

Сочетание функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника при использовании Римских критериев IV пересмотра: метаанализ

И.В. Маев, Р.М. Умярова, Д.Н. Андреев✉, dna-mit8@mail.ru, Е.С. Вьючнова, Е.Г. Лебедева, Д.Т. Дичева, Д.В. Борзова

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Перекрест функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) является неблагоприятной клинической ситуацией, т. к. у пациентов с данным синдромом отмечаются более выраженные клинические проявления, отражающиеся в существенном снижении качества их жизни. В настоящий момент нет метааналитических работ, которые обобщили бы частоту перекреста ФД и СРК при использовании Римских критериев IV пересмотра.

Цель. Систематизация данных о распространенности сочетания ФД и СРК при использовании Римских критериев IV пересмотра.

Материалы и методы. Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane. Глубина поиска составила 6 лет (с января 2016 г. по февраль 2021 г.). В финальный анализ отбирались оригинальные публикации из периодических рецензируемых изданий, в которых применялись Римские критерии IV пересмотра в качестве метода постановки диагнозов ФД и СРК во взрослой популяции пациентов с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ.

Результаты и обсуждение. В итоговый анализ было включено 6 исследований с участием 1 180 пациентов с ФД и 600 пациентов с СРК. Обобщенная распространенность СРК у пациентов с ФД составила 41,511% (95% ДИ: 22,203–62,288). При анализе использовалась модель случайного эффекта, т. к. была выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 94,28\%$). Обобщенная распространенность ФД у пациентов с СРК составила 38,791% (95% ДИ: 9,438–73,710). При анализе использовалась модель случайного эффекта, т. к. была выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 99,25\%$).

Заключение. Проведенный метаанализ продемонстрировал, что частота сочетания ФД и СРК при использовании Римских критериев IV пересмотра достаточно высока и составляет около 40%. Вместе с тем необходимы дальнейшие крупные исследования более гомогенного характера для верификации этих результатов и изучения потенциальных патогенетических связей ФД и СРК.

Ключевые слова: функциональные заболевания, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, перекрест, сочетание

Для цитирования: Маев И.В., Умярова Р.М., Андреев Д.Н., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Дичева Д.Т., Борзова Д.В.

Сочетание функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника при использовании Римских критериев IV пересмотра: метаанализ. *Медицинский совет.* 2021;(5):12–20. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-12-20.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Overlap of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome by revised Rome IV criteria: meta-analysis

Igor V. Maev, Renata M. Umyarova, Dmitry N. Andreev✉, dna-mit8@mail.ru, Elena S. Vyuchnova, Ekaterina G. Lebedeva, Diana T. Dicheva, Darya V. Borzova

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. Functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) overlap is an adverse clinical situation, as patients with this syndrome have more severe clinical manifestations resulting in significant reductions in quality of life. For now, there are no meta-analytical papers that would summarize the frequency of FD – IBS overlap using the revised Rome IV criteria.

Objective. To organize data on the prevalence of FD – IBS overlap using the revised Rome IV criteria.

Materials and methods. A search for studies was conducted in MEDLINE / PubMed, EMBASE, Cochrane electronic databases. The search depth was 6 years (from January 2016 to February 2021). The final analysis included original publications from peer-reviewed periodicals that used the revised Rome IV criteria as a method for diagnosing FD and IBS in the adult population with detailed descriptive statistics allowing to include resulting data in the meta-analysis.

Results and discussion. The final analysis included 6 studies involving 1,180 patients with PD and 600 patients with IBS. The generalized prevalence of IBS in patients with PD was 41.511% (95% CI: 22.203–62.288). The analysis was undertaken by using a random-effects model, as there was significant heterogeneity among results ($p < 0.0001$; $I^2 = 94.28\%$). The generalized prevalence of PD in patients with IBS was 38.791% (95% CI: 9.438–73.710). The analysis was undertaken by using a random-effects model, as there was significant heterogeneity among results ($p < 0.0001$; $I^2 = 99.25\%$).

Conclusion. The complete meta-analysis showed that the frequency of FD - IBS overlap using the revised Rome IV criteria is quite high and accounts for about 40%. At the same time, further large studies of more homogeneous structure are needed to verify these results and study the potential pathogenetic relationship between PD and IBS.

Keywords: functional diseases, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, overlap, combination

For citation: Maev I.V., Umyarova R.M., Andreev D.N., Vyuchnova E.S., Lebedeva E.G., Dicheva D.T., Borzova D.V. Overlap of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome by revised Rome IV criteria: meta-analysis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):12–20. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-12-20.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК) являются одними из наиболее распространенных функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2]. Согласно последним систематическим обзорам и метаанализам, частота данных патологий в мировой популяции среди взрослого населения составляет от 5 до 15% [3–6]. Преимущественно страдают лица работоспособного возраста, а в гендерной структуре преобладают женщины [2, 4, 6]. Клиническое значение ФД и СРК определено существенным снижением качества жизни пациентов за счет как показателей физического здоровья, так и эмоционально-психологических составляющих, а также частой коморбидностью с тревожными и депрессивными расстройствами [7–10].

