

Нарушение моторики при функциональных расстройствах ЖКТ. Возможности терапевтической коррекции на клиническом примере

И.Г. Пахомова, ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Расстройства моторики желудочно-кишечного тракта могут выступать ведущим патогенетическим фактором, способствующим развитию многих распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Моторные нарушения могут быть патогенетическим механизмом развития как органической патологии (аномалии развития, приобретенные заболевания и др.), так и функциональных заболеваний ЖКТ, связанных с нарушением нервной, гуморальной, метаболической и местной регуляции (последние достаточно часто встречаются в клинической практике). Коррекция нарушений моторики органов пищеварения определяется пониманием механизмов ее сложной регуляции, что позволяет найти необходимые точки приложения лекарственных препаратов и подобрать необходимую терапию. На моторику желудочно-кишечного тракта воздействуют в первую очередь прокинетики и/или нормокинетики. Одной из наиболее перспективных групп прокинетиков с доказанной эффективностью считаются используемые на протяжении долгих лет опиоиды, которые могут как усиливать, так и ослаблять моторику. Агонист мю-, каппа- и бета-рецепторов тримебутин, воздействующий одновременно на все рецепторы, координирует работу кишечника, а за счет снижения висцеральной чувствительности нормализует и моторику. Тримебутин благоприятно действует как при гиперкинетических, так и при гипокинетических формах нарушений моторной деятельности желудочно-кишечного тракта. Данный механизм действия тримебутина позволяет эффективно применять его у пациентов с функциональными заболеваниями пищеварительной системы, в том числе и при синдроме их перекреста. Тримебутин может являться препаратом выбора при такой сочетанной патологии, как синдром раздраженного кишечника и функциональная диспепсия, применение которого и представлено в статье на клиническом примере этих двух заболеваний.

Ключевые слова: моторика органов пищеварения, висцеральная гиперчувствительность, функциональные заболевания, нормокинетики, тримебутин

Для цитирования: Пахомова И.Г. Нарушение моторики при функциональных расстройствах ЖКТ. Возможности терапевтической коррекции на клиническом примере. *Медицинский совет*. 2020;(5):18–23. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-18-23.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. Potential for therapeutic adjustment in terms of clinical case management

Inna G. Pakhomova, ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Gastrointestinal motility disorders can be a leading pathogenetic factor contributing to the development of many common gastroenterological diseases. Motor disorders can be a pathogenetic mechanism of development of both organic pathology (developmental abnormalities, acquired diseases, etc.), and functional gastrointestinal diseases associated with impaired nervous, humoral, metabolic and local regulation. (the latter are quite common in clinical practice). Correction of digestive motility disorders is determined by an understanding of the mechanisms of its complex regulation, which allows you to find the necessary points of application of drugs and select the necessary therapy. The motility of the gastrointestinal tract is primarily affected by prokinetics. Opioids used for many years are considered to be one of the most promising groups of prokinetics with proven effectiveness, they can both enhance and weaken the motor. A mu-, kappa-, and beta-receptor agonist, trimebutin, which acts on all receptors at the same time, coordinates the work of the intestines, and normalizes motility by reducing visceral sensitivity. Trimebutin favorably affects both hyperkinetic and hypokinetic forms of disorders of the motor activity of the gastrointestinal tract. This mechanism of action of trimebutin allows its effective use in patients with functional diseases of the digestive system, including those with the syndrome of their intersection. Trimebutin may be the drug of choice for such a combined pathology as irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, the use of which is presented in the article on a clinical example of these two diseases.

Keywords: digestive organs motility, visceral sensitivity, functional diseases, normokinetics, trimebutine

For citation: Pakhomova I.G. Gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. Potential for therapeutic adjustment in terms of clinical case management. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):18–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-18-23.

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

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта является одним из патогенетических факторов большинства заболеваний органов пищеварения. С одной стороны, данные нарушения определяют характер клинических проявлений, с другой, являются вторичными, но присутствуют практически всегда. Этот факт объясняется тем, что характер моторики находится под контролем нервных и гуморальных механизмов регуляции [1].

