

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта в контексте синдрома перекреста: современное состояние проблемы

М.А. Осадчук¹, А.А. Свистунов¹, Н.В. Киреева¹, М.М. Осадчук²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра поликлинической терапии, Москва, Россия;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта наносят ощутимый ущерб системе здравоохранения. Частое их сочетание у одного и того же больного с миграцией клинических симптомов по всей пищеварительной трубке сопровождается частыми обострениями, рефрактерностью к проводимой терапии и выраженными психосоциальными расстройствами. В настоящем обзоре приведены данные по основным этиопатогенетическим факторам, клиническим проявлениям, особенностям течения и тактике ведения пациентов с синдромом перекреста при наиболее часто встречающихся функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: синдром перекреста, синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рабепразол, мебеверин, тримебутин.

Для цитирования: 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

Functional diseases of the gastrointestinal tract in the context with overlapping functional disorders: current status of the problem

М.А. Osadchuk¹, А.А. Svistunov¹, N.V. Kireeva¹, М.М. Osadchuk²

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Polyclinic Therapy, Moscow, Russia;

²State Budgetary Healthcare Institution of Moscow "City Polyclinic №52", of the Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia

Functional diseases of the gastrointestinal tract cause significant damage to the health care system. Their frequent combination in the same patient with the migration of clinical symptoms throughout the digestive tube is accompanied by continuous exacerbations, refractory to the therapy and severe psychosocial disorders. This review provides data on the main etiopathogenetic factors, clinical manifestations, course features and management tactics for patients with overlapping for the most common functional diseases of the gastrointestinal tract.

Keywords: overlapping syndrome, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, rabeprazole, mebeverin, trimebutin.

For citation: 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. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (2): 112–118. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000458

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ОШ – отношение шансов

ПДС – постпрандиальный дистресс-синдром

ПИ-СРК – постинфекционный СРК

СРК – синдром раздраженного кишечника

ФД – функциональная диспепсия

ФЖКЗ – функциональные желудочно-кишечные заболевания

ЭБС – эпигастральный болевой синдром

H. pylori – *Helicobacter pylori*

PAR (2) и PARs – рецепторы, активируемые протеиназами

TRPV – переходные ваниллоидные рецепторы 1 и 4 (transient receptor potential vanilloid 1 and 4)

VGSCs – напряженно-стrobeированные натриевые кальциевые каналы (voltage-gated sodium calcium channels)

1. Определение, эпидемиология и экономические потери при функциональных заболеваниях пищеварительной системы

Функциональные желудочно-кишечные заболевания (ФЖКЗ), согласно IV Римским критериям, определяются как переменные комбинации хронических или рецидивирующих желудочно-кишечных признаков и симптомов без структурных или биохимических изменений [1]. Частота распространенности данной патологии затрагивает примерно 1/3 населения земного шара [2]. Данное определение подчер-

кивает высокую вероятность сочетания различных ФЖКЗ у одного индивидуума. Так, по данным США, приблизительно у 40% пациентов с ФЖКЗ диагностируется синдром перекреста. При этом у 83% больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) заболевание сочетается с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и/или функциональной диспепсией (ФД) [3]. N. Talley и соавт. приводят данные о том, что 43% больных с ФД могут быть классифицированы в более чем одну подгруппу [4]. В Новой Зеландии 63% субъектов с симптомами рефлюкса предъявляют жалобы на диспепсию, в то время как 56% субъектов с диспепсией имеют симптомы рефлюкса [5].

В Аргентине перекрытие ГЭРБ с диспепсией составляет 13,3%, в Бельгии – 33,8% [6, 7]. В Японии сочетание ГЭРБ с диспепсией достигает 30–40%, в США у субъектов с ФД – 48,8% [8, 9]. Перекрытие СРК и ГЭРБ в мета-анализе свидетельствует о том, что распространенность рефлюкс-эзофагита у пациентов с СРК в 4 раза больше, чем у субъектов без данной патологии [10, 11].

В ряде работ подчеркивается, что СРК является чрезвычайно дорогостоящим заболеванием, которое оказывает огромное негативное влияние на социальном уровне. Это тем более важно, что среди всех ФЖКЗ диагноз СРК по IV Римским критериям составляет 52,4% [12–14]. Пациенты с СРК, как правило, используют больше медицинских услуг, чем население в целом, что измеряется почти любым параметром (например, амбулаторные посещения офиса, диагностическое тестирование и затраты, связанные с приобретением безрецептурных или рецептурных лекарственных средств) [15]. Например, недавно проведенное исследование оценило социально-экономическое бремя СРК средней и тяжелой степени тяжести в 6 европейских странах (Франция, Германия, Италия, Испания, Швеция и Великобритания), показав, что данная патология представляет собой основную причину прогулов на рабочем месте [16]. Только в США ежегодные прямые расходы, связанные с СРК, превышают 10 млрд \$, а предполагаемые косвенные расходы достигают 20 млрд \$ и обусловлены, главным образом, невыполненной работой (либо прогул, либо снижение производительности труда) [17].

2. Этиология и патогенез ФЖКЗ

Этиопатогенетической основой ФЖКЗ служит желудочно-кишечно-мозговая ось, изменения которой носят мигрирующий характер с частым захватом разных участков пищеварительной системы. Эти особенности активно стали изучаться в последнее десятилетие с особым акцентом на пути взаимодействия «кишка–мозг» [18]. Клинические симптомы ФЖКЗ генерируются на основе сложного взаимодействия между такими факторами, как микробный дисбиоз в кишечнике, изменения иммунной системы, ассоциированные с минимальным воспалением и кишечной нейроэндокринной сигнализацией, формирующими висцеральную гиперчувствительность и вызывающими дисрегуляцию центральной нервной системы с последующей модуляцией кишечной сигнализации и двигательной функции [1, 15].

