

Современные подходы к лечению функциональной диспепсии в детском возрасте

А.А.Нижевич¹, Д.С.Валеева^{1,2}, В.У.Сатаев¹, К.А.Гафурова³, Э.Н.Ахмадеева¹, Р.З.Ахметшин^{1,2}

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация;

²Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Российская Федерация;

³Городская детская клиническая больница №17, Уфа, Российская Федерация

Цель. Оценка эффективности тримебутина малеата для лечения функциональной диспепсии у детей.

Пациенты и методы. В проспективное исследование было включено 92 ребенка (амбулаторные пациенты в возрасте 12–17 лет), с функциональной диспепсией. Пациенты получали тримебутина малеат в течение 3 недель (по 200 мг 3 раза в день).

Результаты. После курса лечения наблюдалось значительное снижение частоты и интенсивности эпигастральной боли ($p < 0,05$), постпрандиального дистресс-синдрома ($p < 0,05$), чувства раннего насыщения ($p < 0,05$), тошноты ($p < 0,05$) и отрыжки ($p < 0,05$). Схема лечения хорошо переносилась больными и продемонстрировала хороший комплаенс.

Заключение. Тримебутина малеат продемонстрировал высокую эффективность в качестве препарата для лечения функциональной диспепсии у детей. В связи с ограниченными данными исследования по терапии функциональной диспепсии у детей необходимость дальнейшей оценки эффективности тримебутина в этой возрастной группе не вызывает сомнений.

Ключевые слова: дети, тримебутин, функциональная диспепсия

Для цитирования: Нижевич А.А., Валеева Д.С., Сатаев В.У., Гафурова К.А., Ахмадеева Э.Н., Ахметшин Р.З. Современные подходы к лечению функциональной диспепсии в детском возрасте. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(3): 5–11. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-5-11

Current approaches to treatment of functional dyspepsia in childhood

A.A.Nizhevich¹, D.S.Valeeva^{1,2}, V.U.Sataev¹, K.A.Gafurova³, E.N.Akhmadeeva¹, R.Z.Akhmetshin^{1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation;

²Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation;

³City Children's Clinical Hospital No 17, Ufa, Russian Federation;

The objective. Assessment of the efficacy of trimebutine maleate for treatment of functional dyspepsia in children.

Patients and methods. A prospective study included 92 children (outpatients aged 12–17 years) with functional dyspepsia. The patients received trimebutine maleate for 3 weeks (200 mg 3 times daily).

Results. After the course of treatment the frequency and intensity of epigastric pain significantly decreased ($p < 0.05$), as well as postprandial distress syndrome ($p < 0.05$), early satiation ($p < 0.05$), nausea ($p < 0.05$) and belching ($p < 0.05$). The treatment regimen was well tolerated by patients and had good compliance.

Conclusion. Trimebutine maleate demonstrated its high efficacy as a drug for treatment of functional dyspepsia in children. Due to limited research data on therapy of functional dyspepsia in children there is no doubt that further assessment of the efficacy of trimebutine in this age group is necessary.

Key words: children, trimebutine, functional dyspepsia

For citation: Nizhevich A.A., Valeeva D.S., Sataev V.U., Gafurova K.A., Akhmadeeva E.N., Akhmetshin R.Z. Current approaches to treatment of functional dyspepsia in childhood. Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition). 2017; 15(3): ??? (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-5-11

Для корреспонденции:

Нижевич Александр Альбертович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Телефон: (347) 229-0815

E-mail: aanj@yandex.ru

Статья поступила 19.05.2017 г., принята к печати 15.06.2017 г.

For correspondence:

Aleksandr A. Nizhevich, MD, PhD, DSc, professor at the chair of hospital paediatrics, Bashkir State Medical University

Address: 3 Lenina St., Ufa, 450008, Russian Federation

Phone: (347) 229-0815

E-mail: aanj@yandex.ru

The article was received 19.05.2017, accepted for publication 15.06.2017

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта детского возраста включают сочетание хронических или рецидивирующих симптомов и отклонений, не связанных со структурными или биохимическими изменениями [1].