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖКТ

В целом моторные нарушения можно разделить на первичные, обусловленные органической патологией (аномалии развития, приобретенные заболевания и др.), и вторичные или функциональные, связанные с нарушением нервной, гуморальной, метаболической и местной регуляции [2]. Последние могут быть единственным проявлением патологии, однако длительное существование таких нарушений может привести к изменению других функций органов пищеварения: нарушениям секреции, переваривания (мальдигестия), всасывания (мальабсорбция), состояния микрофлоры (дисбактериоз), активности иммунной системы. Прогрессирование одного функционального расстройства неизбежно приводит к нарушению всех остальных функций ЖКТ.

Важно подчеркнуть, что функциональные расстройства органов пищеварения выявляются приблизительно у 50% всех пациентов, направленных к врачу-гастроэнтерологу, и зачастую формируются в результате социальной дезадаптации, постоянного психологического напряжения, стресса, утомления, нарушения режима работы, учебы и отдыха [1]. Согласно современным представлениям, среди ключевых патогенетических факторов развития функциональных заболеваний ЖКТ наряду с моторными нарушениями важное значение имеет висцеральная гиперчувствительность, которая во многих случаях также формируется под влиянием хронического стресса и маркирует дисфункцию физиологических антистрессовых систем, в частности опиатергической системы.

Вместе с тем необходимо отметить многофакторный патогенез функциональных расстройств и широкий спектр жалоб и проявлений заболевания, что нередко усложняет ведение таких пациентов. Ввиду клинического многообразия могут формироваться функциональные нарушения в разных отделах ЖКТ, что обуславливает развитие «синдрома перекреста» [1, 3].

Так, по данным Всемирной гастроэнтерологической организации, функциональная диспепсия (ФД) отмечается у 42–87% пациентов с СРК [4], причем ФД-СРК-перекрест ассоциируется с более тяжелыми клиническими проявлениями.

Вместе с тем имеется целый ряд органических заболеваний с моторными нарушениями ЖКТ, как врожденных (болезнь Гиршпрунга, пилоростеноз), так и приобретенных (системная склеродермия, системная красная

волчанка, сахарный диабет, идиопатическая нейронная дисплазия, миопатия). Тяжелое нарушение моторики может быть обусловлено отсутствием ганглиев или гибелью клеток Кахаля в результате перенесенных инфекций, действия токсинов, а также различных нарушений метаболизма, например при гипергликемии, уремии, гипоксии и аутоиммунной агрессии [5]. Клетки Кахаля погибают при хронической псевдообструкции, тяжелых нарастающих запорах, сахарном диабете, пилоростенозе, воспалительных заболеваниях кишечника.

Клиническая картина нарушений моторики органов пищеварения многообразна и зависит от локализации процесса, его характера и первопричины. Среди жалоб часто фигурируют боли или дискомфорт в животе, послабление стула или запоры либо их чередование, регургитация и другие. Важно отметить, что на формирование жалоб оказывают влияние особенности нервной системы и психической организации пациента.

Коррекция нарушений моторики органов пищеварения определяется пониманием механизмов ее сложной регуляции, что позволяет найти необходимые точки приложения лекарственных препаратов.

Известно, что регуляция моторики ЖКТ является сложным процессом взаимодействия множества типов клеток. Водителем ритма являются клетки Кахаля, которые расположены в гладкой мускулатуре и выполняют функцию передачи сигнала с энтеральных нейронов на гладкомышечные клетки [5]. В случае необходимости подобными водителями ритма могут становиться отдельные миоциты, в которых содержатся различные рецепторы: холинергические, дофаминовые, опиатные, 5-НТ4-рецепторы и др., обуславливающие согласованность работы транзита [6].

Нервная регуляция моторики ЖКТ – это сложный многоуровневый процесс [7]. Психозомоциональные реакции, общий психозомоциональный фон, органические поражения ЦНС оказывают эфферентные влияния на состояние вегетативной нервной системы (симпатической и парасимпатической), которая через внекишечные и внутрикишечные ганглии, собственную нервную систему кишечника регулирует работу гладких миоцитов и желез.

Гуморальная регуляция осуществляется как на системном уровне, так и за счет выработки разнообразных интестинальных гормонов, которые обеспечивают согласованную работу различных отделов и желез ЖКТ.

Следовательно, дискоординация нейрогуморальной регуляции моторной функции ЖКТ может локализоваться на любом уровне регуляторной системы: местном (нервная система желудка и кишечника, рецепторный аппарат, энтероэндокринные клетки), периферическом (проводящие пути) и центральном (головной мозг и кора больших полушарий).