Характерной чертой СРК и ФД является наличие болевого синдрома, который носит рецидивирующий характер. Следует подчеркнуть, что поведение человека при болевом синдроме может сопровождаться психогенной инвалидизацией, которая непропорциональна имеющимся объективным данным и может значительно ухудшить жизнь человека [19]. Хорошо известно, что болевые рецепторы пищеварительного тракта в основном реагируют на химическую и механическую стимуляцию, такую как растяжение, ишемия или инфекция [20]. Любое, даже минимальное, повреждение

приводит к высвобождению медиаторов воспаления, к которым относятся простагландины, аденозинтрифосфат, гистамин, серотонин и брадикинин. В ряде исследований получены данные, свидетельствующие о том, что у значительной части пациентов с СРК увеличено количество клеток воспалительного характера в слизистой оболочке толстой кишки [15]. При этом авторы полагают, что слизистая оболочка в данном отделе пищеварительного тракта содержит динамично функционирующую иммунную систему, которую можно в полной мере рассматривать как «физиологически воспаленную» [21, 22]. Поэтому СРК можно считать микроорганическим заболеванием, при котором увеличивается количество иммунных клеток слизистой оболочки (тучных клеток, эозинофилов и Т-клеток) у взрослых и детей. Заявлено несколько провоцирующих факторов минимального воспаления, включая пищевую аллергию, аномальную микробиоту, мальабсорбцию желчных кислот и повышенную проницаемость кишечника, определяющих течение СРК [23, 24].

Таким образом, минимальное воспаление, которое, вероятно, играет многофакторную роль в патофизиологии СРК и ФД, может быть оценено и количественно [21, 22]. Эти воспалительные медиаторы вызывают болевую сенситизацию, воздействуя на ряд рецепторов, среди которых выделяются переходные ванilloидные (TRPV – transient receptor potential vanilloid) рецепторы 1 и 4, напряженно-стрибированные натриевые кальциевые каналы (voltage-gated sodium calcium channels – VGSCs) и рецепторы PAR (2) и PARs, активируемые протеиназами [25, 26].

Рецепторы TRPV-1 и -4 в основном воспринимают механический стимул. TRPV-1, в частности у лиц с ФЖКЗ, играет важную роль в висцеральной гиперчувствительности. TRPV-1 является важнейшим интегратором болевых и воспалительных стимулов, что позволяет рассматривать его как перспективную терапевтическую мишень в лечении болевых состояний [25]. На моделях крыс А. Акбар и соавт. показали, что концентрация рецепторов TRPV-1 у пациентов с СРК увеличивается в 3,5 раза по сравнению со здоровыми людьми [27]. Протестировано, что антагонисты TRPV-1 снижают висцеральную болевую чувствительность у крыс и могут представлять возможную терапевтическую мишень [28]. Рецепторы TRPV-4 и PAR 2 работают синхронно и подвержены активации протеиназами серина. Эти протеиназы найдены в повышенной концентрации у пациентов с ФЖКЗ. Антагонисты этих рецепторов уменьшают их активность, возможно, предотвращая сенситизацию [29]. Вместе с тем у ФЖКЗ нет структурной основы, чтобы объяснить их клинические особенности и общее научное понимание этих расстройств. В связи с этим приходится придерживаться общей биопсихосоциальной модели при характеристике данной патологии [30].

Сочетанные заболевания (ФД и СРК) часто возникают после перенесенной инфекции. Заслуживает внимания тот факт, что заболеваемость СРК после острого гастроэнтерита в 7 раз выше, чем без инфекционного эпизода [31, 32]. Так, после перенесенной сальмонеллезной инфекции через 3, 6 и 12 мес СРК отмечался соответственно у 35, 33 и 46% больных. У лиц с постинфекционным СРК (ПИ-СРК) в эти же сроки наблюдения перекрест симптомов с ФД регистрировался соответственно у 70, 54 и 62% пациентов [33]. Риск

Сведения об авторах:

Свистунов Андрей Алексеевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, первый проректор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); ORCID: 0000-0003-1592-5703

Киреева Наталья Викторовна – к.м.н., доцент, доцент каф. поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); ORCID: 0000-0002-3467-886X

Осадчук Максим Михайлович – к.м.н., зав. организационно-методическим отделом ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника №52» ДЗ г. Москвы

Контактная информация:

Осадчук Михаил Алексеевич – д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); тел.: +7(916)071-26-26; e-mail: policlinic_therapy@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

развития ПИ-СРК увеличивается во много раз, если имеющееся заболевание является преимущественно диарейным и длится более 3 нед [34]. Кроме того, ипохондрия и стрессовые жизненные события на начальном этапе заболевания удваивают риск развития ПИ-СРК [35].

В настоящее время известно, что при СРК и ФД изменяется кишечный микробиом с захватом двенадцатиперстной кишки, что определяет сочетание этих двух заболеваний. В связи с этим сделано предположение о том, что эффект антибактериальной терапии при наличии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) связан в большей мере с изменением в дуоденальном микробиоме, а не непосредственно с эрадикацией *H. pylori* [36].