Отдельной проблемой для практического здравоохранения является сочетание (перекрест) ФД и СРК у больных, которое нередко опосредует трудности в выборе тактики оптимальной терапии и является предпосылкой для полипрагмазии [11–13]. При этом у пациентов с перекрестом ФД и СРК отмечаются более выраженные клинические проявления, а также тревожные и депрессивные расстройства, что в совокупности отражается на существенном снижении качества их жизни [14–16]. Объективизация истинной распространенности перекреста ФД и СРК существенно затруднена из-за гетерогенности диагностических критериев, применяемых для диагностики функциональных заболеваний ЖКТ в различных исследованиях. Так, согласно метаанализу A.C. Ford et al. (2010), распространенность СРК у пациентов с ФД составляет 37% (95% ДИ: 30–45%) [17]. Вместе с тем данная работа обобщила результаты 19 исследований, в которых для постановки диагнозов ФД и СРК использовались устаревшие диагностические критерии (критерии Мэннинга, Круиса, Римские критерии I–II пересмотра), потерявшие релевантность в условиях современной клинической практики.

Основной целью настоящего метаанализа является систематизация данных о распространенности сочетания ФД и СРК при использовании Римских критериев IV пересмотра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane. Глубина поиска составила 6 лет (с января 2016 г. по февраль 2021 г.). В названных базах данных нами анализировались заголовки и резюме (аннотации работ). Для поиска в MEDLINE/PubMed использовалась следующая комбинация ключевых слов: irritable [Title/Abstract], dyspepsia [Title/Abstract], overlap [Title/Abstract], а также их ближайшие по смыслу аналоги.

Критерии отбора исследований

Критериями включения в метаанализ были: релевантные публикации в периодических рецензируемых изданиях на английском языке; публикации с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ; исследования во взрослой популяции пациентов; исследования с применением Римских критериев IV пересмотра в качестве метода постановки диагноза ФД и СРК. В случае обнаружения дублирования результатов между двумя публикациями (из разных электронных баз данных или одной из них) в финальный анализ отбиралась одна.

Экстракция данных

Два исследователя (Р.М. Умярова и Д.Н. Андреев) независимо друг от друга занимались экстракцией данных, используя стандартизированные формы. Анализировались год публикации, регион, страна, общий размер выборки пациентов с ФД, общий размер выборки пациентов с СРК, количество пациентов с сочетанием ФД и СРК. Любые разногласия разрешались консенсусом.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.5.3 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результаты представлены в виде обобщенной частоты перекреста ФД и СРК в выборке пациентов (в %) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Q-критерия Кохрена (Cochran's Q test) и I²-критерия. При результатах $p < 0,05$ и $I^2 > 50$ констатировалось наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия публикационной ошибки оценивалась при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета корреляционного теста Бегга – Мазумдара и теста регрессии Эггера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 54 опубликованные работы для последующего анализа. Из них 16 работ было исключено, т.к. они не являлись оригинальными работами (14 обзоров, 1 экспериментальная работа, 1 прочая нерелевантная работа). Отобранные 38 исследований детально анализировались на соответствие критериям включения, после чего 32 работы были исключены (рис. 1). В итоге оставшиеся 6 исследований, отвечающих критериям, были включены в настоящий метаанализ (табл. 1) [12, 18–22].

Характеристика включенных исследований

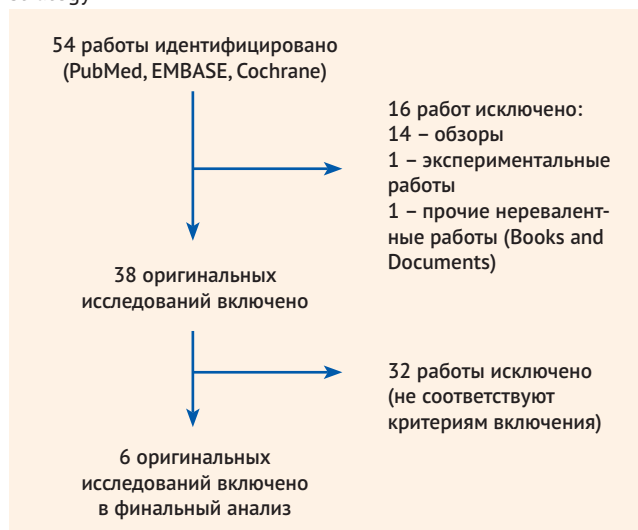
В итоговый анализ было включено 6 исследований с участием 1 180 пациентов с ФД и 600 пациентов с СРК, выполненных в США, Канаде, Великобритании [12], Австралии [18], Болгарии [19], Индии [20], Китае [21] и Малайзии [22].

Распространенность перекреста функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника

Обобщенная распространенность СРК у пациентов с ФД составила 41,511% (95% ДИ: 22,203–62,288) (рис. 2). При анализе использовалась модель случайного эффекта, так как была выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 94,28\%$). Обобщенная распространенность ФД у пациентов с СРК составила

● **Рисунок 1.** CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований

● **Figure 1.** CONSORT chart detailing the study selection strategy



38,791% (95% ДИ: 9,438–73,710) (рис. 3). При анализе использовалась модель случайного эффекта, так как была выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 99,25\%$). В странах с преобладанием европеоидной расы среди населения (США, Канада, Великобритания, Австралия, Болгария) частота сочетания ФД и СРК оказалась как минимум в два раза выше, чем в странах Азиатского региона (Индия, Китай, Малайзия).

