

# Билиарная дискинезия у детей с синдромом раздраженного кишечника: overlap-синдром. Поиски современного подхода к терапии абдоминального болевого синдрома

А.А. Нижевич<sup>1</sup>, Р.Ш. Гимазетдинова<sup>1</sup>, М.М. Туйгунов<sup>1</sup>, Г.М. Якупова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, Россия

## Biliary dyskinesia in children with irritable bowel syndrome: overlap syndrome. The search for a modern approach to the treatment of abdominal pain syndrome

A.A. Nizhevitch<sup>1</sup>, R.Sh. Gimazetdinova<sup>1</sup>, M.M. Tuygunov<sup>1</sup>, G.M. Yakupova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russia

**Цель исследования.** Оптимизация терапевтических подходов к лечению синдрома абдоминальной боли у детей с синдромом перекреста билиарная дискинезия + синдром раздраженного кишечника.

**Характеристика детей и методы исследования.** В исследование были включены 309 детей в возрасте от 13 до 17 лет. Синдром раздраженного кишечника был диагностирован у 76 (24,6%) пациентов в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра и результатами лабораторно-инструментального исследования. У 45 (59,2%) пациентов отмечался вариант синдрома с запором, у 19 (25%) – вариант с диареей, у 12 (15,8%) – смешанный вариант (чередование запора с диареей). Билиарная боль выявлена у 58 (76,3%) пациентов, в том числе у 34 (44,7%) пациентов с запорами, у 13 (17,1%) с диареей и у 11 (14,5%) со смешанным вариантом. В лечении использованы два варианта терапии: препарат тримебутин (Тримедат, «Валента Фарм», Россия) в возрастной дозировке в течение 28 дней (основная группа) и папаверин в возрастной дозировке также в течение 4 нед (группа сравнения).

**Результаты.** В основной группе наблюдалось более выраженное снижение интенсивности боли в животе, ассоциированной как с синдромом раздраженного кишечника, так с билиарной дискинезией. Различия между результатами лечения в основной и контрольной группе статистически значимы ( $p < 0,01$ ). В период лечения в основной группе ни одного случая развития побочных эффектов не зарегистрировано, различия по частоте побочных эффектов между основной группой и группой сравнения статистически значимы ( $p = 0,01$ ).

**Заключение.** Коррекция абдоминальной боли тримебутином значительно превосходит по эффективности стандартную спазмолитическую терапию при лечении overlap-синдрома синдром раздраженного кишечника + билиарная дискинезия. Терапия тримебутином безопасна и может быть рекомендована в качестве достаточно эффективного метода лечения детей с overlap-синдромом.

**Ключевые слова:** дети, синдром раздраженного кишечника, билиарная дискинезия, overlap-синдром, спазмолитические средства.

**Для цитирования:** Нижевич А.А., Гимазетдинова Р.Ш., Туйгунов М.М., Якупова Г.М. Билиарная дискинезия у детей с синдромом раздраженного кишечника: overlap-синдром. Поиски современного подхода к терапии абдоминального болевого синдрома. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 121–128. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-121-128

**Objective.** To optimize therapeutic approaches to the treatment of abdominal pain syndrome in children with overlapping syndrome of biliary dyskinesia + irritable bowel syndrome.

**Characteristics of children and research methods.** The study included 309 children aged from 13 to 17 years. Irritable bowel syndrome was diagnosed in 76 (24.6%) patients in accordance with the Rome IV revision criteria and the results of laboratory and instrumental studies. 45 (59.2%) patients had a variant of the syndrome with constipation, 19 (25%) – a variant with diarrhea, 12 (15.8%) – a mixed variant (alternating constipation with diarrhea). Biliary pain was detected in 58 (76.3%) patients, including 34 (44.7%) patients with constipation, 13 (17.1%) with diarrhea variants and 11 (14.5%) with mixed option. The researchers used two treatment options: trimebutin (Trimedat, ValentaPharm, Russia) in an age dosage for 28 days (main group) and papaverine in an age dosage for 4 weeks (comparison group).

**Results.** The main group demonstrated a more pronounced decrease in the intensity of abdominal pain associated with both irritable bowel syndrome and biliary dyskinesia. Differences between treatment results in the main and control groups are statistically significant ( $p < 0.01$ ). During the treatment period there were no cases of side effects in the main group, the differences in the frequency of side effects between the main group and the comparison group are statistically significant. ( $p = 0.01$ ).

**Conclusion.** Correction of abdominal pain with trimebutin significantly exceeds the effectiveness of standard antispasmodic therapy in the treatment of overlap syndrome of irritable bowel syndrome + biliary dyskinesia. Trimebutin therapy is safe and can be recommended as a fairly effective method of treating children with overlap syndrome.