Исследования генетической эпидемиологии с контролем случаев выявили ряд однонуклеотидных полиморфизмов (SCN 5A), связанных с СРК и ФД, но доказательства в большинстве случаев отсутствуют, поскольку исследования репликации были в значительной степени непоследовательными [37–39].

Представляет определенный интерес мнение о том, что СРК и ФД являются проявлением одной патологии [40]. В частности, данные последнего десятилетия указывают на то, что постинфекционные СРК и ФД, по-видимому, имеют единые этиопатогенетические факторы [41].

3. Клиника и диагностика сочетанной патологии

ФЖКЗ объединяют целый ряд патологических состояний, связанных с различными зонами пищеварительного тракта. Отмечено, что они могут мигрировать у одного и того же больного и носить доминирующий характер в разные периоды наблюдения [30]. Тем не менее, наиболее частыми ФЖКЗ считаются СРК и ФД.

Согласно IV Римским критериям, СРК – это функциональное кишечное расстройство, характеризующееся повторяющимися болями в животе в среднем 1 день в неделю в течение 3 мес, связанное с двумя или более из следующих критериев: боли, ассоциированные с дефекацией; боли, связанные с изменением частоты стула и/или с изменением формы (внешнего вида) стула [19]. СРК традиционно подразделяется на 4 подтипа на основе преобладающей модели стула: с запором (IBS-C); с диареей (IBS-D); смешанный (IBS-M) или неклассифицируемый (IBS-U) [42]. Кроме того, СРК делится на 2 подвиды: спорадический (неспецифический) и постинфекционный [43]. При спорадическом варианте симптомы заболевания беспокоят больного в течение длительного времени без какой-либо связи с желудочно-кишечными инфекциями, в то время как постинфекционный СРК манифестирует внезапно после перенесенного острого гастроэнтерита [43].

Термин «ФД» включает пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС) и лиц с эпигастральным болевым синдромом (ЭБС). ПДС характеризуется диспепсическими симптомами, вызванными приемом пищи. ЭБС проявляется болью или жжением в эпигастрии, которые не всегда могут купироваться приемом пищи. Нередко отмечается перекрытие симптомов ПДС и ЭПС с манифестацией вначале диспепсических симптомов, вызванных приемом пищи, а затем присоединяется боль или жжение в эпигастральной области [44, 45].

Современные диагностические критерии ФЖКЗ, а также тяжесть, частота, продолжительность и эффективность лечения зависят исключительно от субъективного состояния пациентов, а не от объективных биомаркеров [19]. Независимо от первичной этиологии, эти субъективные

симптомы частично генерируются мозгом из interoцептивных сигналов, исходящих из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), из воспоминаний о них и широко модулируются эмоциональными (тревога и депрессия), когнитивными (внимание и ожидание) и мотивационными факторами. При этом следует подчеркнуть, что для всех хронических болевых расстройств, сопровождавших ФЖКЗ (СРК, ФД, функциональный болевой синдром в животе), перевод объективных сигналов кишечника и желудка в субъективные симптомы носит нелинейный характер [46].

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что если клиника СРК и ФД может широко варьировать, то симптоматика ГЭРБ носит наиболее устойчивый характер. В связи с этим ряд авторов предлагают рассматривать ГЭРБ в рамках системного заболевания, которое включает ФД и СРК [47].

Результаты проведенных исследований дали основание высказать мнение, что пациенты с синдромом перекреста отмечают более длительное и тяжелое обострение по сравнению с пациентами без перекрывающихся состояний. По мере того как число перекрывающихся состояний увеличивается, частота симптомов и их выраженность увеличиваются, производительность труда резко снижается и возрастает число пациентов с временной нетрудоспособностью и необоснованно отсутствующих на работе [3]. Следует подчеркнуть, что поведение человека при синдроме перекреста может достигать психогенной инвалидизации, которая непропорциональна имеющимся объективным данным.

Принимая во внимание полученные рядом авторов данные о тесной связи ГЭРБ с СРК, рекомендуется у всех пациентов с СРК исключать рефлюкс-эзофагит, который может протекать без выраженных клинических проявлений или бессимптомно [48]. Это особенно важно, так как при сочетании СРК с ГЭРБ у подавляющего контингента больных отмечается абсолютное доминирование эрозивного эзофита [48].

4. Лечение синдрома перекреста

Терапия при синдроме перекреста является сложной задачей с трудно прогнозируемыми результатами [49, 50]. При сочетании ФД, ГЭРБ, СРК и ФД с ГЭРБ наилучший эффект демонстрируют ингибиторы протонной помпы (ИПП). Однако после завершения лечения симптомы ГЭРБ рецидивируют раньше, чем проявления ФД и СРК [51–53]. Терапией первой линии при комбинации ФД с СРК являются ИПП, прокинетики и бактериальные препараты. Так, исследования, связанные с кишечным микробиомом, демонстрируют его связь с воспалением кишечника и иммунным ответом, а также его влиянием на мозг человека через желудочно-кишечные гормоны [51, 52, 54–56]. При сочетании синдрома перекреста с депрессией, тревогой, бессонницей и при рефрактерном течении данной патологии в качестве препаратов выбора выступают антидепрессанты или психотерапия, или их сочетание [52, 54, 57].