Вероятность наличия публикационного смещения была оценена при помощи построения воронкообразных диаграмм рассеяния, а также расчета теста Бегга – Мазумдара и теста регрессии Эггера. При визуальном анализе воронкообразных диаграмм рассеяния (рис. 4 и 5) существенной асимметрии выявлено не было. Помимо этого, наличие значимого публикационного смещения была исключено по результатам теста Бегга – Мазумдара ($p = 0,6242$; $p = 0,8510$) и теста регрессии Эггера ($p = 0,3745$; $p = 0,9843$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая распространенность функциональных заболеваний ЖКТ в общемировой популяции, преимущественное поражение лиц работоспособного возраста,

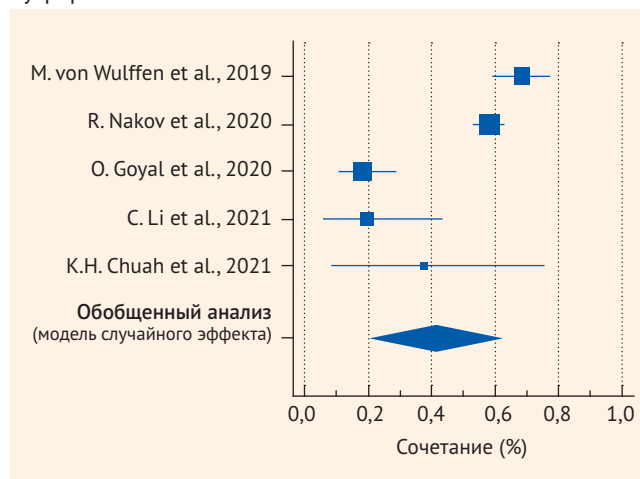
● **Таблица 1.** Характеристика отобранных исследований

● **Table 1.** Characteristics of the selected studies

Исследование, год публикации	Страна	Популяция пациентов с СРК (n)	Популяция пациентов с ФД (n)
I. Aziz et al., 2018 [12]	США, Канада, Великобритания	нет данных	551
M. von Wulffen et al., 2019 [18]	Австралия	112	85
R. Nakov et al., 2020 [19]	Болгария	379	241
O. Goyal et al., 2020 [20]	Индия	81	199
C. Li et al., 2021 [21]	Китай	20	28
K.H. Chuah et al., 2021 [22]	Малайзия	8	76

● **Рисунок 2.** Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную распространенность синдрома раздраженного кишечника у пациентов с функциональной диспепсией

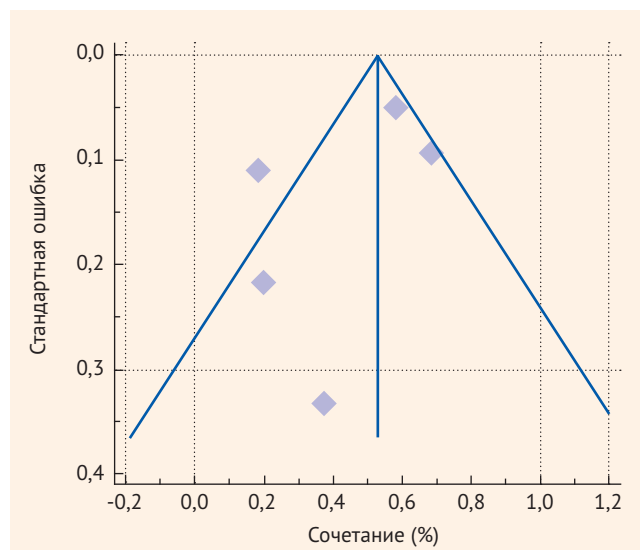
● **Figure 2.** Forest plot showing the generalized prevalence of irritable bowel syndrome in patients with functional dyspepsia



а также значимое снижение качества жизни больных обуславливают медико-социальную значимость этой группы расстройств [1, 2, 6]. Важно отметить, что у одного пациента может сочетаться несколько функциональных гастроинтестинальных заболеваний с разнонаправленными нарушениями моторики, локализующимися в различных отделах ЖКТ [11–13]. В рутинной клинической практике наиболее частым перекрестом является сочетание ФД и СРК, которое может наблюдаться у каждого второго пациента с рассматриваемыми заболеваниями [13]. Вместе с тем объективизация истинной распространенности перекреста ФД и СРК в общемировой попу-

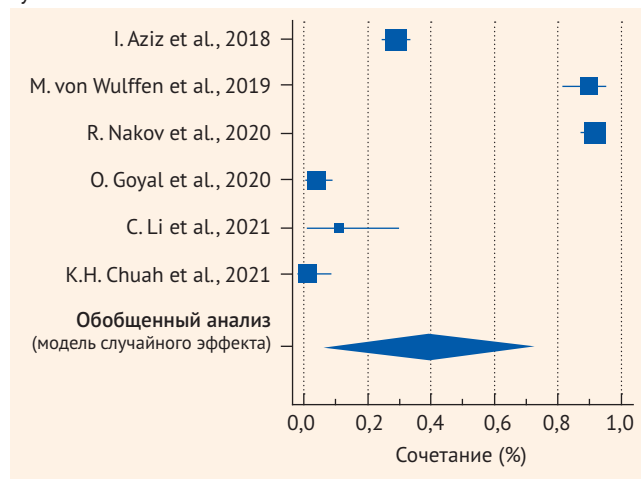
● **Рисунок 4.** Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки вероятности наличия публикационного смещения при анализе распространенности синдрома раздраженного кишечника у пациентов с функциональной диспепсией