**Key words:** children, irritable bowel syndrome, biliary dyskinesia, overlap syndrome, antispasmodics.

**For citation:** Nizhevitch A.A., Gimazetdinova R.Sh., Tuygunov M.M., Yakupova G.M. Biliary dyskinesia in children with irritable bowel syndrome: overlap syndrome. The search for a modern approach to the treatment of abdominal pain syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATRII 2021; 66:(6): 121–128 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-121-128

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Нижевич Александр Альбертович – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 6508007791

e-mail: aanj@yandex.ru

Гимазетдинова Регина Шамильевна – асп. кафедры микробиологии, вирусологии Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 57215414978

Туйгунов Марсель Маратович – д.м.н., проф. кафедры микробиологии, вирусологии Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 15038539300

450000 Уфа, ул. Ленина, д. 3

Якупова Гульнара Миннехазиловна – к.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением Республиканской детской клинической больницы, ORCID: 57215434681

450092 Уфа, ул. Степана Кувькина, д. 98

В последнее время все большее распространение получают функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта [1]. Функциональные заболевания органов пищеварения характеризуются многообразием патофизиологических механизмов и широким спектром клинических проявлений [2]. Римские критерии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта IV пересмотра определяют функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта как нарушение взаимодействия между головным мозгом и собственно желудочно-кишечным трактом. Немалый вклад в патогенез вносят психосоциальные, средовые и генетические факторы [3].

Согласно определению IV Римского консенсуса синдром раздраженного кишечника характеризуется абдоминальной болью, связанной с дефекацией и изменением характера (формы) стула или его частоты (причем разрешение запора не устраняет абдоминальную боль), в отсутствие заболеваний, которые могли бы объяснить данную симптоматику. Диагностическими критериями служат абдоминальная боль/дискомфорт, связанные с улучшением состояния после дефекации, ассоциированные с изменением частоты стула (более 3 раз в сутки или 3 раза в неделю и менее) и изменением его формы (твердый или водянистый). Эти признаки должны регистрироваться у больного в течение последних 3 мес при общей продолжительности симптомов не менее 6 мес [4, 5].

В IV Римском консенсусе функциональных расстройств органов пищеварения (2016) под функциональными билиарными расстройствами желчевыводящих путей подразумевают состояния, при которых отмечаются типичные приступы билиарной боли в отсутствие явных признаков органического поражения желчного пузыря и желчевыводящих путей. В консенсусе выделены следующие формы функциональных билиарных расстройств: функциональная билиарная боль (код E1), функциональное расстройство желчного пузыря (код E1a), функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа (код E1b) [6].

В настоящее время в клинической практике увеличилась доля нового типа функциональных нарушений, так называемого overlap-синдрома, который представляет собой сочетание нескольких видов функциональных нарушений или сочетание функциональных нарушений с органической патологией. Однако данных о различных формах overlap-синдрома в литературе крайне недостаточно [1]. К основным звеньям патогенеза overlap-синдрома относят нарушения моторики различных отделов желудочно-кишечного тракта и висцеральную гиперчувствительность [7–11]. Overlap-синдром, или перекрест функциональных нарушений, был впервые закреплен в Римских критериях IV пересмотра [12].

Перекрест синдрома раздраженного кишечника с билиарной дисфункцией приводит к более выраженному абдоминальному болевому синдрому за счет развития билиарной колики с типичным болевым синдромом, ассоциированным с синдромом раздраженного кишечника, а также повышению уровня тревожности пациентов, что в итоге ухудшает качество жизни больных [13, 14]. Нарушения билиарной моторики при синдроме раздраженного кишечника у большинства пациентов проявляются спазмом сфинктера Одди (86,6% от всех случаев функциональных нарушений), реже – нарушением моторики желчного пузыря (58,2% от всех случаев функциональных нарушений) и почти в половине случаев синдром раздраженного кишечника и функциональные нарушения билиарного тракта сочетаются между собой (46,2%). Таким образом, почти у 50% пациентов с синдромом раздраженного кишечника можно констатировать функциональные нарушения билиарного тракта, подтверждающие генерализованный характер моторных нарушений желудочно-кишечного тракта при функциональной патологии [15].

По мнению О.Н. Минушкина [5], сочетание патофизиологических механизмов при данном виде overlap-синдрома позволяет считать наиболее обоснованной многоцелевую таргетную терапию, основанную на применении препарата с широким спектром терапевтических свойств.

Учитывая изложенное, целью нашей работы стала оптимизация терапевтических подходов к лечению сочетанной абдоминальной боли у детей с синдромом перекреста билиарная дискинезия + синдром раздраженного кишечника с помощью современного препарата тримебутин, обладающего комплексным механизмом действия в отношении основных патогенетических звеньев данной формы overlap-синдрома.

### Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 309 детей в возрасте от 13 до 17 лет, обратившихся в консультативно-диагностическую поликлинику Республиканской детской клинической больницы Республики Башкортостан в период с сентября по декабрь 2019 г. с жалобами на абдоминальный болевой синдром. Все пациенты прошли комплексное клиническое обследование с целью исключения органической причины заболевания. Детям проводили фиброгастроскопию (Olympus EXERA II), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по показаниям – колоноскопию. Кроме того, выполняли общий анализ крови, мочи, трехкратное копрологическое и паразитологическое исследования, трехкратный бактериологический анализ кала для выявления возбудителей острых кишечных инфекций, в том числе дизентерии и сальмонеллеза, определение уровня фекального кальпротектина, исследование кала на наличие

скрытой крови, на А- и В-токсинов *Clostridium difficile* и количественное определение углеводов в кале. Изучали биохимический состав крови: стандартный «печеночный профиль» с дополнительным определением амилазы и липазы в сыворотке крови и моче. У всех детей были исключены острая хирургическая патология и наличие пороков развития желудочно-кишечного тракта. В исследование не включали лиц с «симптомами тревоги» (гипертермия, гематокезия, увеличенная СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка). Из исследования были исключены 233 (75,4%) пациента, у которых были диагностированы сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), лямблиоз, а также лица с синдромом мальабсорбции (включая целиакию и лактазную недостаточность), желчнокаменная болезнь (холелитиаз), аномалии развития желчного пузыря и желчевыводящих путей. В исследуемую группу также не включали пациентов, получавших желчегонные средства и средства, препятствующие образованию конкрементов.