Так, в основе формирования ФД лежит нарушение двигательной функции желудка и ДПК (антропилорической моторики), в основе формирования СРК – нарушение моторики кишечника.

При нарушении антропилорической моторики пациенты предъявляют жалобы на: чувство раннего насыщения, тяжести и переполнения в подложечной области,

отрыжку, изжогу, горечь во рту, тошноту, плохой аппетит. Чувство быстрого насыщения при приеме пищи может быть также обусловлено задержкой опорожнения антрального отдела желудка, хотя у части больных ФД оно может быть и ускорено [8].

При нарушении моторной функции ДПК может возникнуть рефлюкс желчи в желудок, спазм и атония ДПК, а также антиперистальтика. Такие симптомы, как тошнота и рвота, в первую очередь зависят от антиперистальтики и расстройства моторной функции ДПК. Тошнота возникает при значительном повышении интрадуоденального давления, особенно в случаях гипертонуса сфинктеров. Также тошнота наблюдается при задержке опорожнения желудка, которое может способствовать рвоте и болям после еды [9].

В генезе болей в животе, имеющих приступообразный или колющий характер, важная роль принадлежит гипертонусу того или иного отдела пищеварительного тракта. Боли, связанные с задержкой прохождения пищи по пищеводу и желудку, химуса — по кишечнику, как правило, носят тупой или неопределенный характер (тянущие, давящие, распирающие и др.). При дифференцировании боли важно исключить другие факторы, такие как воспаление, травма, нарушение кровообращения и др.

Развитию болевого синдрома при функциональных заболеваниях ЖКТ, помимо нарушения моторики, способствует висцеральная гиперчувствительность. Именно повышение порога чувствительности висцеральных рецепторов определяет восприятие боли и двигательную функцию ЖКТ, в регуляции которого особую роль играет внутренняя иннервация со стороны энтеральной нервной системы. В последние годы большое значение придается чувствительности опиоидных рецепторов в центральных и периферических структурах.

Коррекцию нарушенной моторики ЖКТ можно осуществлять на любом уровне регуляции. Как уже было отмечено ранее, моторная функция пищеварительного тракта регулируется симпатической, парасимпатической и энкефалинергической системами. Важная роль принадлежит полипептидам, нейропептидам, биологически активным веществам. Все эти компоненты поддерживают равновесие между стимулирующими и ингибирующими воздействиями, что определяет тонус и сократительную активность гладких мышц ЖКТ. Концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме миоцита определяет сбалансированную работу гладких мышц. Известно, что увеличение содержания Ca^{2+} ведет к сокращению, а снижение — к релаксации гладкомышечной клетки [10]. Активируется моторная функция холинергическими нервными волокнами. На мембране гладкомышечных клеток ЖКТ находится большое количество разных рецепторов, в т.ч. серотониновых и опиоидных. При воздействии нейромедиатора серотонина гладкая мускулатура сокращается. Под влиянием энкефалинов и эндорфинов перистальтика угнетается.

На моторику ЖКТ воздействуют многие лекарственные препараты. Это ингибиторы холинэстеразы, агонисты рецепторов мотилина, антагонисты допаминовых рецепторов, агонисты серотониновых 5-HT₄-рецепторов, пре-

параты сочетанного действия, опиоиды, а также спазмолитики-холинолитики, блокатор натриевых каналов мебеверин, селективный блокатор кальциевых каналов, комбинированные препараты с симетиком, блокаторы фосфодиэстеразы [11, 12]. В настоящее время для лечения нарушенной моторики предпочтительнее использовать селективные препараты.

Одной из наиболее перспективных групп прокинетики с доказанной эффективностью, использующихся на протяжении долгих лет, считаются опиоиды. Агонист мю- (μ), каппа- (κ) и бета-рецепторов (β) тримебутин, воздействующий одновременно на все рецепторы, координирует работу кишечника и нормализует моторику за счет снижения висцеральной чувствительности (ни один из других препаратов, влияющих на моторику, ее не снижает). Между тем именно висцеральная чувствительность лежит в основе СРК и функциональной диспепсии, о чем уже говорилось выше. Координация действия препарата осуществляется через стимуляцию нейронов и уменьшение чрезмерного влияния других стимуляторов, что исключает лишние воздействия, и моторика нормализуется. По сути, тримебутин можно назвать нормокинетику. Ему свойственно модулирующее влияние — в зависимости от исходного состояния ЖКТ он оказывает стимулирующее или расслабляющее воздействие на моторику [13, 14].