Самой распространенной жалобой среди детей до 15 лет являются рецидивирующие абдоминальные боли (РАБ) [2]. Только в 5–10% случаев у детей с РАБ данный симптом имеет органическую природу [3]. Среди детей с функциональной диспепсией (ФД) РАБ беспокоят 70% пациентов [2].

Согласно Римским критериям IV ФД представляет собой комплекс симптомов, относящихся к гастродуоденальной области (боль в подложечной области, изжога, раннее насыщение, чувство переполнения желудка после еды), при отсутствии каких-либо органических, системных или метаболических заболеваний, которыми можно было бы объяснить симптомы [4]. Любое сочетание этих симптомов может периодически серьезно нарушать качество жизни пациента [5]. Таким образом, ФД является чрезвычайно распространенным заболеванием в педиатрической практике. Более 50% пациентов с диспепсией в детстве наряду с РАБ страдали от тошноты, рвоты, вздутия живота, чувства раннего насыщения и ночных пробуждений [2, 6].

В то же время очевидно, что термин «диспепсия» не всегда используется для описания идентичных симптомов и жалоб в корректно подобранных группах пациентов. В настоящее время ФД остается важной проблемой в педиатрической практике, что связано со снижением качества жизни пациентов и значительным влиянием на здоровье в целом. Этиология и патогенез ФД до сих пор остаются не до конца изученными [7].

При исследовании ряда пациентов было предложено несколько факторов этиопатогенеза: задержка транзита пищи по желудку и тонкой кишке, нарушение постпрандиальной аккомодации в сочетании с изменением висцеральной чувствительности и восприятия. Функциональные нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта играют ведущую роль в развитии симптомов ФД у детей и подростков [6, 8].

К сожалению, фармакологические методы лечения пациентов с ФД остаются недостаточно эффективными. Эмпирическое лечение с помощью антисекреторных препаратов или прокинетики демонстрирует противоречивые результаты по данным ряда клинических исследований [9–11].

Очень ограниченные и противоречивые клинические данные имеются в отношении агонистов опиоидных рецепторов для лечения ФД [10, 12, 13].

Тримебутина малеат (ТМ), энкефалический лиганд рецептора [2-(диметиламино)-2-фенилбутилэфир 3,4,5-триметоксибензойной кислот] действует в качестве агониста периферических μ , κ - и δ - опиатных рецепторов, запуская III фазу моторного комплекса [14].

ТМ оказывает двойное действие на желудочную перистальтику: 1) стимулирующее действие при гипокинетических состояниях желудочно-кишечного тракта; 2) тормозящее действие при гиперкинетических состояниях [15]. ТМ изменяет моторику желудка с помощью увеличения частоты медленной волны перистальтики и блокады холинергической передачи и притока ионов Ca^{2+} [16, 17].

Лишь несколько клинических и экспериментальных исследований показывают положительное влияние ТМ на опорожнение желудка и электромеханическую активность, направленную на продвижение пищи по желудочно-кишечному тракту [15, 18], а также местное анестезирующее действие препарата, которое в 17 раз превосходит классический анестетик лидокаин [19, 20].

Опыт применения ТМ в детском возрасте недостаточен, кроме того, он является одним из немногих педиатрических препаратов, утвержденных Министерством здравоохранения РФ.

Целью данного исследования являлась оценка эффективности ТМ для лечения ФД у детей.

Пациенты и методы

Проспективное исследование было проведено с февраля 2011 г. по февраль 2012 г. В исследование был включен 161 амбулаторный больной в возрасте 12–17 лет (средний возраст $13,7 \pm 1,3$ лет; 93 девочки, 68 мальчиков) с постоянными диспепсическими жалобами. Все больные наблюдались амбулаторно в консультативно-диагностической поликлинике ГБУЗ Республиканская детская клиническая больница (г. Уфа, Республика Башкортостан).