Интенсивность типичной абдоминальной боли, ассоциированной с признаками синдрома раздраженного кишечника, оценивали по стандартной шкале U. Ghoshal и соавт. [9]. Критерии оценки: слабовыраженная боль – не влияющая на активность, повседневную жизнедеятельность пациента и не требующая медикаментозной терапии; умеренно выраженная – спонтанно не разрешающаяся, требующая медикаментозной терапии, но при этом не влияющая на активность и повседневную жизнедеятельность; сильная боль – спонтанно не разрешающаяся, требующая медикаментозной терапии (зачастую – без эффекта), вызывающая у пациента серьезный стресс и нарушающая активность и повседневную жизнедеятельность. Каждой градации присваивали то число баллов, которым данная градация маркировалась: 0 баллов – отсутствие боли; 1 балл – слабо выраженная боль; 2 балла – умеренно выраженная боль; 3 балла – сильная боль.

Билиарную боль оценивали с позиций Римских критериев IV пересмотра. Для оценки билиарной боли применяли визуальную аналоговую шкалу по Н.Б. Губергриц [16]. Каждый балл для проведения статистической обработки обозначали следующим образом: 1 балл – слабая боль; 2 балла – средняя боль; 3 балла – сильная боль; 4 балла – очень сильная; 5 баллов – непереносимая боль.

У всех пациентов определяли объем желчного пузыря по формуле W.J. Dodds и соавт. [17], а также фракцию выброса стандартным методом V. Garriges и соавт. [18]. Для оценки моторной функции желчного пузыря применяли пробы с желчегонными завтраками. В качестве желчегонного завтрака использовали завтрак, предложенный О.Н. Минушкиным [19].

В лечении были использованы два варианта терапии:

1. Препарат тримебутин (Тримедат, «Валента Фарм», Россия) по 200 мг 3 раза в сутки в возрастной дозировке в течение 28 дней;

2. Папаверин по 20 мг 3 раза в сутки также в течение 4 нед.

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от предложенного лечения: основную (31 человек, получавших тримебутин) и группу сравнения (27 человек, получавших папаверин). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Проводили подсчет баллов по указанным ранее шкалам до лечения (1-й визит) и через 28 дней после начала лечения (2-й визит). Больных просили отмечать все осложнения и побочные реакции.

Для статистической обработки полученных данных использовали статистическую программу Statistica 6.0. Медиану интенсивности болевого синдрома рассчитывали с применением стандартного критерия *U* Манна–Уитни. Для оценки достоверности различий относительных показателей применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона.

## Результаты

После комплексного обследования диагноз синдром раздраженного кишечника был установлен у 76 (24,6%) пациентов в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра и результатами лабораторно-инструментального исследования. В группу исследования были включены все 76 пациентов с синдромом раздраженного кишечника в возрасте от 13 до 17 лет. У 45 (59,2%) пациентов отмечался вариант синдрома раздраженного кишечника с запором, у 19 (25%) – с диареей, а у 12 (15,8%) – смешанный вариант (чередование запора с диареей). До лечения болевой синдром, ассоциированный с синдромом раздраженного кишечника, в соответствии с Римскими критериями наблюдался у всех пациентов. Билиарная боль была выявлена у 58 (76,3%) пациентов с синдромом раздраженного кишечника, в том числе у 34 (44,7%) пациентов с запорами, у 13 (17,1%) с диареей и у 11 (14,5%) со смешанным вариантом синдрома.

В основной группе по завершении терапии болевой синдром, ассоциированный с симптомами синдрома раздраженного кишечника, был купирован у 26 (83,9%) детей (разница между показателем интенсивности боли до и после лечения в основной группе статистически значима,  $p < 0,001$ ), в группе сравнения – у 12 (44,4%) детей (разница между показателем до и после лечения в группе сравнения была статистически значима,  $p < 0,001$ ). В группе тримебутина наблюдалось статистически значимо более выраженное снижение доли пациентов с болью в животе, связанной с синдромом раздраженного кишечника, по сравнению с группой, получавшей папаверин ( $p = 0,002$ , критерий  $\chi^2$ ; рис. 1). Билиарная

боль по завершению терапии была купирована у 23 (74,2%) детей основной группы (разница между показателем до и после лечения в основной группе статистически значима,  $p < 0,001$ ), в группе сравнения — у 13 (48,1%) пациентов (разница между показателем до и после лечения в группе сравнения была статистически значима,  $p < 0,01$ ). В группе тримебутина наблюдалось статистически значимо более выраженное снижение доли пациентов с билиарной болью по сравнению с группой пациентов, получавших папаверин ( $p = 0,041$ , критерий  $\chi^2$ ; см. рис. 1).