Кроме того, тримебутин воздействует на Na^{+} -каналы и Ca^{++} -каналы, обуславливающие анестезирующее действие и прямой спазмолитический эффект [10], действуя на всем протяжении ЖКТ. Именно поэтому он эффективен при запорах, нормальном транзите, диарее. Также его можно использовать для коррекции моторики желудка.

Тримебутин сочетается с другими лекарственными средствами и обладает благоприятным профилем безопасности [15, 16].

Достаточно часто в амбулаторной практике среди функциональных заболеваний ЖКТ встречается комбинация СРК и ФД. В качестве практической иллюстрации приведем клинический пример ведения такого пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Д., 34 года, обратился с жалобами на периодические колющие, иногда ноющие боли в животе, больше в левой половине или околопупочной области, уменьшающиеся после акта дефекации. Стул кашицеобразный, 2–3 р/д без патологических примесей, иногда с чувством неполного опорожнения.

Кроме того, отмечает чувство тяжести в эпигастрии через 10–15 мин после приема пищи, ощущение кома за грудиной.

Жалобы беспокоят днем, ночью спит. Бывает плохой сон в варианте частого пробуждения ночью на фоне психоэмоционального напряжения. Кроме того, отмечает учащение вышеописанных жалоб на фоне тревожного состояния.

Из анамнеза: вышеуказанные жалобы отмечает в течение последних 1,5 лет, с момента повышения в должности. Постепенное нарастание тяжести и частоты симптомов

отмечает последние 3 месяца. 7 лет назад проводились ФГДС и УЗИ органов брюшной полости в плановом порядке; со слов, никаких серьезных отклонений не выявлялось, НР быстрым уреазным тестом – отрицательный.

Около 1,5 лет назад в связи с изменениями в рабочей обстановке и графике увеличилась эмоциональная нагрузка, появилось состояние тревоги, на фоне чего отметил вышеописанные жалобы. При обращении к терапевту были рекомендованы спазмолитические препараты (но-шпа), ферменты (Креон, Мезим), антациды, прием которых значимого эффекта не оказал, ввиду чего пациент обратился к гастроэнтерологу.

Работает старшим менеджером. Работа связана с частыми стрессами.

Эпидемиологический анамнез без особенностей.

Аллергические реакции на лекарства и пищевые продукты отрицает, однако в течение последних трех месяцев появилась непереносимость молока, которая проявляется в виде послабления стула и вздутия.

При объективном осмотре: нормальное питание. ИМТ – 22,6.

Органы дыхания: дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД-16.

Со стороны органов кровообращения: АД – 115/75 мм рт. ст., ЧСС – 82/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются.

Язык у корня слегка обложен белым налетом, живот несколько вздут, умеренно болезненный в левой подвздошной области. Пузырные симптомы отрицательные. Край печени не пальпируется. Размеры печени (перкуторно) в пределах нормы. Селезенка не пальпируется. Стул ежедневный, со склонностью к диарее, до 2–3 раз в день, без патологических примесей, небольшими порциями.

При обследовании: ОАК – вариант нормы, Б/х – без отклонений. ТТГ, Т4 свободный – в норме.

Обследование на целиакию: IgA – 56 мг/дл (63–484); IgA к глиадину – 12,2 Е/мл; IgG к глиадину – 2,5 Е/мл (0–12); антитела к тканевой трансглутаминазе IgA – 3,2 Е/мл (0–4); IgE – 83 мг/дл (до 130), специфичные IgE к глютену, пшеничной муке < 0,1 КМЕ/л (0–0,1).

Копрограмма – консистенция кала неоформленная, цвет обычный, слизи нет, жирные кислоты – единичные в поле зрения, йодофильная флора – небольшое количество; эластаза-1 кала – 427 мкг.

Кальпротектин – 49 мкг/г (<50).

Тесты на лямблии, токساкары, описторхи, бластоцисты – отрицательные.

Кал на я/гл – не обнаружено.

Тест на скрытую кровь в кале – отрицательный.

УЗИ органов брюшной полости + динамическая эхохолецистография желчного пузыря: нефиксированная деформация в шейке желчного пузыря, нормокинетический тип сокращения желчного пузыря.