● **Figure 4.** Funnel plot assessing the risk of publication bias in the analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in patients with functional dyspepsia



● **Рисунок 3.** Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную распространенность функциональной диспепсии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

● **Figure 3.** Forest plot showing the generalized prevalence of functional dyspepsia in patients with irritable bowel syndrome

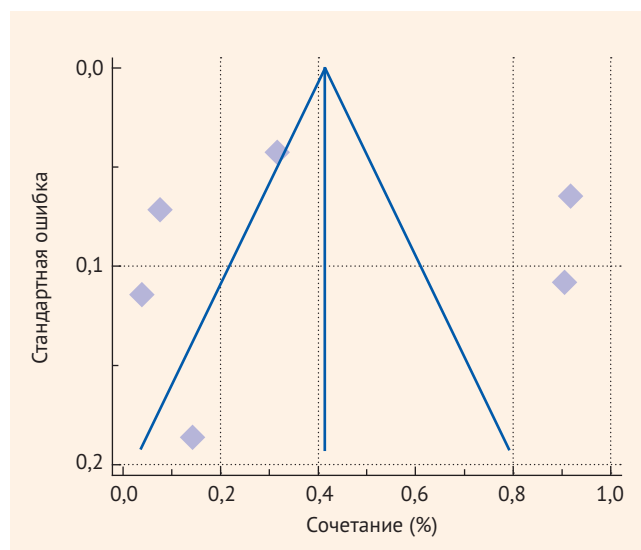


ляции существенно затруднена из-за гетерогенности диагностических критериев, применяемых для диагностики функциональных заболеваний ЖКТ в различных исследованиях.

С 2016 г. основным методом диагностики функциональных расстройств ЖКТ являются диагностические критерии, представленные экспертным советом Римского консенсуса IV пересмотра, которые, в частности, уточнили некоторые аспекты диагностики ФД и СРК [1, 2, 23]. Так, перед каждым из основных симптомов, характерных для ФД (чувство переполнения в подложечной области, раннее насыщение, эпигастральная боль и жжение), был

● **Рисунок 5.** Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки вероятности наличия публикационного смещения при анализе распространенности функциональной диспепсии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

● **Figure 5.** Funnel plot assessing the risk of publication bias in the analysis of the prevalence of functional dyspepsia in patients with irritable bowel syndrome



добавлен термин «беспокоящий», отражающий существенное влияние данной симптоматики на качество жизни пациента [24]. Помимо этого, сделано уточнение, что симптомы, характерные для постпрандиального дистресс-синдрома, всегда возникают после приема пищи, тогда как при синдроме эпигастральной боли болевой абдоминальный синдром и чувство жжения в эпигастрии могут появляться после еды и исчезать после приема пищи, а также возникать натощак [24]. Согласно Римским критериям IV пересмотра, в определении подтипа СРК предлагается учитывать только эпизоды измененной формы стула (неоформленный/водянистый или твердый/фрагментированный) [25]. Помимо этого, из диагностических критериев СРК был исключен термин «дискомфорт». Также следует отметить, что в новой дефиниции СРК в редакции Римских критериев IV пересмотра была изменена кратность появления абдоминальной боли (ранее она составляла 3 дня в месяц, а теперь – 1 раз в неделю последние 3 месяца) [25].

Настоящий метаанализ, обобщивший результаты 6 исследований, продемонстрировал, что распространенность СРК у пациентов с ФД при использовании Римских критериев IV пересмотра составила 41,511% (95% ДИ: 22,203–62,288), тогда как распространенность ФД у пациентов с СРК составила 38,791% (95% ДИ: 9,438–73,710). Эти результаты подтверждают данные раннего метаанализа А.С. Ford et al. (2010), обобщившего результаты 19 исследований, в которых для постановки диагнозов ФД и СРК использовались устаревшие диагностические критерии (критерии Мэннинга, Круиса, Римские критерии I–II пересмотра), показавшего, что распространенность СРК у пациентов с ФД составляет 37% (95% ДИ: 30–45%) [17]. В целом данные о столь частом сочетании ФД и СРК могут указывать на общие патофизиологические механизмы формирования этих заболеваний. Подтверждением этому являются данные многолетних наблюдений за пациентами с ФД и/или СРК, у которых имела место трансформация симптоматики одного заболевания в другое [26, 27]. Действительно, несмотря на гетерогенность паттерна моторных нарушений, общи-

ми для ФД и СРК являются связь симптоматики с тревогой и депрессией, наличие висцеральной гиперчувствительности, нередкий постинфекционный генез заболевания, изменения микробиоты ЖКТ (ассоциация с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке), повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и воспаление слизистой оболочки низкой степени активности (табл. 2) [9, 10, 28–36].

