**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В КОНТЕКСТЕ СИНДРОМА ПЕРЕКРЕСТА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

М.А. Осадчук1, А.А. Cвистунов1, Н.В. Киреева, М.М. Осадчук,

1Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**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 психо-социальными расстройствами. В данном обзоре приведены данные по основным этиопатогенетическим факторам, клиническим проявлениям, особенностям течения и тактике ведения больных с синдромом перекреста при наиболее часто встречающихся функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

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

Функциональные желудочно-кишечные заболевания (ФЖКЗ), согласно IV Римским критериям, определяются как вариабельные комбинации хронических или рецидивирующих желудочно-кишечных признаков и симптомов без структурных или биохимических изменений [1]. Частота распространенности данной патологии затрагивает примерно одну треть населения Земного шара [2]. Данное определение подчеркивает 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]. Talley et al [4] приводят данные о том, что 43% больных с ФД могут быть классифицированы в более чем одну подгруппу. 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% [6] и 33,8% в Бельгии [7]. В Японии, сочетание ГЭРБ с диспепсией достигает 30-40% [8] и 48,8% у субъектов с ФД в США [9]. Перекрытие СРК и ГЭРБ в мета-анализе свидетельствует о том, что распространенность рефлюкс-эзофагита у пациентов с СРК в четыре 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 римским IV 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 в шести 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 с 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, носящего 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 следует относить 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 и 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 иммуноцитов слизистой оболочки (тучных клеток, эозинофилов и Т-клеток) у взрослых и детей. Было 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 сенсибилизацию, воздействуя на ряд рецепторов, среди которых выделяются переходные ваниллоидные (TRPV - transient receptor potential vanilloid 1) рецепторы 1 и 4, напряженно-стробированные натриевые кальциевые каналы (voltage-gated sodium calcium channels -VGSCs) и рецепторы PAR 2, активируемые протеиназами (PARs) [25,26].

Рецепторы TRPV1 и 4 в основном воспринимают механический стимул. TRPV 1 в частности, у лиц с ФЖКЗ играет важную роль в висцеральной гиперчувствительности. TRPV1 является важнейшими интегратором болевых и воспалительных стимулов, что позволяет рассматривать его как перспективную терапевтическую мишень в лечении болевых состояний [25]. На моделях крыс A. Akbar et al [27] показали, что концентрация рецепторов TRPV1 у пациентов с СРК увеличивается в 3,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. Было продемонстрировано, что антагонисты TRPV1 снижают висцеральную болевую чувствительность у крыс и могут представлять возможную терапевтическую мишень [28]. Рецепторы TRPV4 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 сенсибилизацию [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 характеристики данной патологии [30].

Сочетанные заболевания (ФД и СРК) часто возникают после перенесенной инфекции. Заслуживает внимание 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 развития ПИ-СРК увеличивается во много раз, если имеющееся заболевание является преимущественно диарейным и длится более 3 недель [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 было сделано предположение что эффект антибактериальной терапии при наличии инфекции H. pylori связан в большой мере с изменениями 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. Было 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 синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональная диспепсия (ФД).

Согласно Римским критериям IV СРК - это функциональное кишечное расстройство, характеризующееся повторяющимися болями в животе, в среднем по крайней мере 1 день в неделю в течение 3 месяцев, связанные 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 четыре 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 два подвида: 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 функциональная диспепсия (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 присоединяются 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 интероцептивных сигналов, исходящих из желудочно-кишечного тракта, 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, сопровождающих 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, а производительность труда резко снижается и увеличивается 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 эзофагита [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 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 ингибиторы протонной помпы (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 55]. 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 [52,54,56]. Кроме того, исследования, связанные с кишечным микробиомом демонстрируют его связь с воспалением кишечника и иммунным ответом, а также его влияние на мозг человека через желудочно-кишечные гормоны [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 улучшения 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 то, 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 прокинетическим 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 k-опиоидные рецепторы, в том числе находящиеся непосредственно на гладкой мускулатуре желудочно-кишечного тракта (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 [71], что было продемонстрировано в эксперименте на животных с синдромом перекреста [71]. Данное исследование подтверждает более ранние выводы о том, что тримебутин может быть надежным модулятором моторики желудочно-кишечного тракта и потенциальным кандидатом для лечения как гиперкинетических, так и гипокинетических 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 ГМК у человека [72]

Результаты иммунофлуоресцентного окрашивания свидетельствует 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 Bax отмечено в тканях, обработанных тримебутином [73-75].