До лечения группы были сопоставимы по выраженности боли в животе, связанной с синдромом раздраженного кишечника, и по выраженности боли в животе, связанной с билиарной дискинезией ( $p > 0,05$ ). После лечения выраженность боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника, статистически значимо снизилась в обеих группах ( $p < 0,01$ ), однако в основной группе снижение интенсивности боли было статистически значимо более выраженным ( $p < 0,01$ ). Интенсивность билиарной боли достоверно снизилась в основной группе после лечения ( $p < 0,01$ ), в группе сравнения снижение выраженности билиарной боли после лечения было статистически незначимым ( $p > 0,05$ ). Снижение интенсивности билиарной боли в основной группе было статистически значимо более выраженным, чем в группе сравнения ( $p < 0,01$ , рис. 2).

Жалоб, связанных с приемом препарата в период лечения, пациенты основной группы не предъявляли, и ни одного случая побочного эффекта у них не зарегистрировано. В группе сравнения у 6 (22,2%) пациентов отмечалось снижение артериального давления (рис. 3). Разница по частоте побочных эффек-

тов между основной группой и группой сравнения статистически значима ( $p = 0,01$ ).

При сравнении объема желчного пузыря до лечения достоверных различий между пациентами обеих групп не было. После завершения лечения остаточный объем желчного пузыря был статистически значимо больше у пациентов группы сравнения ( $p < 0,05$ ) и свидетельствовал об отсутствии влияния папаверина на сократительную способность желчного пузыря в отличие от тримебутина (рис. 4). Фракция выброса после лечения также продемонстрировала преимущество терапии тримебутином по сравнению с терапией в группе сравнения (рис. 5).

### Обсуждение

Терапевтические подходы к лечению пациентов с overlap-синдромом раздраженного кишечника + билиарная дисфункция представляют собой сложный динамический процесс [20, 21]. Недостаточная изученность факторов риска развития функциональных нарушений, а также причин, способствующих перекресту функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, обуславливает необходимость дальнейшего изучения механизмов формирования overlap-синдрома синдром раздраженного кишечника + билиарная дисфункция как у взрослых, так и у детей [22, 23]. При синдроме раздраженного кишечника нарушение функций билиарного тракта связано с нарушением обмена холецистокинина. В желудочно-кишечном тракте холецистокинин продуцируется I-клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки, а также в нейронах энтеральной нервной системы, в частности в энтероэндокринных клет-

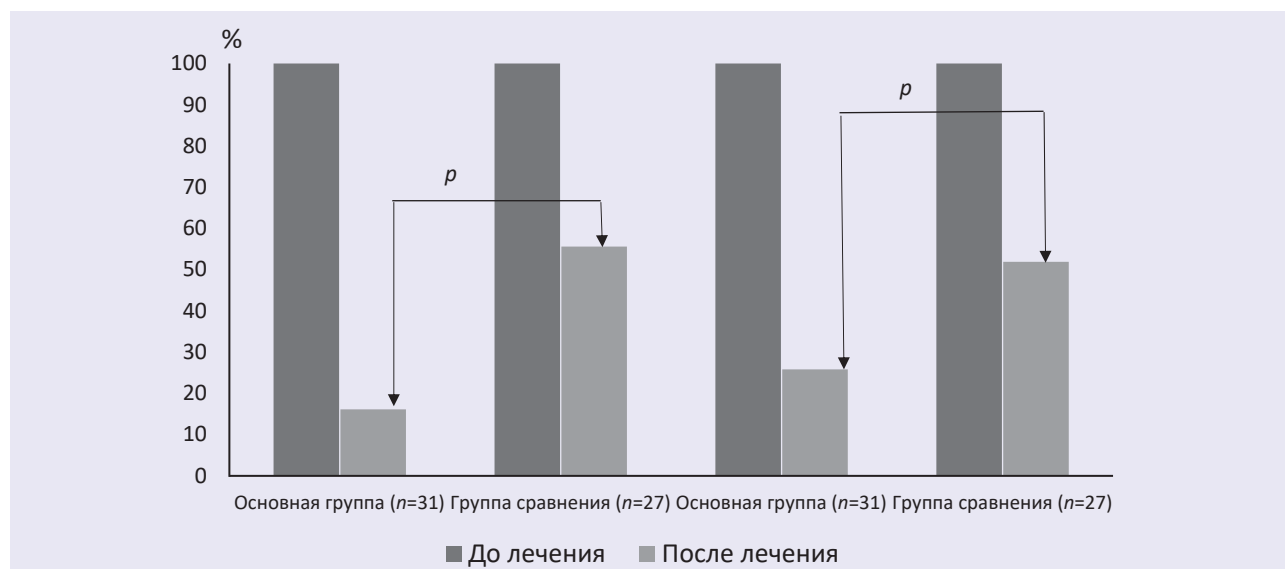


Рис. 1. Частота абдоминального болевого синдрома, ассоциированного с синдромом раздраженного кишечника и билиарной дискинезией, до и после завершения терапии (критерий  $\chi^2$  Пирсона).