Пациенты с перекрестом ФД и СРК требуют к себе более пристального внимания в связи с выраженным негативным влиянием этого сочетания на качество их жизни [14–16]. Принципы терапии пациентов с сочетанием ФД и СРК должны базироваться на многоцелевой монотерапии, что позволяет снизить полипрагмазию и обеспечить повышение комплаенса пациента к назначенному лечению [37]. Вместе с тем выбор препаратов, отвечающих данному принципу, в клинической практике весьма ограничен. Тримебутин (Тримедат®), агонист периферических μ -, δ -, κ -опиатных рецепторов, является лекарственным препаратом, регулирующим моторику ЖКТ, действуя на всем его протяжении [38]. При гипермоторике тримебутин способствует снижению тонуса мышечных компонентов ЖКТ, тогда как при преобладании гипотонуса – повышению моторной активности [39, 40]. Такой двойственный механизм действия позволяет препарату увеличивать эвакуаторную функцию желудка, сниженную при ФД, а также восстанавливать нарушенную моторику нижних отделов ЖКТ, наблюдающуюся при СРК. Помимо этого, тримебутин способствует регрессу висцеральной гиперчувствительности за счет взаимодействия с κ -опиатными рецепторами и блокады Na^+ -каналов периферических окончаний чувствительных нейронов, связанных с висцеральными афферентными С-волоками [40].

Эффективность тримебутина в рамках монотерапии ФД была продемонстрирована в недавнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании J. Kountouras et al. (2020) [41]. Согласно полученным результатам, первичная конечная точка (облегчение симптомов ФД) была достоверно достигнута в группе, при-

● **Таблица 2.** Общности компонентов этиопатогенеза и коморбидного профиля функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника

● **Table 2.** Commonalities of components of etiopathogenesis and comorbid profile of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome

Характеристика	Функциональная диспепсия	Синдром раздраженного кишечника
Связь с тревогой и депрессией	+	+
Висцеральная гиперчувствительность	+	+
Нарушения моторики	Замедление эвакуаторной функции и нарушение адаптивной релаксации желудка	Изменение характера ультрапропульсивных сокращений толстой кишки
Постинфекционный генез	+	+
Нарушения микробиоты	+	+
Повышение проницаемости слизистой оболочки	+	+
Воспаление слизистой оболочки низкой степени активности (Low-Grade Inflammation)	+	+

нимавшей тримебутин, ко второму (через 2 нед.) и к последнему визиту пациентов (через 4 нед.) ($p = 0,02$). При этом скинтиграфическое исследование с применением ^{99m}Tc -Tin продемонстрировало, что тримебутин способствует ускорению эвакуаторной функции желудка достоверно эффективнее, чем плацебо ($p = 0,036$) [41]. Эффективность тримебутина в рамках купирования боли при лечении функциональных расстройств ЖКТ (СРК, ФД и их сочетания) в сравнении с другими спазмолитиками была продемонстрирована в исследовании В.Т.Ивашкина и др. (2015). Данная работа показала, что схемы лечения, в которые был включен тримебутин, продемонстрировали большую эффективность по сравнению со схемами, в которые включали спазмолитики [42]. Важно отметить, что тримебутин влияет на общий патогенетический момент, характерный для ФД и СРК, – висцеральную гиперчувствительность, что проявляется в регрессии абдоминальной боли, которая существенно влияет на качество жизни пациентов. При этом для эффективного достижения этой цели терапия должна длиться не менее 4 нед., о чем свидетельствуют результаты независимых исследований, оценивающих эффективность лекарственных препаратов в рамках нивелирования феномена висцеральной гиперчувствительности у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ [43–45]. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологи-

ческой ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК (2017), тримебутин безопасен при длительном применении, эффективен для лечения сочетанной функциональной патологии (в частности при ФД и СРК), а также эффективно уменьшает частоту и выраженность абдоминальной боли [46]. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ФД (2017) также упоминается, что тримебутин ускоряет замедленную эвакуацию содержимого желудка у пациентов с ФД. Поскольку тримебутин также нормализует моторику нижних отделов ЖКТ, его можно применять и при сочетании ФД и СРК [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящий метаанализ продемонстрировал, что частота сочетания ФД и СРК при использовании Римских критериев IV пересмотра достаточно высока и составляет около 40%. Вместе с тем необходимы дальнейшие крупные исследования более гомогенного характера для верификации этих результатов и изучения потенциальных патогенетических связей ФД и СРК.