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

**Мебеверин.**блокирует быстрые натриевые каналы, вход ионов Ca2+ 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 в Польше, Египте и Мексике и Китае подтвердило высокую эффективность исследуемого препарата с точки зрения нивелирования болевого синдрома и других проявлений заболевания [65,79]. Уменьшение или купирование желудочно-кишечных симптомов было продемонстрировано у пациентов во всех подгруппах больных вне зависимости от формы стула. Кроме того, было отмечено снижение экономических затрат, 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 с пробиотиком и ами- триптилином демонстрирует очень высокую эффективность в терапии функциональных заболеваний кишечника [82]. В монотерапии мебеверин наиболее часто вызывает нивелирование основных симптомов при СРК у пациентов молодого возраста со стресс-индуцированными проявлениями и коротким анамнезом [83].

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

Заслуживают внимание данные авторов, основанных на Кокрановских рекомендациях и охватывающих анализ 25 рандомизированных клинических исследований, посвященных определению эффективности ИПП в купировании основных симптомов диспепсии и улучшении качества жизни, по сравнению с плацебо, антагонистами Н2-рецепторов гистамина или прокинетиками у людей с ФД. Объединенные данные показали небольшую разницу ИПП по сравнению с терапией прокинетиками (RR 0.89, 95% CI 0.81 до 0.99; P = 0.03) . В сравнении с применением прокинетиков (RR 1,09,95% CI 0,79)-не было выявлено различий по частоте побочных эффектов при использовании ИПП. Отсутствовала значимые различия между ИПП в сочетании с прокинетиками по сравнению с самостоятельным применением прокинетиков (ОШ 0,85, 95% ДИ 0,68 до 1,08; P = 0,18). Было немного меньше побочных эффектов при комбинированной терапии ИПП с прокинетиками по сравнению с моно терапией только прокинетиками (ОШ 0.60, 95% ДИ 0.39 до 0.93). Отсутствовала разница в эффективности терапии ФД между низкими и средними дозами ИПП (ОШ 0.97, 95% ДИ 0,92 до 1,02; Р = 0,21) [84].

Большинство исследований свидетельствует о незначительной разницы 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-декабрь 2012) и Cochrane Central Register of Controlled Trials (выпуск 12, 2012)., свидетельствую о том, что рабепразол демонстрирует клиническое преимущество перед омепразолом в симптоматическом облегчении симптомов ГЭРБ, но без существенной разницы в течении эрозивного ГЭРБ на протяжении 8 недель терапии [85]. В открытом одноцентровом рандомизированном исследование, проведенном в ряде стран Западной Европы, приводятся данные о более эффективной терапии ГЭРБ препаратами пантопразолом и рабепразолом, по сравнению с омепразолом и лансопразолом [86]. Японские авторы продемонстрировали достаточно высокую эффективность рабепразола в сочетании с акотиамидом у лиц с синдромом перекреста ГЭРБ и ФД, особенно при рефрактерном течении [87].

***Антидепрессанты****.* Трициклические антидепрессанты (ТЦА) 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 рефракторном течении [88]. Возможные механизмы действия антидепрессантов при желудочно-кишечных расстройствах включают: изменение времени прохождения пищи через кишечник, блокирование боли на центральных и периферических участках нервной системы, наличие противовоспалительных и обезболивающих свойств [89,90].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о важной роли проблемы перекреста у лиц с ФЗЖКТ. Мигрирующий характер симптоматики создает определенные трудности в постановке диагноза и трудности в выборе адекватной терапии. В большинстве случае комбинация ИПП, прокинетиков 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 ИПП и антидепрессанты.

**Литература**

1. Drossman D.A, Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology. 2016;150:1257–1261.

2. Koloski N.A, Talley N.J, Boyce P.M. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2002;97:2290–2299.

3. Vakil N , Stelwagon M, Shea E.P, Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population. United European Gastroenterol J. 2016 Jun;4(3):413-22. doi: 10.1177/2050640615600114. Epub 2015 Aug

4. Talley N.J, Zinsmeister A.R, Schleck CD, Melton L.J., 3rd Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. Gastroenterology. 1992;102(4 Pt 1):1259–1268.

5. 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;113:178–181

6. Olmos J.A, Pogorelsky V, Tobal F, et al. Uninvestigated dyspepsia in Latin America: a population-based study. Dig Dis Sci. 2006;51:1922–1929.

7. Piessevaux H, De Winter B, Louis E, et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. Neurogastroenterol Motil. 2009;21:378–388

8. 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;46:603–611.

9. Choung R.S, Locke G.R, 3rd, Schleck C.D, Zinsmeister A.R, Talley N.J. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? Neurogastroenterol Motil. 2012;24:229–234. e106.