ФГДС – эритематозная гастропатия, недостаточность кардии.

13С-уреазный дыхательный тест – отрицательный.

Гастропанель (выполнил самостоятельно) – без отклонений.

Результаты колоноскопии: хронический геморрой вне обострения.

Электрогастроэнтерография: нормотоническая гиперкинетическая дискинезия желудка и ДПК натошак. Выявлено 2 эпизода повышения мощности желудка продолжительностью 1 мин. Неадекватный ответ всех отделов ЖКТ на пищевую стимуляцию по мощности. Ответ желудка на пищевую стимуляцию: на 14 минуте своевременный, фазовость сохранена, недостаточный по мощности и ритмичности сокращения. Ответ ДПК на пищевую стимуляцию: на 14 минуте своевременный, фазовость сохранена, неадекватный по мощности и ритмичности сокращения.

Дискоординация сокращений желудка и ДПК после пищевой стимуляции.

Дискоординация сокращений подвздошной и толстой кишки натошак и после пищевой стимуляции.

Единичное спастическое сокращение толстой кишки после приема пищи.

Клинический диагноз: синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи. Функциональная диспепсия: постпрандиальный дистресс-синдром.

Пациенту было назначено лечение: минимизация стресса, отдых. Диета, спазмолитик-нормокинетик тримебутин (Необутин Ретард) 300 мг по 1 таб. 2 р/д за 30 мин до еды – 1 мес, рифаксимин 400 мг 3 р/д – 7 дней, затем пробиотик.

Через месяц, со слов, самочувствие улучшилось, послабление стула не беспокоит, болей в животе нет, чувство тяжести в эпигастрии после еды купировано, чувство кома за грудиной не беспокоит. После завершения курса в течение месяца жалоб нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из данного клинического примера, у пациента имеет место перекрест двух функциональных заболеваний: СРК и ФД. В патогенезе СРК и ФД ключевая роль отводится моторно-эвакуаторным нарушениям и висцеральной гиперчувствительности [17]. Моторные нарушения при ФД являются более выраженными при постпрандиальном дистресс-синдроме и включают в себя замедление эвакуаторной функции желудка, снижение частоты и амплитуды перистальтики желудка, нарушение антродоуденальной координации, нарушение рецептивной и адаптивной релаксации желудка. При СРК также ключевую роль играют моторные нарушения, преимущественно в виде спастической дискинезии кишечника. По данным электрогастроэнтерографии у пациента выявлены моторные нарушения в виде дискоординации сокращений желудка и ДПК после пищевой стимуляции, а также дискоординации сокращений подвздошной и толстой кишки натошак и после пищевой стимуляции.

Основной группой препаратов для лечения болевого синдрома при синдроме раздраженного кишечника (СРК) являются гладкомышечные релаксанты, что отражено в Римских критериях IV пересмотра [1]. В терапии постпрандиального дистресс-синдрома эффективны прокинетики. Следовательно, в данном клиническом случае с синдромом перекреста двух функциональных заболеваний рациональным представляется назначение препарата, способ-

ного оказать влияние на моторные нарушения и висцеральную гиперчувствительность как при СРК, так и ФД. Так, во многих исследованиях было показано влияние тримебутина на моторику не только нижних, но и верхних отделов ЖКТ и его эффективность как спазмолитика и прокинетики при лечении СРК и ФД [18, 19]. Обсуждаемому пациенту был рекомендован тримебутин (Необутин Ретард), который можно рассматривать как таргетный препарат для коррекции перечисленных нарушений. Препарат Необутин® Ретард в таблетках пролонгированного действия 300 мг в России зарегистрирован в 2015 г., производится российским предприятием АО «ФП Оболенское» (группа компаний «Алиум») и разрешен к применению у детей старше 12 лет. Указанная форма выпуска препарата позволяет принимать препарат 2 р./сут по 300 мг, что удобно для пациента и повышает его приверженность терапии.

Кроме того, согласно Римским критериям IV пересмотра, впервые для лечения СРК рекомендованы антибактериальные препараты, в частности рифаксимин, и пробиотики, что также было рекомендовано пациенту при назначении терапии [20].

