвечающие критериям «Медицины, основанной на доказательствах» [441].

- Рекомендуемая стратегия последовательной терапии базируется на гипотезе о том, что лечение ведущего функционального расстройства приведет и к редукции коморбидных функциональных нарушений.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

К сожалению, практика пока однозначно не подтвердила достоинства данной стратегии. Примером может служить клиническая ситуация сочетания НЭРБ и H.pylori ассоциированной

Учитывая описанные методологические проблемы, для практических врачей рекомендуется:

- Всегда помнить, что среди пациентов, предъявляющих «функциональные» жалобы 40% имеют сочетанные функциональные расстройства ЖКТ;
- Особая настороженность в плане СФР-ЖКТ должна быть по отношению к пациентам, клиническая симптоматика у которых не укладывается в Римские критерии IV изолированных функциональных расстройств;
- Помнить о возможности функционально-органической коморбидности, т.е. обнаружение признаков функционального расстройства не исключает наличия перекреста с органическим страданием пищеварительной системы;
- Пациенты с подозрением на СФР-ЖКТ нуждаются в углубленном лабораторно-инструментальном обследовании в соответствии с национальными Клиническими Рекомендациями;
- Рефрактерность пациента с СФР-ЖКТ к проводимой терапии может отражать как ее некорrekтность, так и неправильность диагностических представлений. В таких случаях необходимо через 3–6 месяцев осуществлять повторный дифференциально-диагностический поиск.

Именно такие исследования в будущем позволят говорить о преимуществах тех или иных методов терапии СФР-ЖКТ.

Суммируя литературные данные, можно предложить три стратегии курсовой фармакотерапии при СФР-ЖКТ:

- последовательная;
- одновременная полиорганный полифармакотерапия;
- мультитаргетная (многоцелевая, мультимодальная) [442].

Последняя стратегия включает два варианта: фиксированные комбинации лекарственных средств и полипотентные, полиорганные препараты.

функциональной диспепсии. Было показано, что эффективная эрадикация у ряда пациентов, может улучшить течение синдрома диспепсии, но не устраняет проявления НЭРБ [443].

Имеются сложности и при проведении одномоментной полиорганный терапии СФР-ЖКТ: во-первых, создаются условия для нежелательных лекарственных взаимодействий, во-вторых, полифармакотерапия всегда чревата снижением приверженности к лечению (комплаенса) [444]. В-третьих, как отмечалось выше, для сочетанных функциональных расстройств характерна гетерогенность моторных расстройств. Примером может служить сочетание постпрандиального дистресс

синдрома со спастическими нарушениями моторики толстой кишки в рамках СРК. В связи с синдромом диспепсии целесообразным является назначение прокинетиков (#домперидон, #итоприд), а для устранения спазма применяются спазмолитики (#мебеверин**, #гиосцина бутилбромид**). Их влияние на вторичные мессенджеры и трансмембранные ионные каналы является разнонаправленным. Как результат, конечный фармакодинамический эффект становится неопределенным.

- Можно утверждать, что наиболее оптимальной стратегией ведения пациентов с сочетанными функциональными расстройствами является применение мультитаргетных, многоцелевых лекарственных средств [445].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

К этой категории препаратов для лечения СФР-ЖКТ можно отнести фиксированную комбинацию ингибитора протонной помпы и прокинетики,

спазмолитики в сочетании с пеногасителем, #тримебутин, пробиотики, #STW5, антидепрессанты и #ребамирид.

Фиксированная комбинация ингибитора протонной помпы и прокинетики (DSR – Domperidone in sustained release – домперидон контролируемого высвобождения) – содержит #омепразол в дозе 20 мг и прокинетики – агонист D2 рецепторов #домперидон в дозе 30 мг.** Показана эффективность при коморбидности НЭРБ и ФД. Благодаря пролонгированному высвобождению, концентрация #домперидона в плазме крови не выходит за пределы однократной дозы 10 мг, в связи с чем, судя по инструкции по применению, ограничений по сроку приема препарата нет [446, 447].

Фиксированная комбинация #омепразола** и #домперидона модифицированного высвобождения в единой лекарственной форме решила несколько проблем. Переход режима применения прокинетики с трех раз в день на однократный прием повышает приверженность пациентов к лечению, эффективность и безопасность терапии. Эффективность зависит от времени нахождения концентрации домперидона в крови больного в пределах терапевтического диапазона. Безопасность определяется тем, что отсутствуют

пиковые значения концентраций домперидона и, как следствие, вероятность развития нежелательных дозозависимых явлений минимизируется. Проблема возможного отрицательного взаимодействия антисекреторного препарата с прокинетиком решена с помощью применения омепразола в форме MUPs (пелеты омепразола). Тем не менее, как следует из инструкции по применению, использование домперидона в фиксированной комбинации, крайне редко, но может быть связано с повышением риска желудочковых аритмий или внезапной коронарной смерти, что более вероятно для пациентов старше 60 лет. Применение домперидона и прочих препаратов, приводящих к удлинению интервала QT, требует осторожности у пациентов с имеющимися нарушениями проводимости при удлинении QT, выраженном нарушении электролитного баланса или застойной сердечной недостаточности. Препарат принимается утром натощак по 1 капсуле за 20–30 мин до еды (содержимое капсулы нельзя разжевывать), запивая небольшим количеством воды. Длительность инициальной курсовой терапии 4–8 недель [448].

- Для купирования болевого синдрома и коррекции моторики ЖКТ у больных с перекрестом ФЗОП может быть рекомендовано применение **фиксированной комбинации #алверина цитрата с #симетикон**.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

#Алверина цитрат/#симетикон – комбинированный препарат, обладающий доказанными пролонгированными эффектами. Спазмолитик #алверина цитрат – селективный антагонист 5-HT_{1A}-рецепторов серотонина. #Симетикон является пеногасителем, уменьшает газообразование в кишечнике, уменьшая вздутие живота и метеоризм. В данной комбинации #симетикон снижает повышенную проницаемость кишечного барьера, обеспечивая дополнительный висцеральный анальгетический эффект и потенци-

руя таким образом действие алверина цитрата [277]. #Алверина цитрат/#симетикон достоверно уменьшает выраженность основных симптомов СРК, действуя в отношении спазма гладкой мускулатуры кишечника, ВГЧ, вздутия живота и метеоризма, купирует симптомы ФД (отрыжка, тошнота и чувство быстрого насыщения), нормализует моторную функцию кишечника, частоту дефекаций и консистенцию стула как при диарее, так и при запоре, что доказано в РКИ [205, 278, 279].

- Для коррекции разнонаправленных моторных нарушений при перекресте ФЗОП рекомендуется применение #тримебутина малеата.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

#Тримебутин – неспецифический агонист 3 основных типов эндорфинных рецепторов (μ – мю, κ – каппа и δ – дельта), модулирующий высвобождение пептидов желудочно-кишечного тракта [449]. Препарат обладает тройным клиническим эффектом: спазмолитическим, прокинетиическим и анальгетическим действием при боли в животе,

за счет нормализации висцеральной чувствительности. #Малеат тримебутина широко используется с конца 1960-х годов для лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств, включая СРК. Ранее его эффекты связывали только со спазмолитическим действием, однако, исследования последних лет позволяют его отнести к гармонизиру-

ицим моторику мультитаргетным препаратам [414.]. #Тримебутин продемонстрировал высокую эффективность, отвечающую критериям медицины, основанной на доказательствах, в контроле симптомов у пациентов с синдромом перекреста, особенно протекающим и с выраженной ноцицептивной болью и включающем различные сочетания НЭРБ, функциональной диспепсии, билиарных дисфункций и СРК, [450, 451, 452]. По данным наблюдательной

программы, у пациентов с сочетанием ФД и СРК, тримебутин более эффективен, чем спазмолитики [453]. С целью повышения приверженности к лечению пациентов с СФЗ-ЖКТ, рекомендуется использовать пролонгированную форму препарата – #тримебутин форте 300 мг два раза в сутки. Обычно длительность курсовой терапии составляет 4 недели. #Тримебутин является безрецептурным лекарственным средством с высоким профилем безопасности.

Применение пробиотиков при СФР-ЖКТ базируется на их следующих эффектах:

- поддержание колонизационной резистентности;
- метаболизм пищевых субстратов и утилизация конечных продуктов метаболизма человека;
- продукция метаболитов, необходимых для макроорганизма;
- регуляция местного и адаптивного иммунного ответа;
- влияние на эпителиальную проницаемость;
- модуляция двунаправленных церебро-гастро-интестинальных взаимосвязей;
- влияние на моторику и ноцицептивную чувствительность.

Большинство используемых для лечения больных с ФЗОП пробиотических штаммов относится к группе молочнокислых бактерий (*Lactic acid bacteria* – LAB) или бифидобактерий, относящихся к типу

Actinobacteria [454]. Примером мультиштаммового пробиотика на основе молочнокислых бактерий с доказанным таргетным действием при СРК является комбинация на основе #*Lactobacillus plantarum* CECT 7484, #*Lactobacillus plantarum* CECT 7485, #*Pediococcus acidilactici* CECT 7483 [262];

Другие пробиотики, доступные на отечественном рынке, принадлежат к разным видам бацилл, кишечной палочки, сахаромикетов и, с недавних пор, некоторых бактероидов и штаммов клостридий. В последние годы, активно разрабатываются пробиотики на основе таких анаэробных бактерий, как *Akkermansia muciniphila* и *Faecalibacterium prausnitzii* [455, 456].

Несмотря на значительный объем научных данных, свидетельствующих о способности различных штаммов пробиотиков благотворно влиять на ключевые патофизиологические механизмы СФР-ЖКТ, доказательная база исследований на людях остается противоречивой [457].

- ▶ Оценка эффективности пробиотической терапии при синдроме перекреста затруднена из-за широкой вариабельности видов, штаммов и доз, используемых в пробиотических препаратах, а также низкого методологического качества многих клинических исследований [407, 458].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Наиболее часто пробиотическая терапия проводится при перекресте СРК с такими функциональными расстройствами, как функциональный болевой синдром и ФД [459, 460].

- ▶ В целом положительные эффекты были более отчетливыми в исследованиях с использованием мультиштаммовых пробиотиков, при длительном проведении курсовой терапии (до 8 недель).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Сравнительная оценка эффективности различных пробиотиков и симбиотиков при СФР-ЖКТ не проводилась.

- ▶ #STW5 – единственный фитопрепарат многоцелевой (мультитаргетной) терапии, рекомендованный для применения как доказавший свою эффективность при СФР-ЖКТ по критериям медицины, основанной на доказательствах.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Показано, что #STW 5, являющийся спиртовым экстрактом из 9 лекарственных трав, с фиксированным количественным составом компонентов, оказывает многоцелевое действие: нормализует нарушенную перистальтику ЖКТ, снижает гиперчувствительность, подавляет воспаление и гиперсекрецию желудка, модулирует состав микробиоты [461]. Действие #STW5 на пищеварительную систему опосредовано серотонинэргическими

(5-HT₄, 5-HT₃), мускариновыми (M₃) и опиоидными рецепторами. Контролируемые рандомизированные исследования доказали эффективность STW 5 как при ФД, так и при СРК, с контролем над полным спектром симптомов со стороны верхних и нижних отделов ЖКТ. STW 5 уменьшал сопутствующую изжогу у пациентов с ФД и билиарными дисфункциями. Препарат хорошо переносится пациентами. Высокая эффективность STW 5 в отношении

симптомов, сгруппированных в ФД и СРК, а также в отношении отдельных абдоминальных симптомов, продемонстрирована в 5 контролируемых рандомизированных двойных слепых исследованиях на ФД и в одном исследовании, проведенном у пациентов с СРК [462]. Положительный терапевтический эффект STW 5 на течение СФР-ЖКТ и его безопасность были показаны в серии наблюдательных исследований, проведенных с участием нескольких тысяч взрослых пациентов [463]. В соответствии с инструкцией по применению,

препарат принимают внутрь, по 20 капель 3 раза/сут, перед или во время еды, с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. Рекомендуется воздержаться от применения STW5 при коморбидности СФЗ-ЖКТ с ХЗП и признаками печеночно-клеточной недостаточности, поскольку описаны единичные случаи гепатотоксичности, которые связывают с наличием в составе препарата чистотела [464].

- Рекомендовано для лечения больных с перекрестом ФЗОП применение антидепрессантов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Целесообразность применения при СФР-ЖКТ психотропных средств обусловлена наличием при этих страданиях двунаправленных церебро-гастро-интестинальных взаимосвязей. Терапевтические эффекты антидепрессантов у пациентов с сочетанными функциональными расстройствами связаны как с психотропным действием и модуляцией восприятия боли, так и с периферическим воздействием на моторику и секрецию ЖКТ, через влияние на дофаминэргические, серотонинэргические (5-НТ1, 5НТ2, 5-НТ3,

5-НТ4, 5-НТ7) и гистаминовые (H2) рецепторы. Эффективность антидепрессантов, по сравнению с плацебо, при функциональных расстройствах ЖКТ, показана в мета-анализах, опубликованных в 2018 и 2019 годах [465]. NNT для антидепрессантов, при лечении ФРОП, составило 7,4, что свидетельствует о достаточно высокой эффективности этой группы лекарственных средств. Анализ подгрупп показал значимые преимущества ТЦА (например #амитриптилина, #имипрамина) и ИОЗС (например #сертралина и #циталопрама).

- Установлено, что трициклические антидепрессанты (#амитриптилин) наиболее эффективны у пациентов с выраженным болевым абдоминальным синдромом и сочетанием ФД (синдром эпигастральной боли) с СРК.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Следует отметить, что нет данных в пользу использования режима дозирования ниже 25 мг/день. Рекомендуемый диапазон доз для #амитриптилина составляет 25–100 мг/сутки.

Показано, что «серотонин позитивные» антидепрессанты, являясь агонистами 5-НТ₄ рецепторов, ускоряют орально-анальный транзит. Они более выражено влияют на моторику ЖКТ, однако, по анальгезирующим эффектам уступают ТЦА.

Наиболее показаны ИОЗС при гипомоторных нарушениях моторики ЖКТ. В то же время, при наличии в структуре СФР-ЖКТ диарейного синдрома, и, при повышенном риске гастро-интестинальных кровотечений, эта группа антидепрессантов не назначается.

- Рекомендуемая длительность лечения антидепрессантами составляет 9–12 месяцев [183, 465]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

- При перекресте ГЭРБ и диспепсии может быть рекомендована комбинация #гвайазулен (4 мг) и #диметикон (3 г).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Азулены широко распространены в природе, одним из основных их источников являются водоросли. Исследования на животных моделях показали, что азулены обладают антиоксидантной активностью, взаимодействуют с липидами мембран, снижают уровень гистамина и, таким образом, секрецию кислоты в желудке. Они также обладают противовоспалительным [466] и противоотечным

действием и увеличивают кровоток в слизистой оболочке [467]. Диметикон и симетикон (полидиметилсилоксан) – пеногасители, сливающие маленькие пузырьки газа в более крупные, которые легче перемещать и устранять. Исследования показали, что симетикон уменьшает симптомы газо-диспепсии и диметикон оказывает гастропротекторное действие [468].

Комбинация #гвайазулен/диметикон сравнивалась с простым антацидным гелем в двойном слепом РКИ с участием 45 пациентов с рефлюкс-эзофагитом. Тридцать восемь пациентов завершили 8-недельный курс терапии. Оба лечения

уменьшили количество болевых ощущений через 4 и 8 недель. В группе гвайазулен/диметикон наблюдалась тенденция к лучшему уменьшению воспаления пищевода [469]. Другое исследование представляло собой двойное слепое РКИ гвайазулена

и диметикона по сравнению с плацебо и влияния на КЖ [470]. В исследование были включены 233 пациента с умеренными симптомами ГЭРБ и НЭРБ или эзофагитом 1 степени (классификация Савари-Миллера). Пациенты были рандомизированы для приема гвайазулен/диметикон или плацебо после каждого приема пищи в течение 28 дней. Первичной конечной точкой исследования было снижение общей симптоматической оценки на 50%, которое было достигнуто у 54,1% пациентов из группы гвайазулен/диметикон по сравнению с 41,1% пациентов в группе плацебо через 14 дней ($p = 0,07$). Вторичными конечными точками были: оценка врачами эффективности (гвайазулен/диметикон по сравнению с плацебо через 14 дней – 66,7% против 51,7%, $p < 0,02$); общая эффективность лечения («явное улучшение» у 52% пациентов

в группе гвайазулен/диметикон против 37% пациентов в группе плацебо, $p < 0,05$); переносимость и побочные эффекты были сопоставимы между двумя группами. Гвайазулен/диметикон значительно улучшил показатели качества жизни (QoL) по трем параметрам [471]. После 4 недель лечения показатели КЖ в группе гвайазулен/диметикон были аналогичны показателям, наблюдаемым в общей популяции, но оставались значительно ниже в группе плацебо [470]. В открытом исследовании с участием 118 пациентов с диспепсией, включая пациентов с ГЭРБ, лечение комбинацией гвайазулен/диметикон снизило долю пациентов с изжогой с 66% в начале исследования до 14% после одного месяца терапии. Терапевтический эффект этой комбинации был очень быстрым (менее 20 минут) у 82,2% пациентов [472].

- С целью уменьшения повышенной проницаемости слизистой оболочки ЖКТ (СПЭП), являющегося важным звеном патогенеза коморбидных функциональных гастроинтестинальных расстройств, рекомендуется применение **#ребамипида**.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Являясь модулятором синтеза эндогенных цитопротективных простагландин (ПГ), **#ребамипид** демонстрирует свойства универсального гастроэнтеропротектора [473]. **#Ребамипид** восстанавливает целостность слизистой на всех трех уровнях защиты и на всем протяжении ЖКТ, обладает противовоспалительным действием, а также снижает адгезию бактерий к слизистой, включая *H. pylori* [474, 475]. На презептимальном уровне **#ребамипид** повышает синтез гликопротеина слизи. На эпителиальном уровне **#ребамипид** стимулирует выработку ПГ, вследствие

чего активизируется эпидермальный фактор роста, повышает уровень антиоксидантов, снижает процессы перекисного окисления в желудке, уменьшает повреждение митохондрий, нормализует апоптоз эпителия ЖКТ, проницаемость эпителиальных клеток, усиливает плотные контакты эпителиоцитов, стимулирует синтез гликозаминогликанов, способствующих репаративным процессам в ЖКТ. На субэпителиальном уровне защиты **#ребамипид** улучшает кровоснабжение слизистой оболочки ЖКТ за счет активации генов, кодирующих ангиогенные факторы роста.

- В клинических исследованиях показана высокая эффективность **#ребамипида** в лечении функциональной диспепсии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Клинические исследования эффективности **#ребамипида** при органических и функциональных заболеваниях ЖКТ осуществляются в течение тридцати лет. Из функциональных расстройств ЖКТ, наибольшее число работ посвящено НЭРБ и ФД [476, 477]. Показано, что монотерапия и комбинированное лечение ИПП + **#ребамипидом** позитивно меняют течение НЭРБ, предотвращают

возникновение ее рецидивов [478]. С высокой степенью достоверности и убедительности показана эффективность **#ребамипида** при ФД [479, 480]. В мета-анализе 2018 года были обобщены результаты 17 РКИ с участием свыше 2000 пациентов. Установлена высокая эффективность этого ЛС у пациентов с ФД, даже при проведении монотерапии [481].

- Возможность применения **#ребамипида** у пациентов с СРК в настоящее время активно изучается. Учитывая его позитивное влияние на эпителиальную проницаемость слизистой толстой кишки, можно рекомендовать применение этого лекарственного средства, в первую очередь, при диарейном варианте СРК [482].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

10. Психотерапия ФЗОП

Согласно мнению ведущих мировых экспертов в области гастроэнтерологии, психотропные препараты (антидепрессанты, анксиолитики, антипсихотики) играют большую роль в терапии ФЗОП [24, 483, 484].

Особое значение психотерапия приобретает в случае большой тяжести или резистентности гастроэнтерологической симптоматики, а также при наличии выраженной коморбидной психической

патологии, преимущественно тревожного и депрессивного круга [485]. При этом следует учитывать, что большинство психофармакологических агентов, используемых в гастроэнтерологии, реализуют свой эффект как за счет коррекции психоэмоционального состояния, так посредством прямого влияния на моторику и чувствительность полых органов брюшной полости.

Анализ доступной научной литературы свидетельствует в пользу того, что психотропные препараты применяются преимущественно при ФД, СРК и функциональной абдоминальной боли. Психофармакотерапия других форм ФЗОП обсуждается лишь в формате казуистических наблюдений и потому не представлена в настоящих рекомендациях.

10.1 Антидепрессанты

В рамках класса антидепрессантов можно выделить следующие группы препаратов, имеющие терапевтическое применение в ФЗОП:

- Трициклические антидепрессанты (ТЦА)
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)
- Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН)
- Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НаССА)
- Агонисты мелатонинергических и антагонисты серотониновых рецепторов
- Мультимодальные антидепрессанты

- Трициклические антидепрессанты в малых дозах (менее 100 мг суточно) могут рассматриваться в качестве препарата выбора у пациентов с СРК, не достигших ответа на терапию спазмолитиками. При этом следует учитывать достаточно неблагоприятный профиль возможных побочных эффектов. **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

Комментарий:

Трициклические антидепрессанты (#амитриптилин, #имипрамин и др.) относятся к числу первых препаратов, у которых были обнаружены антидепрессивные свойства. Их механизм действия является сложным и, помимо блокады обратного захвата серотонина и норадреналина, связан также с большим числом рецепторных взаимодействий, в числе которых блокада некоторых подтипов серотониновых рецепторов, рецепторов ацетилхолина, гистамина, адренорецепторов и потенциал-зависимых натриевых каналов. Закономерным следствием этого является высокая эффективность ТЦА, наряду с неблагоприятным профилем побочных эффектов и широким спектром соматотропных эффектов. При этом мощный антидепрессивный эффект ТЦА развивается лишь при их применении в высоких дозах (более 100 мг суточно), в то время как прием малых дозировок в большей степени приводит к реализации соматотропных эффектов (в том числе, редукция проявлений ФЗОП), и неспецифическому седативному действию. Многочисленные РКИ, а также их мета-анализы позволяют считать малые дозы (менее 100 мг суточно) ТЦА одним из препаратов выбора при терапии СРК [251]. При этом наиболее

Психофармакологические агенты, находящие применение в гастроэнтерологии, можно разделить на 3 основные класса – антидепрессанты, антипсихотики и противотревожные препараты (анксиолитики). Следует учитывать, что эти классы являются гетерогенными по фармакологическим свойствам и клиническому профилю эффективности и безопасности, поэтому при изложении материала в этой главе наибольший акцент будет сделан на группировке лекарственных препаратов в рамках классов по механизму действия. Краткая характеристика преимуществ и недостатков обсуждаемых групп препаратов, их представителей и суточных дозировок представлены в приложении Б 13.

отчетливо ТЦА действуют на боль при СРК, а также способствуют редукции диареи [485]. С другой стороны, при назначении ТЦА следует помнить, что за счет мощного холинолитического действия препараты этого класса могут усиливать constipation и поэтому могут быть нежелательны для применения у пациентов с преобладанием запоров. При использовании ТЦА в клинической практике следует учитывать достаточно неблагоприятный профиль побочных эффектов, свойственный данной группе антидепрессантов. В числе наиболее заметных побочных эффектов следует упомянуть холинолитические эффекты, среди которых наибольшее значение для гастроэнтерологической практики имеет усиление запоров. Также ТЦА оказывают довольно заметное седативное действие и могут снижать давление по ортостатическим механизмам, что повышает риск падения, особенно у лиц пожилого возраста. Наконец, блокада потенциал-зависимых натриевых каналов повышает риск жизнеугрожающих желудочковых аритмий. В связи с этим всем пациентам старше 50, а при наличии факторов риска нарушений ритма сердца и более молодым пациентам, перед началом приема ТЦА следует повторить ЭКГ.

- Трициклические антидепрессанты в малых дозах (менее 100 мг суточно) также могут рассматриваться в качестве эффективного способа терапии функциональной диспепсии, однако, следует учитывать профиль их побочных эффектов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Спектр терапевтической активности ТЦА при ФЗОП не ограничивается СРК. В мета-анализе 8 РКИ было показано, что прием трициклических антидепрессантов приводит к заметному снижению выраженности функциональной диспепсии [486].