Первоначальная оценка состояния больного включала стандартные обследования (общий анализ крови, скорость оседания эритроцитов, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатамино-трансфераза, гаммаглутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, амилаза, холестерин, липаза, билирубин и его фракции), анализ кала на патогенную флору, овоскопия с определением яиц гельминтов и простейших). Перед проведением эндоскопии патология поджелудочной железы, желчного пузыря и другие органические изменения органов брюшной полости были исключены путем проведения детального ультразвукового исследования брюшной полости, а также при необходимости – магнитнорезонансной холангиопанкреатографии. Внутрипищеводное мониторирование рН проводили у отдельных пациентов.

Все пациенты или их законные представители, в случае если пациент был моложе 15 лет, заполняли информированное согласие до проведения процедур. Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта является рутинной процедурой для пациентов с РАБ в нашей клинике. Мы использовали эндоскопию для исключения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний (хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и целиакии в группе исследования.

Эндоскопия была выполнена с помощью эндоскопа Olympus GIF XP20 (Olympus Optical, Токио, Япония) после ночного голодания и без какого-либо применения местных анестезирующих препаратов. Во время эндоскопического исследования производили биопсию (четыре образца из антрального отдела желудка и тела) для оценки воспаления слизистой оболочки и присутствия *H. pylori*. Для гистологического исследования было выполнено окрашивание биоптатов по Гимзе. Больные с органической патологией желудочно-кишечного тракта (эзофагит, *H. pylori*-ассоцииро-

ванный хронический гастрит/гастродуоденит, язвенная болезнь желудка, панкреатит и другие) или иными чем ФД формами функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженного кишечника), паразитарными инвазиями (аскаридоз, лямблиоз) были исключены из исследования.

Кроме того, были исключены пациенты, которые получили предшествующее лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП), солями висмута, прокинетиками, антибиотиками, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) или лекарствами, влияющими на желудочно-кишечную моторику.

Ключевым критерием включения было наличие хотя бы трех симптомов из следующих: рецидивирующая боль/жжение в эпигастрии, постпрандиальный дистресс-синдром (вздутие живота и отрыжка, чувство раннего насыщения и тошнота). Окончательно в исследование было включено 92 пациента с ФД ($n = 92$). Для лечения ФД в исследовании был использован препарат Тримедат® (тримебутина малеат 100 или 200 мг в таблетке) (ПАО «Валента Фармацевтика», г. Щелково, Россия) согласно инструкции по применению препарата в течение 3 недель. Разовая доза составляла 200 мг 3 раза в день. Перед участием в исследовании было получено информированное согласие пациентов (или их законных представителей). Всем пациентам и их представителям были даны устные и письменные инструкции по препарату. Инструкция включала в себя дозировку, шкалу для оценки симптомов, возможные побочные эффекты. По этическим причинам группы плацебо создано не было.

До проведения эндоскопии проводился подробный сбор жалоб, анамнеза, детальное объективное обследование. Информация о симптомах была собрана путем заполнения анкеты детьми и их родителями. Тяжесть симптомов оценивалась от 0 до 3 баллов (0 – нет симптомов, 1 (слабые) – незначительные/легко переносимые симптомы, 2 (умеренные) – симптомы, умеренно влияющие на повседневную активность, 3 (выраженные) – мешающие нормальной повседневной активности/тяжелые симптомы). В исследование было предусмотрено два посещения пациентами врача в консультативно-диагностической поликлинике. Первый визит использовался для первоначальной оценки состояния больного и включения в исследование. Заключительный визит проводился через 6 месяцев после приема последней дозы препарата.

В конце трех недель лечения всех пациентов просили оценить комплаенс и наличие побочных эффектов. Приверженность лечению расценивали как высокую, если более чем 80% необходимой дозы препарата было использовано, среднюю, если препарат использовали на 60–80% и низкую, если использовали менее 60%. Значимость различий в категориях данных оценивалась с помощью теста Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

Диагноз ФД был установлен у 92 больных (57,14%). Приверженность лечению была высокой у большинства пациентов (83,6%, 77 детей), средней – у 13 детей (14,1%) и низкой в 2 случаях (2,2%). За время лечения не отмечалось никаких побочных эффектов или реакций, вызванных лекарством, которые привели бы к прекращению или изменению режима лечения. Три пациента не приехали на заключительный прием. Результаты исследования представлены в таблице.