Пробиотики. Кишечная микрофлора человека выступает в качестве одной из самых разнообразных и быстро развивающихся бактериальных экосистем. Кишечный микробиом представляет собой целостный коллективный геном, изменяющийся в зависимости от диеты, образа жизни и окружающей среды, обеспечивая дальнейшую метаболическую гибкость человеческого организма и функции, которые люди не развили самостоятельно [58, 59].

Механизмы, посредством которых пробиотики регулируют микрофлору кишечника, могут быть прямыми, при изменении бактериального макроокружения просвета, или непрямыми, через стимуляцию иммунной системы и улуч-

шение функционирования слизистой оболочки, например, путем контроля адгезии бактерий на эпителиальных клетках кишечника, нормализуя, таким образом, проницаемость кишечника [60, 61]. Использование пробиотиков у пациентов с СРК, по-видимому, эффективно для нивелирования основных симптомов СРК [62, 63]. Но, как это может влиять на проницаемость слизистой оболочки кишечника, требует дальнейшей оценки у человека [64]. Несмотря на растущий интерес научного сообщества к исследованиям в области пробиотиков, интерпретация научной литературы о ценности результатов этих препаратов затруднена из-за широкой вариабельности видов, штаммов и доз, используемых в препаратах, а также низкого методологического качества доступных испытаний, часто из-за плохого дизайна и небольшого объема выборки.

Прокинетики и спазмолитики широко используются в терапии ФЖКЗ и синдроме перекреста [65, 66].

Тримебутин [2-(диметиламино)-2-фенилбутиловый эфир 3,4,5-триметоксибензойной кислоты] – препарат с прокинетиическим эффектом, демонстрирующим высокую эффективность в контроле симптомов у пациентов с СРК, ГЭРБ и ФД; перекрытия между ГЭРБ, ФД и СРК [67, 68].

Тримебутин является неконкурентным спазмолитическим агентом за счет влияния на энкефалинергическую систему кишечника, регулирует его перистальтику. Действуя на периферические β -, μ - и κ -опиоидные рецепторы, в том числе находящиеся непосредственно на гладкой мускулатуре ЖКТ, регулирует моторику без влияния на центральную нервную систему [69, 70]. У животных и людей тримебутин метаболизируется в печени в активное производное N-десметил-тримебутин, блокирующее натриевые каналы и также оказывающее мощный местный обезболивающий эффект, что продемонстрировано в эксперименте на животных с синдромом перекреста [71]. Данное исследование подтверждает более ранние выводы о том, что тримебутин может быть надежным модулятором моторики ЖКТ и потенциальным кандидатом для лечения как гиперкинетиических, так и гипокинетиических расстройств [54, 58]. Тримебутин также действует через секрецию таких пептидов, как мотилин, вазоактивный кишечный пептид, гастрин и глюкагон [58]. При этом мотилин и другие соединения, включающие рецепторы мотилина, по-видимому, играют значительную роль в инициации III мигрирующего миоэлектрического комплекса фазы III гладкомышечных клеток у человека [72].

Результаты иммунофлюоресцентного окрашивания свидетельствуют о том, что тримебутин повышает уровень активной каспазы-3. Кроме того, тримебутин уменьшает стимуляцию сигнальных путей Ras/MAPK/ERK и AKT, играющих решающую роль в онкогенезе. Снижение содержания Bcl-2 и активация Вах отмечены в тканях, обработанных тримебутином [73–75].

Тримебутин демонстрирует определенную антимикробную активность. В связи с этим он может быть отнесен к «неантибактериальным» агентам, которые могут использоваться в терапии неинфекционных заболеваний с минимальной степенью воспаления [76].

Мебеверин (Мебеверин-С3) блокирует быстрые натриевые каналы, вход ионов Ca^{2+} через медленные каналы клеточной мембраны миоцита, замедляет процессы деполяризации и препятствует сокращению мышечных волокон. Это приводит к расслаблению гладкой мускулатуры, преимущественно ЖКТ, устраняет спазм, не оказывая значимого влияния на нормальную перистальтику кишечника [77, 78]. Лечение пациентов с СРК с помощью мебеверина гидрохлорида (Мебеверин-С3) в Польше, Египте, Мексике и Китае подтвердило высокую эффективность исследуемого препа-

рата с точки зрения нивелирования болевого синдрома и других проявлений заболевания [65, 79]. Уменьшение или купирование желудочно-кишечных симптомов продемонстрировано у пациентов во всех подгруппах больных вне зависимости от формы стула. Кроме того, отмечены сниженные экономические затраты, сокращение дней, проведенных в больнице, или пропусков на работе, а также благоприятный профиль безопасности при приеме данного препарата [79]. Однако следует подчеркнуть, что из-за избыточности механизмов регулирования моторной функции кишечника: нервно-мышечный, нейросенсорный и нейроиммунный, а также принимая во внимание многофакторность ее патофизиологии, при лечении функциональных расстройств кишечника чаще приходится применять комбинированную терапию [80]. Это поддерживается также мета-анализом, результаты которого свидетельствуют о том, что при добавлении симетикона эффект был выше, чем при изолированном применении спазмолитика [81]. Комбинация мебеверина (Мебеверин-С3) с пробиотиком и амитриптилином демонстрирует очень высокую эффективность в терапии функциональных заболеваний кишечника [82]. В монотерапии мебеверин (Мебеверин-С3) наиболее часто вызывает нивелирование основных симптомов при СРК у пациентов молодого возраста со стресс-индуцированными проявлениями и коротким анамнезом [83].