Fig. 1. Frequency of abdominal pain syndrome associated with irritable bowel syndrome and biliary dyskinesia before and after completion of therapy (Pearson's chi-squared test).



ках STC-1 [24]. Холецистокинин также синтезируется в нейронах центральной и периферической нервной системы, где играет роль нейромедиатора и модулятора моторики желудочно-кишечного тракта [25]. Стимуляторами секреции холецистокинина служат поступающие в кишечник из желудка белки и жиры, особенно длинноцепочечные жирные кислоты. Холецистокинин стимулирует сокращение гладкомышечной оболочки желчного пузыря и вызывает его опорожнение в двенадцатиперстную кишку, а также активирует расслабление сфинктера Одди и увеличивает ток печеночной желчи. Усиление стимулирующего моторику регуляторного влияния холецистокинина может вызывать увеличение двигательной пропульсивной активности кишечника вплоть до так называемой моторной диареи. Кроме того, холецистокинин снижает порог ректо-колониального ингибиторного рефлекса, усиливает висцеральную гиперчувствительность и гипералгезию [26]. Висцеральная гиперчувствительность играет значительную роль при overlap-синдроме раздраженного кишечника + билиарная дисфунк-

ция у детей и взрослых, определяя интенсивность абдоминального болевого синдрома и формирование моторных нарушений. Феномен висцеральной гиперчувствительности в пищеварительном тракте характеризуется повышенной чувствительностью рецепторного аппарата стенки кишечника к растяжению и сниженным порогом восприятия боли [27]. Рекомендации по патогенетической терапии и профилактике overlap-синдрома до настоящего времени не разработаны. В связи с этим необходимы тщательный анализ данных о факторах риска, распространенности, этиопатогенетических особенностях функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и их сочетаний, а также разработка терапевтических подходов к лечению данной группы заболеваний [28–30]. Overlap-синдром синдромом раздраженного кишечника + билиарная дискинезия – достаточно распространенная патология среди детей и взрослых пациентов в группе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (46,5–58,2%) [31].

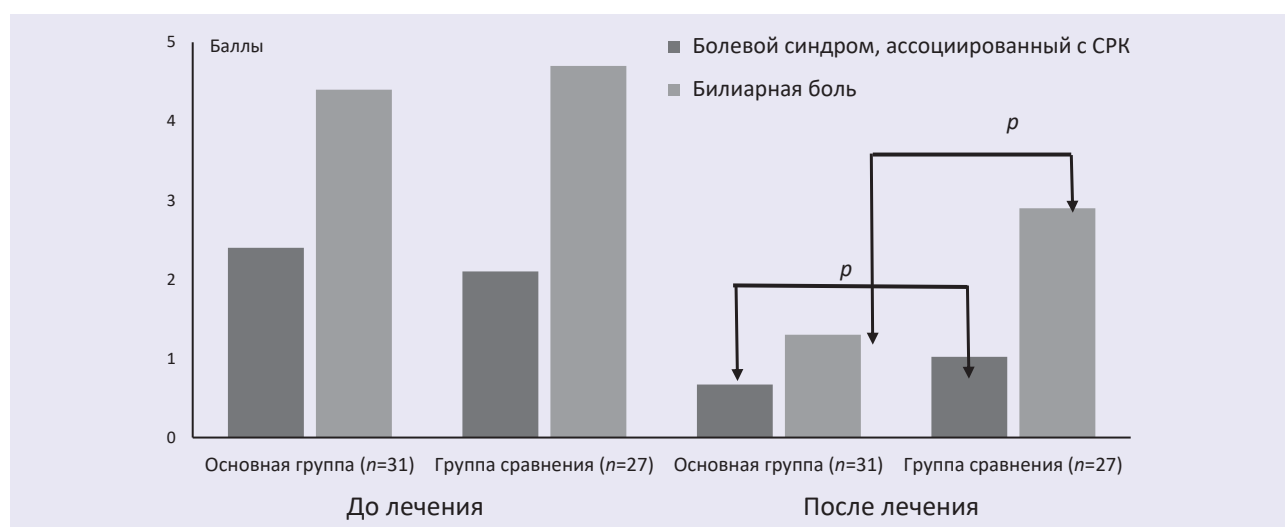


Рис. 2. Интенсивность абдоминального болевого синдрома, ассоциированного с синдромом раздраженного кишечника (СРК), и билиарной боли до начала и после завершения лечения (критерий U Манна–Уитни).