10. Nam SY, Ryu KH, Park BJ. Irritable bowel syndrome is associated with gastroesophageal reflux symptom but not erosive esophagitis. J Neurogastroenterol Motil. 2013;19:521–531. doi: 10.5056/jnm.2013.19.4.521

11. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10:712–721 e4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.

12. Sperber A, Dumitrascu D, Fukudo S, 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. 2017;66:1075–82.

13. Palsson O, Whitehead W, vanTilburg M, et al. Development and validation of the Rome IV Diagnostic Questionnaire for adults. Gastroenterology. 2016;150:1481–91.

14. Palsson O, vanTilburg M, Simren M, et al. 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 (Suppl. 1):S739–40.

15. Longstreth G.F, Wilson A, Knight K, et al. Irritable bowel syndrome, health care use, and costs: a U.S. managed care perspective. Am J Gastroenterol. 2003;98(3):600–607

16. 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:A624.

17. Hulisz D. The burden of illness of irritable bowel syndrome: current challenges and hope for the future. . J Manag Care Pharm. 2004;10(4):299–309

18. Ford A.C, Lacy B.E, Talley N.J. Irritable bowel syndrome. N Engl J Med. 2017;376(26):2566–2578.[

19. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. Gastroenterology. 2016;150:1262–1279.e2.

20. Farmer AD, Aziz Q. Visceral pain hypersensitivity in functional gastrointestinal disorders. Br Med Bull. 2009;91:123–136.

21. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? Gut. 2002;51 Suppl 1:i41–44 [PMID 12077063].

22. Lee E, Schiller L.R, Fordtran J.S. Quantification of colonic lamina propria cells by means of a morphometric point-counting method. Gastroenterology. 1988;94:409–418. [PubMed] [Google Scholar]

23. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal U.C, Quigley E.M, Santos J, Vanner S, Vergnolle N, Zoetendal E.G. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2016 Epub ahead of print.

24. Sinagra E, Morreale G.C, Mohammadian G, Fusco G, Guarnotta V, Tomasello G, Cappello F, Rossi F, Amvrosiadis G, Raimondo D. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. World J Gastroenterol. 2017 Sep 28;23(36):6593-6627. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6593.

25. Mukhtar K, Nawaz H, Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? World J Gastroenterol. 2019 Feb 7;25(5):552-566. doi: 10.3748/wjg.v25.i5.552.

26. Яровая Г.А., Блохина Т.Б., Нешкова Е.А. Рецепторы, активируемые протеиназами (PARs) – сигнальный путь, инициируемый ограниченным протеолизом. Лабораторная медицина-2009 - №10 – С 23-34.

27. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JR, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. Gut. 2008;57:923–929

28. Gunthorpe MJ, Szallasi A. Peripheral TRPV1 receptors as targets for drug development: new molecules and mechanisms. Curr Pharm Des. 2008;14:32–41.

29. Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. J Clin Invest. 2007;117:636–647.

30. de Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M, Martinucci I, Sgherri G, Albano E, Ceccarelli L, Stasi C, Bellini M, Savarino V, Savarino EV, Marchi S. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. Ann Gastroenterol. 2018 Nov-Dec;31(6):639-648. doi: 10.20524/aog.2018.0314. Epub 2018 Sep 26. Review.

31. Wouters M, vanWanrooy S, Nguyen A, et al. Psychological comorbidity increases the risk for postinfectious IBS by enhanced susceptibility to develop infectious gastroenteritis. Gut. 2016;65:1279–88.

32. Halvorson H, Schlett C, Riddle M. Postinfectious irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2006;101:1894–9.

33. Mearin F., Pérez-Oliveras M., Perelló A. et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study // Gastroenterology. 2005. Vol. 129. Р. 98–104.

34.Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2009;136:1979–1988

35. De Groat WC, Krier J. The sacral parasympathetic reflex pathway regulating colonic motility and defaecation in the cat. J Physiol. 1978;276:481–500.

36. Zhong L, Shanahan ER, Raj A, et al. Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine. Gut. 2017;66(6):1168–1169

37. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. N Engl J Med. 2017;376(26):2566–2578.

38. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. N Engl J Med. 2016;374(9):896

39. Tack J, Corsetti M, Camilleri M, et al. Plausibility criteria for putative pathophysiological mechanisms in functional gastrointestinal disorders: a consensus of experts. Gut. 2017;gutjnl-2016–312230.[Crossref], , [Google Scholar] 82Zhong L, Shanahan ER, Raj A, et al. Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine. Gut. 2017;66(6):1168–1169

40. Cremonini F., Talley N.J. Review article: the overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome - a tale of one or two disorders? // Aliment Pharmacol Ther. 2004. Vol. 20 (Suppl 7). Р. 40–49.