ИПП. Согласно рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) и Канадской ассоциации гастроэнтерологов (CAG) по ФД, эрадикация *H. pylori* рекомендуется в качестве первой линии терапии, а ИПП, трициклические антидепрессанты и прокинетики перечислены в качестве терапии второй линии [84].

Заслуживают внимания данные авторов, основанные на Кокрановских рекомендациях и охватывающие анализ 25 рандомизированных клинических исследований, посвященных определению эффективности ИПП в купировании основных симптомов диспепсии и улучшении качества жизни по сравнению с плацебо, антагонистами H_2 -рецепторов гистамина или прокинетики у людей с ФД. Объединенные данные показали небольшую разницу ИПП по сравнению с терапией прокинетики [отношение шансов (ОШ) 0,89, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,81–0,99; $p=0,03$]. В сравнении с применением прокинетики (ОШ 1,09, 95% ДИ 0,79) не выявлено различий по частоте побочных эффектов при использовании ИПП. Отсутствовали значимые различия между ИПП в сочетании с прокинетики по сравнению с самостоятельным применением прокинетики (ОШ 0,85, 95% ДИ 0,68–1,08; $p=0,18$). Немного меньше побочных эффектов при комбинированной терапии ИПП с прокинетики по сравнению с монотерапией только прокинетики (ОШ 0,60, 95% ДИ 0,39–0,93). Отсутствовала разница в эффективности терапии ФД между низкими и средними дозами ИПП (ОШ 0,97, 95% ДИ 0,92–1,02; $p=0,21$) [84].

Большинство исследований свидетельствует о незначительной разнице разных классов ИПП в терапии кислотозависимых заболеваний. Однако данные мета-анализа, охватывающие работы, опубликованные в Medline (январь 1966 – декабрь 2012), Embase (январь 1980 – декабрь 2012), Web of Science (1994 год – декабрь 2012) и Cochrane Central Register of Controlled Trials (выпуск 12, 2012), свидетельствуют о том, что рабепразол (Рабепразол-С3) демонстрирует клиническое преимущество перед омепразолом в симптоматическом облегчении симптомов ГЭРБ, но без существенной разницы в течении эрозивного ГЭРБ на протяжении 8 нед терапии [85]. В открытом одноцентровом рандомизированном исследовании, проведенном в ряде стран Западной

Европы, приводятся данные о более эффективной терапии ГЭРБ препаратами пантопразолом и рабепразолом (Рабепразол-СЗ) по сравнению с омепразолом и лансопразолом [86]. Японские авторы продемонстрировали достаточно высокую эффективность рабепразола (Рабепразол-СЗ) в сочетании с ацитамидом у лиц с синдромом перекреста ГЭРБ и ФД, особенно при рефрактерном течении [87].

Антидепрессанты. Трициклические антидепрессанты применяют при неэффективности вышеперечисленных методов лечения. Они обладают достаточно высокой эффективностью в нивелировании болевого синдрома в области живота и других проявлений функциональных расстройств пищеварительного тракта, особенно при рефрактерном течении [88, 89]. Возможные механизмы действия антидепрессантов при желудочно-кишечных расстройствах включают изменение времени прохождения пищи через кишечник, блокирование боли в центральных и периферических участках нервной системы, наличие противовоспалительных и обезболивающих свойств [90, 91].