Эффективность лечения можно оценить как достаточно высокую. Наилучшие результаты были получены в отношении купирования эпигастральной боли, постпрандиального дистресс-синдрома и чувства раннего насыщения, тошноты и отрыжки ($p < 0,05$). Полное исчезновение симптомов имело место у 83 амбулаторных больных (90,22%).

Функциональная диспепсия представляет собой длительное текущее желудочно-кишечное расстройство с весьма хорошим прогнозом [21]. Недавние исследования показывают, что многие дети с симптомом РАБ продолжают страдать от симптомов ФД и в зрелом возрасте [22].

Оптимальное начальное обследование пациентов с симптомами ФД остается дискуссионным [9]. На наш взгляд, эндоскопия является необходимым условием для дифференциальной диагностики органических заболеваний (например, ассоциированных с *H. pylori* или целиакии) и функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, таких как ФД. Инфекция, вызванная *H. pylori*, может играть важную роль в развитии диспепсических симптомов у детей [23, 24]. В то же время, некоторые предыдущие исследования указывают на то, что *H. pylori*-инфицированных детей невозможно отделить от неинфицированных на основании представленных ими жалоб [25]. Очевидно, что эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта представляет собой экономически наиболее эффективный подход к решению данного вопроса в условиях Российской Федерации [23].

Противоположным вариантом является эмпирическая терапия с применением антисекреторных препаратов или прокинетиков. К сожалению, антисекреторные препараты (антагонисты H₂-рецепторов гистамина или ИПП) могут принести пользу пациентам с диспепсическими симптомами только при повышенной кислотности желудочного содержимого [26, 27]. Прокинетики часто используются практическими врачами в лечении ФД, так как почти 40% больных ФД демонстрируют снижение показателей моторики желудка [28]. Опорожнение желудка не респондирует на применение ИПП [29], и использование ИПП у пациентов с ФД с нарушениями моторики, по мнению ряда авторов, не имеет смысла

Таблица. Симптомы функциональной диспепсии до и после лечения тримебутина малеатом

Симптомы	До лечения ($n = 92$)			После лечения ($n = 89$)			p
	слабые	умеренные	выраженные	слабые	умеренные	выраженные	
Эпигастральная боль ($n = 91$)	12 (13,19%)	49 (53,84%)	30 (32,97%)	8 (8,99%)	3 (3,37%)	0	<0,05
Постпрандиальный дистресс-синдром/вздутие ($n = 62$)	33 (53,23%)	25 (40,32%)	4 (6,45%)	4 (6,45%)	1 (1,61%)	0	<0,05
Чувство раннего насыщения ($n = 48$)	5 (10,42%)	12 (25,0%)	31 (64,58%)	9 (18,75%)	3 (6,25%)	0	<0,05
Тошнота ($n = 31$)	7 (22,58%)	20 (64,52%)	4 (12,9%)	3 (9,68%)	0	0	<0,05
Отрыжка ($n = 63$)	32 (50,79%)	24 (38,1%)	7 (11,11%)	3 (4,76%)	2 (3,17%)	0	<0,05

[5, 30]. В то же время, современные исследования не находят связи между опорожнением желудка и болью в эпигастриальной области, чувством раннего насыщения, вздутием живота или тошнотой [31].

К сожалению, широкое использование стандартных прокинетики, таких как метоклопрамид и домперидон, в детском возрасте весьма ограничено из-за их побочных эффектов, в том числе дистонических реакций и экстрапирамидных расстройств [32].

В связи с наличием противоречивых результатов при оценке лечения ФД, фармакотерапия ФД предполагает использование широкого перечня медикаментов [33, 34]. Очевидно, что симптоматическая эмпирическая терапия дает противоречивые результаты [30].