41. Gwee KA. Post-infectious irritable bowel syndrome, an inflammation-immunological model with relevance for other IBS and functional dyspepsia. J Neurogastroenterol Motil. 2010;16:30–34

42. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology. 2006;130:1377–1390.

43. . El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Hausken T. Irritable bowel syndrome: Recent developments in diagnosis, pathophysiology, and treatment. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;8:435–443. doi: 10.1586/17474124.2014.888952.

44. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders. Gastroenterology. 2016;150:1380–1392.

45. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. World J Gastroenterol. 2006;12:2661–2666.

46. Mayer E.A, Labus J, Aziz Q, Tracey I, Kilpatrick L, Elsenbruch S, Schweinhardt P, Van Oudenhove L, Borsook D. Role of brain imaging in disorders of brain-gut interaction: a Rome Working Team Repor. Gut. 2019 Jun 7. pii: gutjnl-2019-318308. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318308.

47. Gwee K.A., Teng L., Wong R.K., Ho K.Y., Sutedja D.S., Yeoh K.G. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of Helicobacter pylori infection // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009. Vol. 21. Р. 417–424.

48. El-Salhy M, Gilja OH, Hatlebakk JG. 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 Jul;20(1):787-794. doi: 10.3892/mmr.2019.10284. Epub 2019 May 23.

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. A., Burdina V.O. Irritable bowel syndrome with extraintestinal manifestations from a position of neuroendocrine pathology. Eksperimental’naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 115 (2):29–34.

50. Miwa H. Whydyspepsia can occur without organic disease: pathogenesis and management of functional dyspepsia // J Gastroenterol. 2012. Vol. 47. Р. 862–871

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. Т. 23. № 28. С. 1690-1692.

52.Mönnikes H., Schwan T., van Rensburg C. et al. 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. Vol. 35. Р. 1279–1289.

53. Mönnikes H., Schwan T., van Rensburg C., Straszak A., Theek C., Lühmann R., Sander P., Tholen A. 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 Oct 1. Vol. 13. Р. 145. DOI: 10.1186/1471-230X-13-145.

54. Camilleri M., Tack J.F. Current medical treatments of dyspepsia and irritable bowel syndrome // Gastroenterol Clin North Am. 2010. Vol. 39. Р. 481–493.

55. Chong PP, Chin VK, Looi CY, Wong WF, Madhavan P, Yong VC. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. Front Microbiol. 2019 Jun 10;10:1136. doi: 10.3389/fmicb.2019.01136. eCollection 2019. Review.

56. 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 Esophagus. 2015 May 8. DOI: 10.1111/dote.12374.

57. Mayer E. A., Labus J. S., Tillisch K., Cole S. W., Baldi P. (2015). Towards a systems view of IBS.Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 12 592–605. 10.1038/nrgastro.2015.121

58.Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. J Int Med Res. 1997;25:225–246. doi: 10.1177/030006059702500501.

59. Romański KW. Importance of the enteric nervous system in the control of the migrating motility complex. Physiol Int. 2017;104:97–129. doi: 10.1556/2060.104.2017.2.4.

60. Borowiec AM, Fedorak RN. The role of probiotics in management of irritable bowel syndrome. Curr Gastroenterol Rep. 2007;9:393–400. [PubMed] [Google Scholar]

61. Zeng J, Li YQ, Zuo XL, Zhen YB, Yang J, Liu CH. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:994–1002.

62. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Moayyedi P. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109:1547–1561; quiz 1546, 1562. [PubMed] [Google Scholar]

63. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. World J

64. Barbara G, Zecchi L, Barbaro R, Cremon C, Bellacosa L, Marcellini M, De Giorgio R, Corinaldesi R, Stanghellini V. Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol. 2012;46 Suppl:S52–S55.

65. . Drossman DA, Morris CB, Hu Y, 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;102:1442–1453. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01283.x.

66. Madisch A1, Andresen V2, Enck P3, Labenz J4, Frieling T5, Schemann M6. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. Send to Dtsch Arztebl Int. 2018 Mar 30;115(13):222-232. doi: 10.3238/arztebl.2018.0222.

67. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. H pylori infection and reflux oesophagitis. Gut. 2004;53:912

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;25:1151–1156.

69.. Roman FJ, Lanet S, Hamon J, et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. J Pharmacol Exp Ther. 1999;289:1391–1397.

70. Cenac N, Castro M, Desormeaux C, et al. 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. 2016;20:723–730. doi: 10.1002/ejp.798

71. Kountouras J1, 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 Oct;16(4):347-9.

72. Lördal M, Hellström PM. Serotonin stimulates migrating myoelectric complex via 5-HT3 receptors dependent on cholinergic pathways in rat small intestine. Neurogastroenterol Motil. 1999;11:1–10. doi: 10.1046/j.1365-2982.1999.00125.x.