Поступила / Received 22.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2021
Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Список литературы

1. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Труханов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):4–11. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/117>.
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
3. Kamiya T., Osaga S., Kubota E., Fukudo S., Motoya S., Murakami K. et al. Questionnaire-Based Survey on Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders and Current Status of Gastrointestinal Motility Testing in Asian Countries. *Digestion*. 2020;102(1):73–89. doi: 10.1159/000513292.
4. Oka P., Parr H., Barberio B., Black C.J., Savarino E.V., Ford A.C. Global Prevalence of Irritable Bowel Syndrome According to Rome III or IV Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908–917. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X.
5. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global Prevalence of, and Risk Factors for, Uninvestigated Dyspepsia: A Meta-Analysis. *Gut*. 2015 Jul;64(7):1049–1057. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843.
6. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
7. Aro P., Talley N.J., Agréus L., Johansson S.E., Bolling-Sternevald E., Storskrubb T., Ronkainen J. Functional Dyspepsia Impairs Quality of Life in the Adult Population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(11):1215–1224. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04640.x.
8. Chassany O., Marquis P., Scherrer B., Read N.W., Finger T., Bergmann J.F. et al. Validation of a Specific Quality of Life Questionnaire for Functional Digestive Disorders. *Gut*. 1999;44(4):527–533. doi: 10.1136/gut.44.4.527.
9. 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. doi: 10.1111/apt.15325.
10. Lin S., Gao T., Sun C., Jia M., Liu C., Ma A. The Association between Functional Dyspepsia and Depression: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(8):911–918. doi: 10.1097/MEG.0000000000001451.
11. Wu W., Guo X., Yang Y., Peng L., Mao G., Quratlain H. et al. The Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in the Chinese Air Force Population. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;497585. doi: 10.1155/2013/497585.
12. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):86–96. doi: 10.1038/ajg.2017.421.
13. 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;15(36):64–70. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-64-70.
14. Choi Y.J., Kim N., Yoon H., Shin C.M., Park Y.S., Kim J.W. et al. Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia Including Subtype Analyses. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(9):1553–1561. doi: 10.1111/jgh.13756.
15. Lee H.J., Lee S.Y., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., Jin C.J. et al. Depressive Mood and Quality of Life in Functional Gastrointestinal Disorders: Differences between Functional Dyspepsia, Irritable Bowel Syndrome and Overlap Syndrome. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32(5):499–502. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2010.05.002.
16. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., Tomita T., Fukui H., Miwa H. Impacts of the COVID-2019 Pandemic on Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: A Population-Based Survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020. doi: 10.1111/jgh.15346.
17. Ford A.C., 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):401–409. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020.
18. Von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J., McMaster J., Rich G., Shah A. et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480–486. doi: 10.1007/s10620-018-5343-6.
19. Nakov R., Dimitrova-Yurukova D., Snegarova V., Uzunova M., Lyutakov I., Ivanova M. et al. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome, Functional Dyspepsia and their Overlap in Bulgaria: A Population-Based Study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29(3):329–338. doi: 10.15403/jgld-2645.
20. Goyal O., Nohria S., Dhaliwal A.S., Goyal P., Soni R.K., Chhina R.S., Sood A. Prevalence, Overlap, and Risk Factors for Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders among College Students in Northern India. *Indian J Gastroenterol*. 2020. doi: 10.1007/s12664-020-01106-y.

21. Li C., Xu J., Yin D., Zhang Y., Shan D., Jiang X., Shang L. Prevalence and Trigger Factors of Functional Gastrointestinal Disorders among Male Civil Pilots in China. *Sci Rep.* 2021;11(1):2021. doi: 10.1038/s41598-021-81825-0.
22. Chuah K.H., Beh K.H., Rappek N.A.M., Mahadeva S. The Epidemiology and Quality of Life of Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III vs Rome IV Criteria: A Cross-Sectional Study in Primary Care. *J Dig Dis.* 2021;22(3):159–166. doi: 10.1111/1751-2980.12975.
23. 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.
24. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380–1392. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
25. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016–5085(16)00222–5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
26. Halder S.L., Locke G.R. 3rd, Schlech C.D., Zinsmeister A.R., Melton L.J. 3rd, Talley N.J. Natural History of Functional Gastrointestinal Disorders: A 12-Year Longitudinal Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2007;133(3):799–807. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.010.
27. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G., Axon A.T., Moayyedi P. Irritable Bowel Syndrome: A 10-Yr Natural History of Symptoms and Factors That Influence Consultation Behavior. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1229–1239; quiz 1240. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01740.x.
28. Shah A., Talley N.J., Jones M., Kendall B.J., Koloski N., Walker M.M. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(2):190–201. doi: 10.14309/ajg.0000000000000504.
29. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Маев И.В. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):53–58. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200433.
30. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Распространенность и риск нарушений сна у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(1):26–30. doi: 10.17116/jnevro202112101126.
31. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum.* 2019;21(8):29–34. doi: 10.26442/20751753.2019.8.190539.
32. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет.* 2020;(5):87–95. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95.
33. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:193–217. doi: 10.1007/164_2016_107.
34. Ng Q.X., Soh A.Y.S., Loke W., Lim D.Y., Yeo W.S. The Role of Inflammation in Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Inflamm Res.* 2018;11:345–349. doi: 10.2147/JIR.S174982.
35. Du L., Chen B., Kim J.J., Chen X., Dai N. Micro-Inflammation in Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(4):e13304. doi: 10.1111/nmo.13304.
36. Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic Review with Meta-Analysis: Post-Infectious Functional Dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(2):177–188. doi: 10.1111/apt.13006.
37. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. *Медицинский совет.* 2019;(3):118–124. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-118-124.
38. 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: <https://jpet.aspetjournals.org/content/289/3/1391.long>.
39. 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.
40. 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.
41. Kountouras J., Gavalas E., Papaefthymiou A., Tsechlidis I., Polyzos S.A., Bor S. et al. Trimebutine Maleate Monotherapy for Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Prospective Trial. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(7):339. doi: 10.3390/medicina56070339.
42. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бенишвили 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.
43. Типикина М.Ю. Оценка роли воспалительных и микробиологических изменений при синдроме раздраженного кишечника у детей: дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2014. 180 с.
44. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А., Щербина Н.Н., Ефимов О.И. Безопасность длительного использования селективных м3-холинолитиков у больных с синдромом раздраженной кишки. *РМЖ.* 2014;22(15):1103–1107. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/bezopasnost-dlitelnogo-ispolzovaniya-selektivnykh-m3-kholinolitikov-u-bolnykh-s-sindromom-razdrazhennoj-kiški>.
45. 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):56. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435899>.
46. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бенишвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(5):76–93. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
47. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(1):50–61. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.