Fig. 2. Intensity of abdominal pain syndrome associated with irritable bowel syndrome and biliary pain before and after treatment (Mann–Whitney U test),

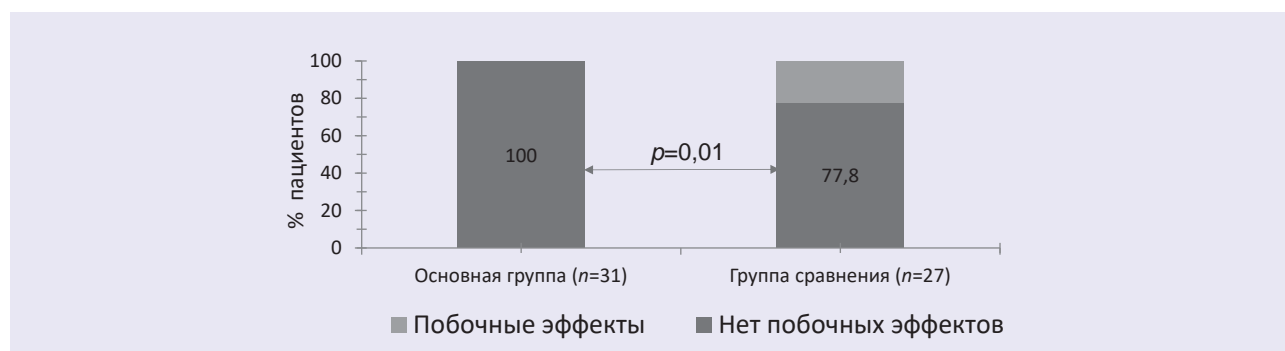


Рис. 3. Частота побочных эффектов в основной группе и группе сравнения (критерий  $\chi^2$  Пирсона).

Fig. 3. The frequency of side effects in the main group and in the group of comparison (Pearson's chi-squared test).

Доказанная общность механизмов болевого синдрома при синдроме раздраженного кишечника и билиарной дискинезии обуславливает необходимость применения препарата многоцелевого воздействия на мишени в различных отделах желудочно-кишечного тракта (коррекция моторных нарушений и нормализация висцеральной чувствительности). Коррекция абдоминальной боли при лечении overlap-синдрома синдромом раздраженного кишечника + билиарной дискинезии должна значительно превосходить по эффективности стандартную спазмолитическую терапию. В связи с этим было принято решение использовать для лечения пациентов данной группы препарат тримебутин. Тримебутин (Тримедат) является агонистом периферических опиатных рецепторов трех основных типов ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), расположенных на гладкомышечных клетках на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Благодаря действию на опиатные рецепторы различных типов тримебутин оказывает модулирующий эффект

на моторику желудочно-кишечного тракта: спазмолитическое действие при гиперкинетических состояниях гладкой мускулатуры и прокинетическое действие – при гипокинетических состояниях. Кроме того, тримебутин оказывает анальгетический эффект при абдоминальном болевом синдроме, нормализуя висцеральную чувствительность [32–34].

### Заключение

Полученные нами данные убедительно доказывают, что тримебутин при лечении overlap-синдрома синдромом раздраженного кишечника + билиарная дискинезия не только эффективно купирует абдоминальный болевой синдром, но и служит эффективным корректором моторных нарушений в билиарном тракте, развивающихся на фоне синдрома раздраженного кишечника. Терапия тримебутином значительно превосходит стандартную спазмолитическую терапию overlap-синдрома раздраженного кишечника + билиарная дискинезия, проводимую папаверином,

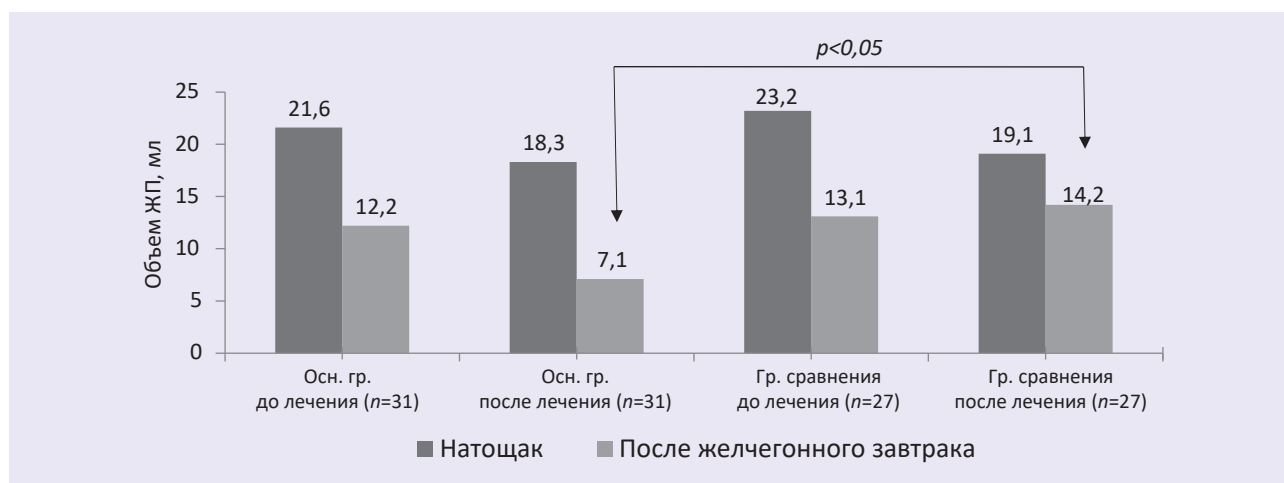


Рис. 4. Объем желчного пузыря до начала лечения и после завершения лечения в обеих группах.  
Fig. 4. Gallbladder volume before and after treatment completion.