- Антидепрессанты из группы СИОЗС малоэффективны в отношении самих симптомов СРК, однако, могут рассматриваться в качестве эффективного способа коррекции сопутствующих психопатологических симптомов (депрессия, тревога) и способствуют улучшению качества жизни

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина представляют собой более современную группу антидепрессантов, терапевтический эффект которых реализуется за счет изолированного повышения концентрации серотонина в синаптической щели. В настоящее время СИОЗС рассматриваются в качестве препаратов первой линии для терапии депрессий и тревожных расстройств в соматической практике в связи с оптимальным балансом между эффективностью и переносимостью. В связи с этим применение СИОЗС при ФЗОП интенсивно тестировалось в ряде РКИ, однако, наличие прямого эффекта на боль, моторику и другие гастроэнтерологические параметры доказано не было [251, 487]. При этом СИОЗС закономерным образом оказались высокоэффективны при терапии коморбидных депрессий, тревожных расстройств, и за счет этого существенно улучшали КЖ пациентов с ФЗОП, в первую очередь СРК. С этой целью СИОЗС применяются в дозах, аналогичных психиатрическим [488]. При использовании СИОЗС в гастроэнтерологической практике следует учитывать, что они также не лишены побочных эффектов. Так, в первые дни и недели приема СИОЗС у многих пациентов наблюдается

ухудшение гастроэнтерологического статуса за счет появления/усиления тошноты, изжоги, нарушений аппетита и диареи. Способность СИОЗС ускорять моторику ЖКТ у некоторых пациентов привела некоторых экспертов к предположению о том, что они могут быть полезны больным СРК с преобладанием запоров, однако, данный эффект не был продемонстрирован в адекватно выполненных исследованиях. Также в первые дни приема СИОЗС могут усиливать тревогу и провоцировать бессонницу, особенно у пациентов с уже имеющейся тревожной симптоматикой, в связи с чем рекомендуется комбинировать их с более быстродействующими противотревожными препаратами. Кроме того, следует учитывать, что прием СИОЗС может повышать риск кровотечений за счет блокады захвата серотонина тромбоцитами, и поэтому с осторожностью должны применяться у пациентов, склонных к кровотечениям. Наконец, большинство СИОЗС являются достаточно мощными ингибиторами цитохромов печени, в связи с чем при их назначении в комбинации с соматотропной терапией требуется рутинно оценивать наличие лекарственных взаимодействий.

- Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) в связи с лучшей переносимостью могут рассматриваться в качестве альтернативы ТЦА при преобладании в клинической картине СРК болей, однако, объективные доказательства этого ограничены

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина являются еще одной группой антидепрессантов, которая лишена типичных побочных эффектов ТЦА (холинолитических и др.), однако, также как и ТЦА, способной редуцировать болевую симптоматику. При использовании препаратов этой группы при ФЗОП следует учитывать, что их анальгетические свойства были убедительно показаны на выборках неврологических пациентов с диабетической полинейропатией и другими подобными состояниями, в то время как исследования на гастроэнтерологических выборках до сих пор отсутствуют.

Тем не менее, использование препаратов этого класса при ФЗОП с преобладанием болей рекомендовано рабочей группой Римского Фонда [488]. В связи с отсутствием холинолитических эффектов ИОЗСН менее эффективны при диарее в рамках СРК и даже могут усиливать ее по серотониновым механизмам. Побочные эффекты ИОЗСН аналогичны таковым у СИОЗС. Кроме того, препараты этой группы за счет норадренергических механизмов способны повышать артериальное давление и ЧСС у некоторых пациентов, что лимитирует их использование при гипертонической болезни и нарушениях ритма сердца.

- Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НаССА) являются эффективным классом препаратов для коррекции ФД у пациентов со сниженной массой тела и ранним насыщением

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты на территории РФ в настоящее время ограничены одним препаратом – #миртазапином. Данный препарат не влияет на обратный захват нейромедиаторов, однако повышает их концентрацию за счет влияния на регуляторные рецепторы серотонина и норадреналина. Особое значение для гастроэнтерологической практики при этом имеет способность #миртазапина блокировать серотониновые рецепторы 3 типа, задействованные в патогенез тошноты и рвоты. В связи

с этим #миртазапин продемонстрировал высокую эффективность при терапии ФД, в первую очередь, у пациентов со сниженной массой тела и ранним насыщением (за счет выраженного орексигенного действия). Эффективность #миртазапина при функциональной диспепсии была показана в как минимум двух РКИ [489, 490]. Заслуживающими обсуждения побочными эффектами НаССА являются седация, ортостатическая гипотензия, прибавка массы тела и нарушение уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

- НаССА могут рассматриваться в качестве альтернативы ТЦА при их непереносимости у пациентов с СРК. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

Комментарии:

В 2021 году в РКИ также была доказана эффективность #миртазапина при терапии СРК с преобладанием диареи – в исследовании было показано улучшение всех субъективных симптомов, за исключением вздутия живота [491].

- Агонисты рецепторов мелатонина и антагонисты серотониновых рецепторов могут рассматриваться в качестве альтернативы СИОЗС для коррекции депрессии и улучшения качества жизни у пациентов с ФЗОП. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)**

Комментарии:

Агонисты рецепторов мелатонина и антагонисты серотониновых рецепторов в настоящее время также представлены одним препаратом, #агомелатином. Данный препарат был протестирован в одном открытом исследовании у пациентов с СРК. В данном исследовании было показано, что прием #агомелатина приводит к существенному улучшению качества жизни [492], что позволяет рассматривать обсуждаемый препарат в качестве альтернативы СИОЗС при их непереносимости некоторыми пациентами. Также следует отметить,

что полученные результаты согласуются с представленными в настоящих рекомендациях данными об улучшении КЖ пациентов с СРК, получавших мелатонин. К существенным преимуществам #агомелатина следует отнести хорошую переносимость, минимум побочных эффектов и выраженное положительное влияние на циркадианные ритмы. Однако, в связи с тем, что было описано несколько случаев токсического гепатита на фоне приема #агомелатина, при его назначении следует регулярно мониторировать печеночные трансаминазы.

- Мультиמודальные антидепрессанты (#вортиоксетин) способствуют улучшению качества жизни пациентов с СРК

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Мультиמודальные антидепрессанты являются группой препаратов, действие которых связано как с ингибированием обратного захвата моноаминов, так и с влиянием на регуляторные рецепторы. При ФЗОП, а именно при СРК, тестировался один представитель этой группы, #вортиоксетин. Важной особенностью данного препарата является способность блокировать серотониновые рецепторы третьего подтипа, за счет чего может реализовываться терапевтическое воздействие на пищеварительную систему. Эффективность

#вортиоксетина при СРК была доказана в одном РКИ, результаты которого показали, что #вортиоксетин улучшает состояние пациентов с СРК, причем данный эффект не объяснялся влиянием препарата на психоэмоциональное состояние пациентов [493]. Побочные эффекты #вортиоксетина аналогичны таковым при приеме СИОЗС, однако, выражены в меньшей степени. Кроме того, в отличие от СИОЗС, #вортиоксетин не ингибирует цитохромы печени и обнаруживает меньший потенциал к лекарственным взаимодействиям.

10.2 Антипсихотики

Кардинальным свойством большинства антипсихотиков, за счет которого реализуется их основной терапевтический эффект, является блокада D2-рецепторов, которая также оказывает антиэметическое и прокинетическое действие. В связи с этим, применение антипсихотиков, и родственных им препаратов (например, #метоклопрамида), имеет в гастроэнтерологии длительную историю. Тем не менее, применение в гастроэнтерологии находят в первую очередь антипсихотики из двух химических классов –

производные бензамида и дибензодиазепиновые производные, что связано с наличием у них дополнительных фармакологических эффектов, повышающих их эффективность при ФЗОП. В целом, любой антипсихотик в гастроэнтерологии используется в дозах меньших, чем собственно антипсихотические.

- ▶ Антипсихотики из группы бензамидных производных обладают выраженным противорвотным и прокинетическим действием, что позволяет использовать их при расстройствах, сопровождающихся нарушением эвакуации желудочного содержимого

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

Наиболее известным представителем производных бензамида в РФ является #сульпирид, однако, помимо него, высокой эффективностью в отношении ФЗОП обладают также родственные препараты, в числе которых #тиаприд и #амисульприд. Данная группа антипсихотических препаратов обнаруживает большое сходство с хорошо известным в гастроэнтерологической практике прокинетиком #метоклопрамидом, однако, помимо влияния на пищеварительную систему, также обладает умеренным антидепрессивным и противотревожным действием. Эффективность производных бензамида в купировании тошноты и улучшении моторики желудка была убедительно продемонстрирована в ряде РКИ [494]. Кроме того, препараты из данной группы оказывают умеренное анальгетическое действие, а также улучшают эпителизацию слизистых

ЖКТ [495]. Общим свойством производных бензамида является выраженная способность повышения уровня пролактина в сыворотке, что ограничивает применение этих препаратов у пациентов в группе риска злокачественных новообразований, а также при остеопорозе. Тем не менее, практический опыт свидетельствует, что #тиаприд вызывает повышение пролактина с существенно меньшей вероятностью, чем другие производные бензамида. Как и все антипсихотики, замещенные бензамиды, способны вызывать экстрапирамидные побочные эффекты (паркинсонизм, неусидчивость), однако, подобные побочные эффекты обычно развиваются при приеме этих препаратов в дозах, существенно больших, чем применяемые в гастроэнтерологии. В свою очередь, малые дозы обсуждаемых препаратов могут провоцировать тревогу у некоторых пациентов.

- ▶ #Сульпирид может рассматриваться в качестве альтернативы другим психотропным препаратам при их неэффективности у пациентов с СРК

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Эффективность бензамидных производных при СРК оценивается неоднозначно. Применение препаратов из этой группы, в первую очередь #сульпирида, имеет длительную историю, однако не подтверждено должным образом в РКИ. В связи с чем ряд экспертов стали рассматривать бензамидные

производные как препараты, действующие преимущественно на верхнюю часть ЖКТ. Тем не менее, результаты недавнего масштабного исследования показали, что #сульпирид может быть эффективен в терапии СРК, в том числе у пациентов, не ответивших на терапию антидепрессантами [496].

- ▶ Антипсихотики из группы производных дибензодиазепина (в первую очередь, #кветиапин) обладают выраженным противорвотным эффектом и прокинетическим эффектом, что позволяет рассматривать их в качестве лекарственных препаратов для коррекции ФЗОП, резистентной к другим формам терапевтического воздействия

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Производные дибензодиазепина являются второй группой антипсихотических препаратов, имеющих большое значение для гастроэнтерологии. Преимущественно в литературе обсуждаются два препарата этой группы – #кветиапин и #оланзапин*. Данные лекарственные препараты сочетают в себе способность блокировать D2 и 5-HT3 рецепторы, что делает их высокоэффективными антиэметиками, применяемыми в том числе для коррекции химиотерапия-индуцированной рвоты [498]. Однако, спектр их терапевтической активности при ФЗОП не ограничивается антиэметическим эффектом. Так, было показано, что #кветиапин в дозах до 100 мг эффективен при резистентных формах СРК, не отвечающих на терапию антидепрессантами [499]. В свою очередь, #оланзапин

является антипсихотиком с наиболее хорошо задокументированной противоболевой активностью. Данный эффект был продемонстрирован в двух РКИ – у пациентов с фибромиалгией и головной болью напряжения [500]. В связи с этим атипичные антипсихотики могут рассматриваться в качестве терапевтической опции у пациентов с ФЗОП с выраженной тошнотой, преобладанием болей или при резистентности к другим препаратам. В числе побочных эффектов производных дибензодиазепина следует упомянуть выраженную седацию, ортостатизм и рефлекторную тахикардию в первые дни приема (более выражено у #кветиапина), экстрапирамидные побочные эффекты (более выражено у #оланзапина), а также прибавку массы тела, нарушение метаболизма глюкозы и липидов.

* Третий представитель производных дибензодиазепина, #клозапин, потенциально мог быть наиболее предпочтительным препаратом для гастроэнтерологии за счет мощного холиноблокирующего и противоболевого действия. Но в связи с крайне неблагоприятным профилем побочных эффектов (включая риск токсического агранулоцитоза) он зарезервирован только для применения у резистентных пациентов с шизофренией [497].

10.3 Анксиолитики

В рамках данного класса рассматриваются лекарственные препараты, оказывающее в ЦНС отчетливое противотревожное, но не антидепрессивное действие. При ФЗОП оценивался клини-

ческий эффект трех групп противотревожных препаратов – $\alpha 2\delta$ -лигандов, бензодиазепиновых транквилизаторов и агонистов 5-HT_{1A} рецепторов.

- Применение агонистов 5-HT_{1A} рецепторов рекомендовано у пациентов с функциональной диспепсией, для которых неприемлема седация при приеме психофармакотерапии

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Агонисты 5-HT_{1A} рецепторов представлены в РФ единственным препаратом, #буспироном. Он представляет ценность для гастроэнтерологической практики в связи с доказанным эффектом в отношении ФД. J. Task и соавторы показали в РКИ, что 4 недели терапии #буспироном приводят к существенной редукции таких симптомов диспепсии, как раннее насыщение, тяжесть в животе после приема пищи и вздутие живота [501]. Кроме того,

#буспирон является редким представителем класса анксиолитиков, полностью лишенного седативного эффекта, что может быть полезно при долговременной терапии. Основные недостатки #буспирона связаны с тем, что его действие, аналогично антидепрессантам, развивается медленно, а в первые дни приема возможны типичные серотонинергические побочные эффекты, в числе которых тошнота и усиление тревоги.

- Габапентиноиды могут рассматриваться в качестве лекарственных препаратов для лечения функциональной диспепсии у пациентов, резистентных к другим терапевтическим вмешательствам

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

$\alpha 2\delta$ -лиганды (габапентиноиды) представляют собой группу относительно новых лекарственных препаратов, которые изначально разрабатывались как противоэпилептические, однако, затем получили значительно большее применение как противотревожные и противоболевые лекарства. В настоящее время существует два препарата этой группы – #габапентин и #прегабалин, которые отличаются друг от друга лишь фармакокинетически (прегабалин лучше проникает в ЦНС) [502]. В одном РКИ было показано, что прием #габапентина может способствовать уменьшению симптомов ФД у пациентов, резистентных к препаратам других классов [503]. Существенным преимуществом габапентиноидов

является практически полное отсутствие фармакокинетических взаимодействий – препараты этой группы не метаболизируются в печени и не влияют сколько-либо значимо на цитохромы системы печени. Наиболее частыми побочными эффектами габапентиноидов являются седация и головокружение. Кроме того, габапентиноиды могут вызывать лекарственную зависимость, что привело к переводу прегабалин в контролируемые препараты. Однако, в реальной клинической практике следует учитывать возможность развития зависимости лишь у пациентов высокого риска (уже зависимые от алкоголя или наркотиков,отягощенная наследственность по аддиктивным расстройствам).

- Габапентиноиды за счет выраженного обезболивающего эффекта могут использоваться при СРК и функциональной абдоминальной боли, особенно если они сочетаются с фибромиалгией

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Эффективность габапентиноидов при хронической боли, преимущественно неврологического характера, была аналогично ИОЗСН убедительно показана

в ряде мета-анализов, что позволяет также использовать их по аналогии при выраженной болевой симптоматике, локализованной в брюшной полости [504].

- Бензодиазепиновые транквилизаторы могут использоваться кратким курсом (до 2 недель) для коррекции тревоги, а также уменьшения выраженности ФЗОП у пациентов с высоким уровнем тревоги

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Бензодиазепиновые транквилизаторы никогда систематически не изучались при ФЗОП, однако, экспериментальные исследования и клинический опыт свидетельствуют, что их кратковременный прием может существенно улучшить самочувствие некоторых пациентов за счет уменьшения секреторной активности и расслабления гладкой мускулатуры пищеварительного тракта [505]. Также,

кратковременное (до 2 недель) применение бензодиазепиновых транквилизаторов имеет большое значение на начальных этапах терапии тревожных и депрессивных расстройств при помощи СИОЗС и ИОЗСН. Постоянный прием бензодиазепиновых транквилизаторов сопряжен с риском развития лекарственной зависимости, а у лиц пожилого возраста также существенно повышает риск падений

и когнитивного снижения вплоть до деменции. Кроме того, бензодиазепиновые транквилизаторы мало-

ступны в гастроэнтерологической практике в связи с выпиской на учетных рецептах.

11. Медицинская реабилитация

В качестве методов реабилитации пациентов с ФЗОП могут быть использованы санаторно-курортное лечение в санаториях гастроэнтерологического и психоневрологического профиля (санатории Кисловодска, Железноводска, Ессентуки

и др.), физиотерапевтические методы лечения, курсовое лечение у психоневролога.

Выделяют 3 этапа восстановительного лечения для больных с ФЗОП: клинический, амбулаторно-поликлинический, санаторный.

- Методы немедикаментозного лечения предусматривают комплексное использование различных лечебных методик, среди которых важное место отводится лечебно-охранительному режиму, диетотерапии, применению преформированных физических факторов, санаторно-курортному лечению (включая бальнео-, климатолечение и метеопрофилактику), лечебной физкультуре (ЛФК) или кинезитерапии, рефлексотерапии, методам психокоррекции.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии:

Назначение методик осуществляется специалистом по физиотерапии [18, 183, 285, 311, 333]. Рекомендованы курорты с питьевыми минеральными водами, преимущественно гидрокарбонатными, гидрокарбонатно-сульфатными натриево-кальциево-маг-

ниевыми. Могут быть использованы как возможности отечественных курортов (курорты зоны Кавказских Минеральных Вод, Геленджикской курортной зоны, Анапа и др.), так и зарубежных аналогов (Трускавец, Моршин, Арзни, Карловы Вары, Рogaшка, Виши и др.).

- Санаторно-курортное лечение и повторное его проведение через 9–12 мес. значительно усиливает эффект от медикаментозной терапии, а после оперативных вмешательств предотвращает формирование таких последствий, как постхолецистэктомический синдром.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)

- При ФБР рекомендовано использовать поляризованный свет, магнитотерапию (в основном переменное низкочастотное магнитное поле) и лазерное облучение.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)

- Рекомендовано назначение бальнеотерапии «Вод минеральных питьевых лечебных и лечебно-столовых»

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)

- Рекомендована психотерапия, которая применяется у пациентов разного возраста.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Основные цели психотерапии: снятие и уменьшение невротических проявлений, регулирование моторной функции ЖКТ в сторону нормализации, изменение вкусового стереотипа, потенцирование всех назначенных процедур, мобилизация

воли больного на точное выполнение врачебных назначений. Методы, с помощью которых можно успешно добиваться преимущественно биологической коррекции: гипноз, аутогенная тренировка, медитация, методы малой психотерапии.

12. Профилактика и диспансерное наблюдение

В качестве профилактики ФЗОП рекомендуются общие мероприятия по коррекции образа жизни и питания, начиная с молодого возраста: достаточное количество пищевых волокон в пищевом рационе, употребление достаточного количества жидкости, физическая активность. Рекомендуется также проведение консультирования у психоневролога при наличии соответствующих симптомов.

Первичная профилактика ФЗОП предполагает исключение причин, приводящих к развитию

данной патологии, и включает активное выявление факторов риска и лиц, предрасположенных к возникновению ФЗОП, диспансерное наблюдение за ними, соблюдение рекомендаций по изменению образа и стиля жизни, а также режима и характера питания. Активное выявление здоровых лиц с повышенным риском возникновения ФЗОП подразумевает опрос и анкетирование с целью выявления предболезненных состояний (брюшной дискомфорт, диспепсия, астенизация), обнаружения

факторов риска: конституционная предрасположенность (астенический тип телосложения или ожирение), наследственная отягощенность, малоподвижный образ жизни, сидячий характер работы, нерегулярное и неполноценное питание (недостаток минеральных солей, витаминов, белков, избыточное употребление углеводов и продуктов, богатых холестерином), гормональные нарушения (сахарный диабет, гипер-гипотиреоз, гиперэстрогения), хронические заболевания ЖКТ (холестероз ЖП, ЖКБ I и II стадии), печени (прежде всего, НАЖБП), поджелудочной железы (стеатоз, панкреатит), кишечника (дисбактериоз), хронические очаги инфекции, нервно-психические перегрузки, длительный прием некоторых лекарственных препаратов (эстрогенов), курение.

Вторичная профилактика при ФЗОП направлена на предупреждение возникновения обострений и потенциального прогрессирования патологии

(например, формирование у больных с ФБР билиарного сладжа, конкрементов в ЖП, калькулезного холецистита, стеноза или стриктуры СО, папиллита, рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита), а также вовлечения в патологический процесс других органов пищеварительной системы (печени, поджелудочной железы, ДПК). Для решения этих задач осуществляется активное выявление больных с клинически выраженными формами заболевания и их адекватная немедикаментозная и лекарственная терапия, диспансерное наблюдение с проведением противорецидивного лечения и программы реабилитации.

Пациенты с ФЗОП должны проходить регулярное, не менее 1 раза в год, контрольное обследование у участкового врача, включающее проведение клинического и биохимического анализа крови, УЗИ органов брюшной полости, по показаниям – ЭГДС и динамическое УЗИ.

13. Организация оказания медицинской помощи

Организация оказания медицинской помощи проводится на основании: Приказа от 12 ноября 2012 г. N 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N 2664).

Медицинская помощь оказывается поэтапно:

- **Амбулаторный этап:** сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные методы обследования (кли-

нический и биохимический анализы крови, копрология, УЗИ органов брюшной полости, колоноскопия и др.).

- **Стационарный этап:** госпитализация показана при необходимости стационарного обследования в неясных случаях для уточнения причины симптомов (если необходимые исследования не могут быть проведены амбулаторно).
- **Амбулаторный этап:** проведение необходимого лечения, наблюдение (в том числе диспансерное), профилактика

Таблица 10.
Критерии оценки качества
медицинской помощи при
ФЗОП

№ п/п	Критерии качества оказания медицинской помощи	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Полное обследование для исключения возможной органической патологии органов ЖКТ с применением рекомендуемых инструментальных методов (физикальный осмотр, лабораторные исследования, эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ, колоноскопия и др.)	A	1
2.	Проведение лечения с использованием рекомендованных методов и медикаментов, с учетом их доказательной базы	A	1
3.	В случае недостаточной эффективности лечения – консультация и лечение у психоневролога	A	1

обострений, реабилитация. В случае частого

рецидивирования симптомов – динамическое наблюдение и курсовое лечение у психоневролога.

14. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи при ФЗОП должны соответствовать Приказу Министерства здравоохранения Российской

Федерации от 10 мая 2017 года N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (табл. 10).

Литература | References

1. Functional Gastroenterology: Assessing and Addressing the Causes of Functional Gastrointestinal Disorders. Paperback by Steven Sandberg-Lewis. March 17, 2017.
2. Drossman D. A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. 2016, Vol. 150, iss. 6, pp. 1262–1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
3. Stephen J. Vanner, et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1280–1291.
4. Golovanova E. V. Functional gastrointestinal disturbances: ways to psychosomatic correction. *RMJ*. 2019;5:24–29. (in Russ.)
Голованова Е. В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: подходы к коррекции психосоматических нарушений. *РМЖ*. 2019. Т. 27. № 5. С. 24–29.
5. Golovanova E. V. Treatment modalities for functional gastrointestinal disorders in patients with anxiety disorders. *RMJ*. 2020; 6:45–48. (in Russ.)
Голованова Е. В. Возможности коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов с тревожными расстройствами. *РМЖ*. 2020. Т. 28. № 6. С. 45–48.
6. Dorofeeva G.D., Bondar L. S., Nofal Ali Njm. Features of vegetative status, serotonin and histamine levels in children with irritable bowel syndrome. *Ukrainian Medical Almanac*. 2001, Vol. 4, iss. 3. pp. 59–62 (in Russ.)
Дорофеева Г. Д., Бондарь Л. С., Нофаль Али Нджм. Особенности вегетативного статуса, уровней серотонина и гистамина у детей с синдромом раздраженного кишечника // Украинський медичний альманах. – 2001. – Т. 4, № 3. – С. 59–62.
7. Andreyev D.N., Zaborovsky A. V., Trukhmanov A. S., Mayev I. V., Ivashkin V. T. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):4–11. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–1–4–11
Андреев Д. Н., Заборовский А. В., Трухманов А. С., Маев И. В., Ивашкин В. Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // РЖГГК. 2017. № 27(1). С. 4–11. ISSN 1382–4376. doi:10.22416/1382–4376–2017–27–1–4–11.
8. Tkach S. M. Roman criteria of IV functional gastrointestinal disorders: what's new in the latest version. *Suchasna gastroenterology*. 2016. 4 (90): 116–122. (in Russ.)
Ткач С. М. Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств: что нового в последней версии // Сучасна гастроентерологія. 2016. № 4(90). С. 116–122.
9. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T et al. A Placebo-Controlled Trial of Itopride in Functional Dyspepsia. *NEJM*. 2006; 23 (354): 832–40.
10. Klyaritskaya IL, Kurchenko MG. Modern approaches to the treatment of irritable bowel syndrome. *New Medicine*. 2003;6:34–37. (in Russ.)
Кляритьська І. Л., Курченко М. Г. Сучасні підходи до лікування синдрому роз'ятрених кишків // Нова медицина. – 2003. – № 6. – С. 34–37.
11. Barkhatova V.P., Zavalishin I. A. Neurotransmitter organization of the brain and spinal cord motor systems in health and disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2004; 8: 77–80. (in Russ.)
Бархатова В. П., Завалишин И. А. Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного и спинного мозга в норме и патологии // Журн. невропатол. и психиатрии. 2004. № 8. С. 77–80.
12. Maev I.V., Cheremushkin S. V., Kucheryaviy Yu. A., Cheremushkina N. V. Irritable bowel syndrome. Rome criteria IV. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 79–85. (in Russ.)
Маев И. В., Черемушкин С. В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III // Гастроэнтерология. Приложение к Consilium medicum. 2007. Т. 9, № 1. С. 11.
13. Baranskaya E. K. Irritable bowel syndrome: diagnosis and treatment. *Consilium medicum*. 2002; 4(9). (in Russ.)
Баранская Е. К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение // Consilium medicum. 2002. Т. 4, № 9.
14. Brian E. Lacy, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393–1407.
15. Tack J. et al. Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1466–1479.
16. Drossman D.A., Quigley E. M. The global perspective on irritable bowel syndrome: a Rome Foundation-World Gastroenterology Organisation symposium. *Am. J. Gastroenterol*. 2012;107 (11):1602–1609. doi: 10.1038/ajg.2012.106.
17. Wouters M.M., Vicario M., Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut*. 2015, No. 65, pp. 155–168. doi: 10.1136/gutjnl-2015–309151
18. Ivashkin V.T., Mayev I. V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Y. K., Okhlobystin A. V., Trukhmanov A. S., Lapina T. L., Sheptulin A. A. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–3–63–80
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шульпекова Ю. О., Баранская Е. К., Охлобыстин А. В., Трухманов А. С., Лапина Т. Л., Шептулин А. А. Клинические реко-

- мендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3): 63–80.
19. Ami D. Sperber, Shrikant I. Bangdiwala, Douglas A. Drossman, Uday C. Ghoshal, Magnus Simren, Jan Tack, William E. Whitehead, Dan L. Dumitrascu, Xuicai Fang, Shin Fukudo, John Kellow, Edith Okeke, Eamonn M. M. Quigley, Max Schmulson, Peter Whorwell, Timothy Archampong, Payman Adibi, Viola Andresen, Marc A. Benninga, Bruno Bonaz, Serhat Bor, Luis Bustos Fernandez, SuckChei Choi, Enrico S. Corazziari, Carlos Francisconi, Albis Hani, Leonid Lazebnik, YeongYeh Lee, Agata Mulak, M. Masudur Rahman, Javier Santos, Mashiko Setshedi, Ari Fahrial Syam, Stephen Vanner, Reuben K. Wong, Aurelio Lopez-Colombo, Valeria Costa, Ram Dickman, Motoyori Kanazawa, Ammar Hassanazadeh Keshteli, Rutaba Khatun, Iradj Maleki, Pierre Poitras, Nitesh Pratap, Oksana Stefanyuk, Sandie Thomson, Judith Zeevenhooven, Olafur S. Palsson; Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. V. 160, I. 1, P99–114.E3, JAN. 01, 2021. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
 20. Hunt R., Quigley E. et al. WGO Global Guideline – Coping with common GI symptoms in the community. World Gastroenterology Organization. 2013, pp. 1–37.
 21. Pimanov S. I., Slivonchik N. N. Rome IV Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Functional Gastroenterological Disorders. Manual for physicians. Moscow. 2016; 160 p. (in Russ.)
Пиманов С. И., Сливончик Н. Н. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств. Пособие для врачей. – М., 2016. – 160 с.
 22. Coloproctology. Clinical guidelines. Yu. A. Shelygin (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 560 p. (in Russ.) ISBN 978–5–9704–4357–6 (in Russ.)
Колопроктология. Клинические рекомендации / Ю. А. Шелыгин (ред.). – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 560 с. – ISBN 978–5–9704–4357–6.
 23. Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Baranskaya Y. K., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76–93. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–5–76–93
Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Баранская Е. К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):76–93.
 24. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Sheptulin A. A., Lapina T. L., Trukhmanov A. S., Kartavenko I. M., Kiprianis V. A., Okhlobystina O. Z. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–1–50–61
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шептулин А. А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):50–61.
 25. Alekseenko S. A., Bagdasaryan A. A., Bakulin I. G., et al. Brief algorithms for managing patients at the stage of primary health care. Manual for physicians. Moscow, 2019. (in Russ.)
Алексеев С. А., Багдасарян А. А., Бакулин И. Г., и др. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Пособие для врачей-терапевтов / Москва, 2019.
 26. Lazebnik L. B., Turkina S. V., Ardatskaya M. D., et al. Clinical recommendations: constipation in adults. *Therapy*. 2020; 6–4 (38):77–101 (in Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2020.4.77–101
Лазебник Л. Б., Туркина С. В., Ардатская М. Д., Остроумова О. Д., Голованова Е. В., Комиссаренко И. А., Корочанская Н. В., Козлова И. В., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Левченко С. В., Лоранская И. Д., Ткаченко Е. И., Ситкин С. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Шемеровский К. А. Клинические рекомендации: запоры у взрослых. *Терапия*. 2020. Т. 6. № 4 (38). С. 77–101.
 27. Lazebnik L. B., Sarsenbaeva A. S., Avalueva E. B., Oreshko L. S., Sitkin S. I., Golovanova E. V., Turkina S. V., Khlynova O. V., Sagalova O. I., Mironchev O. V. Clinical guidelines “Chronic diarrhea in adults”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(4):7–67. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–7–67
Лазебник Л. Б., Сарсенбаева А. С., Авалуева Е. Б., Орешко Л. С., Ситкин С. И., Голованова Е. В., Туркина С. В., Хлынова О. В., Сагалова О. И., Мирончев О. В. Клинические рекомендации «Хронические диареи у взрослых». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;188(4): 7–67. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–7–67.
 28. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines ‘Probiotics and Prebiotics’. 2017 Feb. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> [Accessed 23 December 2020].
 29. Drobizhev M. Yu., Fedotova A. V., Kikta S. V. The rational choice of the drug based on ideas about the pathogenesis of mental disorder and its mechanism of action. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S. S. Korsakova. 2014;11:15–21 (in Russ.)
Дробизhev М. Ю., Федотова А. В., Кикта С. В. Рациональный выбор препарата на основе представлений о патогенезе психического расстройства и механизме его действия // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014. № 11. С. 15–21.
 30. Aziz Q., Fass R., Gyawali Prakash C., et al. Esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150:1368–79.
 31. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders – no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:603–610.
 32. Bruley des Varannes S, Shi G, Scarpignato C, Galimiche JP. Sensitivity to acid and distension in gastro oesophageal reflux disease (GORD) and the acid hypersensitive oesophagus. *Gut*. 1996;39(suppl 3): A182.
 33. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol*. 2011;62:591–599.
 34. Jang SH, Ryu HS, Choi SC, Lee SY. Psychological factors influence the overlap syndrome in functional gastrointestinal disorders and their effect on quality of life among firefighters in South Korea. *J Dig Dis*. 2016;17:236–243.
 35. Nikaki K, Woodland P, Lee C, et al. Esophageal mucosal innervation in functional heartburn: Closer to healthy

- asymptomatic subjects than to non-erosive reflux disease patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31: e13667.
36. Freede M, Leasure AR, Proskin HM, et al. Comparison of Rectal and Esophageal Sensitivity in Women With Functional Heartburn. *Gastroenterol Nurs.* 2016;39:348–58.
37. De Bortoli N, Frazzoni L, Savarino EV, et al. Functional Heartburn Overlaps With Irritable Bowel Syndrome More Often than GERD. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1711–1717.
38. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)—acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:537–545.
39. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):151–163. doi: 10.5056/jnm16214
40. Zerbib F, Belhocine K, Simon M, et al. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2012;61:501–506.
41. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, et al. Randomized trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *N Engl J Med* 2019;381:1513–1523.
42. Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: a new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23:495–503.
43. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis.* 2011;43:542–547.
44. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of reflux hypersensitivity detected on pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:1382–1390.
45. Roman S, Keefer L, Imam H, et al. Majority of symptoms in esophageal reflux PPI non-responders are not related to reflux. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:1667–1674.
46. Perezhogin L. O. Somatoform disorders. Diagnostics, treatment, prevention. Clinical guidelines. Moscow, 2015. (in Russ.)
Пережогин Л. О. Соматоформные расстройства. Диагностика, лечение, профилактика. Клинические рекомендации. М., 2015.
47. Broderick R, Fuchs KH, Breithaupt W, et al. Clinical Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: A Prospective Study on Symptom Diversity and Modification of Questionnaire Application. *Dig Dis.* 2019:1–8.
48. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:28–34.
49. Ang D, Teo EK, Ang TL, et al. To Bravo or not? A comparison of wireless esophageal pH monitoring and conventional pH catheter to evaluate non-erosive gastroesophageal reflux disease in a multiracial Asian cohort. *J Dig Dis.* 2010;11:19–27.
50. Garcia-Compean D, Gonzalez Gonzalez JA, Marrufo Garcia CA, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liver Dis.* 2011;43:204–8.
51. Abe N, Takeuchi H, Ohki A, et al. Long-term outcomes of combination of endoscopic submucosal dissection and laparoscopic lymph node dissection without gastrectomy for early gastric cancer patients who have a potential risk of lymph node metastasis. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2011;74:792–797.
52. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, et al. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2446–2453.
53. Pritchett JM, Aslam M, Slaughter JC, et al. Efficacy of esophageal impedance/pH monitoring in patients with refractory gastroesophageal reflux disease, on and off therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:743–748.
54. Dulery C, Lehot A, Roman S, et al. A study with pharyngeal and esophageal 24-hour pH-impedance monitoring in patients with laryngopharyngeal symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29.
55. De Bortoli N, Nacci A, Savarino E, et al. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? *World J Gastroenterol.* 2012;18:4363–4370.
56. Fass R. Therapeutic options for refractory gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(s3):3–7.
57. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, et al. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2006; 93:1483–1487.
58. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:160–174.
59. Josefsson A, Palsson O, Simren M, et al. Esophageal symptoms are common and associated with other functional gastrointestinal disorders (FGIDs) in an English-speaking Western population. *United European Gastroenterol J.* 2018;6:1461–1469.
60. Myers JP, vom Saal FS, Akingbemi BT, Arizono K, Belcher S, Colborn T, et al. 2009. Why public health agencies cannot depend on Good Laboratory Practices as a criterion for selecting data: the case of bisphenol A. *Environ Health Perspect* 117:309S315. *Environmental Health Perspectives.* 2009;117: A482–4.
61. Fass R, Zerbib F, Gyawali CP, AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology.* (2020), doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.034.
62. Fass R, Naliboff BD, Fass SS, et al. The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;134:696–705.
63. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, et al. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2007;133:1787–1795.
64. Clevers E, Tornblom H, Simren M, et al. Relations between food intake, psychological distress, and gastrointestinal symptoms: a diary study. *United European Gastroenterol J.* 2019;7:965–973.
65. Gyawali CP, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2018;154:302–318.
66. Doraiswamy PM, Varia I, Hellegers C, et al. A randomized controlled trial of paroxetine for noncardiac chest pain. *Psychopharmacol Bull.* 2006;39:15–24.
67. Spinhoven P, Van der Does AJ, Van Dijk E, Van Rood YR. Heart-focused anxiety as a mediating variable in the treatment of noncardiac chest pain by cognitive-

- behavioral therapy and paroxetine. *J Psychosom Res.* 2010;69:227–235.
68. Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, et al. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26:670–678.
 69. Abdallah J, George N, Yamasaki T, et al. Most patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy also have functional esophageal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1073–1080 e1.
 70. Fass OZ, Fass R. Overlap between GERD and functional esophageal disorders – a pivotal mechanism for treatment failure. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019;17:161–164.
 71. Rodriguez-Stanley S, Ciociola AA, Zubaidi S, et al. A single dose of ranitidine 150 mg modulates oesophageal acid sensitivity in patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:975–982.
 72. Basu P, Hempole H, Krishnaswamy N. The effect of melatonin in functional heartburn: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Op J Gastroenterol.* 2014; 2014:56–61.
 73. Dickman R, Schiff E, Holland A, et al. Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26:1333–1344.
 74. Riehl ME, Pandolfino JE, Palsson OS, et al. Feasibility and acceptability of esophageal-directed hypnotherapy for functional heartburn. *Dis Esophagus.* 2016;29: 490–496.
 75. Khajanchee YS, Hong D, Hansen PD, et al. Outcomes of antireflux surgery in patients with normal preoperative 24-hour pH test results. *Am J Surg.* 2004; 187:599–603.
 76. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 1999; 3: 292–300.
 77. Choung RS, Richard Locke G, 3rd, Schleck CD, et al. Multiple functional gastrointestinal disorders linked to gastroesophageal reflux and somatization: A population-based study. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29.
 78. Frazzoni M, Savarino E, Manno M, et al. Reflux patterns in patients with short-segment Barrett's oesophagus: a study using impedance-pH monitoring off and on proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:508–15.
 79. Domingues GR, Moraes-Filho JP, Domingues AG. Impact of prolonged 48-h wireless capsule esophageal pH monitoring on diagnosis of gastroesophageal reflux disease and evaluation of the relationship between symptoms and reflux episodes. *Arq Gastroenterol.* 2011; 48:24–9.
 80. Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, et al. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:473–82.
 81. Roman S, Zerbib F, Quenherve L, et al. The Chicago classification for achalasia in a French multicentric cohort. *Dig Liver Dis.* 2012;44:976–80.
 82. Sheptulin A.A., Kaybysheva V. O. Functional heartburn and reflux hypersensitivity syndrome (according to the Rome-IV functional esophageal disease diagnostic criteria). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(2):13–18. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–2–13–18
 - Шептулин А. А., Кайбышева В. О. Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (По материалам Римских критериев функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017; 27(2):13–18.
 83. Colin-Jones DG, Bloom B, Bodemar G et al. Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet.* 1988; 331: 576–9.
 84. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1380–92.
 85. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. Moayyedi, Paul M; Lacy, Brian E; Andrews, Christopher N; Enns, Robert A; Howden, Colin W; Vakil, Nimish *American Journal of Gastroenterology:* July 2017, Volume 112, Issue 7, pp. 988–1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154
 86. Lazebnik L.B., Alexeenko S. A., Lyalukova E. A., et al. Recommendations on management of primary care patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(5):4–18. (In Russ.)
Лазебник Л. Б., Алексеенко С. А., Лялюкова Е. А., Самсонов А. А., Бордин Д. С. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;153(05):04–18.
 87. Maev IV, Drapkina OM, Lazebnik LB on behalf of the working group. Statements for an algorithm for the management of primary unexamined patients with symptoms of dyspepsia in primary health care. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(1):35–42. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed20192201135
Маев И. В., Драпкина О. М., Лазебник Л. Б. от имени рабочей группы. Положения к алгоритму по ведению первичных необследованных пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи. *Профилактическая медицина.* 2019;22(1):35–42. Doi: 10.17116/profmed20192201135.
 88. Vanheel H, Farré R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:142–149.
 89. Troncon LE, Bennett RJ, Ahluwalia NK, et al. Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients. *Gut.* 1994;35:327–332.
 90. Tack J, Piesseaux H, Coulie B, et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 1998;115: 1346–1352.
 91. Bratten J, Jones MP. Prolonged recording of duodenal acid exposure in patients with functional dyspepsia and controls using a radiotelemetry pH monitoring system. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:527–533.
 92. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *N Engl J Med.* 2015;373:1853–1863.
 93. Gathaiya N, Locke GR 3rd, Camilleri M, et al. Novel associations with dyspepsia: a community-based study of familial aggregation, sleep dysfunction and somatization. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:922 e69.
 94. Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med.* 2003; 65:528–533.

95. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Investigating the directionality of the brain gut mechanism in functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 2012;61:1776–1777.
96. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:474–479.
97. Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:168–174.
98. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Maev I.V. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 53–58. (in Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200433
 Андреев Д. Н., Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ, Терапевт, 2020, № 12,
99. Costa MB, Azeredo IL Jr, Marciano RD, Caldeira LM, Bafutto M. Evaluation of small intestine bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia through H2 breath test. *Arq Gastroenterol*. 2012;49(4):279–83. doi: 10.1590/s0004-28032012000400009
100. Ford AC, Marwaha A, Sood R et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015; 64: 1049–57.
101. ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision: Volume 1: Part 2. 1995;1:579–580. (in Russ.)
 Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10), 1995;1:579–580.
102. Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:98–104.
103. Cremon C, Stanghellini V, Pallotti F, et al. Salmonella gastroenteritis during childhood is a risk factor for irritable bowel syndrome in adulthood. *Gastroenterology*. 2014;147:69–77.
104. S Stapley, I T J Peters, R D Neal, P W Rose, F M Walter, and W Hamilton. The risk of oesophago-gastric cancer in symptomatic patients in primary care: a large case-control study using electronic records. *Br J Cancer*. 2013 Jan 15; 108(1): 25–31.
105. Chen SL, Gwee KA, Lee JS, Miwa H, Suzuki H, Guo P, et al. Systematic review with meta-analysis: prompt endoscopy as the initial management strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:239–52.
106. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 248 “On approval of the standard of medical care for patients with chronic gastritis, duodenitis, dyspepsia” dated November 22, 2004. (in Russ.)
 Приказ МЗ РФ № 248 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией» от 22 ноября 2004 г.
107. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liv Dis*. 2008;40:650–8. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.030
108. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:1150–8. doi:10.1016/j.gie.2009.12.029
109. Algorithm for the management of primary unexamined patients with symptoms of dyspepsia. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 17–9 / 9414 dated 01/18/2019 (in Russ.)
 Алгоритм ведения первичных необследованных пациентов с симптомами диспепсии. Приказ МЗ РФ № 17–9/9414 от 18.01.2019 г.
110. Heaney A, Collins JSA, Watson RGP et al. A prospective randomised trial of a “test and treat” policy versus endoscopy based management in young *Helicobacter pylori* positive patients with ulcer-like dyspepsia, referred to a hospital clinic. *Gut*. 1999; 45: 186–90.
111. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P et al. *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet*. 2000; 356: 455–60.
112. McColl KE, Murray LS, Gillen D et al. Randomised controlled trial of endoscopy with testing for *Helicobacter pylori* compared with non-invasive H pylori testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ*. 2002; 324: 999.
113. Arents NLA, Thijs JC, van Zwet AA et al. Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomised trial comparing ‘test and treat’ with prompt endoscopy. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1606–12
114. Mahadeva S, Chia YC, Viothini A et al. Cost-effectiveness of and satisfaction with a *Helicobacter pylori* “test and treat” strategy compared with prompt endoscopy in young Asians with dyspepsia. *Gut*. 2008; 57: 1214–20.
115. Duggan AE, Elliott CA, Miller P et al. Clinical trial: a randomized trial of early endoscopy, *Helicobacter pylori* testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29: 55–68.
116. Chiba N, Veldhuyzen van Zanten SJO, Sinclair P et al. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment–*Helicobacter pylori* positive (CADET-HP) randomised controlled trial. *BMJ*. 2002; 324: 1012–7.
117. Stevens R, Baxter G. Benefit of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of ulcer-like dyspepsia in primary care. *Gastroenterology*. 2001; 120 (5 Suppl 1): A50
118. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64:133–67.
119. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2016 Oct 5. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
120. Meineche-Schmidt V, Krag E. Antisecretory therapy in 1017 patients with ulcerlike or reflux-like dyspepsia in general practice. *Eur J General Pract*. 1997; 3: 125–30.
121. Goves J, Oldring JK, Kerr D et al. First line treatment with omeprazole provides an effective and superior alternative strategy in the management of dyspepsia compared to antacid/alginate liquid: a multicentre study in general practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998; 12: 147–57.
122. Rabeneck L, Soucek J, Wristers K et al. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of proton pump inhibitor therapy in patients with uninvestigated dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 3045–51.

123. Meineche-Schmidt V. Empiric treatment with high and standard dose of Omeprazole in General Practice: two-week randomised placebo controlled trial and 12 month follow up of healthcare consumption. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 1050–8.
124. Veldhuyzen van Zanten SJ, Chiba N, Armstrong D et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in *Helicobacter pylori* negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN Study. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 1477–88.
125. Baysal B, Şentürk H, Masri O et al. Effect of pantoprazole and *Helicobacter pylori* therapy on uninvestigated dyspeptic patients. *Turk J Gastroenterol.* 2015; 26: 6–14.
126. Moayyedi P, Delaney B.C., Vakil N. The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology.* 2004; 127:1329–37.
127. Tominaga K., Suzuki H., Umegaki E. et al. Rabeprazole improves the symptoms of functional dyspepsia – a double-blind randomized placebo-controlled multicenter trial in Japan: The CAESAR study. DDW, New Orleans 2010: A383.
128. Blum A, Arnold R, Stolte M et al. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: results depend on *Helicobacter pylori* status. *Gut.* 2000; 47: 473–80.
129. Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C et al. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37: 1395–402.
130. Farup PG, Hovde O, Torp R et al. Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastro-oesophageal reflux pattern. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 34: 575–9.
131. Fletcher J, Derakhshan MH, Jones GR et al. BMI is superior to symptoms in predicting response to proton pump inhibitor: randomised trial in patients with upper gastrointestinal symptoms and normal endoscopy. *Gut.* 2011; 60: 442–8.
132. Gerson LB, Triadafilopoulos G. A prospective study of oesophageal 24-h ambulatory pH monitoring in patients with functional dyspepsia. *Dig Liver Dis.* 2005; 37: 87–91.
133. Iwakiri R, Tominaga K, Furuta K et al. Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38: 729–40.
134. Peura DA, Kovacs TO, Metz DC et al. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Med.* 2004; 116: 740–8.
135. Suzuki H, Kusunoki H, Kamiya T et al. Effect of lansoprazole on the epigastric symptoms of functional dyspepsia (ELF study): a multicentre, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *United Eur Gastroenterol J.* 2013; 1: 445–52.
136. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Paré P et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12: 1055–65.
137. Talley NJ, Vakil N, Lauritsen K et al. Randomized-controlled trial of esomeprazole in functional dyspepsia patients with epigastric pain or burning: does a 1-week trial of acid suppression predict symptom response? *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 673–82.
138. Van Rensburg C, Berghöfer P, Enns R et al. Efficacy and safety of pantoprazole 20 mg once daily treatment in patients with ulcer-like functional dyspepsia. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 2009–18.
139. Van Zanten SV, Armstrong D, Chiba N et al. Esomeprazole 40 mg once a day in patients with functional dyspepsia: the randomized, placebo-controlled “ENTER” trial. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 2096–106.
140. Wong WM, Wong BCY, Hung WK et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut.* 2002; 51: 502–6.
141. Hengels KJ. Therapeutic efficacy of 15 mg lansoprazole in 269 patients suffering from non-ulcer dyspepsia (NUD): a multicentre, randomised, double-blind study. *Gut.* 1998; 43 (Suppl 2): A89.
142. Al-Quorain A, Larbi EB, al-Shedoki F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cisapride in Saudi Arabs with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30: 531–4.
143. Champion MC, MacCannell KL, Thomson AB et al. A double-blind randomized study of cisapride in the treatment of nonulcer dyspepsia. *The Canadian Cisapride Nud Study Group Can J Gastroenterol.* 1997; 11: 127–34.
144. Chung JM. Cisapride in chronic dyspepsia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1993; 195: 11–14.
145. Erratum in: Scand J Gastroenterol Suppl 1993; 28: 749. Creyten G. Effect of the non-antidopaminergic drug cisapride on postprandial nausea. *Curr Therap Res.* 1984; 36: 1063–70.
146. De Groot GH, de Both PS. Cisapride in functional dyspepsia in general practice. A placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11: 193–9.
147. De Nutte N, Van Ganse W, Witterhulghé M et al. Relief of epigastric pain in nonulcer dyspepsia: controlled trial of the promotility drug cisapride. *Clin Ther.* 1989; 11: 62–8.
148. Francois I, De Nutte N. Non-ulcer dyspepsia: effect of the gastrointestinal prokinetic drug cisapride. *Curr Ther Res.* 1987; 41: 891–8.
149. Hallerbäck BI, Bommelaer G, Bredberg E et al. Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 959–67.
150. Hannon R. Efficacy of cisapride in patients with non-ulcer dyspepsia. *Curr Ther Res.* 1987; 42: 814–22.
151. Hansen JM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. Placebo-controlled trial of cisapride and nizatidine in unselected patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 368–74.
152. Holtmann G, Gschossmann J, Mayr P et al. A randomized placebocontrolled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 1641–8.
153. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med.* 2006; 354: 832–40.
154. Kellow JE, Cowan H, Shuter B et al. Efficacy of cisapride therapy in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9: 153–60.
155. Matsueda K, Hongo M, Tack J et al. Clinical trial: dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hy-

- drochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia-100 mg tid is an optimal dosage. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22: 618 – e173.
156. Matsueda K, Hongo M, Tack J et al. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut.* 2012; 61: 821–8.
157. Miwa H, Nagahara A, Tominaga K et al. Efficacy of the 5-HT_{1A} agonist tansospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 2779–87.
158. Rösch W. Cisapride in non-ulcer dyspepsia. Results of a placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 1987; 22: 161–4.
159. Talley NJ, Verlinden M, Snape W et al. Failure of a motilin receptor agonist (ABT-229) to relieve the symptoms of functional dyspepsia in patients with and without delayed gastric emptying: a randomized doubleblind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 1653–61.
160. Talley NJ, Van Zanten SV, Saez LR et al. A dose-ranging, placebo-controlled, randomized trial of alosetron in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 525–37.
161. Talley NJ, Tack J, Ptak T et al. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut.* 2008; 57: 740–6.
162. Vakil N, Laine L, Talley NJ et al. Tegaserod treatment for dysmotility-like functional dyspepsia: results of two randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 1906–19.
163. Wood SF, Penney SC, Cochran KM. Cisapride in functional dyspepsia: a double-blind, placebo-controlled randomized trial in general practice patients. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1993; 195: 5–10.
164. Yeoh KG, Kang JY, Tay HH et al. Effect of cisapride on functional dyspepsia in patients with and without histological gastritis: a double-blind placebocontrolled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 12: 13–8.
165. Bekhti A, Rutgeerts L. Domperidone in the treatment of functional dyspepsia in patients with delayed gastric emptying. *Postgrad Med J.* 1979; 55 (Suppl 1): 30–2.
166. Chey WY, You CH, Ange DA. Open and double blind clinical trials of domperidone in patients with unexplained nausea, vomiting, abdominal bloating and early satiety. *Gastroenterology.* 1982; 82 (Suppl 1): 1033.
167. Davis RH, Clench MH, Mathias JR. Effects of domperidone in patients with chronic unexplained upper gastrointestinal symptoms: a doubleblind placebo- controlled study. *Dig Dis Sci.* 1988; 33: 1505–11.
168. Haarmann K, Lebkuchner F, Widmann A et al. A double-blind study of domperidone in the symptomatic treatment of chronic post-prandial upper gastrointestinal distress. *Postgrad Med J.* 1979; 55 (suppl 1): 24–7.
169. Van de Mierop L, Rutgeerts L, Van den Langenbergh B et al. Oral domperidone in chronic postprandial dyspepsia. *Digestion.* 1979; 19: 244–50.
170. Van Ganse W, Van Damme L, Van de Mierop L et al. Chronic dyspepsia: double-blind treatment with domperidone (R 33812) or a placebo. A multicentre therapeutic evaluation. *Curr Therap Res.* 1978; 23: 695–702.
171. Van Outryve M, Lauwers W, Verbeke S. Domperidone for the symptomatic treatment of chronic post-prandial nausea and vomiting. *Postgrad Med J.* 1979; 55 (suppl 1): 33–5.
172. Lacy BE, Talley NJ, Locke GR et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Therap.* 2012; 36: 3–15.
173. Thélin CS, Richter JE. Review article: the management of heartburn during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Feb;51(4):421–434. doi: 10.1111/apt.15611. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31950535.
174. Lazebnik L. B. Polimorbidnost u pozilyh. [Polymorbidity in the elderly]. *Serdce = Heart.* 2007; 7: 25–7 (in Russ.).
Лазебник Л. Б. Полиморбидность у пожилых. Сердце. 2007; 7: 25–7. /
175. N. N. Silivonchik Cytoprotection of the gastrointestinal tract. *Family doctor.* 2018;3:9–13. (in Russ.)
Силивончик Н. Н. Цитопротекция желудочно-кишечного тракта. Семейный доктор –2018 г. № 3. С. 9–13.
176. Marakhouski Yu., Adamenko E., Zharskaya O., Karasiova G. Clarification of the Guaiazulene with Dimethicone Combination Effectiveness in Dyspepsia Based on the Patients' Self-Assessment. *Prescription.* 2019;22(2):192–213. (in Russ.)
Мараховский Ю. Х., Адаменко Е. И., Жарская О. М., Карасева Г. А. Уточнение эффективности комбинации гвайазулена с диметиконном при диспепсии на основе самооценки пациентами «Рецепт», 2019, том 22, № 2, С 192–213.
177. Faser A. The Short-Form Leeds Dyspepsia Questionnaire validation study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007. vol. 15, pp. 477–486.
178. Yakovenko E. P., Ivanov A. N., Agafonova N. A., Yakovenko A. V., Pryanishnikova A. S. Treatment of patients with non-erosive reflux disease. *Lechaschi Vrach Journal.* 2012; (7): 131–134. (in Russ)
Яковенко Э. П., Иванов А. Н., Агафонова Н. А., Яковенко А. В., Прянишникова А. С. Лечение больных неэрозивной рефлюксной болезнью. Лечащий врач. 2012; (7): 131–134.
179. WHO ATC – A03AX Other drugs for functional gastrointestinal disorders. https://www.whocc.no/atc_ddd_index
180. Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo).* 2014;67(9):667–70.
181. Tan VP, Liu KS, Lam FY, Hung IF, Yuen MF, Leung WK. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(6):767–776. doi: 10.1111/apt.13945.
182. Thélin CS, Richter JE. Review article: the management of heartburn during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Feb;51(4):421–434. doi: 10.1111/apt.15611. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31950535.
183. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257–61.
184. Maev I. V., Cherjomushkin S. V., Kucherjavyj Ju. A., Cheremushkina N. V. Sindrom razdrazhennogo kishchnika. Rimskie kriterii IV. *Consilium Medicum.* 2016. Vol.18. No 8. pp. 79–85 (in Russian)
Маев И. В., Черёмушкин С. В., Кучерявый Ю. А., Черёмушкина Н. В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. Consilium Medicum. 2016; 18(8): 79–85.
185. Waehrens R, Li X, Sundquist J, et al. Perinatal and familial risk factors for irritable bowel syndrome

- in a Swedish national cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(5):559–566.
186. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(2):132–143.
 187. Törnblom H, Van Oudenhove L, Sadik R, et al. Colonic transit time and IBS symptoms: what's the link? *Am J Gastroenterol.* 2012;107(5):754–60.
 188. Mertz H., Naliboff B., Munakata J., Niazi N., Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1995; 109: 40–52.
 189. Carco C, Young W, Gearry RB, Talley NJ, McNabb WC, Roy NC. Increasing Evidence That Irritable Bowel Syndrome and Functional Gastrointestinal Disorders Have a Microbial Pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Sep 9;10:468. doi: 10.3389/fcimb.2020.00468
 190. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, Verdu EF, Whorwell PJ, Zoetendal EG; Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut.* 2013 Jan;62(1):159–176. doi: 10.1136/gutjnl-2012–302167
 191. Chong PP, Chin VK, Looi CY, Wong WF, Madhavan P, Yong VC. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol.* 2019 Jun 10;10:1136. doi: 10.3389/fmicb.2019.01136
 192. Hyland NP, Quigley EM, Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 21;20(27):8859–66. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8859
 193. Shukla R, Ghoshal U, Ranjan P, Ghoshal UC. Expression of Toll-like Receptors, Pro-, and Anti-inflammatory Cytokines in Relation to Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: The Evidence for Its Micro-organic Basis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018 Oct 1;24(4):628–642. doi: 10.5056/jnm18130
 194. Liebrechts T. et al., Immuneactivation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2007; 132(3):913–920. PubMed: 17383420.
 195. Akiho H. et al. Low-grade inflammation plays a pivotal role in gastrointestinal dysfunction in irritable bowel syndrome. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2010; 1(3):97–105. PubMed: 21607147.
 196. Van Sommeren S. et al. HNF4alpha and CDH1 are associated with ulcerative colitis in a Dutch cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17(8):1714–1718. PubMed: 21744425.
 197. Ahn SH. et al. Hepatocyte nuclear factor 4alpha in the intestinal epithelial cells protects against inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008; 14(7):908–920. PubMed: 18338782.
 198. Babeu JP, Darsigny M, Lussier CR, Boudreau F. Hepatocyte nuclear factor 4alpha contributes to an intestinal epithelial phenotype in vitro and plays a partial role in mouse intestinal epithelium differentiation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009; 297: G124–G134. PMID: 19389805. DOI: 10.1152/ajpgi.90690.2008
 199. Cattin AL, Le Beyec J, Barreau F, Saint-Just S, Houllier A, Gonzalez FJ, Robine S, Pinçon-Raymond M, Cardot P, Lacasa M, Ribeiro A. Hepatocyte nuclear factor 4alpha, a key factor for homeostasis, cell architecture, and barrier function of the adult intestinal epithelium. *Mol Cell Biol.* 2009; 29: 6294–6308. PMID: 19805521 DOI: 10.1128/MCB.00939–09
 200. Lussier CR, Babeu JP, Auclair BA, Perreault N, Boudreau F. Hepatocyte nuclear factor-4alpha promotes differentiation of intestinal epithelial cells in a coculture system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008; 294: G418–G428. PMID: 18032476. DOI: 10.1152/ajpgi.00418.2007
 201. Archer A, Sauvaget D, Chauffeton V, Bouchet PE, Chambaz J, Pinçon-Raymond M, Cardot P, Ribeiro A, Lacasa M. Intestinal apolipoprotein A-IV gene transcription is controlled by two hormone-responsive elements: a role for hepatic nuclear factor-4 isoforms. *Mol Endocrinol.* 2005; 19: 2320–2334. PMID: 15928313.
 202. Stegmann A, Hansen M, Wang Y, Larsen JB, Lund LR, Ritié L, Nicholson JK, Quistorff B, Simon-Assmann P, Troelsen JT, Olsen J. Metabolome, transcriptome, and bioinformatic cis-element analyses point to HNF-4 as a central regulator of gene expression during enterocyte differentiation. *Physiol. Genomics.* 2006; 27: 141–155. PMID: 16868071. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00314.2005
 203. Chiba H, Gotoh T, Kojima T, Satohisa S, Kikuchi K, Osanai M, Sawada N. Hepatocyte nuclear factor (HNF)-4alpha triggers formation of functional tight junctions and establishment of polarized epithelial morphology in F9 embryonal carcinoma cells. *Exp Cell Res.* 2003; 286: 288–297. PMID: 12749857 DOI: 10.1016/S0014-4827(03)00116–2
 204. Battle MA, Konopka G, Parviz F, Gaggli AL, Yang C, Sladek FM, Duncan SA. Hepatocyte nuclear factor 4alpha orchestrates expression of cell adhesion proteins during the epithelial transformation of the developing liver. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 8419–8424. PMID: 16714383. DOI: 10.1073/pnas.0600246103
 205. Sitkin C. I. Inflammation, microbiota, visceral hypersensitivity are new and “old” therapeutic targets in irritable bowel syndrome. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2014; (3): 43–52. (in Russ.)
Ситкин С.И. Воспаление, микробиота, висцеральная гиперчувствительность – новые и «старые» терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; (3): 43–52.
 206. Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome – An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy.* 2011 Apr;1(1):36–42. doi: 10.5415/apallergy.2011.1.1.36
 207. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2013 Jun;18(6):666–673. doi: 10.1038/mp.2012.77
 208. Duan R, Zhu S, Wang B, Duan L. Alterations of Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome Based on 16S rRNA-Targeted Sequencing: A Systematic Review. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019 Feb;10(2): e00012. doi: 10.14309/ctg.0000000000000012
 209. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology.* 2019 Jul;157(1):97–108. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.049
 210. Wang L, Alammari N, Singh R, Nanavati J, Song Y, Chaudhary R, Mullin GE. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review

- and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J Acad Nutr Diet*. 2020 Apr;120(4):565–586. doi: 10.1016/j.jand.2019.05.015
211. Shin A, Preidis GA, Shulman R, Kashyap PC. The Gut Microbiome in Adult and Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(2):256–274. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.054
212. Chong PP, Chin VK, Looi CY, Wong WF, Madhavan P, Yong VC. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol*. 2019 Jun 10;10:1136. doi: 10.3389/fmicb.2019.01136
213. Mari A, Abu Baker F, Mahamid M, Sbeit W, Khoury T. The Evolving Role of Gut Microbiota in the Management of Irritable Bowel Syndrome: An Overview of the Current Knowledge. *J Clin Med*. 2020 Mar 4;9(3):685. doi: 10.3390/jcm9030685
214. Tap J, Derrien M, Törnblom H, Brazeilles R, Cools-Portier S, Doré J, Störsrud S, Le Névé B, Öhman L, Simré M. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017 Jan;152(1):111–123. e8. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.049
215. Mars RAT, Yang Y, Ward T, et al. Longitudinal Multi-omics Reveals Subset-Specific Mechanisms Underlying Irritable Bowel Syndrome. *Cell*. 2020 Sep 17;182(6):1460–1473.e17. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.007
216. Canakis A, Haroon M, Weber HC. Irritable bowel syndrome and gut microbiota. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020 Feb;27(1):28–35. doi: 10.1097/MED.0000000000000523
217. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotner C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther*. 2018 Mar;35(3):289–310. doi: 10.1007/s12325-018-0673-5
218. R. Spiller, Ch. Lam. An update on post-infectious irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*, Vol.18, № 3, 2012.
219. Talley NJ, Weaver A, Zinsmeister AR, Melton LJ., 3rd Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol*. 1992;136(2):165–177.
220. Agreus L, Svärdsudd K, Nyrén O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology*. 1995;109(3):671–680.
221. Locke GR, 3rd, Yawn BP, Wollan PC, Melton LJ, 3rd, Lydick E, Talley NJ. Incidence of a clinical diagnosis of the irritable bowel syndrome in a United States population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(9):1025–1031.
222. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):991–1000.
223. Talley NJ, Boyce PM, Jones M. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome: a population based study. *Gut*. 1997;41(3):394–398.
224. Chang SY, Jones MP. Consulters and nonconsulters in irritable bowel syndrome: what makes an IBS patient? *Pract Gastroenterol*. 2003;6:15–26.
225. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(5):643–650.
226. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 71–80.
227. Hillilä MT, Siivola MT, Färkkilä MA. Comorbidity and use of healthcare services among irritable bowel syndrome sufferers. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(7):799–806.
228. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology*. 2002;122(4):1140–1156.
229. Aggarwal VR, McBeth J, Zakrzewska JM, Lunt M, Macfarlane GJ. The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors? *Int J Epidemiol*. 2006;35(2):468–476.
230. Lackner JM, Ma CX, Keefer L, et al. Type, rather than number, of mental and physical comorbidities increases the severity of symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1147–1157.
231. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1665–1673.
232. Chang JY, Locke GR, 3rd, McNally MA, et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):822–832.
233. Black TP, Manolakis CS, Di Palma JA. “Red flag” evaluation yield in irritable bowel syndrome. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21(2):153–156.
234. World Gastroenterology Organization. Global Guideline. Irritable bowel syndrome: a global perspective. 2009.
235. Hod K, Dickman R, Sperber A, et al. Assessment of high-sensitivity CRP as a marker of micro-inflammation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(12):1105–1110.
236. Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:444–454.
237. Von Arnim U, Wex T, Ganzert C, et al. Fecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:97–103.
238. Jonefjäll B, Öhman L, Simré M, et al. IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis in deep remission are associated with increased levels of serum cytokines and poor psychological wellbeing. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22:2630–2640.
239. Ishihara S, Yashima K, Kushiya Y, et al. Prevalence of organic colonic lesions in patients meeting Rome III criteria for diagnosis of IBS: a prospective multicenter study utilizing colonoscopy. *J Gastroenterol*. 2012;47(10):1084–1090.
240. Gu HX, Zhang YL, Zhi FC, Jiang B, Huang Y. Organic colonic lesions in 3,332 patients with suspected irritable bowel syndrome and lacking warning signs, a retrospective case-control study. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(7):935–940.
241. Porter CK, Cash BD, Pimentel M, Akinseye A, Riddle MS. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:55.
242. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Wallander MA, Johansson S, Olbe L. Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel disease during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(3):306–311.

243. Alekseyeva O. P., Kasimova L. N., Goryacheva Y. Y. Treatment compliance of patients with gastrointestinal diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(1):20–28. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-20-28
Алексеева О. П., Касимова Л. Н., Горячева Е. Е. Приверженность к терапии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2016; 26(1):20–28.
244. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Mooren FC, et al. Low-to-moderate intensity aerobic exercise training modulates irritable bowel syndrome through antioxidative and inflammatory mechanisms in women: Results of a randomized controlled trial. *Cytokine*. 2018; 102:18–25.
245. Zhou C, Zhao E, Li Y, et al. Exercise therapy of patients with irritable bowel syndrome: A systematic review of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(2): e13461.
246. Ostgaard H, Hausken T, Gundersen D, El-Salhy M. Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep*. 2012;5:1382–1390.
247. Kornienko E. A. Nonceliac sensitivity to gluten. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(3):89–98. (In Russ.)
Корниенко Е. А. Нецелиакийная чувствительность к глютену. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2017; 139(3):89–98.
248. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2016;55(3):897–906.
249. Chang, L., Lembo, A., Sultan, S. American Gastroenterological Association technical review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014; 147: 1149–1172.
250. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM, Moayyedi P. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;337: a2313.
251. Xie C., Tang Y., Wang Y., Yu T., Wang Y., Jiang L., Lin L. Efficacy and Safety of Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 7; 10(8): e0127815.eCollection 2015.
252. Ruepert L., Quartero A. O., van der Heijden G. J., et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10; (8): CD003460.
253. Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B. E. et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014 Aug;109 (Suppl 1): S2–26.
254. Chang F.Y., Lu C. L., Chen C. Y., Luo J. C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22(12):2266–72.
255. Menees S.B., Maneerattannaporn M., Kim H. M., Chey W. D. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan; 107(1):28–35.
256. Gao J., Gilliland M. G.-3rd, Owyang C. Rifaximin, gut microbes and mucosal inflammation: unraveling a complex relationship. *Gut Microbes*. 2014;5(4):571–575. doi: 10.4161/gmic.32130.
257. Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L, Lembo A, Chey WD, Yu J, et al. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1161–8.
258. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. *Engl J Med*. 2011;364(1):22–32.
259. Lin H. C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*. 2004, Vol. 292, pp. 852–858.
260. Di Stefano M., Strocchi A. S., Malservisi S. et al. Non-absorbable antibiotics for managing intestinal gas production and gas-related symptoms. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2000, Vol. 14, pp. 1001–1008.
261. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):604–616.
262. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, Serra J. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 14;20(26):8709–8716. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8709
263. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):605–616. doi: 10.1038/s41575-019-0173-3
264. Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X, Li Y. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2016 Jun 13;16(1):62. doi: 10.1186/s12876-016-0470-z
265. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Nov;48(10):1044–1060. doi: 10.1111/apt.15001
266. Barraza-Ortiz DA, Pérez-López N, Medina-López VM, Minero-Alfaro JI, Zamarripa-Dorsey F, Fernández-Martínez NDC, Llorente-Ramón A, Ramos-Aguilar GA. Combination of a probiotic and an antispasmodic increases quality of life and reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a pilot study. *Dig Dis*. 2020 Aug 18. doi: 10.1159/000510950
267. Lorén V, Manyé J, Fuentes MC, Cabré E, Ojanguren I, Espadaler J. Comparative Effect of the I3.1 Probiotic Formula in Two Animal Models of Colitis. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017 Mar;9(1):71–80. doi: 10.1007/s12602-016-9239-5
268. Perez M, Astó E, Huedo P, Alcántara C, Buj D, Espadaler J. Derived Postbiotics of a Multi-strain Probiotic Formula Clinically Validated for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *FASEB J*. 2020;34(S1):1–1. doi:10.1096/fasebj.2020.34.s1.05062
269. Cano-Contreras AD, Minero Alfaro JI, Medina López VM, Amieva Balmori M, Remes Troche JM, Espadaler Mazo J, Perez Lopez N. Efficacy of i3.1 Probiotic on Improvement of Lactose Intolerance Symptoms: A Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2020 Oct 29. doi: 10.1097/MCG.0000000000001456
270. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L, Kvern B, Lazarescu A, Liu L, Paterson WG, Sidani S, Vanner S. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the

- Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019 Apr;2(1):6–29. doi: 10.1093/jcag/gwy071
271. Ivashkin V.T., Mayev I. V., Abdulganieva D. I., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):76–89. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–2–76–89
 - Ивашкин В. Т., Маев И. В., Абдулганиева Д. И., и соавт. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):76–89. DOI: 10.22416/1382–4376–2020–30–2–76–89.
 272. Finney M, Smullen J, Foster HA, Brokx S, Storey DM. Effects of low doses of lactitol on faecal microflora, pH, short chain fatty acids and gastrointestinal symptomatology. *Eur J Nutr*. 2007 Sep;46(6):307–314. doi: 10.1007/s00394–007–0666–7
 273. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug;14(8):491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75
 274. Azpiroz F, Dubray C, Bernalier-Donadille A, Cardot JM, Accarino A, Serra J, Wagner A, Respondek F, Dapigny M. Effects of scFOS on the composition of fecal microbiota and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Neurogastroenterol Motil*. 2017 Feb;29(2). doi: 10.1111/nmo.12911
 275. Seung-Hee Lee et al. Identification of Alverine and Benfluorex as HNF4a Activators. *ACS Chem. Biol*. 2013, 8, 1730–1736 Publication Date: May 15, 2013. Doi: 10.1021/cb4000986
 276. J.-Ph. Babeu, Fr. Boudreau. Hepatocyte nuclear factor 4-alpha involvement in liver and intestinal inflammatory networks. *WJG20th Anniversary Special Issues (3): Inflammatory bowel disease*. *World J Gastroenterol*. 2014 January 7; 20(1):22–30. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.22
 277. Bueno L, Beaufrand C, Theodorou V, Andro-Delestrain MC. Influence of simethicone and alverine on stress-induced alterations of colonic permeability and sensitivity in rats: beneficial effect of their association. *J Pharm Pharmacol*. 2013 Apr;65(4):567–73. doi: 10.1111/jphp.12021
 278. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotte P, Bueno L, Andro Delestrain MC. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simethicone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Mar;31(6):615–624. doi: 10.1111/j.1365–2036.2009.04216.x
 279. Ducrotte P, Grimaud JC, Dapigny M, Personnic S, O'Mahony V, Andro-Delestrain MC. On-demand treatment with alverine citrate/simethicone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomised pragmatic study. *Int J Clin Pract*. 2014 Feb;68(2):245–254. doi: 10.1111/ijcp.12333
 280. Tkachenko EI, Avalueva E. B., Sitkin S. I., Zhigalova T. N., Skazayeva E. V., Mirgorodskaya E. V., Petrenko V. V. Intestinal motor activity in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2008; (4): 7–10. (in Russ.)
 - Ткаченко Е. И., Авалуева Е. Б., Ситкин С. И., Жигалова Т. Н., Сказываева Е. В., Миргородская Е. В., Петренко В. В. Интестинальная двигательная активность у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2008;(4):7–10.
 281. Maev I.V., Cheremushkin S. V., Kucheryavyy Yu.A., Cheremushkina N. V., Barkova T. V. Irritable Bowel Syndrome Multipurpose Therapy: A Contemporary Approach to Problem Solving. *Pharmateka*, 2015;10 (303): 20–25. (in Russ.)
 - Маев И. В., Черемушкин С. В., Кучерявый Ю. А., Черемушкина Н. В., Баркова Т. В. Многоцелевая терапия синдрома раздраженного кишечника: современный взгляд на решение проблемы. *Фарматека*, 2015, 10 (303), С. 20–25.
 282. Ottillinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H. D. STW 5 (Iberogast.) – a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wschr*. 2013 Feb; 163(3–4):65–72.
 283. Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Cheremushkin S. V., Maev I. V. The effectiveness of adding butyric acid to antispasmodic therapy regimens for irritable bowel syndrome: a meta-analysis of controlled studies. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (8): 27–31. (in Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200194.
 - Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Черемушкин С. В., Маев И. В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии синдрома раздраженного кишечника: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2020, (22);8. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200194.
 284. Maev I.V., Cheryomushkin S. V., Kucheryavy Yu.A., Cheryomushkina N. V. Algorithm for managing patients with irritable bowel syndrome. Roman criteria IV. *RMJ*. 2017. No. 10, pp. 718–722. (in Russ.)
 - Маев И. В., Черёмушкин С. В., Кучерявый Ю. А., Черёмушкина Н. В. Алгоритм ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV. *РМЖ*. 2017; 10: 718–722.
 285. Cotton P.B., Elta G. H., Carter C. R., Pasricha P. J., Corazziari E. S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016. 150:1420–1429. e2.doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
 286. Elham Afghani, Simon K. Lo, Paul S. Covington, Brooks D. Cash, Stephen J. Pandol. Sphincter of Oddi Function and Risk Factors for Dysfunction.
 287. Behar J, Corazziari E, Guelrud M, Hogan W, Sherman S, Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1498–509. Doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.063
 288. Hall TC, Dennison AR, Garcea G. The diagnosis and management of Sphincter of Oddi dysfunction: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Aug;397(6):889–98. doi: 10.1007/s00423–012–0971–3. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22688754.
 289. Ilchenko A. A. Diseases of the gall bladder and biliary tracts: Guidance for doctors. 2nd edition, revised and supplemented. Moscow. Publishers Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo, 2011. 880 p. (in Russ.)

- Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. 2-е изд., перераб и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. 880 с.
290. Leishner U. Practical guide to diseases of the biliary tract. Moscow. GEOTAR-MED. 2001. 264 p. (in Russ.)
Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001. 264 с.
 291. Ivashkin V.T., Lapina T.L. National Guide in Gastroenterology. Moscow. GEOTAR-Media, 2018. 464P. (in Russ.)
Ивашкин, В. Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 464с.
 292. Goussous N, Kowdley GC, Sardana N, Spiegler E, Cunningham SC. Gallbladder dysfunction: how much longer will it be controversial? *Digestion*. 2014;90(3):147–54.
 293. Kostyukevich O. I., Bylova N. A., Simbirtseva A. S. The role of intestinal microbiota in the development of liver and biliary tract diseases. *RMJ*. 2016. No. 11, pp. 713–720. (in Russ.)
Костюкевич О. И., Былова Н. А., Симбирцева А. С. Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей. РМЖ. 2016; № 11: с. 713–720. URL: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Roly_kishechnoy_mikrobioty_v_razvitiy_zabol.
 294. Amaral J., Xiao Z. L., Chen Q., Yu P., Biancani P., Behar J. Gallbladder muscle dysfunction in patients with chronic acalculous disease. *Gastroenterology*. 2001;120(2):506–511. doi: 10.1053/gast.2001.21190
 295. Bonfrate L., Wang D. Q., Garruti G., Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2014;28(4):623–635. DOI: 10.1016/j.bpg.2014.07.013
 296. Chávez-Talavera O., Tailleux A., Lefebvre P., Staels B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1679–94.e3. Doi: 10.1053/j.g
 297. Jaruvongvanich V., Sanguankee A., Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2389–2396. doi: 10.1007/s10620-016-4125-2
 298. Liew P.L., Lee W. J., Wang W., Lee Y. C., Chen W. Y., Fang C. L., Huang M. T. Fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity. *Obes Surg*. 2008;18(7):847–853. doi: 10.1007/s11695-007-9355-0
 299. Loria P., Lonardo A., Lombardini S., Carulli L., Verrone A., Ganazzi D. et al. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2005;20(8):1176–1184. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03
 300. Yener O., Aksoy F., Demir M., Özçelik A., Erengül C. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Turk. J. Gastroenterol*. 2010;21(4):411–415. doi: 10.4318/tjg.2010.0128
 301. Chen L.Y., Qiao Q. H., Zhang S. C., Chen Y. H., Chao G. Q., Fang L. Z. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J. Gastroenterol*. 2012;18(31):4215–4220. doi: 10.3748/wjg.v18.i31.4215
 302. Méndez-Sánchez N., Chavez-Tapia N.C., Motola-Kuba D., Sanchez-Lara K., Ponciano-Rodríguez G., Baptista H. et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J. Gastroenterol*. 2005;11(11):1653–1657. doi: 10.3748/wjg.v11.i11.1
 303. Alcon S., Morales S., Camello P. J., Pozo M. J. Contribution of different phospholipases and arachidonic acid metabolites in the response of gallbladder smooth muscle to cholecystokinin. *Biochem. Pharmacol*. 2002;64(7):1157–1167. doi: 10.1016/s0006
 304. Lee Y.S., Kang B. K., Hwang I. K., Kim J., Hwang J. H. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;49(7):594–598. doi: 10.1097/MCG.0000000000000202
 305. Pozo M. J., Camello P. J., Mawe G. M. Chemical mediators of gallbladder dysmotility. *Curr. Med. Chem*. 2004;11(13):1801–1812. doi: 10.2174/0929867043364955
 306. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci*. 1993;38(9):1569–80.
 307. Tooouli J. The sphincter of Oddi and acute pancreatitis—revisited. *HPB*. 2003;5(3):142–5.
 308. Chen TS. (2018) Sphincter of Oddi Dysfunction. In: Lai KH., Mo LR., Wang HP. (eds) Biliopancreatic Endoscopy. *Springer, Singapore*. doi: 10.1007/978-981-10-4367-3
 309. Ponchon T, Aucia N, Mitchell R, Chavaillon A, Bory R, Hedelius F. Biopsies of the ampullary region in patients suspected to have sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc*. 1995; 42:296–300. [AN 96121318].
 310. Chernogorova M.V., Belousova E. A., Dolgova M. B., Medvedev E. A. Functional biliary disorders and postcholecystectomy syndrome. A manual for physicians. Moscow. GBUZ MO MONIKI n.a. M. F. Vladimirovsky Publ. 2019. 40 p. (in Russ.)
Черногорова М. В. Функциональные билиарные расстройства и постхолецистэктомический синдром. Учебное пособие для врачей / М. В. Черногорова, Е. А. Белоусова, М. Б. Долгова, Е. А. Медведева; ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. – М. 2019:40с.
 311. Kaw M, Brodmerkel GJ Jr. ERCP, biliary crystal analysis, and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(2):157–62.
 312. Eversman D, Fogel EL, Rusche M, Sherman S, Lehman GA. Frequency of abnormal pancreatic and biliary sphincter manometry compared with clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc*. 1999;50:637–41. doi:10.1016/S0016-5107(99)
 313. Coyle WJ, Pineau BC, Tarnasky PR, et al. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound. *Endoscopy*. 2002;34(8):617–23.
 314. Peloponissios N, Gillet M, Cavin R, Halkic N. Agenesis of the gallbladder: a dangerously misdiagnosed malformation. *World J Gastroenterol*. 2005;11:6228–31. doi:10.3748/wjg.v11.i39.6228
 315. Wehrmann T, Lembcke B, Caspary WF, Seifert H. Sphincter of Oddi dysfunction after successful gallstone lithotripsy (postlithotripsy syndrome): manometric data and results of endoscopic sphincterotomy. *Dig Dis Sci*. 1999; 44:2244–50. doi:10.1023/A
 316. Clavien PA, Camargo CA Jr, Baillie J, Fitz JG. Sphincter of Oddi dysfunction after liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 1995; 40:73–4. doi:10.1007/BF02063944
 317. Lai KH, Lo GH, Cheng JS, Fu MT, Wang EM, Chan HH, et al. Effect of somatostatin on the sphincter of Oddi in

- patients with acute non-biliary pancreatitis. *Gut*. 2001; 49:843–6. doi:10.1136/gut.49.6.843
318. Inkinen J, Sand J, Arvola P, Porsti I, Nordback I. Direct effect of thyroxine on pig sphincter of Oddi contractility. *Dig Dis Sci*. 2001; 46:182–6. doi:10.1023/A:1005674211976
319. Laukkarinen J, Sand J, Saaristo R, Salmi J, Turjanmaa V, Vehkalahti P, et al. Is bile flow reduced in patients with hypothyroidism? *Surgery*. 2003; 133:288–93. doi:10.1067/msy.2003.77
320. Völzke H, Robinson DM, John U. Association between thyroid function and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2005; 11:5530–4. doi:10.3748/wjg.v11.i35.5530
321. George J, Baillie J. Biliary and gallbladder dyskinesia. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007; 10:322–7. doi:10.1007/s11938-007-0075-2
322. Ozden N., DiBaise J. K. Gallbladder ejection fraction and symptom outcome in patients with acalculous biliary-like pain. *Dig. Dis. Sci*. 2003;48:890–897.
323. Hyun JJ, Kozarek RA. Sphincter of Oddi dysfunction: sphincter of Oddi dysfunction or discordance? What is the state of the art in 2018? *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):282–287. doi: 10.1097/MOG.0000000000000455. PMID: 29916850.
324. DiBaise JK, Oleynikov D. Does gallbladder ejection fraction predict outcome after cholecystectomy for suspected chronic acalculous gallbladder dysfunction? A systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:2605–11. 10.1111/j.1572-0241.2003.08772.x
325. Laugier R, Grandval P, Ville E. Dysfonction du sphincter d'Oddi [Dysfunction of the Oddi's sphincter]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001 Sep;25(2 Pt 2): C24–9. French. PMID: 11787376.
326. Lee Y.S., Kang B. K., Hwang I. K., Kim J., Hwang J. H. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;49(7):594–598. doi: 10.1097/MCG.0000000000000202
327. Gleeson FC, Levy MJ. Endoscopic ultrasound (EUS) guided access and therapy of pancreatico-biliary disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2008 Jun;54(2):151–60. PMID: 18319688.
328. Shami VM, Kahaleh M. Endoscopic ultrasonography (EUS)-guided access and therapy of pancreatico-biliary disorders: EUS-guided cholangio and pancreatic drainage. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2007 Jul;17(3):581–93, vii–viii. doi: 10.1016/j.giec.2
329. Chavalitdhamrong D, Draganov PV. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage. *World J Gastroenterol*. 2012 Feb 14;18(6):491–7. doi: 10.3748/wjg.v18.i6.491. PMID: 22363114; PMCID: PMC3280393.
330. Lim CH, Jahansouz C, Freeman ML, Leslie DB, Ikramuddin S, Amateau SK. Outcomes of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) and Sphincterotomy for Suspected Sphincter of Oddi Dysfunction (SOD) Post Roux-En-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 20.
331. Yaghoobi M, Pauls Q, Durkalski V, Romagnuolo J, Fogel EL, Tarnasky PR, Aliperti G, Freeman ML, Kozarek RA, Jamidar PA, Wilcox CM, Elta GH, Hawes RH, Wood-Williams A, Cotton PB. Incidence and predictors of post-ERCP pancreatitis in patients with susp.
332. Miyatani H, Matsumoto S, Mashima H. Risk factors of post- endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in biliary type sphincter of Oddi dysfunction in Japanese patients. *J Dig Dis*. 2017 Oct;18(10):591–597. doi: 10.1111/1751-2980.1254
333. Delgado-Aros S, Cremonini F, Bredenoord AJ, Camilleri M. Systematic review and meta-analysis: does gall-bladder ejection fraction on cholecystokinin cholescintigraphy predict outcome after cholecystectomy in suspected functional biliary pain? *Aliment*.
334. Miyatani H, Mashima H, Sekine M, Matsumoto S. Clinical course of biliary-type sphincter of Oddi dysfunction: endoscopic sphincterotomy and functional dyspepsia as affecting factors. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 2019;12:2631774519867184.
335. Evans PR, Dowsett JF, Bak YT, et al. Abnormal sphincter of Oddi response to cholecystokinin in postcholecystectomy syndrome patients with irritable bowel syndrome. The irritable sphincter. *Dig Dis Sci*. 1995; 40: 1149–1156.
336. De Vries DR, Van Herwaarden MA, Baron A, et al. Concomitant functional dyspepsia and irritable bowel syndrome decrease health-related quality of life in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 2007; 42: 951–956.
337. Evans PR, Bak YT, Dowsett JF, Smith RC, Kellow JE. Small bowel dysmotility in patients with postcholecystectomy sphincter of Oddi dysfunction. *Dig Dis Sci*. 1997 Jul;42(7):1507–12. doi: 10.1023/a:1018879029855. PMID: 9246055.
338. Ros E, Zambon D. Postcholecystectomy symptoms. A prospective study of gallstone patients before and two years after surgery. *Gut*. 1987;28:1500–4.
339. Burns DG. The risk of abdominal surgery in irritable bowel syndrome. *S Afr Med J*. 1986;70:91.
340. McNally MA, Locke GR, Zinsmeister AR, Schleck CD, Peterson J, Talley NJ. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(3):334–343. doi:10.1111/j
341. Kamath PS, Gaisano HY, Phillips SF, Miller LJ, Charboneau JW, Brown ML, et al. Abnormal gallbladder motility in irritable bowel syndrome: evidence for target-organ defect. *Am J Physiol*. 1991;260(6 Pt 1): G815–9.
342. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR., III The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1910–15.
343. Hungin AP, Chang L, Locke GR, Dennis EH, Barghout V. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(11):1365–75.
344. Andrews EB, Eaton SC, Hollis KA, Hopkins JS, Ameen V, Hamm LR, et al. Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: results from a large web-based survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(10):935–42.
345. 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: 6080–6085.
346. Preece JD, Davies IH, Wilkinson SP. Use of the SeHCAT test in the investigation of diarrhoea. *Postgrad Med J*. 1992;68(798):272–6.
347. Schiller LR, Hogan RB, Morawski SG, Santa Ana CA, Bern MJ, Norgaard RP, et al. Studies of the prevalence and significance of radiolabeled bile acid malabsorption in a group of patients with idiopathic chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1987;92.
348. Suhr O, Danielsson A, Nyhlin H, Truedsson H. Bile acid malabsorption demonstrated by SeHCAT in chronic

- diarrhoea, with special reference to the impact of cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol.* 1988;23(10):1187–94.
349. Sand J, Nordback I, Koskinen M, Matikainen M, Lindholm TS. Nifedipine for suspected type II sphincter of Oddi dyskinesia. *Am J Gastroenterol.* 1993 Apr;88(4):530–5.
 350. Khuroo MS, Zargar SA, Yattoo GN. Efficacy of nifedipine therapy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross over trial. *Br J Clin Pharmacol.* 1992;33:477–485.
 351. Nasonova S. V., Tsvetkova L. I. Experience of using Odeston in the treatment of chronic diseases of the gallbladder and biliary tract. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2000; 3:87–90. (in Russ.)
Насонова С. В., Цветкова Л. И. Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000; № 3: с. 87–90.
 352. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P. L., Lombardo C., Santini A. et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res.* 2001;27(5–6):223–225.
 353. Garrett ER, Venitz J. Comparisons of detections, stabilities, and kinetics of degradation of hymecromone and its glucuronide and sulfate metabolites. *Journal of pharmaceutical sciences.* 1994;83(1):115–6.
 354. Hoffmann RM, Schwarz G, Pohl C, Ziegenhagen DJ, Kruis W. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. *Deutsche medizinische Wochenschrift.* 2005;130(34–35):1938–1946.
 355. Rodriguez T.S. et al. Choleretic activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. *Phytomedicine.* 2002; 9:687–693.
 356. Yakovenko E. P., Agafonova N. A., Yakovenko A. V., Ivanov A. N., Kagramanova A. V. Opiate receptor agonist trimebutin in the treatment of functional disorders of the gallbladder and the sphincter of Oddi. *Lechaschi Vrach Journal.* 2014; 2:1–4. (in Russ.)
Яковенко Э. П., Агафонова Н. А., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Каграманова А. В. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. Лечащий врач. 2014; № 2: с. 1–4.
 357. Volynets G. V., Khavkin A. I. Ursodeoxycholic acid and liver disease. *Lechaschi Vrach Journal.* 2020; 6: 62–68. (in Russ.) DOI: 10.26295/OS.2020.75.99.012
Волынец Г. В., Хавкин А. И. Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени. Ж. Лечащий врач, 2020 июнь;6.
 358. Symanshenkov V. I., Sablin O. A., Lutaenko E. A., Ilchishina T. A. The possibilities of using ursodeoxycholic acid (the drug “Urdoxa”) with dyskinesia of biliary tract. *Gastroenterology of St. Petersburg.* 2010;2–3:23–26. (in Russ.)
Симаненков В. И., Саблин О. А., Лутаенко Е. А., Ильчишина Т. А. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты (препарата «Урдокса») при дискинезиях желчевыводящих путей. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2010; № 2–3: с. 23–26.
 359. Bundy R., Walker A. F., Middleton R. W. Artichoke leaf extract (*Cynarascolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine.* 2008;15:668–75.
 360. Foster J. Clinical uses of artichoke leaf extract. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2007;64:35–50.
 361. Hempfling W., Dilger K., Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 Nov. 15;18(10):963–72.
 362. Maev I. V., Vyuchnova E. S., Levchenko O. B. Dysfunction of the biliary tract: from pathogenesis to the choice of optimal therapy. *RMJ.* 2011;28:1736–1741. (in Russ.)
Маев И. В., Вьючнова Е. С., Левченко О. Б. Дисфункция билиарного тракта: от патогенеза к выбору оптимальной терапии. РМЖ. 2011; № 28: с. 1736–1741.
 363. May G. R., Sutherland L. R., Shaffer E. A. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1993; 7: 139–148.
 364. Realini S., Reiner M., Frigerio G. Treatment of dyspeptic disorders, lithiasis and biliary dyskinesia with ursodeoxycholic acid. Analysis of a controlled multicenter study. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1980 May 31;110(22):879–80.
 365. Sharma B. C., Agarwal D. K., Dhiman R. K., et al. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy. *Gastroenterology.* 1998;115:124–128.
 366. Alvisi V., Tralli M., Loponte A., D’Ambrosi A., Pavani F., Ruina M. Ursodeoxycholic acid in the treatment of dyspeptic-painful disorders of biliary origin: report of a controlled multicenter study. *Clin. Ter.* 1982. Jan. 15;100(1):21–33.
 367. Kirchhoff R. et al. Increase in cholerisis by means of artichoke extract. Results of randomized placebo-controlled double-blind study. *Phytomedicine.* 1994; 1(2): 107–115.
 368. Carr J. A., Walls J., Bryan L. J., et al. The treatment of gall-bladder dyskinesia based upon symptoms: results of a 2-year, prospective, nonrandomized, concurrent cohort study. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2009; 19:222–226.
 369. Preston J. F., Diggs B. S., Dolan J. P., et al. Biliary dyskinesia: a surgical disease rarely found outside the United States. *Am. J. Surg.* 2015;209:799–803.
 370. Veenstra B. R., Deal R. A., Redondo R. E., et al. Long-term efficacy of laparoscopic cholecystectomy for the treatment of biliary dyskinesia. *Am. J. Surg.* 2014;207:366–370.
 371. Bielefeldt K., Saligram S., Zickmund S. L., Dudekula A., Olyae M., Yadav D. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? *Dig. Dis. Sci.* 2014;59:2850–2863.
 372. Ivanchenkova R. A. Chronic diseases of the biliary tract. Moscow. Publishing house “Atmosphere”, 2006. 416 p. (in Russ.)
Иванченкова Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Издательство «Атмосфера», 2006; 416 с.
 373. Lebedeva O. V., Bueverov A. O., Bueverova E. L., Nikitina L. O. The influence of cholecystectomy at young age on the course of metabolic syndrome in women. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(5):384–

391. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-384-391
- Лебедева О. В., Буеверов А. О., Буеверова Е. Л., Никитина Л. О. Влияние холецистэктомии в молодом возрасте на течение метаболического синдрома у женщин. Альманах клинической медицины. 2017; № 45(5): с. 384–391. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-384-391.
374. Nervi F., Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(6):959–961. doi: 10.1038/ajg.2013.84
375. Ruhl C.E., Everhart J. E. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(6):952–958. doi: 10.1038/ajg.2013.70
376. Fracanzani A.L., Valenti L., Russello M., Miele L., Bertelli C., Bellia A. et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2012;7(7): e41183. doi: 10.1371/journal
377. Li ZH, Chen M, Liu JK, Ding J, Dong JH. Endoscopic sphincterotomy in the treatment of cholangiopancreatic diseases. *World J Gastroenterol.* 2005;11(17):2678–2680. doi:10.3748/wjg.v11.i17.2678
378. Nychytailo M.Iu, Ohorodnyk P.V., Deinychenko A.H., Leonenko S.N. [Diagnosis and endoscopic treatment of stenosing papillitis]. *Klin Khir.* 2008 Sep;(9):10–3. Ukrainian. PMID: 19275027.
379. Freeman ML, Gill M, Overby C, Cen YY. Predictors of outcomes after biliary and pancreatic sphincterotomy for sphincter of oddi dysfunction. *J Clin Gastroenterol.* 2007 Jan;41(1):94–102. doi: 10.1097/01.mcj.0000225584.40212.fb. PMID: 17198071.
380. Saidmuradova A, Mansurova F.Kh. [Immediate and long-term effects of endoscopic papillosphincterotomy in patients with cholelithiasis]. *Klin Med (Mosk).* 2005;83(9):38–40. Russian. PMID: 16279038.
- Саидмурадова А., Мансурова Ф. Непосредственные и отдаленные последствия эндоскопической папиллосфинктеротомии у больных желчнокаменной болезнью. *Клин Мед. М.* 2005;83(9):38–40. PMID: 16279038.
381. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006; 130:1377–90.
382. Chang L, Toner BB, Fukudo S, Guthrie E, Locke GR, Norton NJ, Sperber AD. Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1435–46.
383. Costanza CD, Longstreth GF, Liu AL. Chronic abdominal wall pain: clinical features, health care costs, and long-term outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 395–9.
384. Drossman DA. Chronic functional abdominal pain. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:2270–82.
385. Greenbaum DS, Greenbaum RB, Joseph JG, Natale JE. Chronic abdominal wall pain. Diagnostic validity and costs. *Dig Dis Sci.* 1994;39:1935–41.
386. Bharucha AE, Camilleri M. Functional abdominal pain in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2001;30:517–29.
387. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Janssens J, Funch-Jensen P, Corazziari E. U.S. household survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci.* 1993;38:1569–80.
388. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
389. Clouse RE, Mayer EA, Aziz Q, Drossman DA, Dumitrascu DL, Mennikes H, Naliboff BD. Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1492–7.
390. Sperber AD, Drossman DA. Review article: the functional abdominal pain syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:514–24.
391. Russian Gastroenterological Association (RGA). Clinical guidelines for the treatment of patients with abdominal pain. Moscow. 2015. (in Russ.)
- Клинические рекомендации РГА по лечению пациентов с абдоминальной болью. http://www.gastro.ru/userfiles/R_AB_2015_4.pdf
392. Jackson J.L. et al., 2000, Ruepert L, Quartter AO. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Intervention review. The Cochrane Library.* 2011, Issue 8.
393. Pizova N. V. Insomnia in elderly persons. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(17):34–37. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-17-34-37
- Пизова Н. В. Инсомния у лиц пожилого возраста. *Медицинский совет.* № 17, 2016. 34–37.
394. Lukushkina, E. F. Karpovich E. I., Chaban. O. D. Amino-phenylbutyric acid (Anvifen): clinical and pharmacological aspects and application experience in pediatric neurology. *RMJ.* 2014; (3): 3–6. (in Russ.)
- Лукушкина, Е. Ф. Карпович Е. И., Чабан О. Д. Амино-фенилмасляная кислота (Анвифен): клинико-фармакологические аспекты и опыт применения в детской неврологии. *РМЖ.* – 2014 № 3, 3–6.
395. Valdman A.V., Voronina T. A. Pharmacology of nootropics. Moscow, 1989: 26–35. (in Russ.)
- Вальдман А. В., Воронина Т. А. Фармакология ноотропов. М., 1989: 26–35.
396. Voronina T.A., Seredenin S. B. Nootropic drugs, achievements and new problems. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 1998, 61 (4): 3–9. (in Russ.)
- Воронина Т. А., Середенин С. Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. *Экспериментальная и клиническая фармакология,* 1998, 61(4): 3–9.
397. Evtushenko I. S. Nootropics and neuroprotectors in modern clinical neuropharmacology. *International Neurological Journal,* 2013, 3: 57. (in Russ.)
- Евтушенко И. С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии. *Международный неврологический журнал,* 2013, 3: 57.
398. Mehilane, L.S., Vasar V.E. The spectrum of clinical action of phenibut. Scholarly notes of the Tartu State University. Issue 687. Mechanisms of action and clinical picture of derivatives of gamma-aminobutyric acid. Works on medicine. Tartu. TSU printing house. 1984. pp. 112–124. (in Russ.)
- Мехилане, Л.С., Васар В.Э. Спектр клинического действия фенибута. Ученые записки Тартуского государственного университета. Выпуск 687. Механизмы действия и клиника производных гамма-аминомасляной кислоты. Труды по медицине. Тарту. Типография ТГУ. – 1984. – с. 112–124.

399. Drobizhev M. Yu., Fedotova A. V., Kikta S. V. Asthenia treatment. Can you suggest something new? *RMJ*. 2017; 9: 1–5. (in Russ.)
Дробижев М. Ю., Федотова А. В., Кикта С. В. Лечение астении. Можно ли предложить что-то новое? // РМЖ. 2017. № 9. С. 1–5.
400. Drobizhev M. Yu., Fedotova A. V., Kikta S. V., Antokhin E. Yu. The phenomenon of aminophenylbutyric acid. *RMJ*. 2016; 17:1–7. (in Russ.)
Дробижев М. Ю., Федотова А. В., Кикта С. В., Антохин Е. Ю. Феномен аминифенилмасляной кислоты // РМЖ. 2016. № 17. С. 1–7.
401. Owen D.R., Wood D.M., Archer J.R.H., Dargan P.I. Phenibut (4-amino-3-phenyl-butyric acid): Availability, prevalence of use, desired effects and acute toxicity. *Drug Alcohol Rev*. 2015. DOI: 10.1111/dar.12356
402. Samokhvalov A.V., Paton-Gay C.L., Balchand K., Rehm J. Phenibut dependence. *BMJ Case Rep*. 2013. DOI: 10.1136/bcr-2012-008381
403. Wong A., Little M., Caldicott D. et al. Analytically confirmed recreational use of Phenibut (β -phenyl- γ -aminobutyric acid) bought over the internet. *Clinical Toxicology*. 2015. Vol. 53(7). P. 783–784.
404. Magsalin R.M., Khan A. Y. Withdrawal symptoms after Internet purchase of phenibut (β -phenyl- γ -aminobutyric acid HCl). *J Clin Psychopharmacol*. 2010. Vol. 30(5). P. 648–649.
405. Zorkin S.N., Borisova S. A., Gusarova T.N. Rasstrojstva mocheispukskanija u detej. Rol' vracha ambulatornoj praktiki. *Praktika pediatria*. 2008. URL: <http://medi.ru/doc/j0108018.htm> (in Russian)
Зоркин С. Н., Борисова С. А., Гусарова Т. Н. Расстройства мочеиспускания у детей. Роль врача амбулаторной практики // Практика педиатра. 2008. Интернет-ресурс: <http://medi.ru/doc/j0108018.htm>
406. Gorina A.S., Goetze S., Kolesnichenko L. S. Age-dynamics of monoaminergic neurotransmitters in the cerebrospinal fluid in autism, attention deficit hyperactivity disorder and their comorbidity. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2013, no.2, pp. 34–37 (in Russian)
Горина А. С., Goetze S., Колесниченко Л. С. Возрастная динамика моноаминергических нейротрансмиттеров в спинномозговой жидкости при аутизме, синдроме дефицита внимания и гиперактивности и их коморбидности // Сибирский медицинский журнал. 2013. № 2. С. 34–37.
407. Osadchuk M.A., Svistunov A. A., Kireeva N. V., Osadchuk M. M. Functional diseases of the gastrointestinal tract in the context with overlapping functional disorders: current status of the problem. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020. Vol. 92. No. 2. pp. 111–118. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.02.000458
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): 112–118. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000458
408. Oganov R.G., Simanenkov V. I., Bakulin I. G., et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2019–1–5–66
Оганов Р. Г. Симаненков В. И. Бакулин И. Г. и соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728–8800–2019–1–5–66
409. Talley NJ. What Causes Functional Gastrointestinal Disorders? A Proposed Disease Model. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jan;115(1):41–48. doi:10.14309/ajg.0000000000000485
410. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jul;10(7):712–721.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
411. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Bazzoli F, Ford AC. Prevalence of Dyspepsia in Individuals With Gastroesophageal Reflux-Type Symptoms in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16 (1): 39–48. doi: 10.1016/j.cgh.2017.07.041
412. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8 (5): 401–9. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020
413. Yi ZH, Yang ZB, Kang L, Feng L, Yang L. Clinical features, quality of life and psychological health of patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014 May;45(3):493–6.Chinese.
414. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(6):1151–6. doi: 10.1111/j.1440–1746.2010.06249
415. Tsukanov V.V., Vasyutin A. V., Tonkikh Yu.L., Rzhavicheva O.S., Butorin N.N., Peretyatko O. V. Overlap syndrome of gerd and dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(6):36–39. (In Russ.)
Цуканов В. В., Васютин А. В., Тонких Ю. Л., Ржавичева О. С., Буторин Н. Н., Перетятко О. В. Синдром перекреста ГЭРБ и диспепсии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154 (6): 36–39.
416. Vakil N, Stelwagon M, Shea E, Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population. *Unit Eur Gastroenterol J*. 2015;4(3):413–22. doi: 10.1177/2050640615600114
417. Von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2018 (in Russ.). doi: 10.1007/s10620–018–5343–6
Вялов С. С. Overlap-синдром функциональных нарушений: факторы риска и обоснование лечения. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (12): 117–121. doi: 10.26442/20751753.2018.12.180083
418. De Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. 2018; 31 (6): 639–48. doi: 10.20524/aog.2018.0314
419. Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL et al. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50 (2): 162–9. doi: 10.3109/00365521.2014.983157
420. Polunina T.E. Irritable bowel syndrome and biliary tract pathology. Clinical analysis. *Meditinskii sovet* =

- Medical Council*. 2020;(15):28–38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2020–15–28–38
- Полунина Т.Е. Синдром раздраженного кишечника и патология билиарного тракта. Клинический разбор. Медицинский совет. 2020;(15):28–38. doi: 10.21518/2079–701X-2020–15–28–38.
421. Morozova M.A., Rupchev G. Y., Alekseyev A. A., Beniashvili A. G., Mayevskaya M. V., Poluektova Y. A., Okhlobystina O. Z., Ivashkin V. T. Dysphoric spectrum of emotional disorders at irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):12–22. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–1–12–22
 - Морозова М.А., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Маевская М.В., Полуктова Е.А. и др. Дисфорический спектр эмоциональных расстройств у больных с синдромом раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(1):12–22. doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–1–12–22.
 422. Talley NJ. Functional dyspepsia: advances in diagnosis and therapy. *Gut Liver*. 2017;11(3): 349–57. doi: 10.5009/gnl16055
 423. Pasechnikov V.D., Golub I. V. Investigation of gastric motility in patients with the overlap syndrome of the gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):377–383. (In Russ.) doi: 10.18786/2072–0505–2017–45–5–377–383
 - Пасечников ВД, Голубь ИВ. Исследование моторики желудка у больных с синдромом перекреста гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии. Альманах клинической медицины. 2017;45(5):377–83. doi: 10.18786/2072–0505–2017–45–5–377–383
 424. Holtmann G, Shah A, Morrison M. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview. *Dig Dis*. 2017;35 Suppl 1:5–13. doi: 10.1159/000485409
 425. Shin A, Preidis GA, Shulman R, Kashyap PC. The Gut Microbiome in Adult and Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(2):256–274. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.054
 426. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med*. 2018 Jan;32(1):9–25. doi:10.1111/jvim.14875
 427. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, Martinez C, Keita ÅV, Pardon N, Santos J, Söderholm JD, Tack J, Farré R. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014 Feb;63(2):262–71. doi: 10.1136/gutjnl-2012–303857
 428. Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, Hernández A, López-Colombo A, López Vidal Y, Peláez-Luna M, Remes-Troche JM, Tamayo JL, Valdovinos MA. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014 Apr-Jun;79(2):96–134. English, Spanish. doi:10.1016/j.rgmx.2014.01.004
 429. Chin VK, Yong VC, Chong PP, Amin Nordin S, Basir R, Abdullah M. Microbiome in the Gut: A Multiperspective Review. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:9560684. Published 2020 Apr doi:10.1155/2020/9560684
 430. Samsonov A.A., Karaulov S.A., Ulyankina E. V., Yashina A. V. The intersection of clinical symptoms of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, their dynamics during combination therapy with prokinetics and probiotics. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (8): 51–54. (in Russ.)
 - Самсонов А.А., Караулов С.А., Ульянкина Е.В., Яшина А.В. Перекрест клинических симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, их динамика на фоне комбинированной терапии прокинетики и пробиотиками. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 51–54.
 431. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal U, Santos J, Vanner S, Vergnolle N, et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1305–18. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.028
 432. Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut*. 2016; 65:155–68; PMID: 26194403; doi.org/10.1136/gutjnl-2015–309151
 433. Sinagra E, Morreale G, Mohammadian G, et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immunoneuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6593–627. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6593
 434. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019. 68(8):1516–1526 doi: 10.1136/gutjnl-2019–31842
 435. Vermette D, Hu P, Canarie MF, Funaro M, Glover J, Pierce RW. Tight junction structure, function, and assessment in the critically ill: a systematic review. *Intensive Care Med Exp*. 2018 Sep 26;6(1):37. doi: 10.1186/s40635–018–0203–4
 436. Al-Sadi R., Guo S., Ye D., Rawat M., Ma T. TNF- α Modulation of Intestinal Tight Junction Permeability Is Mediated by NIK/IKK- α Axis Activation of the Canonical NF- κ B Pathway. *Am J Pathol*. 2016 May; 186(5): 1151–1165. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.12.016
 437. Johansson ME, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun;10(6):352–61. doi: 10.1038/nrgastro.2013.35
 438. D'Antongiovanni V, Pellegrini C, Fornai M, et al. Intestinal epithelial barrier and neuromuscular compartment in health and disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(14):1564–1579. doi:10.3748/wjg.v26.i14.1564
 439. Tack J, Masuy I, Van Den Houte K, Wauters L, Schol J, Vanuytsel T, Vandenberghe A, Carbone F. Drugs under development for the treatment of functional dyspepsia and related disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019 Oct;28(10):871–889. doi: 10.1080/13543784.2019.1673365
 440. Dicheva D. T., Andreev D. N., Ulyankina E. V. Syndrome of overlapping GERD, functional dyspepsia and IBS: pathogenetic relationships and approaches to therapy. *Effective pharmacotherapy*. 2019; 15(36):64–70. (in Russ.)
 - Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Ульянкина Е.В. Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и СРК: патогенетические связи и подходы к терапии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 36. С. 64–70. doi 10.33978/2307–3586–2019–15–36–64–70.
 441. Egloff N, Beer C, Gschossmann JM, Sendensky A, von Känel R. Multimodale Therapie funktioneller Erkrankungen des Verdauungstraktes [Multimodal therapy of functional gastrointestinal disorders]. *Praxis (Bern 1994)*. 2010 Apr14;99(8):487–93. German. doi: 10.1024/1661–8157/a000095.

442. Ivashkin V.T., Mayev I. V., Lapina T. L., et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):4–21. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Абдулхаков Р. А., Алексеенко С. А., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Кляритская И. Л., Курилович С. А., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Хлынов И. Б. Лечение инфекции *helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (обзор литературы и резолюция экспертного совета российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 4. С. 4–21.
443. Goryacheva EE, Alekseeva Sch.P. Kasimova L. N. Adherence to treatment in patients with gastroenterological pathology: the role of individual factors. *Kazan Medical Journal*, 2016, volume 97, No. 1, pp. 31–37. (in Russ.) doi: 10.17750/KMJ2016-31
Горячева Е. Е., Алексеева Ш. П. Касимова Л. Н. Приверженность лечению у пациентов с гастроэнтерологической патологией: роль отдельных факторов Казанский медицинский журнал, 2016 г., том 97, № 1, С. 31–37 doi: 10.17750/KMJ2016-31.
444. Simanenkova V.I., Sundukova Z. R., Solovyeva O. I. Complex therapy of irritable bowel syndrome. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 37–44. (in Russ.) DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.37-44
Симаненков В. И., Сундукова З. Р., Соловьева О. И. Возможности мультитаргетной терапии больных с синдромом раздраженного кишечника. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 37–44. doi: 10.26442/2075-1753_19.8.2.37-44.
445. Kareva E.N., Serebrova S. Yu. Challenges in drug treatment of gastric motility disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):167–183. (In Russ.)
Карева Е. Н., Сереброва С. Ю. Медикаментозное лечение нарушений моторики желудка – проблемы, пути решения, достижения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, № 7, 2017. 167–183.
446. Dolgalev I. V. Clinical examples of the use of a proton pump inhibitor and prokinetics in primary patients with symptoms of dyspepsia. *Difficult patient*, 2020; 18(5): 10–17. (in Russ.)
Долгалёв И. В. Клинические примеры применения ингибитора протонной помпы и прокинетики у первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Трудный пациент*, 2020, № 5, том 18, 10–17.
447. Lyalukova E.A., Batischeva G. A., Vize-Khripunova M.A., et al. Dyspepsia Syndrome in Primary Health Care: Clinical Options, Patient Management Tactics. *Difficult patient*. 2019 (17), 6–7: 38–46. (in Russ.) doi: 10.24411/2074-1995-2019-10051
Лялюкова Е. А., Батищева Г. А., Визе-Хрипунова М. А., Лапина Е. Д., Лялюкова А. С., Онухина Е. В., Позднякова О. Ю., Чернышева Е. Н., Якоб О. В., Павлова Н. В. Синдром диспепсии в первичном звене здравоохранения: клинические варианты, тактика ведения пациентов. *Трудный пациент* № 6–7, ТОМ 17, 2019. 38–46. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10051.
448. Lee HT, Kim BJ. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch Pharm Res*. 2011 Jun;34(6):861–4. doi: 10.1007/s12272-011-0600-7
449. Roman FJ, Lanet S, Hamon J, Brunelle G, Maurin A, Champeroux P, Richard S, Alessandri N, Gola M. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Jun;289(3):1391–7.
450. Salvioli B. Trimebutine: a state-of-the-art review. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019 Sep;65(3):229–238. doi: 10.23736/S1121-421X.19.02567-4.
451. Kountouras J, Gavalas E, Doulberis M, Polyzos SA, Papaefthymiou A, Touloumtzi M, Vardaka E, Kountouras K, Papanikolopoulou K, Katsinelos P. The Effect of trimebutine and/or *Helicobacter pylori* Eradication, on the Gastroesophageal Reflux Disease, Irritable Bowel Syndrome, and Functional Dyspepsia Overlapping Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019 Jul;25(3):473–474. doi: 10.5056/jnm19033
452. Ivashkin V.T., Poluektova Y. A., Reykhart D. V., Shifrin O. S., Beniashvili A. G., Lyashenko O. S., Belostotsky A. V. Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):14–23. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-14-23
Ивашкин В. Т., Полуктова Е. А., Рейхарт Д. В., Шифрин О. С., Бениашвили А. Г., Ляшенко О. С., Белостоцкий А. В. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта – синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника (Результаты наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):14–23. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-14-23
453. Hojsak I. Probiotics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:121–137. doi: 10.1007/5584_2018_321
454. Ritchie M, Romanuk T. 2012. A Meta-Analysis of Probiotic Efficacy for Gastrointestinal. *Diseases PLoS One*. 7(4): e34938.
455. Verhoog S, Taneri PE, Roa Díaz ZM, et al. Dietary Factors and Modulation of Bacteria Strains of Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(7):1565. Published 2019 Jul 11. doi:10.3390/nu11071565
456. Koretz RL. Probiotics in Gastroenterology: How Pro Is the Evidence in Adults? *Am J Gastroenterol*. 2018 Aug;113(8):1125–1136. doi: 10.1038/s41395-018-0138-0
457. Quigley EMM. Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(2):333–344. doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.028
458. Solov'Eva O.I., Simanenkova V. I., Suvorov A. N., Ermolenko E. I., Shumihina I. A., Svirido D. A. The use of probiotics and autoprobiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):115–120. (In Russ.)
Соловьева О. И., Симаненков В. И., Суворов А. Н., Ермоленко Е. И., Шумихина И. А., Свиридо Д. А. Использование пробиотиков и аутопробиотиков в лечении синдрома раздраженной толстой кишки. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 7 (143). . 115–120.
459. Dale HF, Rasmussen SH, Asiller ÖÖ, Lied GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Sep 2;11(9):2048. doi: 10.3390/nu11092048

460. Lapina TL, Trukhmanov AS. Herbal Preparation STW 5 for Functional Gastrointestinal Disorders: Clinical Experience in Everyday Practice. *Dig Dis*. 2017;35 Suppl 1:30–35. doi: 10.1159/000485411
461. Malfertheiner P. STW 5 (Iberogast) Therapy in Gastrointestinal Functional Disorders. *Dig Dis*. 2017;35 Suppl 1:25–29. doi: 10.1159/000485410
462. Allescher HD, Wagner H. STW 5/Iberogast: multi-target action for treatment of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome]. *Wien Med Wochenschr*. 2007;157(13–14):301–7. German. doi: 10.1007/s10354-007-0429-3
463. Kim YS, Kim JW, Ha NY, Kim J, Ryu HS. Herbal Therapies in Functional Gastrointestinal Disorders: A Narrative Review and Clinical Implication. *Front Psychiatry*. 2020 Jul 10;11:601. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00601
464. Xiong N, Duan Y, Wei J, Mewes R, Leonhart R. Anti-depressants vs. Placebo for the Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2018 Dec 4;9:659. doi:10.3389/fpsyt.2018.00659
465. Rekka E, Chrysselis M, Siskou I, Kourounakis A. Synthesis of new azulene derivatives and study of their effect on lipid peroxidation and lipoxygenase activity. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2002; 50: 904–907. doi: 10.1248/cpb.50.904
466. Yano S, Horie S, Wakabayashi S, Mochizuki S, Tomiyama A, Watanabe K. Increasing effect of sodium 3-ethyl-7-isopropyl-1-azulenesulfonate 1/3 hydrate (KT1–32), a novel antiulcer agent, on gastric mucosal blood flow in anesthetized. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1990; 70: 253–256.
467. Bergmann JF, Simoneau G, Chantelair G, Caulin C, Segrestaa JM. Use of dimethicone to reduce the fall in gastric potential difference induced by bile salts. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989; 36: 379–381. doi: 10.1007/BF00558299
468. Ogilvie AL, Atkinson M. Does dimethicone increase the efficacy of antacids in the treatment of reflux oesophagitis? *J R Soc Med*. 1986; 79: 584–587.
469. Leplège A, Mackenzie-Schliacowsky N, Eacute Cosse E, Ruszniewski P. Quality of life scale and impact of a topical treatment on symptoms of gastro-esophageal reflux without severe esophagitis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005; 29: 676–681. doi: GCB-6-7-2005-29-6-7-0399-8320-101019-200514443
470. Ruszniewski P. Etude multicentrique de phase III, randomisé en double aveugle, contrôlé versus placebo, de l'efficacité et de la tolérance du gaiazulene associée à la diméticone (Pepsane®) dans le traitement des symptômes de reflux gastro-sophaigien non compliqué. *Act Med Int Gastroenterologie*. 2003; 17 (suppl 1): 1–10.
471. Zourabichivili O. Stomalene et pathologie gastro-esophagienne. *Med Chi Dig*. 1986; 15: 217–220.
472. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019. Jan;114(1):21–39. doi: 10.1038/s41395-018-0222-5
473. Törnblom H, Drossman DA. Psychotropics, Antidepressants, and Visceral Analgesics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 Nov 5;20(12):58. doi: 10.1007/s11894-018-0664-3
474. Zvyaglova M. Yu., Knyazev O. V., Parfenov A. I. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (2): 104–111. (in Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000569
- Звяглова М. Ю., Князев О. В., Парфенов А. И. Ребамипид: перспективы применения в гастроэнтерологии и не только. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (2): 104–111. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000569.
475. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec;29 Suppl 4:20–4. doi: 10.1111/jgh.12769
476. Simanenkov VI, Bakulina NV, Fil TS, Khubieva AKH. Evaluation of the effectiveness of *H. pylori* eradication when adding the cytoprotective drug rebamipide to the treatment regimen: results of the BASTION study. *Pharmateka Gastroenterology. Hepatology*. 2017;2; 65–71. (in Russ.)
- Симаненков ВИ, Бакулина НВ, Филь ТС, Хубиева АХ. Оценка эффективности эрадикации *H. pylori* при добавлении к схеме лечения цитопротективного препарата ребамипид: результаты исследования БАСТИОН // *Фарматека Гастроэнтерология/Гепатология*: 2017;2; 65–71.
477. Adachi K, Furuta K, Miwa H, Oshima T, Miki M, Komazawa Y, Iwakiri K, Furuta T, Koike T, Shimatani T, Kinoshita Y. A study on the efficacy of rebamipide for patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2012 Jun;57(6):1609–17. doi: 10.1007/s10620-012-2087-6
478. Ivashkin V.T., Trukhmanov A. S., Gonik M. I. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (4): 98–104. (in Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000568
- Ивашкин В. Т., Трухманов А. С., Гоник М. И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (4): 98–104. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000568.
479. Shibli F, Kitayama Y, Fass R. Novel Therapies for Gastroesophageal Reflux Disease: Beyond Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Mar 17;22(4):16. doi: 10.1007/s11894-020-0753-y
480. Miwa H, Osada T, Nagahara A, Ohkusa T, Hojo M, Tomita T, Hori K, Matsumoto T, Sato N. Effect of a gastro-protective agent, rebamipide, on symptom improvement in patients with functional dyspepsia: a double-blind placebo-controlled study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Dec;21(12):1826–31. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04446.x
481. Pittayanon R, Leelakusolvong S, Vilaichone RK, et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019 Jan 31;25(1):15–26. doi: 10.5056/jnm18081
482. Ivanov S. V. Irritable bowel syndrome. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2000; 2: 109–111. (in Russ.)
- Иванов С. В. Синдром раздраженной толстой кишки. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2000;2:109–111.
483. Maev I.V., Bordin D.S., Eremina E. Yu., Ilchishina T. A., Kaibysheva V. O., Osipenko M. F., Okhlobystin O. Z., Simanenkov V. I., Khalif I. L., Cheremushkin S. V., Sabelnikova E. A. Irritable Bowel Syndrome. Modern Aspects Of Epidemiology, Pathogenesis And Treatment (a review). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(10):68–73. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-68-73

- Маев И. В., Бордин Д. С., Ерёмина Е. Ю. и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10): 68–73. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-68-73
484. Törnblom H., Drossman D. A. Psychotropics, Antidepressants, and Visceral Analgesics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Current gastroenterology reports*. 2018; 20(12): 58. Doi: 10.1007/s11894-018-0664-3
 485. Lu Y., Chen M., Huang Z. et al. Antidepressants in the Treatment of Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016; 11(6): e0157798. Doi: 10.1371/journal.pone.0157798
 486. Talley NJ, Locke GR, Saito YA et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2015;149(2):340–9 e2.
 487. Drossman DA, Tack J, Ford AC, et al. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a Rome foundation working team report. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1140–71 e1.
 488. Jiang S. M., Jia L., Liu J. et al. Beneficial effects of antidepressant mirtazapine in functional dyspepsia patients with weight loss. *World journal of gastroenterology*. 2016; 22(22): 5260–5266. Doi: 10.3748/wjg.v22.i22.5260
 489. Tack J., Ly H. G., Carbone F. et al. Efficacy of Mirtazapine in Patients With Functional Dyspepsia and Weight Loss. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2016; 14(3): 385–392. e4. doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.043
 490. Khalilian A., Ahmadi Moghaddam D., Saki, S. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy of mirtazapine for the treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *BioPsychoSocial Med*. 2021; 15: 3. Doi: 10.1186/s13030-021-00205-2
 491. Balakina I. V., Mironova T., Golovanova E. N. Efficacy and safety of valdoxan in patients with irritable bowel syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2014; 114(4): 90–92.
 492. Seddighnia A., Tadayon Najafabadi B., Ghamari, K. Vortioxetine effects on quality of life of irritable bowel syndrome patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2020; 45(1): 97–104. Doi: 10.1111/jcpt.13032
 493. Smyla N., Stephanie E., Stephanie W. et al. Amisulpride for the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review (meta-analysis). *Drugs of the Future*. 2019; 44(6):453.
 494. Rasheed N, Ahmad A, Singh N et al. Differential response of A 68930 and sulpiride in stress-induced gastric ulcers in rats. *Eur J Pharmacol*. 2010; 643 (1): 121–8.
 495. El-Reshaid K, Al-Bader S. New regimen for treatment of irritable bowel syndrome with emphasis on Sulpride as the sole maintenance therapy. *JDDT*. 2019; 9(5):154–7.
 496. Warnez S., Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC psychiatry*. 2014; 14: 102. Doi: 10.1186/1471-244X-14-102
 497. Gupta N., Puri S., Kumar V. et al. Olanzapine in the Treatment of Refractory Nausea and Vomiting in Palliative Care Settings. *Indian journal of palliative care*. 2018; 24(3): 372–374. Doi: 10.4103/IJPC.IJPC_30_18
 498. Grover M, Dorn SD, Weinland SR, et al. Atypical antipsychotic quetiapine in the management of severe refractory functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1284–91.
 499. Jimenez X. F., Sundararajan T., Covington, E. C. A Systematic Review of Atypical Antipsychotics in Chronic Pain Management: Olanzapine Demonstrates Potential in Central Sensitization, Fibromyalgia, and Headache/Migraine. *The Clinical journal of pain*. 2018; 34(6): 585–591. Doi: 10.1097/AJP.0000000000000567
 500. Tack J., Janssen P., Masaoka T. et al. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012; 10(11): 1239–1245. Doi: 10.1016/j.cgh.2012.06.036
 501. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Therapeutic advances in drug safety*. 2014; 5(1): 38–56. Doi: 10.1177/2042098613505614
 502. Shafigh-Ardestani M. H., Karami-Horestani M., Emami B. et al. Evaluating the Effect of Oral Gabapentin on the Improvement of Gastrointestinal Symptoms in Patients with Functional Dyspepsia Resistant to Conventional Treatments. *Advanced biomedical research*. 2019; 8: 53. Doi: 10.4103/abr.abr_234_18
 503. Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ, Jones I, Sudworth DP, Gale JD. Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007;56(9):1218–25.
 504. Balon R., Sonino N., & Rafanelli C. Benzodiazepines' Role in Managing Gastrointestinal Disorders. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2021; 90(2): 81–84. Doi: 10.1159/000510686
 505. Matysiak-Budnik T., et al., Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18 (Suppl. 1): 55–62.
 506. Tarnawski A. S., et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action?, *Dig Dis Sci*. 2004 Feb;49(2):202–9.
 507. Tanigawa T, Watanabe T, Otani K, Nadatani Y, et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of alpha-defensin 5. *Eur J Pharmacol*. 2013; 704: 64–69. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.010. PMID: 23428631.
 508. Kurata S., et al., Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Nutr*. 2015 Jan; 56(1): 20–27. doi: 10.3164/jcbn.14-67
 509. Su Jin Hong, et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver*. 2016 Nov; 10(6): 910–916.
 510. Gweon TG, Park JH, Kim BW, et al. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model