References

1. Andreev D.N., Zaborovskiy A.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Ivashkin V.T. Evaluation of the Functional Gastrointestinal Diseases Concept from Standpoints of Rome IV (2016) Diagnostic Criteria (review). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(1):4–11. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/117>.
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1262–1279.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
3. Kamiya T., Osaga S., Kubota E., Fukudo S., Motoya S., Murakami K. et al. Questionnaire-Based Survey on Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders and Current Status of Gastrointestinal Motility Testing in Asian Countries. *Digestion.* 2020;102(1):73–89. doi: 10.1159/000513292.
4. Oka P., Parr H., Barberio B., Black C.J., Savarino E.V., Ford A.C. Global Prevalence of Irritable Bowel Syndrome According to Rome III or IV Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(10):908–917. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X.
5. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global Prevalence of, and Risk Factors for, Uninvestigated Dyspepsia: A Meta-Analysis. *Gut.* 2015 Jul;64(7):1049–1057. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843.
6. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology.* 2021;160(1):99–114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
7. Aro P., Talley N.J., Agréus L., Johansson S.E., Bolling-Sternevald E., Storskrubb T., Ronkainen J. Functional Dyspepsia Impairs Quality of Life in the Adult Population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(11):1215–1224. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04640.x.
8. Chassany O., Marquis P., Scherrer B., Read N.W., Finger T., Bergmann J.F. et al. Validation of a Specific Quality of Life Questionnaire for Functional Digestive Disorders. *Gut.* 1999;44(4):527–533. doi: 10.1136/gut.44.4.527.
9. 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. doi: 10.1111/apt.15325.
10. Lin S., Gao T., Sun C., Jia M., Liu C., Ma A. The Association between Functional Dyspepsia and Depression: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(8):911–918. doi: 10.1097/MEG.0000000000001451.
11. Wu W., Guo X., Yang Y., Peng L., Mao G., Qurratulain H. et al. The Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in the Chinese Air Force Population. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;497585. doi: 10.1155/2013/497585.
12. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(1):86–96. doi: 10.1038/ajg.2017.421.