ВЫВОДЫ

Таким образом, нарушения моторики имеют важное значение в развитии многих заболеваний ЖКТ как органической природы, так и функциональной патологии. Практикующий врач должен учитывать тот факт, что лечение, направленное на коррекцию нарушенной моторной функции пищеварительной системы, должно проводиться с учетом всех возможных патогенетических звеньев развития заболевания. Кроме того, в коррекции данных расстройств необходимо уделять внимание индивидуальным особенностям течения болезни у конкретного пациента, особенно в рамках перекреста нескольких заболеваний. При этом препарат тримебутин можно рассматривать как уникальный прокинетики и спазмолитик при моторных нарушениях желудочно-кишечного тракта.



Поступила/Received: 23.03.2020

Поступила после рецензирования/Revised: 07.04.2020

Принята в печать/Accepted: 09.04.2020

Список литературы

1. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
2. Piessevaux H., De Winter B., Louis E., Muls V., De Looze D., Pelckmans P. et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(4):378–388. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01262.x.
3. Shadi S.Y., Christie J. Functional dyspepsia in review: Patho-physiology and challenges in the diagnosis and management due to coexisting gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:ID351086. doi: 10.1155/2013/351086.
4. Hunt R., Quigley E., Abbas Z., Eliakim A., Emmanuel A., Goh K.-L. et al. WGO Global Guideline – Coping with common GI symptoms in the community. 2013. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/common-gi-symptoms/common-gi-symptoms-english>.
5. Takaki M. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC). *J Smooth Muscle Res*. 2003;39(5):137–161. doi: 10.1540/jsmr.39.137.
6. Newgreen D., Heather Y. Enteric Nervous System: Development and Developmental Disturbances. Part 2. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2002;5(3):329–349. doi: 10.1007/s10024-001-0142-y.
7. Климов П.К., Устинов В.Н. Биоэлектрическая активность гладких мышц пищеварительного тракта и ее связь с сократительной деятельностью. *Успехи физиологических наук*. 1973;4(4):3–33.
8. Zai H., Kusano M. Investigation of gastric emptying disorders in patients with functional dyspepsia reveals impaired inhibitory gastric emptying regulation in the early postcibal period. *Digestion*. 2009;79(1):13–18. doi: 10.1159/000167861.
9. Kindt S., Dubois D., Van Oudenhove L., Caenepeel P., Arts J., Bisschops R., Tack J. Relationship between symptom pattern, assessed by the PAGI-SYM questionnaire, and gastric sensorimotor dysfunction in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:1183–e1105. Available at: https://www.academia.edu/24803978/Relationship_between_symptom_pattern_assessed_by_the_PAGI-SYM_questionnaire_and_gastric_sensorimotor_dysfunction_in_functional_dyspepsia.
10. Lee H.T., Kim B.J. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch Pharm Res*. 2011;34(6):861–864. doi: 10.1007/s12272-011-0600-7.
11. Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H., Park T.Y., Shin S.P., Suk K.T., Kim D.J. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterology*. 2017;17(1):83. doi: 10.1186/s12876-017-0639-0.
12. Eamonn M.M. Quigley. Prokinetics in the Management of Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(3):330–336. doi: 10.5056/jnm15094.
13. Roman F.J., 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(3):1391–1397. Available at: <http://jpet.aspetjournals.org/content/289/3/1391.short>.
14. Roman F., Pascaud X., Taylor J.E., Junien J.L. Interactions of trimebutine with guinea-pig opioid receptors. *J Pharm Pharmacol*. 1987;39(5):404–407. doi: 10.1111/j.2042-7158.1987.tb03409.x.
15. Бородулина Е.В., Мареев И.В., Колокольцова М.Ю., Самыкина И.А., Удуд В.В. Сравнительная эффективность препаратов Необутин® Ретард, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг, и Тримедат®, таблетки 200 мг, у больных синдромом раздраженного кишечника. *Фарматека*. 2017;(55-17):72–77. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35740>.
16. Минущин О.Н. Сочетанные функциональные расстройства (заболевания) желудочно-кишечного тракта. Их диагностика и лечебные подходы. *Медицинский совет*. 2015;(13):20–25. doi: 10.21518/2079-701X-2015-13-20-25.
17. Gwee K.A., Chua A.S.B. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2708–2712. doi: 10.3748/wjg.v12.i17.2708.
18. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225–246. doi: 10.1177/030006059702500501.
19. Aktas A., Caner B., Ozturk F., Bayhan H., Nazin Y., Mentis T. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med*. 1999;13(4):231–234. doi: 10.1007/bf03164897.
20. Буторова Л.И., Токмулина Г.М., Плавник Т.Э., Рассыпнова Л.И., Мамиева З.А. Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение. *Лечащий врач*. 2017;(3):61–64. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436690/>.