73. Fan YP, Liu P, Xue WK, Zhao WJ, Pan HC. Trimebutine Promotes Glioma Cell Apoptosis as a Potential Anti-tumor Agent. Front Pharmacol. 2018 Jun 21;9:664. doi: 10.3389/fphar.2018.00664. eCollection 2018

74. Xiang S., Xiang T., Xiao Q., Li Y., Shao B., Luo T. (2017). 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. 51 801–811. 10.3892/ijo.2017.4064

75. De Araújo R. F., Jr., Pessoa J. B., Cruz L. J., Chan A. B., De Castro Miguel E., Cavalcante R. S., et al. (2018). 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. 52 189–200. 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 WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: A clinical review. JAMA 2015;313(9):949–58.

78. Moayyedi P1, Andrews CN2, MacQueen G3, Korownyk C4, Marsiglio M5, Graff L6, Kvern B7, Lazarescu A8, Liu L9, Paterson WG10, Sidani S1, Vanner S10. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). J Can Assoc Gastroenterol. 2019 Apr;2(1):6-29. doi: 10.1093/jcag/gwy071. Epub 2019 Jan 17.

79. Hou X1, Chen S, Zhang Y, Sha W, Yu X, Elsawah H, Afifi AF, El-Khayat HR, Nouh A, Hassan MF, Fatah AA, Rucker Joerg I, Sánchez Núñez JM, Osthoff Rueda R, Jurkowska G, Walczak M, Malecka-Panas E, Linke K, Hartleb M, Janssen-van Solingen G.

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:g2467.

81. El-Salhy M, Halwe J, Lomholt-Beck B, et al. The prevalence of inflammatory bowel diseases, microscopic colitis, and colorectal cancer in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterol Insights2011;3:3.

82. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin Epidemiol 2014;6:71–80. [

83. Dumitrascu DL1, Chira A2, Bataga S3, Diculescu M4, Drug V5, Gheorghe C4, Goldis A6, Nedelcu L7, Porr PJ8. The use of mebeverine in irritable bowel syndrome. A Position paper of the Romanian Society of Neurogastroenterology based on evidence. J Gastrointestin Liver Dis. 2014 Dec;23(4):431-5. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.234.mibs.

84. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. Am J Gastroenterol. 2017;112(7):988–1013 This paper is an updated ACG and CAG guidelines of FD.

85. Xia XM , Wang H. Gastroesophageal Reflux Disease Relief in Patients Treated with Rabeprazole 20 mg versus Omeprazole 20 mg: A Meta-Analysis. Gastroenterol Res Pract. 2013;2013:327571. doi: 10.1155/2013/327571. Epub 2013 Sep 9.

86. Alberto Pilotto, Marilisa Franceschi, Gioacchino Leandro, Carlo Scarcelli, Luigi Piero D’Ambrosio, Francesco Paris, Vito Annese, Davide Seripa, Angelo Andriulli, Francesco Di Mario. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. World J Gastroenterol. 2007 Sep 7; 13(33): 4467–4472. Published online 2007 Sep 7. doi: 10.3748/wjg.v13.i33.4467 PMCID: PMC4611579

87. Akihito Nagahara, Tsuyoshi Suzuki, Naoyoshi Nagata, Nozomu Sugai, Yoshiaki Takeuchi, Kouichi Sakurai, Masaki Miyamoto, Kazuhiko Inoue, Junichi Akiyama, Katsuhiro Mabe, Ichiro Konuma, Tomoari Kamada, Ken Haruma. A multicentre randomised trial to compare the efficacy of omeprazole versus rabeprazole in early symptom relief in patients with reflux esophagitis. J Gastroenterol. 2014; 49(12): 1536–1547. Published online 2013 Dec 24. doi: 10.1007/s00535-013-0925-8.PMCID: PMC4258614

88. Madisch A1, Andresen V2, Enck P3, Labenz J4, Frieling T5, Schemann M6. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. Send to Dtsch Arztebl Int. 2018 Mar 30;115(13):222-232. doi: 10.3238/arztebl.2018.0222.

89. Verdu B, Decosterd I, Buclin T, et al. Antidepressants for the treatment of chronic pain. Drugs2008;68(18):2611–32.

90. Grover M, Camilleri M. Effects on gastrointestinal functions and symptoms of serotonergic psychoactive agents used in functional gastrointestinal diseases. J Gastroenterol 2013;48(2):177–81.