- of Gastro- Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018;12(1):46–50. doi:10.5009/gnl17078
511. Adachi K., et al., A study on the efficacy of rebamipide for patients with proton pump inhibitor- refractory non-erosive reflux disease *Dig Dis Sci*. 2012 Jun;57(6):1609–17.
512. Maradey- Romero C, Fass R. New and future drug development for gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014;20 (1):6–16. doi:10.5056/jnm.2014.20.1.6
513. Sawada A, Fujiwara Y, Sifrim D. Belching in Gastroesophageal Reflux Disease: Literature Review. *J Clin Med*. 2020 Oct 20;9(10):3360. doi: 10.3390/jcm9103360. PMID: 33092195; PMCID: PMC7590068.
514. Taki M. et al., Duodenal low-grade inflammation and expression of tight junction proteins in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2019 Feb 20: e13576.
515. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, Rampal S, Mahadeva S. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018 May;63(5):1250–1260. doi: 10.1007/s10620-017-4871-9. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29192375.
516. Rangan V, Cremonini F. Rebamipide in Functional and Organic Dyspepsia: Sometimes the Best Offense Is a Good Defense. *Dig Dis Sci*. 2018 May;63(5):1089–1090. Doi:10.1007/s10620-018-4974-y. PMID: 29464582
517. Pimentel- Nunes P et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019 Apr; 51:365. Doi: org/10.1055/a-0859-1883
518. Seo GH, Lee H. Chemopreventive Effect of Rebamipide against Gastric Cancer in Patients who undergo Endoscopic Resection for Early Gastric Neoplasms: A Nationwide Claims Study. *Digestion*. 2019;100(4):221–228. doi: 10.1159/000495288. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30485855.
519. Oh JH, Kwon JG, Jung HK, Tae CH, Song KH, Kang SJ, Kim SE, Jung K, Kim JS, Park JK, Bang KB, Baeg MK, Shin JE, Shin CM, Lee JY, Lim HC; Functional Dyspepsia Research Group and Clinical Practice Guidelines Group Under the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020 Jan 30;26(1):29–50. doi: 10.5056/jnm19209. PMID: 31917913; PMCID: PMC6955183.
520. Lai Y, Zhong W, Yu T, et al. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin- Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β - Catenin. *PLoS One*. 2015;10(7): e0132031. Published. 2015 Jul 2. doi:10.1371/journal.pone.0132031
521. Jang H, Park S, Lee J, et al. Rebamipide alleviates radiation-induced colitis through improvement of goblet cell differentiation in mice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;33(4):878–886. doi: 10.1111/jgh.14021. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29047150.
522. Parfenov A. I., Belostotsky N. I., Khomeriki S. G., et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (2): 25–31. (in Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000123
- Парфенов А. И., Белостоцкий Н. И., Хомерики С. Г., и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 2. – С. 25–31. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000123
523. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, et al. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. *World J Gastroenterol*. 2011;17(33):3802–9. doi:10.3748/wjg.v17.i33.3802
524. Tsukanov V. V., Onuchina E. V., Vasyutin A. V., Tonkikh Yu. L. Experience of using ursodeoxycholic acid to dissolve gallstones. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):160–165. (In Russ.) Doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-160-165
- Цуканов В. В., Онучина Е. В., Васютин А. В., Тонких Ю. Л. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты для растворения желчных камней. Медицинский совет. 2019;(21):160–165. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-160-165.
525. Gaus O. V., Akhmedov V. A. The prognosis of the litholytic therapy effectiveness in patients with gallstone disease associated with metabolic syndrome. *Modern problems of science and education*. 2016, No. 5, pp. 41–41. (In Russ.)
- Гаус О. В., Ахмедов В. А. Прогнозирование эффективности пероральной литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – N 5. – Р. 41–47.
526. Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Drozdova L. Yu., et al. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (the RAKURS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):147–152. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152
- Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю., Лерман О. В., Невзорова В. А., Резник И. И., Шавкута Г. В., Яхонтов Д. А. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2):147–152. Doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152

ПРИЛОЖЕНИЕ А 1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

ANNEX A1. The working group for the development and revision of clinical guidelines

Председатель рабочей группы: Лазебник Леонид Борисович, вице-президент РНМОТ, Президент НОГР, член президиума Общества врачей России, член президиума Национальной медицинской палаты, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии

Chairman of the working group: Leonid B. Lazebnik, Vice President of the RSMST, President of the GSSR, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Polyclinic Therapy; *Scopus Author ID:* 7005446863, *ORCID:* 0000-0001-8736-5851

Секретарь рабочей группы: Голованова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии

Working group secretary: Elena V. Golovanova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Polyclinic Therapy; *Scopus Author ID:* 6603930365

ЧЛЕНЫ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ:

MEMBERS OF THE WORKING GROUP:

Волель Беатриса Альбертовна, д.м.н., профессор, директор Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Beatrice A. Volel, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Institute of Clinical Medicine named after V.I. N.V. Sklifosovsky

Корочанская Наталья Всеволодовна, д.м.н., профессор, руководитель гастроэнтерологического центра; профессор кафедры хирургии № 1 с курсами абдоминальной хирургии и гастроэнтерологии Факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов (ФПК и ППС); главный гастроэнтеролог Краснодарского края; Главный гастроэнтеролог Южного федерального округа (ЮФО)

Nataliya V. Korochanskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgery No. 1 of the Federal Penitentiary Service and PPP; chief gastroenterologist of Krasnodar region; Chief gastroenterologist of the Southern Federal District constituencies

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО (последипломного образования)

Elena A. Lyalyukova, gastroenterologist, professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, DPO

Мокшина Маргарита Вадимовна, к.м.н., доцент института терапии и инструментальной диагностики; главный внештатный гастроэнтеролог Управления по здравоохранению г. Владивосток

Margarita V. Mokshina, Ph.D. (Medical), Associate Professor at the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics; Chief freelance gastroenterologist of the Vladivostok Health Department

Мехтиев Сабир Насрединович, д.м.н., профессор; Заведующий отделением гастроэнтерологии Института профессиональной переподготовки

Sabir N. Mehtiev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Institute of Professional Retraining

Мехтиева Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии

Ol'ga A. Mekhtieva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy

Мецаева Зарина Валерьевна, к.м.н., врач высшей квалификационной категории; зав. отделением гастроэнтерологии; главный внештатный гастроэнтеролог МЗ Республики

Zarina V. Metsaeva, Ph.D. (Medical), doctor of the highest qualification category; head department of gastroenterology; chief freelance gastroenterologist of the Ministry of Health of the Republic

Петелин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., сотрудник Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Dmitry S. Petelin, Candidate of Medical Sciences, employee of the Institute of Clinical Medicine. N.V. Sklifosovsky

Симаненков Владимир Ильич, д.м.н., профессор, Заслуженный работник Высшей школы РФ; профессор Кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

Vladimir I. Simanenkov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation; Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology

Ситкин Станислав Игоревич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса, зав. НИГ эпигенетики и метабеномики Института перинатологии и педиатрии

Stanislav I. Sitkin, Ph.D., Dr. med., associate professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S. M. Ryss; Head of the Epigenetics & Metagenomics Research Group of the Institute of Perinatology and Pediatrics; Scopus ID: 6603071466, ORCID: 0000-0003-0331-0963

Черемушкин Сергей Викторович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; главный терапевт центральной дирекции здравоохранения – филиала ОАО «РЖД»; заведующий отделением, врач-терапевт высшей квалификационной категории

Sergey V. Cheremushkin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology; chief physician of the central directorate of health care – a branch of Russian Railways; head of the department, therapist of the highest qualification category

Черногорова Марина Викторовна, д.м.н., главный врач; профессор кафедры гастроэнтерологии Факультета усовершенствования врачей (ФУВ)

Marina V. Chernogorova, MD, DSc, Chief Physician; Professor of the Department of Gastroenterology of the Faculty of Advanced Training for Doctors (FUV)

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Dr Sci (Med), Prof., Ch. Chief Researcher of the Department of Gastroenterology; ORCID: 0000-0001-7308-7280

ПРИЛОЖЕНИЕ А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Настоящие Рекомендации созданы с учетом:

- действующего Федерального Закона О внесении изменений в статью 40 Федерального Закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федерального Закона «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций, принятого Государственной Думой 19 декабря 2018 г. и одобренного Советом Федерации 21 декабря 2018 г.;
- Приказа Минздрава России от 28.02.2019 N 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 N 54588).

Методы, используемые для отбора информации, доказательств

- Анализ публикаций по теме, входящих в базы данных EMBASE, PubMed и MEDLINE, а также материалов, опубликованных ведущими профильными медицинскими журналами, изданных не ранее, чем за последние 10 лет.

Методы, используемые для оценки достоверности (доказательности) информации:

- консенсус экспертов;
- оценка уровня доказательности в соответствии с рейтинговыми шкалами (прил.1, 2, 3)

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

ПРИЛОЖЕНИЕ 3.**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Описание методов, используемых для анализа доказательств:

Вся информация, используемая в клинических рекомендациях, имеет доказательную базу, апробирована на практике и одобрена Российским

научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) и Научным обществом гастроэнтерологов России (НОГР).

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Целевая аудитория:

Настоящие рекомендации являются руководством для практических врачей первичного звена здравоохранения (врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов) с целью систематизации имеющихся данных по функциональным заболеваниям органов пищеварения, их диагностике, лечению и профилактике.

Этот документ является результатом коллективной работы специалистов-экспертов гастроэнтерологов, терапевтов, психиатров, клинических фармакологов. По мере появления новых российских и международных данных по диагностике и лечению ФЗОП будут обновляться в будущем в надлежащее время.

Рекомендации применимы при осуществлении медицинской деятельности для оказания медицинской помощи населению при заболеваниях терапевтического и гастроэнтерологического профиля.

Порядок пересмотра рекомендаций – 1 раз в три года.

ПРИЛОЖЕНИЕ А3.**Связанные документы**

- Федеральный Закон О внесении изменений в статью 40 Федерального Закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федерального Закона «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций, принятого

- Государственной Думой 19 декабря 2018 г. и одобренного Советом Федерации 21 декабря 2018 г.;
- Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций

и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 N 54588);

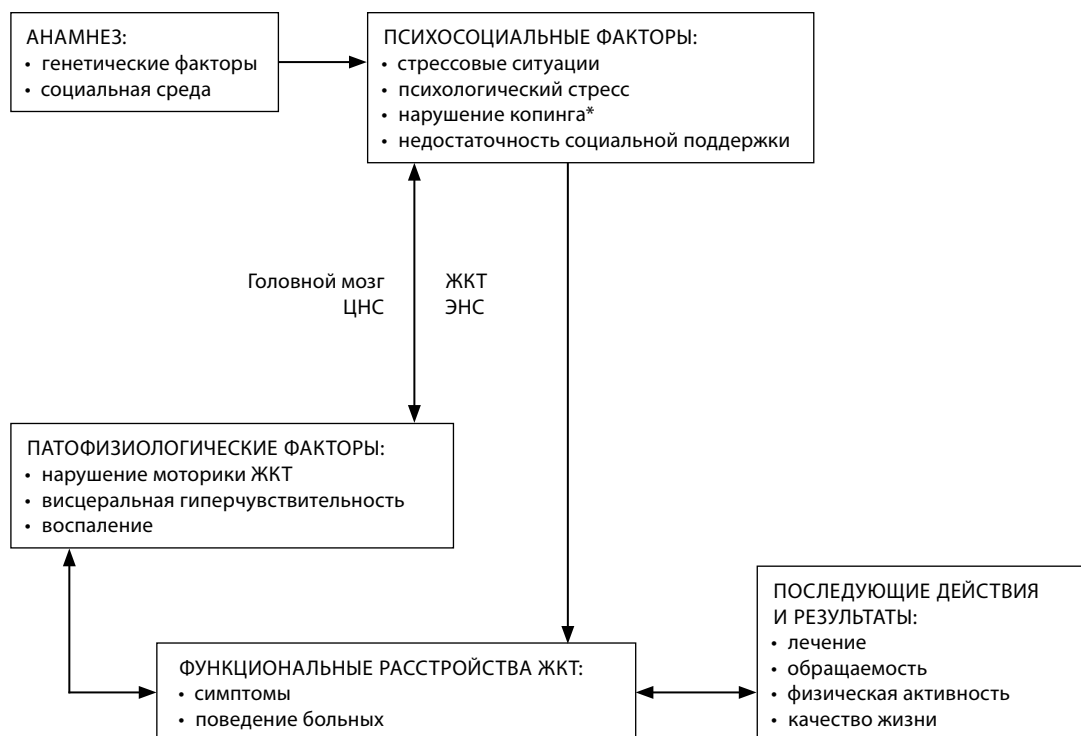
- Приказ от 12 ноября 2012 г. N 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N 2664);

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 года N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Алгоритмы действий врача и справочная информация

ПРИЛОЖЕНИЕ Б1. Биопсихосоциальная модель развития ФЗОП



ПРИЛОЖЕНИЕ Б2.

Алгоритм ведения первичных необследованных пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи [25]



АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ НЕОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМАМИ ДИСПЕПСИИ НА ЭТАПЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ*

Обсужден и принят:

Министерством Здравоохранения Российской Федерации (Москва, 18 января 2019)

XII Национальным Конгрессом Терапевтов России (Москва, 21-23 ноября 2018)

XIX Съездом Научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербург, 16-18 мая 2018)



* Больные с симптомами ЖЕЛУДОЧНОЙ диспепсии в амбулаторной практике Терапевта, Врача общей практики и Врача семейной медицины.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б3.

Бристольская шкала формы кала

Большое время транзита, до 100 ч	Тип кала	писание внешнего вида кала	Форма
	1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются	
	2	В форме колбаски комковатой	
	3	В форме колбаски с ребристой поверхностью	
	4	В форме колбаски или змеи, гладкий, мягкий	
	5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
	6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашецеобразный стул	
Короткое время транзита, до 12 ч	7	Водянистый без твердых частиц	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б4. Практический алгоритм диагностики СРК [23]



ПРИЛОЖЕНИЕ Б5. Структура диеты со сниженным содержанием FODMAP [183]

FODMAP	Исключить (высокое содержание FODMAP)	Возможные альтернативы (низкое содержание FODMAP)
Избыток фруктозы	Фрукты: яблоки, персики, манго, груши, консервированные фрукты в собственном соку, арбуз	Фрукты: бананы, виноград, грейпфрут, дыня, канталупа, карамбола, дуриан, киви, лимон, лайм, апельсин, маракуйя, папайя, танжело
	Мед и медсодержащие продукты	Заменители меда: светлая патока, кленовый сироп
	Повышенная концентрация фруктозы: большие порции фруктов, сухофруктов, фруктовый сок, концентрированных фруктовых соусах	Сахарозаменители: любые подсластители, кроме полиолов
Лактоза	Молоко: обычное и с низким содержанием жира, козье молоко; мороженное на основе цельного молока и сливок	Молоко: безлактозное, соевое Заменители мороженого: замороженные соки, шербет
	Йогурты: обычные и нежирные	Йогурты: безлактозные
	Сыры: мягкие, сливочные с повышенной жирностью, моцарелла, адыгейский, сулугуни	Сыры: твердые
Олигосахариды (фруктаны и/или галактаны)	Овощи: артишоки, спаржа, свекла, брокколи, брюссельская капуста, белокочанная капуста, укроп, бамя (окра), чеснок, репчатый лук, лук-порей, лук-шалот	Овощи: китайская капуста, стручковый перец, морковь, сельдерей, зеленый лук, кукуруза, баклажаны, зеленая фасоль, салат, пастернак, тыква, мангольд, побеги бамбука
	Зерновые: крупы из ржи и пшеницы, а также печенье, хлеб, макаронные изделия	Зерновые: безглютеновые и полбы хлеб / крупяная продукция
	Бобовые: запеченная фасоль, нут, чечевица, красная фасоль, горох, стручковая фасоль	
	Фрукты: яблоки, хурма, арбузы, белые персики, рамбутан	

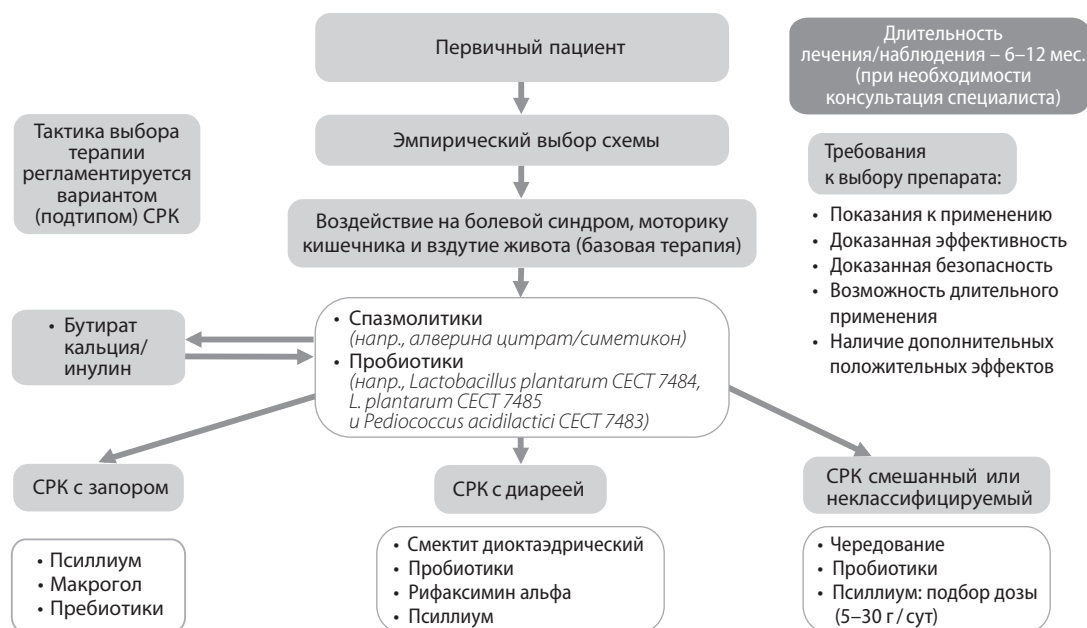
приложение Б5

Структура диеты со сниженным содержанием FODMAP (продолжение).

FODMAP	Исключить (высокое содержание FODMAP)	Возможные альтернативы (низкое содержание FODMAP)
Полиолы	Фрукты: яблоки, абрикосы, авокадо, вишня, личи, груша, нектарин, персик, груша, слива, чернослив, арбуз	Фрукты: бананы, дыня, карамбола, дуриан, виноград, грейпфрут, киви, лимон, лайм, апельсин, маракуйя, папайя
	Овощи: капуста, стручковый горох	
	Грибы	
	Подсластители: изомальтит, мальтит, маннит, сорбит, ксилит и другие подсластители, оканчивающиеся на «-ol»	Сахарозаменители: глюкоза, сахар (сахароза), другие искусственные подсластители не заканчивающиеся на «-ol»

ПРИЛОЖЕНИЕ Б6.

Алгоритм фармакотерапии первичного пациента с СРК



ПРИЛОЖЕНИЕ Б7.

Анатомо-физиологические особенности билиарной системы

Билиарная система представлена внутрипеченочными, внепеченочными желчными протоками (общий печеночный, пузырный, общий желчный протоки) и ЖП. Функциональная патология билиарного тракта связана прежде всего с нарушениями во внепеченочных желчных протоках и в ЖП (рис. 9).

Правый и левый печеночные протоки соединяются и образуют общий печеночный проток (ductus hepaticus communis). В него впадает пузырный проток (ductus cysticus), соединяющий систему желчных протоков с ЖП (vesica felleae). В пузырном протоке имеются спиралевидные складки слизистой оболочки (клапан Гейстера), по которым осуществляется двунаправленный ток желчи: из ЖП в холедох, далее в ДПК и из печеночного протока в ЖП.

ЖП представляет собой резервуар для скопления и концентрирования желчи, способен вмещать от 70 до 200 мл желчи. В нем происходит всасывание воды и выделение в желчь муцина. В пристеночном слое слизи осуществляется концентрационная функция ЖП. Концентрированная

желчь опускается на дно пузыря, в то время как ядро в центре содержит менее концентрированную желчь.

После соединения общего печеночного и пузырного протоков образуется общий желчный проток (ductus choledochus), который впадает в ДПК, в области papilla duodeni major (фатеров сосок, большой дуоденальный сосочек). Перед этим в большинстве случаев (около 75%) конечная часть общего желчного протока соединяется с основным протоком поджелудочной железы, на месте их слияния образуется ампулоподобное расширение фатерова соска, в котором происходит смешивание желчи и панкреатического сока, что имеет важное значение для дальнейшей активации ферментов поджелудочной железы.

По ходу желчных протоков имеется несколько сфинктеров:

- сфинктер Мирицци – в месте слияния правого и левого печеночных протоков,
- спиралевидный сфинктер Люткенса – в месте перехода шейки ЖП в пузырный проток,

- сфинктер Одди – фиброзно-мышечный футляр, имеющий 3 части: сфинктерный сегмент общего желчного протока, окружающий его дистальную часть (сфинктер Ашоффа); сфинктерный сегмент протока поджелудочной железы, окружающий данный проток; сфинктер ампулы (сфинктер Бойдена), окружающий общий канал, который образуется при слиянии общего желчного протока и протока поджелудочной железы.

Значение системы сфинктеров билиарного тракта заключается в регуляции поступления и предотвращении регургитации желчи, панкреатического сока и дуоденального содержимого в основной панкреатический и общий желчный протоки, в обеспечении накопления в ЖП печеночной желчи в межпищеварительном периоде.

В целом, движение желчи по желчевыводящим путям обусловлено разностью давления в их частях и в ДПК, а также состоянием ЖП и сфинктеров внепеченочных желчных путей. Поступление желчи в ДПК зависит от координации сокращения ЖП и расслабления сфинктерного аппарата.

Контроль функций ЖП и билиарных сфинктеров осуществляется нейрогуморальным путем, при помощи гастроинтестинальных гормонов и медиаторов вегетативной нервной системы.

Стимулируют желчевыведение, путем сокращения ЖП и расслабления СО, ХЦК, гастрин, секретин, ацетилхолин, бомбезин, а также желчные кислоты. Тормозят – глюкагон, кальцитонин,

вазоинтестинальный пептид, панкреатический полипептид, адреналин, эстрогены, кортикостероиды.

Желчь – это сложный по составу коллоидный комплекс, состоящий из воды и растворенных в ней белков, липидов (холестерин, фосфолипиды), углеводов, связанного билирубина, желчных кислот, витаминов, минеральных солей и микроэлементов. Образование желчи в организме происходит постоянно, от 500 до 1200 мл в сутки. При этом, ее поступление в кишечник осуществляется порциями при принятии пищи, благодаря координированной деятельности ЖП и сфинктерного аппарата билиарного тракта.

Желчь осуществляет ряд важнейших функций:

- эмульгирование жиров для наиболее оптимального действия панкреатической липазы
- формирование щелочного pH в ДПК для активирования цепи кишечных и панкреатических протеолитических ферментов
- растворение и всасывание жирорастворимых витаминов А, D, E, K
- выведение жирорастворимых метаболитов, лекарственных веществ, ксенобиотиков (того, что не может быть выведено с мочой)
- стимулирование желчеобразования
- стимулирование перистальтики кишечника
- бактерицидное действие
- участие в ЭГЦ желчных кислот

Значение желчного пузыря (ЖП) для организма

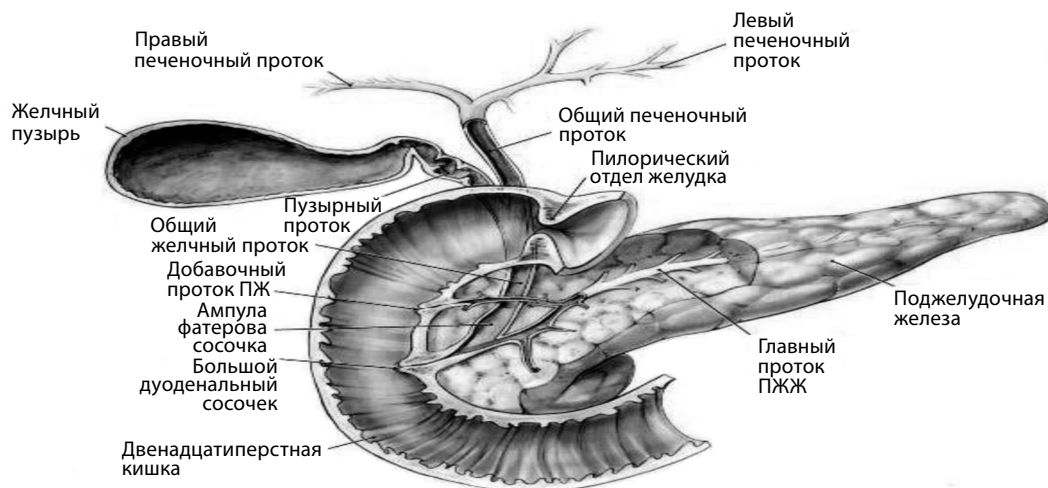
На сегодняшний день известно, что ЖП – это не просто резервуар для скопления и концентрирования желчи, а орган, играющий важную роль в поддержании эффективной ЭГЦ желчи и сохранении метаболического гомеостаза липидов и желчных кислот. Клетки ЖП не только секретируют муцин и бикарбонаты, но способны абсорбировать холестерин, играя роль холецистогепатического шунта для холестерина и желчных кислот. Кроме этого, ЖП обладает инкреторной функцией. Он синтезирует сигнальные молекулы, регулирующие метаболические процессы, и антихолецистокинин (антагонист ХЦК), который ограничивает действие ХЦК в межпищеварительный период и способствует расслаблению ЖП и повышению тонуса сфинктера Одди. Благодаря моторной функции ЖП, регулируется поступление желчных кислот в тонкую кишку и их ЭГЦ. Желчные кислоты (первичные, секретируемые печенью – холевая и хенодезоксихолевая; вторичные, образующиеся из первичных в толстой кишке под действием кишечной микрофлоры – дезоксихолевая, литохолевая) играют большую роль не только в процессе пищеварения (способствуют перевариванию и всасыванию жиров за счет их эмульгирования и активации панкреатической липазы), стимулировании кишечной перистальтики и препятствовании развития СИБР в тонкой кишке,

вследствие их бактерицидных свойств. В настоящее время желчные кислоты рассматриваются как мощный фактор регуляции углеводного, липидного и основного обменов, через их воздействие на фарнезопидный X-рецептор (FXR), мембранный рецептор желчных кислот (TGR5), а также стимуляцию синтеза в энтероцитах фактора роста фибробластов (FGF 15/19), который способен подавлять глюконеогенез, стимулировать синтез гликогена и белков в печени. Тем самым, желчные кислоты способны снижать экспрессию глюкагоноподобного пептида, проглюкагона, блокировать воспаление в печени, эндотелии и жировой ткани, регулировать процессы липолиза и постпрандиальной гликемии, влияние тиреоидных гормонов на периферии.

Таким образом, основные функции ЖП:

1. Резервуар для скопления и концентрирования желчи;
2. Моторная функция, обеспечивающая поступление желчи в ДПК, поддержание процесса пищеварения и эффективной ЭГЦ;
3. Инкреторная функция (синтез сигнальных молекул, регулирующих метаболический гомеостаз желчных кислот, липидов и углеводов; антихолецистокинина, регулирующего работу мышц ЖП и сфинктера Одди в межпищеварительный период).

Рисунок 9.
Строение желчевыводящей системы



ПРИЛОЖЕНИЕ Б8.

Диагностические признаки различных вариантов ФБР

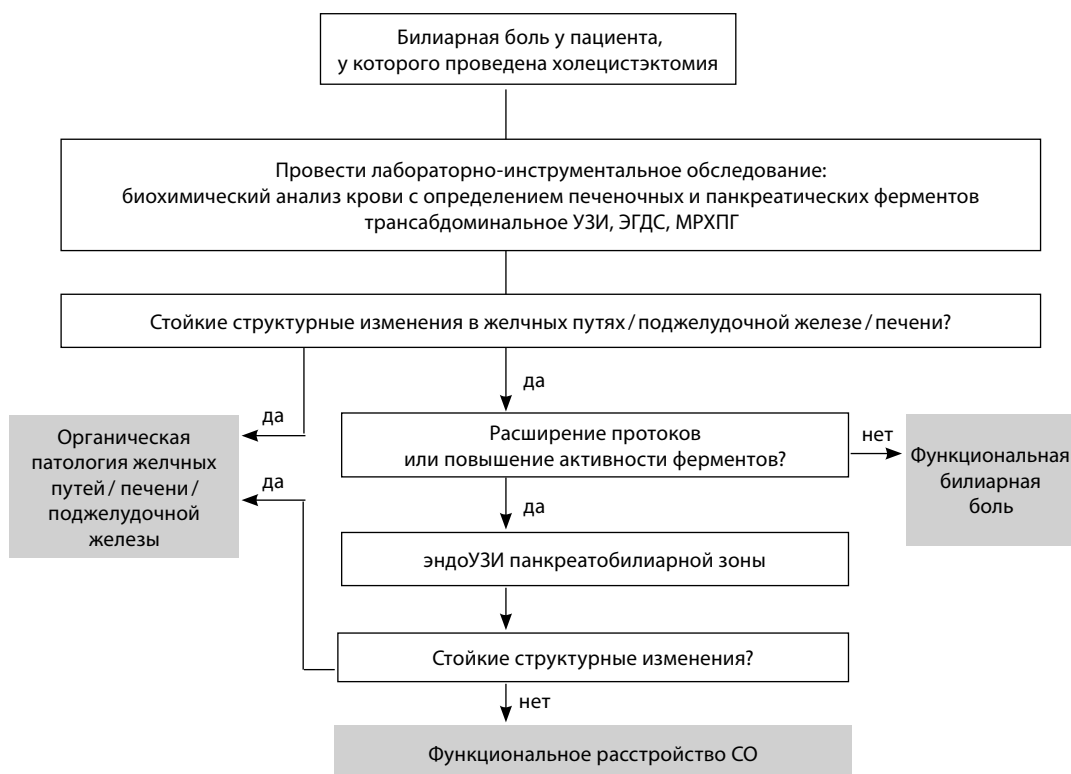
Вид ФБР	Типичная билиарная боль	Состояние ЖП	Тонус СО при манометрии	Размер холедоха	АЛТ, АСТ, билиру-бин	Амилаза, липаза
ФББ	+	N	N	N	N	N
ФРЖП	+	↓ФВ	N	N	N	N
ФРБСО	+	N / отсутствует	↑	Более 0,6 см	↑	N
ФРПСО	+	N / отсутствует	↑	Более 0,6 см	N	↑

Примечания:

ФРБСО – функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди,
ФРПСО – функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди,
N – нормальное значение

ПРИЛОЖЕНИЕ Б9.

Алгоритм диагностики ДСО билиарного типа после холецистэктомии.



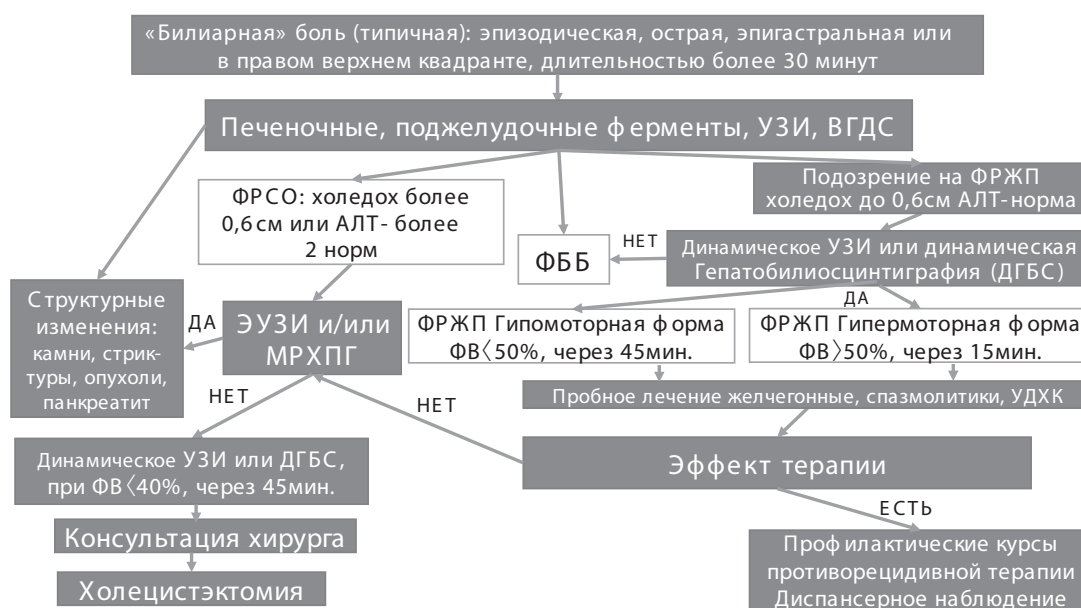
ПРИЛОЖЕНИЕ Б10.

Уровни доказательности лекарственных препаратов и других методов лечения ФРБТ

Метод лечения	Cotton P.B. et al. [285]	Российская гастроэнтерологическая ассоциация [18]	Hansel S. L. & DiBaise J. K. * http://xuebalib.oss-cnshanghai.aliyuncs.com/xuebalib.com.37993.pdf
Спазмолитики	5C	2B	-
УДХК	5C	2B	5C
Экстракт листьев артишока	-	2B	-
Прокинетики	5C	3C	5C
Антидепрессанты	-	3C	-
НПВС	-	3C	5C
Хирургическое лечение (холецистэктомия)	3B	-	2B

ПРИЛОЖЕНИЕ Б11.

Алгоритм диагностики и ведения больных с билиарной болью



Примечания:

Динамическое УЗИ является верифицирующим методом для постановки диагноза ФРЖП. При этом исследовании проводится оценка размеров ЖП до и через 45 минут после приема раствора 0 грамм сорбита со 100 мл воды, с расчетом ФВ ЖП% [299, 304].

ПРИЛОЖЕНИЕ Б12.**Рабочая схема амбулаторного наблюдения, лечения и профилактики ФБР**

Лечение обострения ФРЖВП	Диагностические мероприятия
<p>Диетические рекомендации: дробное питание не менее 5 раз в день, исключая жирное, жареное, острое, копченое, алкоголь. Включает продукты, способствующие желчеоттоку (овсянка, греча, творог, нежирные сорта рыбы и др.), естественные пребиотики [292]</p> <p>1 этап – коррекция моторики ЖП и дуоденальной гипертензии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Эукинетик (гимекромон 200 мг за 30 минут до еды 3 раза в день – при гипомоторном типе; мебеверин 200 мг за 20–30 минут до завтрака и до ужина или алверина цитрат 60 мг + симетикон 300 мг 2–3 р/сут – при гипермоторном типе – 4–8 недель • Фермент (панкреатин по 10000 ЕД 3 раза в день во время еды – 4 недели, затем 1 раз в день в максимальный прием пищи) • Антацид 3–4 раза в день через 30 минут после еды и на ночь – 2 недели (гвайазулен (4 мг) и диметикон (3 г) 2–3 раза в день после еды и на ночь – 2 недели) <p>2 этап – коррекция СИБР:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пребиотик – 4 недели • Пробиотик – 4 недели • Деконтаминация тонкой кишки (при избыточном росте условно-патогенной флоры) – рифаксимин 400 мг 3 раза (или нифуроксазид; ципрофлоксацин) в день 7 дней в комбинации с пробиотиком) <p>3 этап – нормализация реологических свойств желчи и холереза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • УДХК 250 мг по 1 капсуле через 30–60 минут после ужина 1 неделю, затем еженедельное титрование дозы до 10–15 мг/кг/сут. в течение 3–6 месяцев • Экстракт листьев артишока по 1–2 таблетки 3 раза в день за 20–30 минут до еды в течение 1–3 месяцев 	<p>В течение 2 недель:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Клинический анализ крови 2. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин и его фракции, амилаза, С-реактивный белок, глюкоза) 3. Копрограмма 4. Анализ кала на эластазу-1 (при подозрении на внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы) 5. Посев кала на дисбактериоз, предпочтительнее – водородный дыхательный тест (при подозрении на СИБР) 6. УЗИ брюшной полости 7. ЭГДС 8. По показаниям (при синдроме холестаза, для исключения органической патологии) – МРХПГ, эндо-УЗИ
Противорецидивное лечение ФРЖП	Диагностические мероприятия
<p>Диета № 5; гидрохолеретики (щелочные минеральные воды: Боржоми, Ессентуки [183,301] Арзни, Белинска Киселка по ½–1 стакану без газа комнатной температуры, за 30 минут до еды 3 раза в день. Курс 1 месяц 2–3 раза в год)</p> <p>Режим: физические нагрузки не менее 30–40 минут в день 3 раза в неделю (предпочтительно, аэробные, наиболее приемлемые и комфортные для самого пациента), ходьба не менее 10 тыс. шагов в день или не менее 30 минут 5 раз в неделю</p> <p>Курсы УДХК в дозе 5–10 мг/кг однократно вечером 3 месяца 2 раза в год или постоянная поддерживающая терапия и <i>экстракта листьев артишока</i> по 1 таблетке 3 раза в день за 20–30 минут до еды 2 раза в год</p> <p>Курсы симбиотиков/метабиотиков по 2–4 недели 2 раза в год</p> <p>Курсы фитотерапии растительными препаратами комбинированного действия: бессмертник, кукурузные рыльца, мята, холосас, петрушка, артишок, куркума, шиповник по 4 недели 2–3 раза в год. При гипотонии ЖП и отсутствии холелитиаза – беззондовые тюбажи (с отваром шиповника, кукурузными рыльцами, минеральной водой) 1 раз в неделю</p> <p>Коррекция факторов риска (дислипидемии, нарушений углеводного обмена): статины, метформин – по показаниям</p>	<p>Контроль 1 раз в 3 месяца:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин и его фракции, амилаза, липидограмма, общий белок, альбумин, С-реактивный белок, глюкоза, HbA1c) 2. Клинический анализ крови – по показаниям 3. Копрограмма – по показаниям <p>Контроль 1 раз в 6 месяцев:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. УЗИ брюшной полости/ динамическое УЗИ с желчегонным завтраком (сорбитом) 2. Посев кала на дисбактериоз/водородный дыхательный тест – по показаниям <p>Контроль 1 раз в 12 месяцев:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. УЗИ органов брюшной полости, динамическое УЗИ (по индивидуальным показаниям) 2. ЭГДС – по показаниям
Хирургическое лечение (лапароскопическая холецистэктомия)	Диагностические мероприятия
<p>Только по строгим показаниям: при отсутствии эффекта терапии ФРЖП в течении более года, резком нарушении качества жизни и трудоспособности, выявлении стойкого снижения коэффициента опорожнения ЖП менее 35–40%</p> <p>При наличии у пациента с ФРЖП – НАЖБП, максимально отсроченно, учитывая оптимальную стратегию сохранения ЖП у данной категории больных</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Клинический анализ крови 2. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин и его фракции, амилаза, С-реактивный белок, глюкоза) 3. Коагулограмма 4. УЗИ брюшной полости/динамическое УЗИ 5. ВЭГДС 6. По показаниям (при синдроме холестаза, для исключения органической патологии) – МРХПГ, эндо-УЗИ

ПРИЛОЖЕНИЕ Б13.

Характеристика психофармакологических препаратов, используемых для лечения ФРОП

Класс препаратов	Диапазон дозировок, мг	Преимущества	Недостатки
Антидепрессанты			
Трициклические антидепрессанты (ТЦА)		Лучшая доказательная база среди всех психотропных препаратов при СРК	Антихолинергические побочные эффекты, в том числе усиление запоров
Амитриптилин	25–100	Выраженный противоболевой эффект	Седация и сонливость в течение дня
Имипрамин	25–100	Редукция диареи	Прибавка массы тела
Доксепин	25–100	Быстрое развитие успокаивающего и снотворного эффект	Высокий риск ортостатической гипотензии
			Кардиотоксичность
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)		Выраженный и стойкий антидепрессивный и противотревожный эффект при систематическом приеме	Неэффективны в отношении болей
Эсциталопрам	10–20	Улучшают качество жизни у пациентов с ФЗОП	Высокий риск тошноты, изжоги, диареи в первые недели приема
Циталопрам	20–40	Отсутствие седативного эффекта, оптимальная переносимость при долговременном приеме	Усиление тревоги и нарушения сна в начале терапии
Сертралин	100–200	Могут уменьшать выраженность запоров при СРК	Мощные ингибиторы CYP450
Пароксетин	20–60		Риск спонтанных кровотечений
Флувоскамин	100–300		
Флуоксетин	20–60		
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН)		Выраженный противоболевой эффект, сопоставимый с ТЦА, но с более благоприятным профилем побочных эффектов	Слабо изучены при ФЗОП, противоболевой эффект доказан преимущественно в неврологии
Венлафаксин	75–225	Выраженный и стойкий антидепрессивный и противотревожный эффект при систематическом приеме	Усиливают тревогу и гастроинтестинальную симптоматику в начале приема
Дулоксетин	30–90		аналогично СИОЗС
Милнаципран	50–200		Могут повышать АД и ЧСС у предрасположенных лиц
Норадренергические и специфические серотинергические антидепрессанты (НаССА)		Мощный орексигенный и антиэметический эффект	Выраженная прибавка массы тела, повышение уровня глюкозы у предрасположенных лиц
Миртазапин	15–45	Хорошая доказательная база при функциональной диспепсии	Седация, дневная сонливость
		Улучшение ночного сна	Слабо изучен при СРК
		Высокая безопасность у кардиологических пациентов	
		Может комбинироваться с СИОЗС и ИОЗСН в резистентных случаях	
Агонисты мелатонинергических рецепторов и антагонисты серотониновых		Улучшает качество жизни при СРК	Отсутствие противоболевого эффекта и прямого влияния на моторику
Агомелатин	25–50	Нормализация суточных ритмов	Нужно регулярно контролировать печеночные ферменты
		Оптимальный профиль переносимости	
Мультиמודальные антидепрессанты		Выраженный антидепрессивный эффект	Данные об эффективности и переносимости при ФЗОП носят предварительный характер
Вортиоксетин	10–20	Улучшает качество жизни при СРК	Частота развития тошноты сопоставима с СИОЗС
		Меньше риск развития диареи по сравнению с СИОЗС и ИОЗСН	
		Малое число лекарственных взаимодействий	

приложение Б13

Характеристика психофармакологических препаратов, используемых для лечения ФРОП (продолжение).

Класс препаратов	Диапазон дозировок, мг	Преимущества	Недостатки
Антипсихотики			
Производные бензамида		Выраженное прокинети-ческое и антиэметическое действие	Высокий риск повышения пролактина, особенно у лиц молодого возраста
Сультрипид	50–200	Умеренные анальгезирующий эффект	Экстрапирамидная симптоматика (паркинсонизм, неусидчивость) в высоких дозах
Тиоприд	50–200	Заживляющее влияние на эпителий ЖКТ	В малых дозах могут усиливать тревогу
Амисульприд	50–200	Сопутствующее мягкое антидепрессивное и противотревожное действие	
Дибензодиазепиновые производные		Выраженное орексигенное и антиэметическое действие	Прибавка массы тела, повышение глюкозы, дислипидемия
Кветиапин	25–100	Редукция диареи	Седация
Оланзапин	5–10	Умеренное противоболевое действие	Ортостатическая гипотензия, рефлексорная тахикардия (больше у кветиапина)
		Снотворный эффект	Экстрапирамидная симптоматика (больше у оланзапина)
		Влияние на пролактин заметное меньше, чем у бензамидных производных	
Противотревожные препараты			
Агонисты 5-HT_{1A} рецепторов		При систематическом приеме эффективен у пациентов с функциональной диспепсией	В первые дни приема может вызывать побочные эффекты, аналогичные таковым у СИОЗС
Буспирон	10–30	Выраженный противотревожный эффект без седации	Терапевтический эффект развивается лишь при систематическом и длительном приеме
		Хорошо сочетается с СИОЗС, ИОЗСН в резистентных случаях	Неэффективен при СРК
			Лишен обезболивающего эффекта
α2δ-лиганды (габапентиноиды)		Мощное противоболевое действие	Риск развития зависимости (ниже, чем у бензодиазепинов)
Габапентин	300–1200	Выраженный противотревожный эффект	Седация
Прегабалин	75–300	По предварительным данным, эффективны при функциональной диспепсии	Головокружение
		Отсутствие лекарственных взаимодействий	Выписка на учетных рецептах 148–1 (в случае прегабалина)
Бензодиазепиновые транквилизаторы		Выраженное и быстрое противотревожное, снотворное действие	Отсутствие доказанного эффекта при ФЗОП
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	0,5–2	Могут кратковременно облегчать гастроинтестинальную симптоматику за счет расслабления гладкой мускулатуры ЖКТ	Риск развития зависимости
Диазепам	5–20		Падения, когнитивное снижение у лиц пожилого возраста
Альпразолам	0,25–1		Угнетение дыхательного центра при передозировке
Клоназепам	0,5–2		Выписка на учетных рецептах 148–1

Примечание:

Курсивом выделены группы лекарственных препаратов, перед использованием которых рекомендуется проконсультироваться с психиатром.

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Информация для пациента с ФЗОП

Диетическая коррекция рациона питания часто оказывается самым эффективным средством лечения и профилактики ФЗОП и прежде всего ФР ЖФП.

Целевое назначение диетических рекомендаций. Содействовать нормализации нарушенной функциональной способности печени и желчевыводящих путей, стимулировать желчеотделение и моторную деятельность кишечника.

Общая характеристика. Полноценная по калорийности диета с нормальным содержанием белков, но с некоторым ограничением жиров. В первую очередь ограничивают тугоплавкие жиры (бараний, гусиный,

внутренний жиры) и продукты с высоким содержанием холестерина и экстрактивных веществ, продукты расщепления жира, образующиеся при жарении; характерно повышенное содержание липотропных (улучшающих обмен жиров в организме) продуктов (растительные масла, овощи, особенно бобовые), витаминов группы В и аскорбиновой кислоты. Максимально уменьшено использование продуктов, усиливающих бродильные процессы в кишечнике (цельное свежее молоко, сдобное тесто, консервы и т.д.). Увеличено количество овощных и фруктовых блюд.

Кулинарная обработка. Пищу дают в отварном или запеченном виде, измельчение пищи необязательно. Не допускается жарение продуктов. Сливочное и растительное масла добавляют только в готовые блюда, а не в процессе кулинарной обработки.

Температура пищи: горячих блюд – не более 60 °С, холодных – не ниже 15 °С, холодные напитки исключают.

Режим питания дробный: не менее 4–5 раз в сутки.

Химический состав и калорийность. Белков – 80–90 г, жиров – 80–90 г (с равным содержанием животных и растительных жиров), углеводов – 300–350 г. Калорийность – 2200–2500 ккал. Количество свободной жидкости – 5 литра. Содержание поваренной соли – 10–12 г. [289].

Перечень рекомендуемых продуктов и блюд:

- *хлеб и хлебобулочные изделия* – хлеб серый, грубый, ржаной выпечки предыдущего дня, хлеб пшеничный из муки II сорта, печенье несдобное, сахарное;
- *супы* – на овощном отваре или на молоке (овощи различные); крупы – преимущественно гречневая и овсяная; макаронные изделия; фруктовые супы;
- *мясные и рыбные блюда* – нежирные сорта мяса и птицы (курица) в отварном виде, запеченные, с предварительным отвариванием, тушеные с удалением сока. Мясо и птицу готовят преимущественно куском, но допускаются и блюда из котлетной массы. Нежирные сорта рыбы (треска, судак, окунь, навага, щука и др.) в отварном или запеченном виде (после отваривания);
- *яйца и яичные продукты* – преимущественно белковый омлет в запеченном виде, не чаще 2 раз в неделю;
- *молоко и молочные продукты* – молоко, сметана в блюдах; творог обезжиренный в натуральном, запеченном виде; сыры – советский, швейцарский, голландский; кисломолочные продукты – простокваша однодневная, кефир нежирный, ацидофильное молоко;
- *овощи и зелень* – капуста (при переносимости), картофель, морковь, свекла в сыром, отварном и печеном виде; лук добавляют после отваривания; зеленый горошек;
- *фрукты, ягоды, сладости* – различные спелые сорта фруктов и ягод (кроме кислых, сухих фруктов) в сыром (натуральном) и вареном виде;
- разрешается лимон с сахаром; рекомендуется соевый шоколад, сахар;
- *крупяные и макаронные изделия* – различные крупы, макаронные изделия, соевой творог, соевая мука, изделия из соевой муки в отварном и запеченном виде (не жарить);
- *жиры* – масло сливочное, оливковое, соевое, рафинированное подсолнечное добавляют только в готовые блюда;
- *закуски* – вымоченная сельдь, рыба заливная (нежирные сорта), сыры, творожная паста, колбаса докторская;
- *соусы и пряности* – пряности исключаются; рекомендуются молочные, сметанные, овощные соусы, фруктово-ягодные подливки (муку для соуса не поджаривать);
- *напитки и соки* – отвар шиповника, овощные, ягодные, фруктовые соки (некислые сорта фруктов и ягод), лучше разбавленные пополам с водой; чай с молоком или лимоном, некрепкий кофе с молоком или черный; компоты из сухофруктов.

Исключаются: грибы, горох, фасоль, чечевица, бобы, щавель, шпинат; жареные блюда; редька, редис, перец и все пряности, уксус; какао; чеснок, лук (кроме вываренного); соленые огурцы; экстрактивные вещества (отвары) – крепкие бульоны из рыбы, мяса, грибов (кроме шампиньонов); мозги; яичные желтки; внутренние органы; кислые, горькие, острые сорта фруктов и овощей; мясные, рыбные и овощные консервы; холодные, газированные и алкогольные напитки, пиво.

Примерное меню:

1-й завтрак: винегрет с растительным маслом, бутерброд с сыром или сливочным маслом.

2-й завтрак: яблоко свежее или печеное.

Обед: салат, вегетарианский борщ, отварная рыба (треска, хек, ледяная) с отварным картофелем, с салатом из свежей моркови, компот.

Полдник: чай с несдобным печеньем.

Ужин: отварное мясо, запеченное с овощным гарниром, крупеник из гречневой крупы, чай.

На ночь: кефир или простокваша.