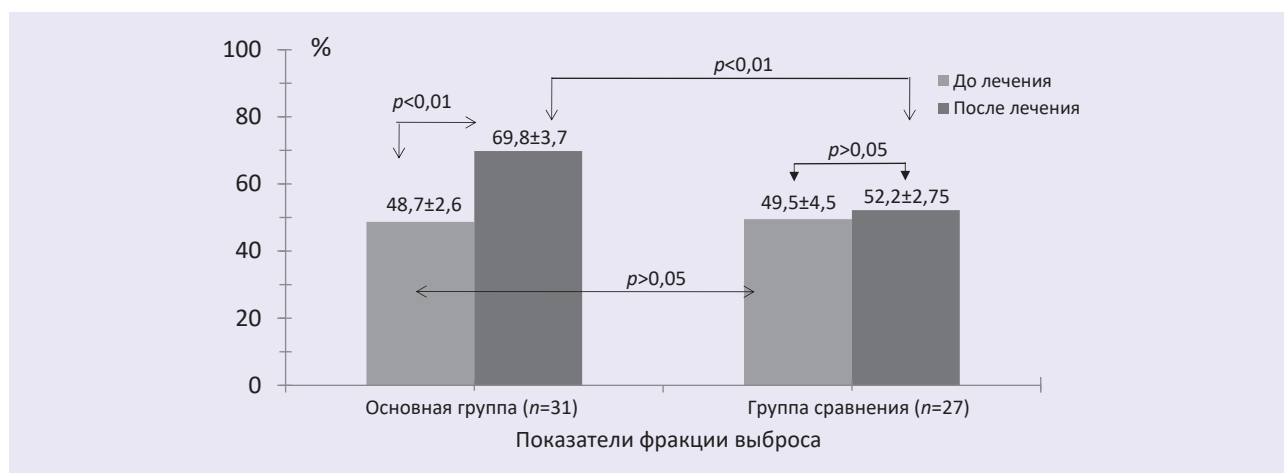


Рис. 5. Показатели фракции выброса желчного пузыря до и после лечения в основной группе и группе сравнения (U-тест Манна–Уитни).  
Fig. 5. Gallbladder ejection fraction before and after treatment in the study group and in the group of comparison (Mann–Whitney U test).

в отношении как эффективности, так и переносимости. Таким образом, терапия тримебутином достаточно безопасна и может быть рекомендована

в качестве эффективного способа лечения детей с overlap-синдромом раздраженного кишечника + билиарная дискинезия.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Boeckxstaens G., Camilleri M., Sifrim D., Houghton L.A., Elsenbruch S., Lindberg G. et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/Motility – Sensation. *Gastroenterology* 2016; 150(6): 221–223. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.030
2. Shadi S., Christie J. Functional dyspepsia in review: Pathophysiology and challenges in the diagnosis and management due to coexisting gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 351086. DOI: 10.1155/2013/351086
3. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Gastroenterol* 2015; 28(2): 203–209
4. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 160 [Bel'mer S.V., Havkin A.I., Pechkurov D.V. Functional disorders of the digestive system in children. The principles of diagnosis and treatment (in the light of Rome IV criteria). М.: GEOTAR-Media, 2018; 160. (in Russ.)]
5. Минушкин О.Н. Фармакологические подходы к лечению сочетанной функциональной патологии (билиарной и кишечника). Медицинский совет 2018; (14): 78–82. [Minushkin O.N. Pharmacological approaches to the treatment of combined functional pathology (biliary and intestinal). *Medsitskii sovet* 2018; (14): 78–82. (in Russ.)]
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2018; 28(3): 63–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shul'pekova Yu.O., Baranskaja E.K. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of biliary dyskinesia. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2018; 28(3): 63–80. (in Russ.)]
7. Park H. Functional gastrointestinal disorders and overlap syndrome in Korea *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(3 Suppl): 12–14. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06644.x
8. Talley N., Locke G., Herrick L., Silvernail V.M., Prather C.M., Lacy B. et al. Functional Dyspepsia Treatment Trial (FDTT): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of antidepressants in functional dyspepsia, evaluating symptoms, psychopathology pathophysiology and pharmacogenetics. *Contemp Clin Trials* 2012; 3: 523–533. DOI: 10.1016/j.cct.2012.02.002
9. Ghoshal U., Abraham P., Bhatt C., Choudhuri G., Bhatia S.J., Shenoy K.T. et al. Epidemiological and clinical profile of irritable bowel syndrome in India: report of the Indian Society of Gastroenterology task force. *Indian J Gastroenterol* 2008; 27(1): 22–28
10. Drossman D., Hasler W. Rome-IV Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150(6): 1257–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
11. 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* 2018; 64: 480–486. DOI: 10.1007/s10620-018-5343-6
12. Bortoli N., Tolone S., Frazzoni M., Martinucci I., Sgherri G., Albano E. et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol* 2018; 31(6): 639–648. DOI: 10.20524/aog.2018.0314
13. Ford A., 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
14. Rasmussen S., Jensen T., Henriksen S., Hastrup P.F., Larsen P.V., Søndergaard J. et al. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol* 2015 ;50(2): 162–169. DOI: 10.3109/00365521.2014.983157
15. Осипенко М.Ф., Бут-Гусаим В.И., Волошина Н.Б., Бикбулатова Е.Ф. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта. Сибирский медицинский журнал 2008; 5: 21–26. [Osipenko M.F., But-Gusaim V.I., Voloshina N.B., Bikbulatova E.F. Overlap-syndrome: irritable bowel syndrome and functional disorders of the biliary tract. *Sibirskii meditsinskii zhurnal* 2008; 5: 21–26. (in Russ.)]
16. Губергриц Н.Б. Хроническая абдоминальная боль. Билиарная боль. Боль при заболеваниях печени. М.: Медпрактика-М, 2007: 420. [Gubergri N.B. Chronic abdominal pain. Biliary pain. Pain in liver disease. М.: Medpraktika-M, 2007: 420. (in Russ.)]
17. Dodds W.J., Groh W.J., Darweesh R.M. Sonographic measurement of gallbladder volume. *Am J Roentgenol* 1985;145(5): 1009–1011. DOI: 10.2214/ajr.145.5.1009
18. Garrigues V., Ponce J., Cano C., Hojgaard L., Funch-Jensen P. Comparison of the Dynamics of Bile Emptying by Quantitative Hepatobiliary Scintigraphy Before and After Cholecystectomy in Patients With Uncomplicated Gallstone Disease. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 101–104. DOI: 10.1097/00003072-199909000-00002
19. Минушкин О.Н. Билиарная дисфункция, определение, диагностика, лечение современный взгляд на проблему. Медицинский совет 2015;(17):88–95. [Minushkin O.N. Biliary dysfunction, definition, diagnosis, treatment, modern view on the problem. *Medsitskii sovet* 2015;(17):88–95. (in Russ.)]
20. Aziz I., Palsson O., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3(4): 252–262. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7
21. Eusebi L., Ratnakumaran R., Bazzoli F., Ford A. Prevalence of Dyspepsia in Individuals With Gastroesophageal Reflux-Type Symptoms in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(1): 39–48. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.07.041
22. Althaus A., Broicher W., Wittkamp P., Andresen V., Lohse A.W., Löwe B. Determinants and frequency of irritable bowel syndrome in a German sample. *Z Gastroenterol* 2016; 54(3): 217–225. DOI: 10.1055/s-0041-106856
23. Van Oudenhove L., Crowell M., Drossman D., Halpert A.D., Keefer L., Lackner J.M. et al. Biopsychosocial Aspects

- of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150(6): 1355–1367. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.027
24. *Liddle R.* Cholecystokinin. In *Gut Peptides: biochemistry and physiology*. Editors *J.H. Walsh, G.J. Dockray*. New York: Raven Press. 1994; 175–216
  25. *Hand K.V., Bruen C.M., O'Halloran F., Giblin L., Green B.D.* Acute and chronic effects of dietary fatty acids on cholecystokinin expression, storage and secretion in enteroendocrine STC-1 cell. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54(1): 93–103. DOI: 10.1002/mnfr.200900343
  26. *Owyang C., Logsdon C.* New insights into neurohormonal regulation of pancreatic secretion. *Gastroenterology* 2004; 127(3): 957–969. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.05.002
  27. *Brun R., Kuo B.* Functional dyspepsia. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3(3): 145–164. DOI: 10.1177/1756283X10362639
  28. *Yamawaki H., Futagami S., Wakabayashi M., Sakasegawa N., Agawa S., Higuchi K. et al.* Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9 (1): 23–32. DOI: 10.1177/2040622317725479
  29. *Tomita T., Oshima T., Miwa H.* New Approaches to Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20(12): 55. DOI: 10.1007/s11894-018-0663-4
  30. *Simrén M., Tack J.* New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(10): 589–605. DOI: 10.1038/s41575-018-0034-5
  31. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М.* Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2008; 5:12–6. [*Ivashkin V.T., Drapkina O.M.* Possibilities of using trimebutin in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2008; 5: 12–6. (in Russ.)]
  32. *Бельмер С.В., Коваленко А.А., Гасилина Т.В., Акопьян А.Н., Наринская Н.М.* Синдром раздраженного кишечника: новые горизонты медикаментозной терапии. *Лечащий врач* 2012; 2: 68–72. [*Bel'mer S.V., Kovalenko A.A., Gasilina T.V., Akopjan A.N., Narinskaja N.M.* Possibilities of using trimebutin in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Lechashchii vrach*. 2012; 2: 68–72. (in Russ.)]
  33. *Хавкин А.И.* Нарушение антродуоденальной моторики: подходы к коррекции. *Трудный пациент*. 2012; 10:8–9. [*Havkin A.I.* Antroduodenal motor disorders: approaches to correction. *Trudnyi patsient*. 2012; 10:8–9. (in Russ.)]
  34. *Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Коваленко А.А., Карпина Л.М.* Современные пути коррекции функциональных нарушений органов пищеварения у детей. *Вопросы детской диетологии* 2011; 2:10–14. [*Bel'mer S.V., Gasilina T.V., Kovalenko A.A., Karpina L.M.* Modern ways of correction of functional disorders of the digestive system in children. *Voprosy detskoj dietologii* 2011;2:10–14. (in Russ.)]

Поступила: 19.10.21

Received on: 2021.10.19

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.