Заключение

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о важной роли проблемы перекреста у лиц с ФЖКЗ. Мигрирующий характер симптоматики создает определенные трудности в постановке диагноза и в выборе адекватной терапии. В большинстве случаев комбинация ИПП, прокинетики или спазмолитиков, бактериальных препаратов и антидепрессантов является наиболее оптимальным вариантом лекарственной терапии при наличии синдрома перекреста. При доминировании ФД терапию необходимо начинать после исключения хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*. При недостаточной эффективности ИПП к проводимой терапии последовательно добавляют прокинетики и антидепрессанты. При преобладании симптомов СРК лечение начинают с назначения спазмолитиков, пробиотиков и при недостаточном эффекте добавляют ИПП и антидепрессанты.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Drossman D, Hasler W. Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
- Koloski N, Talley N, Boyce P. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(9):2290-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05783.x
- Vakil N, Stelwag 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
- Talley N, Zinsmeister A, Schleck C, Melton L. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: A population-based study. *Gastroenterology*. 1992;102(4):1259-68. doi: 10.1016/0016-5085(92)70021-3
- Haque M, Wyeth JW, Stace NH, Talley NJ, Green R. Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a population-based study. *N Z Med J*. 2000;113:178-81.
- Olmos J, Pogorelsky V, Tobal F, et al. Uninvestigated Dyspepsia in Latin America: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci*. 2006;51(11):1922-9. doi: 10.1007/s10620-006-9241-y
- Piessevaux H, De Winter B, Louis E, Muls V, De Looze D, Pelckmans P, Deltenre M, Urbain D, Tack J. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(4):378-88. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01262.x
- Ohara S, Kawano T, Kusano M, Kouzu T. Survey on the prevalence of GERD and FD based on the Montreal definition and the Rome III criteria among patients presenting with epigastric symptoms in Japan. *J Gastroenterol*. 2011;46(5):603-11. doi: 10.1007/s00535-011-0382-1
- Choung R, Locke G, Schleck C, Zinsmeister A, Talley N. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? *Neurogastroenterol Motil*. 2011;24(3):229-e106. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01845.x
- Nam S, Ryu K, Park B. Irritable Bowel Syndrome Is Associated With Gastroesophageal Reflux Symptom but Not Erosive Esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(4):521-31. doi: 10.5056/jnm.2013.19.4.521
- Lovell R, Ford A. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712-21. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
- Sperber A, Dumitrescu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal U, Gwee K, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut*. 2016;66(6):1075-82. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311240
- Palsson O, Whitehead W, van Tilburg M, Chang L, Chey W, Crowell M, et al. Development and Validation of the Rome IV Diagnostic Questionnaire for Adults. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1481-91. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.014
- Palsson O, van Tilburg M, Simren M, Sperber A, Whitehead W. Mo1642 Population Prevalence of Rome IV and Rome III Irritable Bowel Syndrome (IBS) in the United States (US), Canada and the United Kingdom (UK). *Gastroenterology*. 2016;150(4):739-40. doi: 10.1016/s0016-5085(16)32513-6
- Longstreth G, Wilson A, Knight K, Wong J, Chiou C, Barghout V, et al. Irritable Bowel Syndrome, Health Care Use, and Costs: A U.S. Managed Care Perspective. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3):600-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07296.x
- Layer P, Andresen V, Diemert S, Mackinnon J, Bertsch J, Fortea J, Tack J. Economic Burden and Quality of Life of Moderate-To-Severe Irritable Bowel Syndrome With Constipation (Ibs-C) In Germany: Results From The Ibis-C Study. *Value Health*. 2015;18(7):A624. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2193
- Hulisz D. The Burden of Illness of Irritable Bowel Syndrome: Current Challenges and Hope for the Future. *J Managed Care Pharmacy*. 2004;10(4):299-309. doi: 10.18553/jmcp.2004.10.4.299
- Ford A, Lacy B, Talley N. Irritable Bowel Syndrome. *New Engl J Med*. 2017;376(26):2566-78. doi: 10.1056/nejmra1607547
- Drossman D. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-79. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
- Farmer A, Aziz Q. Visceral pain hypersensitivity in functional gastrointestinal disorders. *Br Med Bull*. 2009;91(1):123-36. doi: 10.1093/bmb/ldp026
- Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut*. 2002;51(Suppl 1):i41-i44. doi: 10.1136/gut.51.suppl_1.i41
- Lee E, Schiller L, Fordtran J. Quantification of colonic lamina propria cells by means of a morphometric point-counting method. *Gastroenterology*. 1988;94(2):409-18. doi: 10.1016/0016-5085(88)90430-1
- 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
- Sinagra E, Morreale G, Mohammadian G, et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6593-627. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6593
- Mukhtar K, Nawaz H, Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? *World J Gastroenterol*. 2019;25(5):552-66. doi: 10.3748/wjg.v25.i5.552
- Яровая Г.А., Блохина Т.Б., Нешкова Е.А. Рецепторы, активируемые протеиназами (PARs) – сигнальный путь, инициируемый ограниченным протеолизом. *Лабораторная медицина*. 2009;(10):23-34 [Jarovaja G, Blohina T, Neshkova E. Receptor, aktiviruyemye proteinazami

- (PARs) – signal'nyj put', iniciiruemyj ogranichennym proteolizom. *Laboratornaja medicina*. 2009;(10):23-34 (In Russ.).
27. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters J, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut*. 2008;57(7):923-9. doi: 10.1136/gut.2007.138982
 28. Szallasi A, Gunthorpe M. Peripheral TRPV1 Receptors As Targets for Drug Development: New Molecules and Mechanisms. *Curr Pharm Des*. 2008;14(1):32-41. doi: 10.2174/138161208783330754
 29. Cenac N, Andrews C, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, et al. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Investigat*. 2007;117(3):636-47. doi: 10.1172/jci29255
 30. De Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M, Martinucci I, Sgherri G, Albano E, 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
 31. Wouters M, Van Wanrooy S, Nguyen A, Dooley J, Aguilera-Lizarraga J, Van Brabant W, et al. Psychological comorbidity increases the risk for postinfectious IBS partly by enhanced susceptibility to develop infectious gastroenteritis. *Gut*. 2015;65(8):1279-88. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309460
 32. Halvorson H, Schlett C, Riddle M. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome – A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1894-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00654.x
 33. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibañez A, Coderch J, Perona M. Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome After a Salmonella Gastroenteritis Outbreak: One-Year Follow-up Cohort Study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):98-104. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.012
 34. Spiller R, Garsed K. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1979-88. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.074
 35. De Groat W, Krier J. The sacral parasympathetic reflex pathway regulating colonic motility and defaecation in the cat. *J Physiol (Lond)*. 1978;276(1):481-500. doi: 10.1113/jphysiol.1978.sp012248
 36. Zhong L, Shanahan E, Raj A, Koloski N, Fletcher L, Morrison M, et al. Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine. *Gut*. 2016;66(6):1168-9. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312574
 37. Ford A, Lacy B, Talley N. Irritable Bowel Syndrome. *New Engl J Med*. 2017;376(26):2566-78. doi: 10.1056/nejmra1607547
 38. Talley N, Ford A. Functional Dyspepsia. *New Engl J Med*. 2016;374(9):895-6. doi: 10.1056/nejmc1515497
 39. Tack J, Corsetti M, Camilleri M, Quigley E, Simren M, Suzuki H, et al. Plausibility criteria for putative pathophysiological mechanisms in functional gastrointestinal disorders: a consensus of experts. *Gut*. 2017;67(8):1425-33. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312230
 40. Cremonini F, Talley N. Review article: the overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome – a tale of one or two disorders? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(s7):40-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02184.x
 41. Gwee K. Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome, an Inflammation-Immunological Model with Relevance for Other IBS and Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(1):30-4. doi: 10.5056/jnm.2010.16.1.30
 42. Drossman D. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377-90. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008
 43. El-Salhy M, Hatlebakk J, Gilja O, Hausken T. Irritable bowel syndrome: recent developments in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(4):435-43. doi: 10.1586/17474124.2014.888952
 44. Stanghellini V, Chan F, Hasler W, Malagelada J, Suzuki H, Tack J, Talley N. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.011
 45. Mahadeva S. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2661. doi: 10.3748/wjg.v12.i17.2661
 46. Mayer E, Labus J, Aziz Q, Tracey I, Kilpatrick L, Elsenbruch S, et al. Role of brain imaging in disorders of brain-gut interaction: a Rome Working Team Report. *Gut*. 2019; Sep;68(9):1701-15. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318308
 47. Gwee K, Teng L, Wong R, Ho K, Sutedia D, Yeoh K. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(4):417-24. doi: 10.1097/meg.0b013e328317b89e
 48. El Salhy M, Gilja O, Hatlebakk J. Overlapping of irritable bowel syndrome with erosive esophagitis and the performance of Rome criteria in diagnosing IBS in a clinical setting. *Mol Med Rep*. 2019;20(1):787-94. doi: 10.3892/mmr.2019.10284
 49. Осадчук М.А., Бурдина В.О. Синдром раздраженного кишечника с внекишечными проявлениями с позиций нейроэндокринной патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;114(2):29-34 [Osadchuk M, Burdina V. Irritable bowel syndrome with extraintestinal manifestations from a position of neuroendocrine pathology. *Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология*. 2014;115(2):29-34 (In Russ.)].
 50. Miwa H. Why dyspepsia can occur without organic disease: pathogenesis and management of functional dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2012;47(8):862-71. doi: 10.1007/s00535-012-0625-9
 51. Осадчук М.А., Осадчук М.М. Синдром перекреста функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника: оптимизация терапии. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2015;28:1690-2 [Osadchuk MA, Osadchuk MM. Cross-syndrome of functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: optimization of therapy. *Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie*. 2015;28:1690-2 (In Russ.)].
 52. Mönnikes H, Schwan T, Rensburg C, Straszak A, Theek C, Sander P, Lühmann R. Randomised clinical trial: sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(11):1279-89. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05085.x
 53. Mönnikes H, Schwan T, van Rensburg C, Straszak A, Theek C, Lühmann R, et al. Possible etiology of improvements in both quality of life and overlapping gastroesophageal reflux disease by proton pump inhibitor treatment in a prospective randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2013;13(1):145. doi: 10.1186/1471-230x-13-145
 54. Camilleri M, Tack J. Current Medical Treatments of Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(3):481-93. doi: 10.1016/j.gtc.2010.08.005
 55. Chong P, Chin V, Looi C, Wong W, Madhavan P, Yong V. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol*. 2019;10:1136. Accessed August 5, 2019. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2019.01136>
 56. Mayer E, Labus J, Tillisch K, Cole S, Baldi P. Towards a systems view of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):592-605. doi: 10.1038/nrgastro.2015.121
 57. Garros A, Mion F, Marjoux S, Damon H, Roman S. Factors associated with nonresponse to proton pump inhibitors therapy in patients referred for esophageal pH-impedance monitoring. *Dis Esophag*. 2015;29(7):787-93. doi: 10.1111/dote.12374
 58. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: Mechanism of Action, Effects on Gastrointestinal Function and Clinical Results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225-46. doi: 10.1177/030006059702500501
 59. Romański K. Importance of the enteric nervous system in the control of the migrating motility complex. *Physiol Int*. 2017;104(2):97-129. doi: 10.1556/2060.104.2017.2.4
 60. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):135-42 [Drapkina OM, Korneeva ON. Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora. *Therapeutic Archive*. 2016;88(9): 135-42 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2016889135-142
 61. Zeng J, Li Y, Zuo X, Zhen Y, Yang J, Liu C. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(8):994-1002. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03818.x
 62. Ford A, Quigley E, Lacy B, Lembo A, Saito Y, Schiller L, et al. Efficacy of Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics in Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1547-61. doi: 10.1038/ajg.2014.202
 63. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol*. 2016;22(7):2219-41. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2219

64. Barbara G, Zecchi L, Barbaro R, Cremon C, Bellacosa L, Marcellini M, et al. Mucosal Permeability and Immune Activation as Potential Therapeutic Targets of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:52-5. doi: 10.1097/mcg.0b013e318264e918
65. Drossman D, Morris C, Hu Y, Toner B, Diamant N, Whitehead W, et al. Characterization of Health Related Quality of Life (HRQOL) for Patients With Functional Bowel Disorder (FBD) and Its Response to Treatment. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1442-53. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01283.x
66. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Deutsches Arzteblatt Online.* 2018;115(13):222-32. Accessed August 5, 2019. doi: 10.3238/arztebl.2018.0222
67. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D, Katsinelos P. Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet.* 2006;368(9540):986. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69405-1
68. 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.x
69. Roman F, Lanet S, Hamon J, Brunelle G, Maurin A, Champeroux P, et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289:1391-7.
70. Cenac N, Castro M, Desormeaux C, Colin P, Sie M, Ranger M, Vergnolle N. A novel orally administered trimebutine compound (GIC-1001) is anti-nociceptive and features peripheral opioid agonistic activity and Hydrogen Sulphide-releasing capacity in mice. *Eur J Pain.* 2015;20(5):723-30. doi: 10.1002/ejp.798
71. Kountouras J, Sofianou D, Gavalas E, Sianou E, Zavos C, Meletis G, Tsiaousi E. Trimebutine as a potential antimicrobial agent: a preliminary in vitro approach. *Hippokratia.* 2012;16(4):347-9.
72. Lördal M, Hellström P. Serotonin stimulates migrating myoelectric complex via 5-HT₃-receptors dependent on cholinergic pathways in rat small intestine. *Neurogastroenterol Motil.* 1999;11(1):1-10. doi: 10.1046/j.1365-2982.1999.00125.x
73. Fan Y, Liu P, Xue W, Zhao W, Pan H. Trimebutine Promotes Glioma Cell Apoptosis as a Potential Anti-tumor Agent. *Front Pharmacol.* 2018;9:664. doi: 10.3389/fphar.2018.00664
74. Xiang S, Xiang T, Xiao Q, Li Y, Shao B, Luo T. Zinc-finger protein 545 is inactivated due to promoter methylation and functions as a tumor suppressor through the Wnt/ β -catenin, PI3K/AKT and MAPK/ERK signaling pathways in colorectal cancer. *Int J Oncol.* 2017;51(3):801-11. doi: 10.3892/ijo.2017.4064
75. De Araújo Jr R, Pessoa J, Cruz L, Chan A, De Castro Miguel E, et al. Apoptosis in human liver carcinoma caused by gold nanoparticles in combination with carvedilol is mediated via modulation of MAPK/Akt/mTOR pathway and EGFR/FAAD proteins. *Int J Oncol.* 2017;52:189-200. doi: 10.3892/ijo.2017.4179
76. Kruszewska H, Zareba T, Tyski S. Examination of antimicrobial activity of selected non-antibiotic drugs. *Acta Pol Pharma.* 2004;61:18-21.
77. Chey W, Kurlander J, Eswaran S. Irritable Bowel Syndrome. *JAMA.* 2015;313(9):949. doi: 10.1001/jama.2015.0954
78. Moayyedi P, Andrews C, MacQueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019;2(1):6-29. doi: 10.1093/jcag/gwy071
79. Hou X, Chen S, Zhang Y, Sha W, Yu X, Elsayah H, et al. Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), Assessed Using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) Measure After 4 and 8 Weeks of Treatment with Mebeverine Hydrochloride or Pinaverium Bromide: Results of an International Prospective Observational Cohort Study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig.* 2014;34(11):783-93. doi: 10.1007/s40261-014-0233-y
80. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ.* 2014;348(apr09 1):2467-7. doi: 10.1136/bmj.g2467
81. El-Salhy M, Halwe J, Lomholt-Beck B, Gundersen D. The prevalence of inflammatory bowel diseases, microscopic colitis, and colorectal cancer in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Insights.* 2011;3(1):3. doi: 10.4081/gi.2011.e3
82. Card T, Canavan C, West J. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:71-80. doi: 10.2147/clep.s40245
83. Dumitrascu D, Chira A, Bataga S, Diculescu M, Drug V, Gheorghe C, et al. The Use of Mebeverine in Irritable Bowel Syndrome. A Position Paper of the Romanian Society of Neurogastroenterology based on Evidence. *J Gastrointest Liv Dis.* 2014;23(4):431-5. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.234.mibs
84. Moayyedi P, Lacy B, Andrews C, Enns R, Howden C, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(7):988-1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154
85. Xia X, Wang H. Gastroesophageal Reflux Disease Relief in Patients Treated with Rabepazole 20 mg versus Omeprazole 20 mg: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:1-6. doi: 10.1155/2013/327571
86. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Scarcelli C, D'Ambrosio LP, Paris F, et al. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. *World J Gastroenterol.* 2007;13(33):4467. doi: 10.3748/wjg.v13.i33.4467
87. Nagahara A, Suzuki T, Nagata N, Sugai N, Takeuchi Y, Sakurai K, et al. A multicentre randomised trial to compare the efficacy of omeprazole versus rabeprazole in early symptom relief in patients with reflux esophagitis. *J Gastroenterol.* 2013;49(12):1536-47. doi: 10.1007/s00535-013-0925-8
88. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Deutsches Arzteblatt Online.* 2018;115(13):222-32. Accessed 5 August, 2019. doi: 10.3238/arztebl.2018.0222
89. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Осадчук М.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и эзофагит, ассоциированные с применением лекарственных препаратов: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):135-40 [Osadchuk AM, Davydkin IL, Gritsenko TA, Osadchuk MA. Gastroesophageal reflux disease and esophagitis associated with the use of drugs: the modern state of the problem. *Therapeutic Archive.* 2019;91(8):135-40 (In Russ.)]. doi: 10.26444/00403660.2019.08.000228
90. Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, Berney A. Antidepressants for the Treatment of Chronic Pain. *Drugs.* 2008;68(18):2611-32. doi: 10.2165/0003495-200868180-00007
91. Grover M, Camilleri M. Effects on gastrointestinal functions and symptoms of serotonergic psychoactive agents used in functional gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol.* 2012;48(2):177-81. doi: 10.1007/s00535-012-0726-5

Поступила 07.02.2019