13. Dicheva D.T., Andreev D.N., Ulyankina E.V. Intersection Syndrome of Gastroesophageal Reflux Disease, Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Pathogenetic Links and Approaches to Therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(36):64–70. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-64-70.
14. Choi Y.J., Kim N., Yoon H., Shin C.M., Park Y.S., Kim J.W. et al. Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia Including Subtype Analyses. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(9):1553–1561. doi: 10.1111/jgh.13756.
15. Lee H.J., Lee S.Y., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., Jin C.J. et al. Depressive Mood and Quality of Life in Functional Gastrointestinal Disorders: Differences between Functional Dyspepsia, Irritable Bowel Syndrome and Overlap Syndrome. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32(5):499–502. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2010.05.002.
16. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., Tomita T., Fukui H., Miwa H. Impacts of the COVID-19 Pandemic on Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: A Population-Based Survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020. doi: 10.1111/jgh.15346.
17. Ford A.C., 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):401–409. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020.
18. Von Wulften M., Talley N.J., Hammer J., McMaster J., Rich G., Shah A. et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480–486. doi: 10.1007/s10620-018-5343-6.
19. Nakov R., Dimitrova-Yurukova D., Snegarova V., Uzunova M., Lyutakov I., Ivanova M. et al. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome, Functional Dyspepsia and their Overlap in Bulgaria: A Population-Based Study. *J Gastroenterol Liver Dis*. 2020;29(3):329–338. doi: 10.15403/jgld-2645.
20. Goyal O., Nohria S., Dhaliwal A.S., Goyal P., Soni R.K., Chhina R.S., Sood A. Prevalence, Overlap, and Risk Factors for Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders among College Students in Northern India. *Indian J Gastroenterol*. 2020. doi: 10.1007/s12664-020-01106-y.
21. Li C., Xu J., Yin D., Zhang Y., Shan D., Jiang X., Shang L. Prevalence and Trigger Factors of Functional Gastrointestinal Disorders among Male Civil Pilots in China. *Sci Rep*. 2021;11(1):2021. doi: 10.1038/s41598-021-81825-0.
22. Chuah K.H., Beh K.H., Rappek N.A.M., Mahadeva S. The Epidemiology and Quality of Life of Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III vs Rome IV Criteria: A Cross-Sectional Study in Primary Care. *J Dig Dis*. 2021;22(3):159–166. doi: 10.1111/1751-2980.12975.
23. 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.
24. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
25. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
26. Halder S.L., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Melton L.J. 3rd, Talley N.J. Natural History of Functional Gastrointestinal Disorders: A 12-Year Longitudinal Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2007;133(3):799–807. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.010.
27. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G., Axon A.T., Moayyedi P. Irritable Bowel Syndrome: A 10-Yr Natural History of Symptoms and Factors That Influence Consultation Behavior. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1229–1239; quiz 1240. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01740.x.
28. Shah A., Talley N.J., Jones M., Kendall B.J., Koloski N., Walker M.M. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):190–201. doi: 10.14309/ajg.0000000000000504.
29. Kucheryavyy Y.A., Andreev D.N., Maev I.V. Prevalence of Small Bowel Bacterial Overgrowth in Patients with Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(12):53–58. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.12.200433.
30. Andreev D.N., Kucheryavyy Y.A., Maev I.V. The Prevalence and Risk of Sleep Disorders in Patients with Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(1):26–30. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202112101126.
31. Andreev D.N. The Role of Alterations in Permeability of the Intestinal Mucosa in the Genesis of Functional Gastrointestinal Disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29–34. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.8.190539.
32. Andreev D.N., Dicheva D.T. A Breach in the Intestinal Permeability as a Factor of Etiopathogenesis of Functional Gastrointestinal Diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;5(8):87–95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95.
33. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:193–217. doi: 10.1007/164_2016_107.
34. Ng Q.X., Soh A.Y.S., Loke W., Lim D.Y., Yeo W.S. The Role of Inflammation in Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345–349. doi: 10.2147/JIR.S174982.
35. Du L., Chen B., Kim J.J., Chen X., Dai N. Micro-Inflammation in Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(4):e13304. doi: 10.1111/nmo.13304.
36. Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic Review with Meta-Analysis: Post-Infectious Functional Dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(2):177–188. doi: 10.1111/apt.13006.
37. Andreev D.N., Dicheva D.T. Optimizing the Treatment of Patients with Irritable Bowel Syndrome: Focus on Increased Compliance. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;3(3):118–124. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-118-124.
38. 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: <https://jpet.aspetjournals.org/content/289/3/1391.long>.
39. 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.
40. 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.
41. Kountouras J., Gavalas E., Papaefthymiou A., Tsechlidis I., Polyzos S.A., Bor S. et al. Trimebutine Maleate Monotherapy for Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Prospective Trial. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):339. doi: 10.3390/medicina56070339.
42. 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. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):14–23. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-14-23.
43. Tipikina M.Yu. *Assessment of the Role of Inflammatory and Microbiological Changes in Irritable Bowel Syndrome in Children [dissertation]*. St Petersburg; 2014. 180 p. (In Russ.)
44. Grinevich V.B., Sas E.I., Kravchuk Yu.A., Shcherbina N.N., Efimov O.I. Safety of Long-Term Use of Selective M3-Anticholinergics in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *RMZH = RMJ*. 2014;22(15):1103–1107. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/bezopasnost-dlitelnogo-ispolzovaniya-selektivnykh-m3-kholinolitikov-u-bolnykh-s-sindromom-razdrazhen/>.
45. 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. *Lechashchi Vrach*. 2014;2(2):56. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435899>.
46. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Y.K., Belousova Y.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V. et al. Diagnosis and Treatment of the Irritable Bowel Syndrome: Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctology. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76–93. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
47. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. et al. Diagnosis and Treatment of the Functional Dyspepsia: Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович, д.м.н., академик РАН, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0001-6114-564X; igormaev@rambler.ru

Умярова Рената Маратовна, клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-9390-8303; renata.94@mail.ru

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-4007-7112; dna-mit8@mail.ru

Вьючнова Елена Станиславовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-3842-0452; es.vyuchnova@gmail.com

Лебедева Екатерина Геннадиевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0001-9572-1932; eg_lebedeva@mail.ru

Дичева Диана Тодоровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0001-9224-7382; di.di4eva@yandex.ru

Борзова Дарья Вадимовна, клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-2583-4303; dasha_borzova@mail.ru

Information about the authors:

Igor V. Maev, Dr. Sci. (Med.), Acad. RAS, Honoured Physician of RF, Honoured Worker of Science of RF, Professor, Head of Department of Propae-
deutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St.,
Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0001-6114-564X; igormaev@rambler.ru

Renata M. Umyarova, Clinical Resident of Department of Propae-
deutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-9390-8303; renata.94@mail.ru

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propae-
deutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdoki-
mov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-4007-7112;
dna-mit8@mail.ru

Elena S. Vyuchnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propae-
deutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdoki-
mov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-3842-0452;
es.vyuchnova@gmail.com

Ekaterina G. Lebedeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propae-
deutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdo-
kimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0001-9572-1932;
eg_lebedeva@mail.ru

Diana T. Dicheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propae-
deutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdoki-
mov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0001-9224-7382;
di.di4eva@yandex.ru

Darya V. Borzova, Clinical Resident of Department of Propae-
deutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State Uni-
versity of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-2583-4303; dasha_borzova@mail.ru