References

1. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
2. Piessevaux H., De Winter B., Louis E., Muls V., De Looze D., Pelckmans P. et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(4):378–388. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01262.x.
3. Shadi S.Y., Christie J. Functional dyspepsia in review: Patho-physiology and challenges in the diagnosis and management due to coexisting gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:ID351086. doi: 10.1155/2013/351086.
4. Hunt R., Quigley E., Abbas Z., Eliakim A., Emmanuel A., Goh K.-L. et al. WGO Global Guideline – Coping with common GI symptoms in the community. 2013. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/common-gi-symptoms/common-gi-symptoms-english>.
5. Takaki M. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC). *J Smooth Muscle Res*. 2003;39(5):137–161. doi: 10.1540/jsmr.39.137.

6. Newgreen D., Heather Y. Enteric Nervous System: Development and Developmental Disturbances. Part 2. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2002;5(3):329–349. doi: 10.1007/s10024-001-0142-y.
7. Klimov P.K., Ustinov V.N. Bioelectric activity of the smooth muscle of the gastrointestinal tract and its relationship to contractile activity. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Progress in Physiological Sciences*. 1973;4(4):3–33.
8. Zai H., Kusano M. Investigation of gastric emptying disorders in patients with functional dyspepsia reveals impaired inhibitory gastric emptying regulation in the early postcibal period. *Digestion*. 2009;79(1):13–18. doi: 10.1159/000167861.
9. Kindt S., Dubois D., Van Oudenhoove L., Caenepeel P., Arts J., Bisschops R., Tack J. Relationship between symptom pattern, assessed by the PAGI-SYM questionnaire, and gastric sensorimotor dysfunction in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:1183–e1105. Available at: https://www.academia.edu/24803978/Relationship_between_symptom_pattern_assessed_by_the_PAGI-SYM_questionnaire_and_gastric_sensorimotor_dysfunction_in_functional_dyspepsia.
10. Lee H.T., Kim B.J. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch Pharm Res*. 2011;34(6):861–864. doi: 10.1007/s12272-011-0600-7.
11. Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H., Park T.Y., Shin S.P., Suk K.T., Kim D.J. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterology*. 2017;17(1):83. doi: 10.1186/s12876-017-0639-0.
12. Eamonn M.M. Quigley. Prokinetics in the Management of Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(3):330–336. doi: 10.5056/jnm15094.
13. Roman F.J., 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(3):1391–1397. Available at: <http://jpet.aspetjournals.org/content/289/3/1391.short>.
14. Roman F., Pascaud X., Taylor J.E., Junien J.L. Interactions of trimebutine with guinea-pig opioid receptors. *J Pharm Pharmacol*. 1987;39(5):404–407. doi: 10.1111/j.2042-7158.1987.tb03409.x.
15. Borodulina E.V., Mareyev I.V., Kolokoltsova M.Yu., Samykina I.A., Udut V.V. Comparative efficiency of Neobutine® Retard, film-coated prolonged-release tablets 300 mg, and Trimebat®, tablets 200 mg, in patients with irritable bowel syndrome. *Farmateka = Pharmateka*. 2017;(55-17):72–77. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/35740>.
16. Minushkin O.N. Combined functional disorders (diseases) of the gastrointestinal tract. Diagnostic and treatment approaches. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(13):20–25. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-13-20-25.
17. Gwee K.A., Chua A.S.B. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2708–2712. doi: 10.3748/wjg.v12.i17.2708.
18. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225–246. doi: 10.1177/030006059702500501.
19. Aktas A., Caner B., Ozturk F., Bayhan H., Nazin Y., Mentis T. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med*. 1999;13(4):231–234. doi: 10.1007/bf03164897.
20. Butorova L.I., Tokmulina G.M., Plavnik T.E., Rassypnova L.I., Mamieva Z.A. Roman criteria IV irritable intestine syndrome: evolution of views on pathogenesis, diagnostics and treatment. *Lechashchiy vrach = Attending physician*. 2017;(3):61–64. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436690/>.

Информация об авторе:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2; e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Information about the author:

Inna G. Pakhomova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Internal Medicine, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru