



Роль воспаления и нарушений моторики в возникновении, течении и последствиях функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей (обзор литературы и резолюция Совета экспертов)

В.Т. Ивашкин¹, Д.С. Бордин^{2,3,4}, Т.Л. Лапина¹, М.А. Ливзан⁵, А.В. Охлобыстин¹,
Е.А. Полуэктова¹, А.С. Трухманов¹, Ю.П. Успенский^{6,7}, Ю.О. Шульпекова^{1*}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: представить итоги Совета экспертов с обсуждением современных представлений о патогенезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и возможностей мультитаргетной терапии тримебутином.

Основные положения. Воспаление низкой степени можно рассматривать как морфологический субстрат функциональных заболеваний с повышением содержания в слизи оболочке желудочно-кишечного тракта активированных мастоцитов и эозинофилов, Т-хелперов 2 и Т-хелперов 17. В развитии висцеральной гиперчувствительности большое значение придают функциональной связи между мастоцитами и TRPV1-позитивными сенсорными окончаниями блуждающего нерва. Провоспалительные цитокины и матриксные металлопротеиназы могут поступать в системную циркуляцию, провоцируя развитие системных проявлений. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов поддерживают измененная кишечная проницаемость и микробиота. Функциональные заболевания, как предполагается, могут модифицировать симптоматику и течение сопутствующих органических заболеваний желудочно-кишечного тракта (например, функциональные заболевания билиарного тракта, возможно, способствуют развитию желчнокаменной болезни, панкреатита). Агонист периферических μ -, κ - и δ -рецепторов тримебутин (Тримедат®) регулирует выработку энтерогормонов, модулирует моторику на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и нормализует висцеральную чувствительность. Эффективность тримебутина в лечении функциональных расстройств показана в различных исследованиях. Тримебутин способствует снижению продукции провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-6.

Заключение. В лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта тримебутин можно рассматривать как средство мультитаргетного действия, так как препарат способствует нормализации моторики, уменьшает степень висцеральной гиперчувствительности, проявляет противовоспалительное и нейрорегенераторное действие, а также может повышать эффективность лечения сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: функциональные заболевания органов пищеварения, функциональные заболевания билиарного тракта, воспаление низкой степени, висцеральная гиперчувствительность, моторика, цитокины, тримебутин

Конфликт интересов: Совет экспертов проведен при поддержке АО «Валента Фарм».

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Бордин Д.С., Лапина Т.Л., Ливзан М.А., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Успенский Ю.П., Шульпекова Ю.О. Роль воспаления и нарушений моторики в возникновении, течении и последствиях функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1347-3543>

Role of Inflammation and Motility Disorders in the Development, Course and Consequences of Functional Gastrointestinal and Biliary Tract Diseases (Literature Review and Expert Panel Resolution)

Vladimir T. Ivashkin¹, Dmitry S. Bordin^{2,3,4}, Tatiana L. Lapina¹, Maria A. Livzan⁵, Alexey V. Okhlobystin¹, Elena A. Poluektova¹, Alexander S. Trukhmanov¹, Yuri P. Uspenskiy^{6,7}, Yulia O. Shulpekova^{1*}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Moscow, Russian Federation

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

⁴ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

⁵ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

⁶ First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to present the results of the Expert Panel with a discussion of modern concepts of the pathogenesis of functional gastrointestinal diseases and the possibilities of multitarget therapy with trimebutine.

Key points. Low-grade inflammation can be considered as a morphological substrate of functional diseases with an increase in activated mastocytes and eosinophils, T-helpers 2 and T-helpers 17 in the gastrointestinal mucosa. In the development in the content of visceral hypersensitivity, the functional connection between mastocytes and TRPV1-positive sensory endings of the vagus nerve is of great importance. Proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases can enter the systemic circulation, provoking the development of systemic manifestations. Increased levels of proinflammatory cytokines are supported by altered intestinal permeability and microbiota. Functional diseases are believed to modify the symptoms and course of concomitant organic diseases of the gastrointestinal tract (for example, functional diseases of the biliary tract may contribute to the development of cholelithiasis, pancreatitis). The peripheral μ -, κ - and δ -receptor agonist trimebutine (Trimebat®) regulates the production of enterohormones, modulates motility throughout the gastrointestinal tract and normalizes visceral sensitivity. The effectiveness of trimebutine in the treatment of functional disorders has been shown in various studies. Trimebutine helps reduce the production of proinflammatory cytokines, including interleukin-6.

Conclusion. In the treatment of functional diseases of the gastrointestinal tract, trimebutine can be considered as a multitarget agent, since the drug helps to normalize motility, reduces the degree of visceral hypersensitivity, exhibits anti-inflammatory and neuroregenerative effects, and can also increase the effectiveness of treatment of concomitant diseases.

Keywords: functional gastrointestinal diseases, functional biliary tract diseases, low-grade inflammation, visceral hypersensitivity, motility, cytokines, trimebutine

Conflict of interest: The Expert Panel was held with the support of JSC Valenta Pharm.

For citation: Ivashkin V.T., Bordin D.S., Lapina T.L., Livzan M.A., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Uspenskiy Yu.P., Shulpekova Yu.O. Role of Inflammation and Motility Disorders in the Development, Course and Consequences of Functional Gastrointestinal and Biliary Tract Diseases (Literature Review and Expert Panel Resolution). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1347-3543>

28 мая 2024 г. в Москве состоялся Совет экспертов, целью которого было обсуждение современных представлений о патогенезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и возможностей мультитаргетной коррекции тримебутином ключевых звеньев патогенеза — нарушений моторики, висцеральной гиперчувствительности и воспаления.

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта характеризуются высокой распространенностью. По результатам исследования, проведенного в 33 странах и охватывавшего более 73 000 взрослых, критерии по крайней мере одного функционального заболевания определяют у 40,3 % лиц, опрошенных онлайн, и у 20,7 %, опрошенных лично. Функциональные заболевания органов пищеварения в 1,3–1,7 раза чаще диагностируются у женщин, снижают качество жизни, повышают частоту обращений к врачу [1].

Современные представления о патогенезе функциональных заболеваний подразумевают нарушение

регуляции по оси «желудочно-кишечный тракт — головной мозг». Важную роль отводят пусковым факторам: психоэмоциональному и физиологическому стрессу, генетической предрасположенности и внешним воздействиям, связанным с повышенным уровнем провоспалительных медиаторов в слизистой оболочке. Воспаление низкой степени по сути можно рассматривать как морфологический субстрат функциональных заболеваний (рис. 1). Выделяется ряд особенностей, присущих такому воспалительному процессу: в значительной части случаев отмечается повышенное содержание активированных мастоцитов и эозинофилов (не достигающее плотности, соответствующей эозинофильному воспалению и мастоцитозу), а также Т-лимфоцитов; характерно нарушение целостности межклеточных контактов.

Подобные изменения убедительно показаны при функциональной диспепсии и синдроме раздраженного кишечника с диареей (в слизистой оболочке двенадцатиперстной и толстой кишки

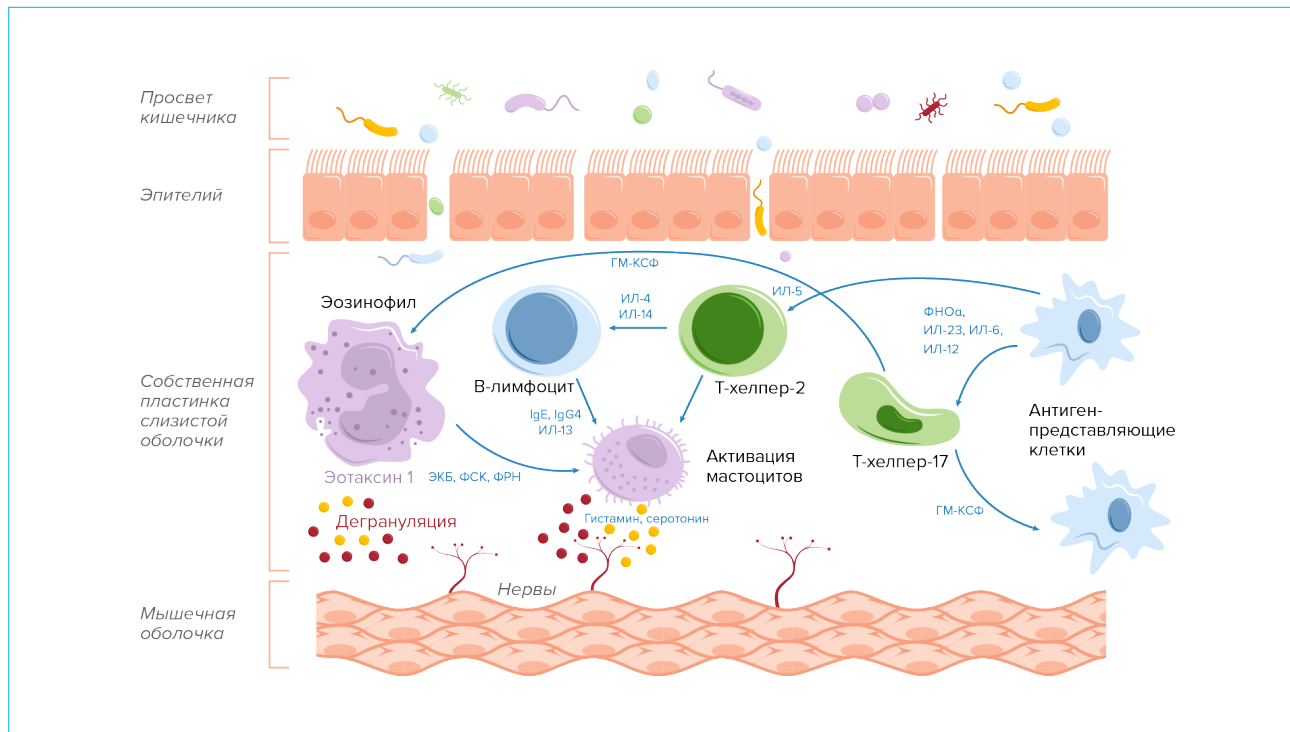


Рисунок 1. Схематическое изображение нарушений, приводящих к развитию воспаления низкой степени в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта при функциональных заболеваниях органов пищеварения: ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИЛ — интерлейкин; ФНО — фактор некроза опухоли; ФРН — фактор роста нервов; ФСК — фактор стволовых клеток; ЭКБ — эозинофильный катионный белок; Ig — иммуноглобулин

Figure 1. Schematic representation of disorders leading to the development of low-grade inflammation in the gastrointestinal mucosa in functional diseases of the digestive organs: Просвет кишечника — Intestinal lumen; Эпителий — Epithelium; Собственная пластинка слизистой оболочки — Lamina propria of the mucous membrane; Мышечная оболочка — Muscularis propria; Эозинофил — Eosinophil; ГМ-КСФ — granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; ИЛ — interleukin; ФНО — tumor necrosis factor; В-лимфоцит — B-lymphocyte; Т-хелпер-2 — T-helper 2; Активация мастоцитов — Mast cell activation; Т-хелпер-17 — T-helper 17; Антиген-представляющие клетки — Antigen-presenting cells; Эотаксин — Eotaxin; ЭКБ — eosinophil cationic protein; ФСК — stem cell factor; ФРН — nerve growth factor; Ig — immunoglobulin; Дегрануляция — Degranulation; Гистамин, серотонин — Histamine, serotonin; Нервы — Nerves

соответственно). Данные, касающиеся определения типа Т-лимфоцитов, остаются неоднозначными, но можно заключить, что общая картина соответствует воспалению, опосредованному Т-хелперами 2 и 17 [2–5]. В кале пациентов может определяться умеренное повышение уровня кальпротектина. Повышенное содержание и активность мастоцитов и Т-лимфоцитов описано и при функциональных заболеваниях желчевыводящих путей [6]. Из-за сложности морфологической оценки состояния желчных путей данные по этой проблеме ограничены.

В условиях повышенной проницаемости эпителия и проникновения компонентов бактерий и других просветных антигенов в подслизистый слой наблюдается активация антиген-представляющих клеток с секрецией провоспалительных цитокинов и привлечением Т-хелперов 2 и Т-хелперов 17, В-лимфоцитов, мастоцитов. Т-хелперы 17 за счет секреции гранулоцитарно-макрофагального

колониестимулирующего фактора способствуют поддержанию активности антиген-представляющих клеток и рекрутированию эозинофилов. Т-хелперы 2 за счет секреции интерлейкина-4 стимулируют функциональную активность В-лимфоцитов, трансформацию их в плазмодциты и секрецию IgE, IgG4, интерлейкина-13, стимулирующих функциональную активность и дегрануляцию мастоцитов. Содержимое гранул мастоцитов и эозинофилов (гистамин, серотонин, эотаксин-1 и др.) способствует поддержанию воспаления, формированию висцеральной гиперчувствительности и моторных нарушений (рис. 1).

Одна из центральных ролей в развитии субклинического воспаления принадлежит мастоцитам. Эти клетки экспрессируют разнообразные рецепторы: толл-подобные (toll-like receptors, TLR), рецепторы к иммуноглобулинам Е и G, компонентам комплемента, G-белок-сопряженный X2-рецептор,

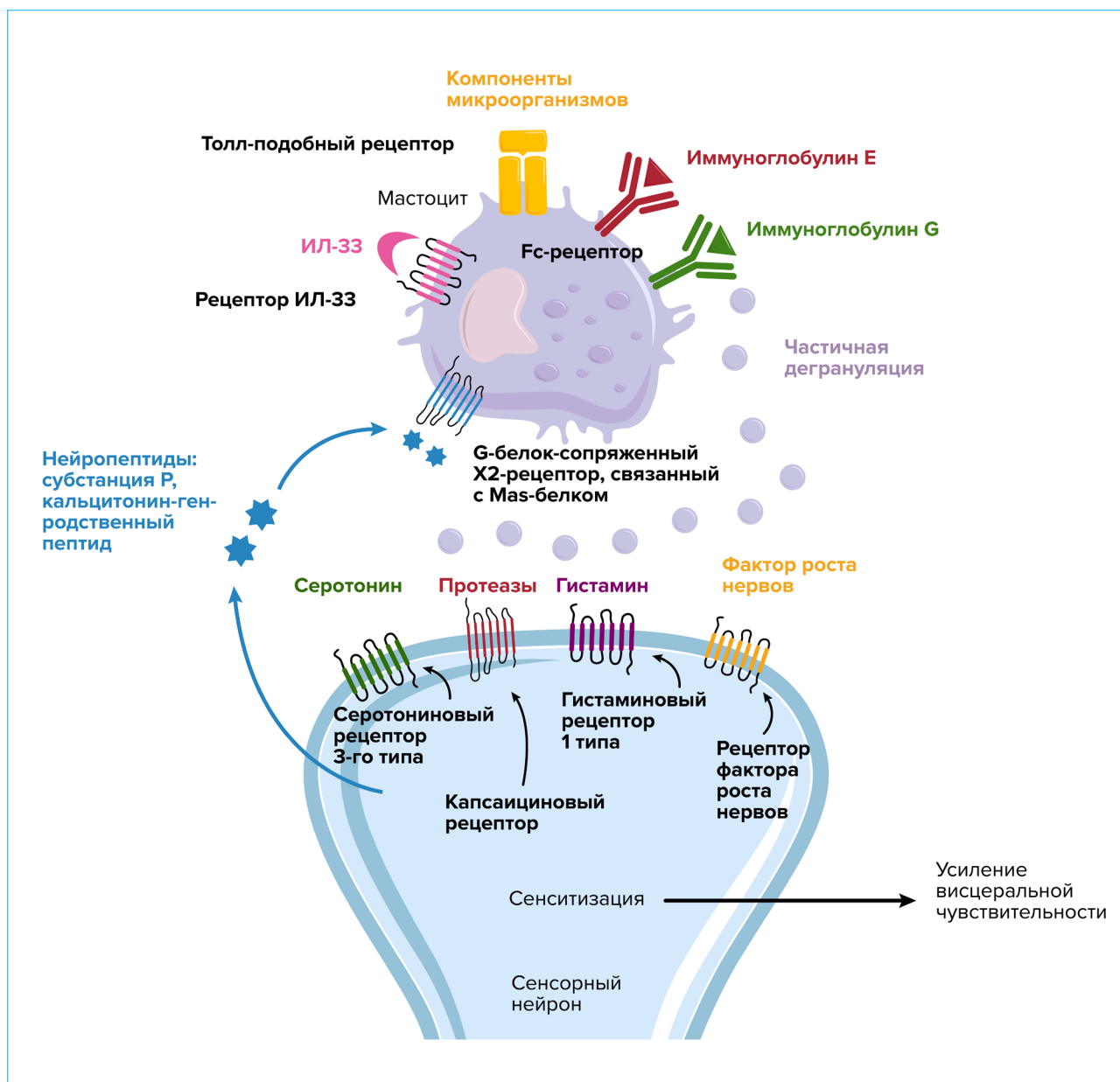


Рисунок 2. Взаимное влияние капсаицин-чувствительных нейронов и мастоцитов, лежащее в основе формирования висцеральной гиперчувствительности и нарушений моторики. При частичной дегрануляции мастоцитов вещества вызывают хроническое возбуждение нейронов и изменение работы нейроглии с формированием висцеральной гиперчувствительности, что сопровождается секрецией нейромедиаторов, поддерживающих активацию мастоцитов.

Figure 2. Mutual influence of capsaicin-sensitive neurons and mast cells, underlying the formation of visceral hypersensitivity and motor disorders. Substances released during partial degranulation of mast cells cause chronic excitation of neurons and changes in the functioning of neuroglia with the formation of visceral hypersensitivity, which is accompanied by the secretion of neurotransmitters that support the activation of mast cells. Компоненты микроорганизмов — microorganism components; IgE — Immunoglobulin E; FcR — Fc-receptor; IgG — Immunoglobulin G; частичная грануляция — partial granulation; MRGPRX2 — Mas-related G-protein coupled receptor member X2; ИЛ-33R — Interleukin-33-receptor; ИЛ-33 — Interleukin-33; мастоцит — mast cell; TLR — Toll-like receptor; нейропептиды: субстанция Р, кальцитонин-ген-родственный пептид — neuropeptides: substance P, calcitonin-related gene peptide; серотонин — serotonin; протеазы — proteases; гистамин — histamine; фактор роста нервов — nerve growth factor; 5-HT₃ — 5-hydroxytryptamine receptor 3; TRPV1 — transient receptor potential vanilloid 1; H1-рецептор — histamine receptor 1; рецептор фактора роста нервов — receptor for nerve growth factor; сенсибилизация — sensitization; усиление висцеральной чувствительности — increased visceral sensitivity; сенсорный нейрон — sensory neuron

связанный с Mas-белком (Mas-related G-protein coupled receptor member X2, MRGPRX2), и др. MRGPRX2 играет особую роль в патогенезе воспаления, висцеральной боли и нарушений моторики при функциональных заболеваниях органов пищеварения. Рецептор взаимодействует с разнообразными иммунными медиаторами (белками эозинофилов, протеазами, дефензинами и пр.), нейропептидами (субстанция Р, кортистатин, вазоинтестинальный пептид, пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, — pituitary adenylate cyclase activating polypeptide), патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (pathogen-associated molecular pattern).

Учитывая восприимчивость мастоцитов к разнообразным стимулам, можно предположить, что в слизистой оболочке они выступают в качестве «сенсоров» и одновременно «эффекторов» (наряду с нейроэндокринными, пучковыми, дендритными и эпителиальными клетками) [7]. Скопление мастоцитов делает желудочно-кишечный тракт более восприимчивым к эндогенным и внутрипросветным стимулам — микробным продуктам и компонентам, химическим составляющим пищи, стрессу и пр. Мастоциты желудочно-кишечного тракта тесно контактируют с сенсорными окончаниями блуждающего нерва, экспрессирующими капсациновые рецепторы (TRPV1), и функциональной связи между ними придают большое значение в развитии висцеральной гиперчувствительности (рис. 2) [8]. В рамках воспаления низкой степени наблюдается продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , -6, -8, фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерферон γ) и матриксных металлопротеиназ, которые могут поступать в системную циркуляцию. Значительное повышение содержания ИЛ-6, -8, ФНО α в сыворотке крови показано при различных вариантах синдрома раздраженного кишечника и функциональном запоре [9–11].

Цитокинемия рассматривается как возможная причина развития внекишечных проявлений при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. В частности, показана корреляция содержания провоспалительных цитокинов с влиянием повышенной утомляемости на качество жизни при синдроме раздраженного кишечника (СРК) [12]. Под влиянием активированных иммунных клеток и продуцируемых ими цитокинов наблюдается активация афферентных окончаний блуждающего нерва и микроглии; цитокины проникают через гематоэнцефалический барьер. Такое влияние вызывает функциональные изменения в областях мозга, участвующих в обработке эмоций и регуляции настроения (островков, миндалевидное тело, вентральная часть полосатого тела, передняя поясная кора, префронтальная кора). Все эти данные свидетельствуют о системном характере воспаления при функциональных заболеваниях [3, 13].

В поддержании воспаления низкой степени несомненную роль играют повышенная кишечная проницаемость, изменения кишечной микробиоты (в частности, увеличение популяции *Bacteroidetes* spp.) и избыточный бактериальный рост, которые значительно чаще выявляются у пациентов с функциональными заболеваниями органов пищеварения [13, 14].

Примерно в 30 % случаев наблюдается сочетание функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Наиболее характерное сочетание — функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК): среди пациентов с ФД распространенность СРК варьирует от 13 до 46 % и в среднем в 8 раз выше по сравнению с популяцией; у 42–87 % пациентов с СРК одновременно выявляются диагностические критерии ФД. Почти у половины пациентов с СРК отмечаются нарушения моторной функции желчевыводящих путей. В случае сочетания число и выраженность симптомов значительно выше и более выражены сопутствующие вегетативные и психоэмоциональные нарушения [15]. Также весьма характерно сочетание ФД, СРК и функциональных билиарных расстройств с изжогой, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [16]. Основой этого, по всей видимости, служат нарушения моторики с ретроградным забросом просветного содержимого: гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс, нарушение естественного клиренса желудочно-кишечного тракта.

Патогенез функциональных заболеваний билиарного тракта имеет свои особенности: большую роль в их развитии играет литогенность желчи, изменения сократительной функции желчного пузыря и билиарных сфинктеров. Результатом может стать изменение реакции гладкомышечных клеток на холецистокинин и нарушение расслабления сфинктеров и опорожнения желчного пузыря, а также повышенная секреция муцина и образование кристаллов желчи и микролитов, которые способствуют развитию хронического воспаления. В этих условиях формируется висцеральная гиперчувствительность и нарушается реакция миоцитов на холецистокинин [17, 18].

Большой научно-практический интерес привлекает точка зрения о возможном существовании последовательности событий, при которой дисфункция желчного пузыря и, вероятно, одновременно существующая дисфункция сфинктера Одди predispose к развитию желчнокаменной болезни (рис. 3). После холецистэктомии сохраняющаяся или вновь формирующаяся дисфункция сфинктера Одди служит причиной появления приступов билиарной боли, представляя один из вариантов ситуаций, когда пациенту устанавливают диагноз «постхолецистэктомический синдром». Однако целесообразно избегать столь общей формулировки диагноза; следует устанавливать конкретную причину имеющихся симптомов — послеоперационное

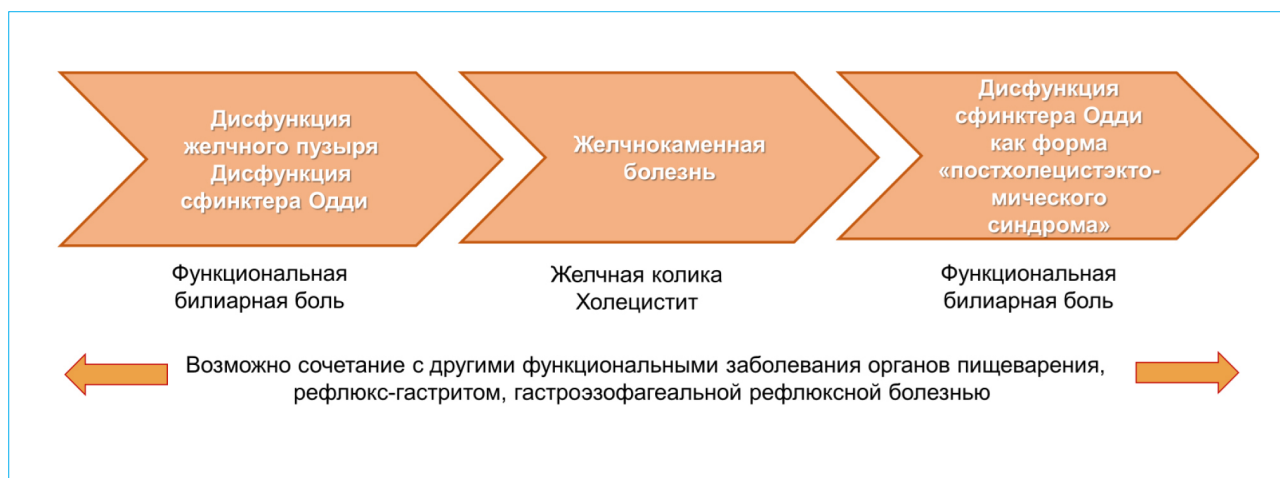


Рисунок 3. Последовательность событий, отражающая прогрессирование функционального билиарного расстройства с присоединением органических изменений

Figure 3. Sequence of events reflecting the progression of functional biliary disorder with the addition of organic changes: Дисфункция желчного пузыря, дисфункция сфинктера Одди — gallbladder dysfunction, sphincter of Oddi dysfunction; Желчнокаменная болезнь — cholelithiasis; Дисфункция сфинктера Одди как форма «постхолецистэктомического синдрома» — sphincter of Oddi dysfunction as a form of “postcholecystectomy syndrome”; Функциональная билиарная боль — functional biliary pain; Желчная колика, холецистит — biliary colic, cholecystitis; Возможно сочетание с другими функциональными заболеваниями органов пищеварения, рефлюкс-гастритом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью — possible combination with other functional diseases of the digestive organs, reflux gastritis, gastroesophageal reflux disease

осложнение, дисфункция сфинктера Одди или другое функциональное заболевание, рецидив камнеобразования и пр.

В России ежегодно выполняют около 200 тыс. холецистэктомий. Удаление желчного пузыря не компенсирует сложных патофизиологических нарушений, лежащих в основе развития желчнокаменной болезни. До 50 % пациентов в разные сроки после холецистэктомии предъявляют жалобы на боль в животе, неустойчивый стул, метеоризм. В половине случаев эти симптомы обусловлены уже имевшимися функциональными заболеваниями (ФД и СРК), а также связаны с дисфункцией сфинктера Одди [19]. Более чем у 80 % пациентов как еще на стадии дисфункции желчного пузыря, так и после холецистэктомии отмечаются нарушения моторики желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Практически у всех пациентов с дисфункцией сфинктера Одди после холецистэктомии выявляются признаки пониженной моторики двенадцатиперстной кишки, у половины — дуоденогастральный рефлюкс; в образцах ткани папиллярной зоны более чем в половине случаев обнаружены микроскопические признаки воспаления, холестероза, мышечной гипертрофии, фиброза и аденомиоматоза [18].

Функциональные заболевания желудочно-кишечного и билиарного тракта могут способствовать развитию хронического панкреатита. Дисфункция сфинктера Одди панкреатического типа повышает риск приступов острого панкреатита. Пусковым механизмом развития билиарного панкреатита

является повышение давления в протоковой системе, которое может быть обусловлено функциональными причинами: диссинергией сфинктерного аппарата дистальных отделов желчных путей и главного панкреатического протока, гипертонусом сфинктера Одди [20]. Нарушения моторики желчевыводящих путей препятствуют своевременному и полноценному поступлению желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку. Замедление моторики (например, гастрили дуоденостаз) способствует нарушению смешивания ферментов с пищевым химусом, в то время как быстрый транзит кишечного содержимого сопровождается снижением концентрации ферментов в результате их разведения [21]. С другой стороны, имеет значение влияние внешней секреции поджелудочной железы (ферментов и бикарбонатов) на состояние желудочно-кишечного тракта. Нарушение секреции может способствовать развитию функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [22].

Субклиническое системное воспаление не только служит основой для развития клинических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (эпигастральной боли, постпрандиального дистресс-синдрома, нарушений моторики кишечника, билиарной боли), но также, вероятно, может способствовать присоединению внекишечных проявлений — астении, мигрени, головной боли, снижает качество жизни пациентов [23].

В качестве одного из перспективных направлений лечения функциональных заболеваний

Таблица. Результаты исследований препарата Тримедат® при функциональных гастроэнтерологических расстройствах

Table. Results of studies of the drug Trimedat® in functional gastrointestinal disorders

Источник Reference	Группа ФР FD group	n	Результаты Results
Кардашева С.С. и др., 2018 [29] Kardasheva S.S., et al., 2018 [29]	ФД / FD	100	Уменьшение выраженности основных симптомов и достоверное повышение качества жизни <i>Reduction in the severity of the main symptoms and a significant increase in the quality of life</i>
Kountouras J., et al., 2020 [30]		185	Уменьшение тяжести симптомов по опроснику GDSS, увеличение скорости опорожнения желудка <i>Decreased symptom severity according to the GDSS questionnaire, increased gastric emptying rate</i>
Young Y.J., et al., 2017 [31]		4473	Более высокая эффективность, чем у итотрида и акотиамиды, и такая же, как у домперидона и метоклопрамида, но, в отличие от последних, тримебутин подходит для курсового приема <i>Higher efficacy than itopride and acotiamide and the same as domperidone and metoclopramide, but unlike the latter, trimebutine is suitable for course administration</i>
Свистунов А.А. и др., 2018 [32] Svistunov A.A., et al., 2018 [32]	Дисфункция желчного пузыря и сфинктера Одди Gallbladder and sphincter of Oddi dysfunction	85	Статистически значимая нормализация сократительно-эвакуаторной функции желчного пузыря и сфинктера Одди <i>Statistically significant normalization of the contractile-evacuation function of the gallbladder and sphincter of Oddi</i>
Ивашкин В.Т. и др., 2018 [33] Ivashkin V.T., et al., 2018 [33]		100	Уменьшение тяжести билиарной боли, тошноты, вздутия живота <i>Reducing the severity of biliary pain, nausea, bloating</i>
Яковенко Э.П. и др., 2014 [34] Yakovenko E.P., et al., 2014 [34]		96	Клиническая ремиссия у 96 % пациентов, которая сохранялась у 94 % из них в течение не менее 1 мес. после отмены препарата <i>Clinical remission in 96 % of patients, which was maintained in 94 % of them for at least 1 month after drug discontinuation</i>
Vitton V., et al., 2008 [35]		59	Терапия тримебутином + нитраты по требованию позволила 77 % пациентов избежать выполнения сфинктеротомии. <i>Treatment with trimebutine + nitrates on demand allowed 77 % of patients to avoid sphincterotomy.</i>
Андреев Д.Н. и др., 2021 [36] Andreev D.N., et al., 2021 [36]	ФД, СРК, дисфункция желчевыводящих путей, дисфункция сфинктера Одди FD, IBS, biliary dysfunction, sphincter of Oddi dysfunction	3831	Купирование боли / чувства жжения в эпигастральной области, билиарной боли, чувства переполнения желудка и раннего насыщения / чувства тяжести, изжоги, отрыжки, вздутия живота, нарушений стула (запор, диарея, их чередование) <i>Relief of pain/burning sensation in the epigastric region, biliary pain, feeling of fullness in the stomach and early satiety/feeling of heaviness, heartburn, belching, bloating, bowel disorders (constipation, diarrhea, their alternation)</i>
Ruepert L., et al., 2011 [25]	СРК / IBS	1392	Превосходит плацебо в купировании/облегчении боли в животе <i>Superior to placebo in relieving/relieving abdominal pain</i>

Примечание: ФР — функциональные расстройства, ФД — функциональная диспепсия, СРК — синдром раздраженного кишечника, n — число пациентов.

Note: FD — functional disorders, FD — functional dyspepsia, IBS — irritable bowel syndrome, n — number of patients.

желудочно-кишечного и билиарного тракта ряд экспертов рассматривает методы воздействия на воспаление низкой степени в слизистой оболочке [11].

Для лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного и билиарного тракта широко применяется тримебутин. Этот препарат проявляет свойства агониста периферических μ -, κ - и δ -рецепторов и не проходит в центральную нервную систему через гематоэнцефалический барьер. Тримебутин стимулирует высвобождение мотилина и регулирует выработку других энтерогормонов — вазоактивного интестинального пептида, гастрина и глюкагона. Тримебутин стимулирует опорожнение желудка, индуцирует фазу III мигрирующего моторного комплекса в кишечнике и нормализует сократительную активность толстой кишки. Благодаря некоторой разнонаправленности эффекта стимуляции μ -, κ - и δ -рецепторов тримебутин модулирует моторику на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и желчных путей, нормализует висцеральную чувствительность [24].

Эффективность тримебутина в лечении СРК подтверждена в метаанализе Кокрановской библиотеки 2011 г. [25]. Результаты другого метаанализа клинических исследований показали, что разница между тримебутином в терапевтических дозах и плацебо в отношении нежелательных явлений статистически незначима [26]. Как при функциональных, так и при органических заболеваниях со спастической болью тримебутин (Тримедат®) показал большую эффективность по сравнению с другими спазмолитиками в отношении не только симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, но и в отношении улучшения качества жизни (табл.) [27, 28].

В последние годы появились данные, свидетельствующие, что лечебный потенциал тримебутина раскрыт еще не полностью. Тримебутин проявляет противовоспалительную активность, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6 (рис. 4). Противовоспалительное действие тримебутина продемонстрировано в экспериментах. Предварительно обработанные тримебутином макрофаги вырабатывают меньшее количество ИЛ-6

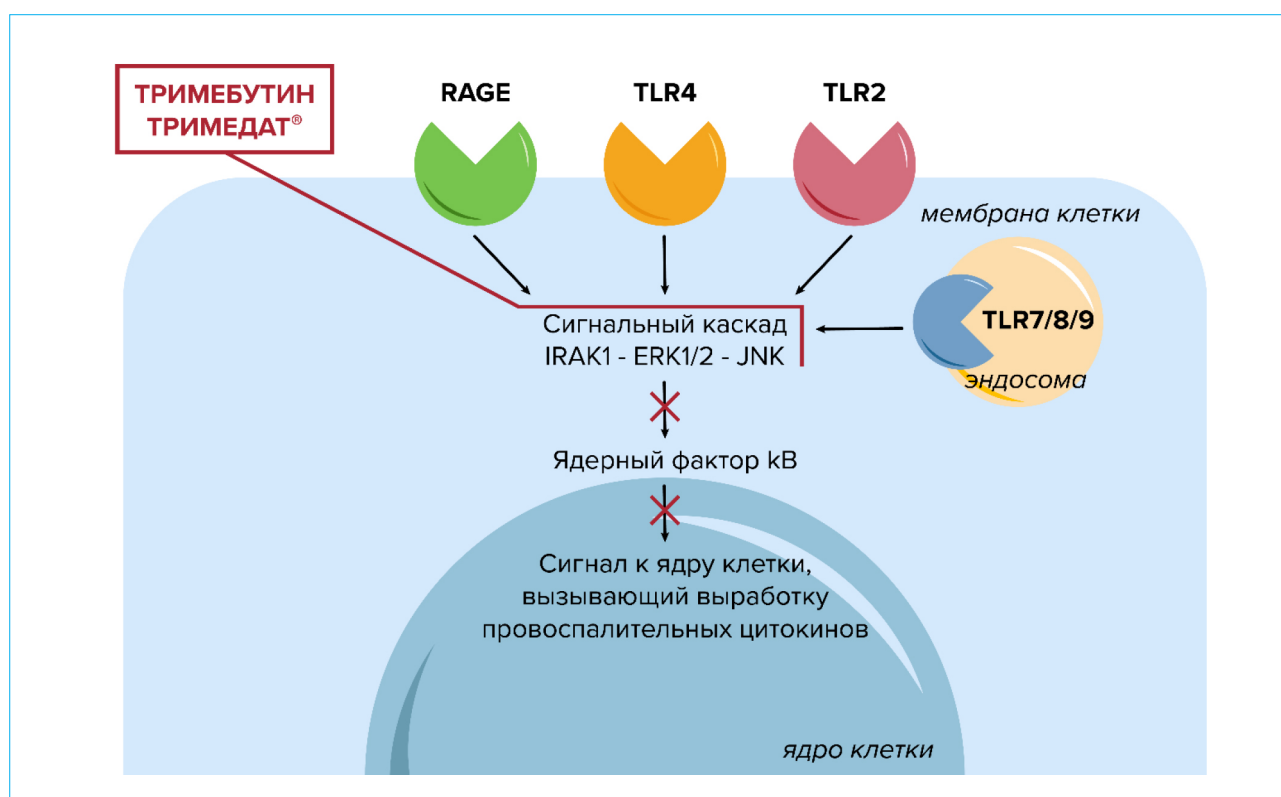


Рисунок 4. Механизмы противовоспалительного действия тримебутина: RAGE — рецептор конечных продуктов гликирования; TLR — толл-подобный рецептор; IRAK1 — киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1; ERK — киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; JNK — c-Jun N-концевая киназа

Figure 4. Mechanisms of the anti-inflammatory action of trimebutine: RAGE — receptor for advanced glycation end products; TLR — toll-like receptor; мембрана клетки — cell membrane; Сигнальный каскад — signalling pathway; IRAK1 — Interleukin-1 receptor-associated kinase 1; ERK — extracellular signal-regulated kinase; JNK — c-Jun N-terminal kinase; Ядерный фактор κ B — Nuclear factor κ B; Сигнал к ядру клетки, вызывающий выработку провоспалительных цитокинов — Signal to the cell nucleus, causing the production of proinflammatory cytokines; ядро клетки — cell nucleus

в условиях стимуляции эндотоксином. Введение тримебутина мышам с экспериментальным сепсисом, индуцированным эндотоксином, способствовало повышению их выживаемости [37]. Препарат блокирует общие внутриклеточные звенья трех сигнальных каскадов. Первый каскад связан с активацией эктодомена RAGE, участвующего в развитии воспаления под влиянием разнообразных стимулов. Второй — с активацией TLR4 под действием липополисахарида грамотрицательных бактерий. Третий — с активацией TLR2 под влиянием компонентов грамположительных бактерий. Тримебутин блокирует молекулы IRAK1 и ERK1/2 и последующую активацию JNK и ядерного фактора κ B. Как следствие, провоспалительный сигнал не передается к ядру клетки, и выработки провоспалительных цитокинов не происходит. Кроме того, тримебутин блокирует TLR-7/8/9, взаимодействующие с микробными РНК и участвующие в образовании эндосом.

Сочетание спазмолитического, прокинетического, анальгетического и противовоспалительного действия делают тримебутин (Тримедат®) мультитаргетным препаратом благодаря воздействию на все ключевые патофизиологические звенья функциональных заболеваний желудочно-кишечного и билиарного тракта.

Тримедат® является самым исследованным препаратом тримебутина в Российской Федерации (табл.). В ряде работ прошлых лет уже было отмечено противовоспалительное действие препарата Тримедат®; в частности, у пациентов с СРК наряду с уменьшением боли на фоне 4-недельного применения отмечена нормализация активности кальпротектина в кале [38]. Интересно, что даже при язвенном колите тримебутин оказывает заметный противовоспалительный эффект: добавление препарата к месалазину в лечении пациентов с язвенным колитом в течение 8 недель приводило к более выраженному снижению уровня провоспалительных цитокинов — ФНО α и ИЛ-23, а также СОЭ и D-димера в сыворотке крови, что позволяло добиться более выраженного клинического эффекта [39]. Помимо противовоспалительной активности, недавно описан нейрорегенераторный потенциал тримебутина. При экспериментальной травме спинного мозга у мышей применение тримебутина сопровождалось уменьшением выраженного глиального рубца и усилением регенераторного роста аксонов, улучшением восстановления локомоторной функции [40]. Таким образом, наличие у Тримедата®, в дополнение к спазмолитическому, прокинетическому и анальгетическому, противовоспалительного и нейрорегенераторного механизмов действия позволяет воздействовать на более глубокие звенья патогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного и билиарного тракта и облегчает врачу подбор медикаментозной терапии, одновременно снижая лекарственную нагрузку на пациента [41]. Новые

данные представляют Тримедат® как универсальный мультитаргетный регулятор моторики с обезболивающим и противовоспалительным действием. Облегчение симптомов пациенты отмечают уже через 20 минут после приема тримебутина [42].

Особую нишу применения препарата Тримедат® представляет лечение функциональных билиарных расстройств. Учитывая тесную связь функции билиарной системы с состоянием желудка и двенадцатиперстной кишки, элементы прокинетического влияния тримебутина могут оказаться особенно полезными. Тримебутин является одним из немногих препаратов (наряду с нифедипином, ингибиторами фосфодиэстеразы IV типа, гиосцина бутилбромидом, октреотидом и нитратами), включенных в клинические рекомендации по лечению дисфункции сфинктера Одди. Тримебутин — препарат, для которого имеются строгие доказательные данные по эффективности в лечении дисфункции сфинктера Одди [21]. 77 % пациентов с дисфункцией сфинктера Одди после холецистэктомии удалось избежать сфинктеротомии при приеме тримебутина и нитратов [35]. Тримедат® можно отнести к препаратам выбора для лечения дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди, что было продемонстрировано в различных исследованиях с участием более 1000 пациентов [32–34].

Нормализующее действие тримебутина на моторику желудочно-кишечного тракта на всем протяжении и противовоспалительное действие препарата Тримедат® объясняют его положительное влияние на симптомы гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюкса [43, 44]. Метаанализ клинических исследований показал, что тримебутин более эффективен, чем итوپрид и акотиамид, в лечении функциональной диспепсии и так же эффективен, как домперидон и метоклопрамид, но, в отличие от последних, подходит для курсового приема [31].

Резолюция Экспертного совета

1. В патогенезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта значительную роль играет воспаление низкой степени, связанное с развитием висцеральной гиперчувствительности и нарушением моторики. К особенностям, характеризующим такое воспаление, относятся повышенное содержание активированных мастоцитов и эозинофилов, Т-хелперов 2 и Т-хелперов 17 на фоне снижения проницаемости эпителиального барьера.

2. Поступление провоспалительных медиаторов в кровь при функциональных гастроинтестинальных заболеваниях может способствовать развитию внекишечных симптомов, в том числе со стороны центральной нервной системы (астения, головная боль).

3. Единые механизмы патогенеза функциональных гастроинтестинальных расстройств служат

основой частого сочетания различных функциональных заболеваний у одного пациента.

4. Функциональные заболевания билиарного тракта, возможно, способствуют развитию органического поражения (желчнокаменная болезнь, рецидивирующий острый, хронический панкреатит) или отягощать течение сопутствующих органических заболеваний желудочно-кишечного тракта (например, способствуя развитию вторичной внешнесекреторной панкреатической недостаточности у пациентов с хроническим панкреатитом).

5. Тримедат® обладает мультитаргетным действием на основные патофизиологические звенья

функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта за счет нормализации моторики и висцеральной чувствительности и благодаря противовоспалительному эффекту, что способствует полноценному устранению симптомов и достижению устойчивой ремиссии при синдроме раздраженного кишечника, функциональной диспепсии, дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди и их сочетании.

6. Целесообразны дальнейшие исследования противовоспалительного и нейрорегенераторного эффекта Тримедата® при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта.

Литература / References

1. 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
2. Силаева А.С., Бувверова Е.Л., Шульпекова Ю.О. Дуоденальная эозинофилия при функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):87–94. [Silava A.S., Bueverova E.L., Shulpekova Yu.O. Duodenal eosinophilia in functional dyspepsia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):87–94. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-87-94
3. Burns G., Carroll G., Mathe A., Horvat J., Foster P., Walker M.M., et al. Evidence for local and systemic immune activation in functional dyspepsia and the irritable bowel syndrome: A systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):429–36. DOI: 10.1038/s41395-018-0377-0
4. Wouters M.M., Vicario M., Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut*. 2016;65(1):155–68. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309151
5. Burns G.L., Bruce J.K., Minahan K., Mathe A., Fairlie T., Cameron R., et al. Type 2 and type 17 effector cells are increased in the duodenal mucosa but not peripheral blood of patients with functional dyspepsia. *Front Immunol*. 2023;13:1051632. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1051632
6. Arshi J., Layfield L.J., Esebua M. Mast cell infiltration and activation in the gallbladder wall: Implications for the pathogenesis of functional gallbladder disorder in adult patients. *Ann Diagn Pathol*. 2021;54:151798. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151798
7. Oshima T. Functional dyspepsia: Current understanding and future perspective. *Digestion*. 2024;105(1):26–33. DOI: 10.1159/000532082
8. Defaye M., Abdullah N.S., Iftinca M., Hassan A., Agosti F., Zhang Z., et al. Gut-innervating TRPV1+ neurons drive chronic visceral pain via microglial P2Y12 receptor. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;13(4):977–99. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.12.012
9. Seyedmirzaee S., Hayatbakhsh M.M., Ahmadi B., Baniasadi N., Bagheri Rafsanjani A.M., Nikpoor A.R., et al. Serum immune biomarkers in irritable bowel syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(5):631–7. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.12.013
10. Mokhtare M., Alimoradzadeh R., Agah S., Mirmiranpour H., Khodabandehloo N. The association between modulating inflammatory cytokines and constipation of geriatrics in Iran. *Middle East J Dig Dis*. 2017;9(4):228–34. DOI: 10.15171/mejdd.2017.78
11. Kumar S., Singh P., Kumar A. Targeted therapy of irritable bowel syndrome with anti-inflammatory cytokines. *Clin J Gastroenterol*. 2022;15(1):1–10. DOI: 10.1007/s12328-021-01555-8
12. Norlin A.K., Walter S., Icenhour A., Keita A.V., Elsenbruch S., Bednarska O., et al. Fatigue in irritable bowel syndrome is associated with plasma levels of TNF-alpha and mesocorticolimbic connectivity. *Brain Behav Immun*. 2021;92:211–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.11.035
13. Šojat D., Volarić M., Keškić T., Volarić N., Cerovečki V., Trtica Majnarić L. Putting functional gastrointestinal disorders within the spectrum of inflammatory disorders can improve classification and diagnostics of these disorders. *Biomedicines*. 2024;12(3):702. DOI: 10.3390/biomedicines12030702
14. Wei L., Singh R., Ro S., Ghoshal U.C. Gut microbiota dysbiosis in functional gastrointestinal disorders: Unpinning the symptoms and pathophysiology. *JGH Open*. 2021;5(9):976–87. DOI: 10.1002/jgh3.12528
15. Мехмиев С.Н., Мехмиева О.А., Берко О.М. Синдром перекреста функциональных гастроинтестинальных расстройств: общие механизмы патогенеза как ключ к рациональной терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):95–103. [Mekhdiev S.N., Mekhdieva O.A., Berko O.M. Overlap of functional gastrointestinal disorders: Common mechanisms of pathogenesis as a key to rational therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):95–103. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-95-103
16. Lee S.W., Chang C.S. Impact of overlapping functional gastrointestinal disorders on the quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(2):176–84. DOI: 10.5056/jnm19006
17. Simon D.A., Friesen C.A., Schurman J.V., Colombo J.M. Biliary dyskinesia in children and adolescents: A mini review. *Front Pediatr*. 2020;8:122. DOI: 10.3389/fped.2020.00122
18. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. 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., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
19. Кучерявый Ю.А. Боль и диспепсия после холецистэктомии. *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2016;118(1):27–32. [Kucheryavyy Yu.A. Pain and dyspepsia following cholecystectomy. *Doctor.Ru. Gastroenterology*. 2016;118(1):27–32. (In Russ.)].
20. Ильченко А.А. Билиарный панкреатит. *РМЖ*. 2012;20(15):803. [Ilchenko A.A. Biliary pancreatitis. *Russian Medical Journal*. 2012;20(15):803. (In Russ.)].

21. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazzini E.S. Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00224-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
22. Futagami S., Wakabayashi M. Pancreatic dysfunction and duodenal inflammatory responses coordinate with refractory epigastric pain including functional dyspepsia: A narrative review. *J Nippon Med Sch*. 2022;89(3):255–62. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-311
23. Zanchi C., Pintaldi S., Di Leo G., Ronfani L., Zamagni G., Viel M., et al. Fifteen-years follow-up in a cohort of children with functional gastrointestinal disorders: Prevalence and risk factors to develop neuropsychiatric disorders and other comorbidities. *Children (Basel)*. 2021;8(10):838. DOI: 10.3390/children8100838
24. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: Mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225–46. DOI: 10.1177/030006059702500501
25. Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J., van der Heijden G.J., Rubin G., Muris J.W. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(8):CD003460. DOI: 10.1002/14651858.CD003460.pub3
26. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(3):355–61. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x
27. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Ляшенко О.С. и др. 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. [Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Beniashvili A.G., Lyashenko O.S., et al. Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):14–23. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-4-14-23
28. Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M., Rahman M.A., Chowdhury M.S., Barua R., et al. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med J*. 2014;23(1):105–13.
29. Кардашева С.С., Картавенко И.М., Максимова Н.Б., Юрева Е.Ю., Попова И.Р., Павлов Ч.С. и др. Эффективность тримебутина малеата в лечении пациентов с функциональной диспепсией: результаты наблюдательного исследования «TREND». *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(5):67–76. [Kardasheva S.S., Kartavenko I.M., Maksimova N.B., Yurieva E.Yu., Popova I.R., Pavlov Ch.S., et al. Efficacy of trimebutine maleate (Trimedat®) in the treatment of patients with functional dyspepsia: Results of the “TREND” observational study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(5):67–76. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-67-76
30. 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
31. Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H., Park T.Y., Shin S.P., Suk K.T., et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):83. DOI: 10.1186/s12876-017-0639-0
32. Свистунов А.А., Буторова Л.И., Осадчук М.А., Киреева Н.В., Токмулина Г.М., Ардатская М.Д. Синдром билиарной боли в свете Римских критериев IV: рациональный подход к выбору спазмолитической терапии в клинической практике. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(2):59–69. [Svistunov A.A., Butorova L.I., Osadchuk M.A., Kireeva N.V., Tokmulina G.M., Ardatskaya M.D. The biliary pain syndrome in the context of Rome IV criteria: the rational approach to the choice of spasmolytic therapy in the clinical practice. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018;7(2):59–69. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro20187259
33. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С., Попова И.Р., Шульпекова Ю.О. Тримебутина малеат в лечении функциональных билиарных расстройств: результаты наблюдательного исследования Tribune. *Медицинский Совет*. 2018;21:117–25. [Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S., Popova I.R., Shulpekova Yu.O. Trimebutine maleate in the treatment of functional biliary disorders: Tribune study results. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;21:117–25. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-117-125
34. 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;2:56–60. [Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Kagramanova A.V. Opioid receptors agonist Trimebutine in treatment of functional gallbladder and Oddi's sphincter disorders. *Lechaschi Vrach*. 2014;2:56–60. (In Russ.)].
35. Vitton V., Delpy R., Gasmi M., Lesavre N., Abou-Berdugo E., Desjeux A., et al. Is endoscopic sphincterotomy avoidable in patients with sphincter of Oddi dysfunction? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(1):15–21. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282eeb4a1
36. Андреев Д.Н., Маев И.В. Эффективность тримебутина в рамках лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчных путей: наблюдательное многоцентровое исследование. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):897–903. [Andreev D.N., Maev I.V. Efficacy of trimebutine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: an observational multicenter study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(8):897–903. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200919
37. Ogawa N., Nakajima S., Tamada K., Yokoue N., Tachibana H., Okazawa M., et al. Trimebutine suppresses Toll-like receptor 2/4/7/8/9 signaling pathways in macrophages. *Arch Biochem Biophys*. 2021;711:109029. DOI: 10.1016/j.abb.2021.109029
38. Корниенко Е.А., Тишкина М.Ю., Кубалова С.С., Карпинчук Д.Н., Паролова Н.И. Новые аспекты механизмов развития и лечения синдрома раздраженного кишечника. *Вопросы практической педиатрии*. 2011;6(5):8–14. [Kornienko E.A., Tipikina M.Yu., Kubalova S.S., Karpinchuk D.N., Parolova N.I. New aspects of the mechanisms of development and treatment of irritable bowel syndrome. *Voprosy Prakticheskoi Pediatrii*. 2011;6(5):8–14. (In Russ.)].
39. Gao M., Zuou H., Zhu Y., Chen Y. Effect of trimebutine maleate tablets on serum TNF- α , IL-23, ESR, D-D ulcerative colitis in patients with ulcerative colitis. *Chinese Journal of Biochemical Pharmacology*. 2017;6:204–6.
40. Xu J., Hu C., Jiang Q., Pan H., Shen H., Schachner M. Trimebutine, a small molecule mimetic agonist of adhesion molecule L1, contributes to functional recovery after spinal cord injury in mice. *Dis Model Mech*. 2017;10(9):1117–28. DOI: 10.1242/dmm.029801
41. Salvioli B. Trimebutine: A state-of-the-art review. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019;65(3):229–38. DOI: 10.23736/S1121-421X.19.02567-4
42. Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Быховцев Н.А. Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Медицинский совет*. 2016;19:82–6.

- [Trukhan D.I., Grishechkina I.A., Bykhovtsev N.A. Trimebutin in the treatment of irritable bowel syndrome and other functional gastrointestinal disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;19:82–6. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-82-86
43. Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C., Boura P., Venizelos J., Kalis A. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(43):193–7.
44. Nogi K., Haruma K., Taniguchi H., Yomota E., Okajima M., Hananoki M., et al. Duodenogastric reflux following cholecystectomy in the dog: Role of antroduodenal motor function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(8):1233–8. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01035.x

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логанова»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: d.bordin@mknc.ru; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации».
Контактная информация: mlivzan@yandex.ru; 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pancreatic, Bile and Upper Gastrointestinal Pathology, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine; ; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University.
Contact information: d.bordin@mknc.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tatlapina@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector, Omsk State Medical University.
Contact information: mlivzan@yandex.ru; 644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru; 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Yury P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Professor of the Department of Internal Diseases of Dentistry faculty, First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. Contact information: uspenskiy65@mail.ru; 194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Yulia O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Поступила: 10.06.2024 Принята: 25.07.2024 Опубликовано: 30.08.2024
Submitted: 10.06.2024 Accepted: 25.07.2024 Published: 30.08.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author