РАБ при ФД тяжело поддаются лечению. Установлено, что ИПП имеют значительно меньшее влияние на висцеральную боль в сравнении с прокинетики препаратами [5]. В то же время, согласно данным, представленным рядом авторов, в настоящее время в распоряжении ученых и практических врачей недостаточно убедительных данных, свидетельствующих о преимуществе использования прокинетики при ФД у детей [32].

ТМ используется во многих западных странах для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [35]. ТМ [2-(диметиламино)-2-фенилбутилэфир 3,4,5-триметоксибензойной кислот] является неселективным агонистом периферических μ -, κ - и δ -опиодных рецепторов [19]. Механизм действия ТМ у пациентов с ФД является недостаточно изученным [36]. Высказывалось предположение, что ассоциация слабых опиоидных свойств ТМ связана с блокадой натриевых каналов и выраженные местные анальгезирующие свойства объясняют эффективность ТМ в терапии болей в животе [19]. В то же время [1] через опиатные рецепторы ТМ опосредует высвобождение гастроинтестинальных пептидов, таких как мотилин, и модулирует высвобождение других пептидов, включая вазоактивный интестинальный пептид, гастрин и глюкагон [37]. ТМ имеет высокий профиль токсикологической безопасности и демонстрирует отличную переносимость препарата [35]. Нет никаких доказательств, что ТМ оказывает воздействие на центральную нервную систему и проникает через гематоэнцефалический барьер [20]. Основным показанием к назначению ТМ являются диспептические расстройства при гастродуоденальных заболеваниях (боли в животе, нарушение пищеварения, тошнота, рвота), а также синдром раздраженного кишечника, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [38–40].

Недавно опубликованное исследование китайских ученых [10] продемонстрировало высокую эффективность ТМ в лечении ФД у взрослых. Четырехнедельный курс применения ТМ привел к значительному снижению частоты постпрандиального дистресс-синдрома, чувства раннего насыщения, эпигастриальных болей и общей частоты симптомов ФД ($p < 0,05$) в сравнении с применением пробиотиков.

ТМ в нашем исследовании показал отличную эффективность в купировании симптомов ФД в педиатрической практике. ТМ хорошо переносился больными и обеспечивал высокую приверженность лечению. К сожалению, наше исследование имеет несколько важных ограничений. Это относительно малое число пациентов в исследовании, а также

ореп-label дизайн и отсутствие группы плацебо или группы сравнения. Другим ограничением является очень короткий период наблюдения. Облегчение симптомов оценивали в течение 6 месяцев наблюдения, в то время как ФД является хроническим заболеванием, часто сохраняющимся в течение многих лет [4]. Эти ограничения должны быть приняты во внимание при оценке результатов нашего исследования.

Заключение

Несмотря на все имеющиеся ограничения в нашей работе, мы считаем рациональным и необходимым дальнейшие исследования ТМ в педиатрической практике. Чрезвычайно важно разработать безопасный и клинически обоснованный метод терапии для детей, страдающих от синдрома ФД и РАБ, который способен обеспечить высокий уровень качества жизни пациента. Единый универсальный подход к лечению ФД в детском возрасте, к сожалению, окончательно не разработан в связи с неоднородностью клинических данных и данных о патофизиологических механизмах ФД и вероятным различием их у детей и взрослых.

Литература

1. Miele E, Simeone D, Marino A, Greco L, Auricchio R, Novek SJ, et al. Functional gastrointestinal disorders in children: an Italian prospective survey. *Pediatrics*. 2004;114(1):73-8.
2. Spiroglou K, Paroutoglou G, Nikolaidis N, Xiniias I, Giouleme O, Arsos G, et al. Dyspepsia in childhood. Clinical manifestations and management. *Ann Gastroenterol*. 2004;17:173-80.
3. Weydert J, Ball T, Davis M. Systematic review of treatments for recurrent abdominal pain. *Pediatrics*. 2003;111(1):e1-e11.
4. Бельмер СВ, Хавкин АИ, Печуров ДВ. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей (в свете Римских критериев IV): методическое пособие для врачей. М.: Ремдер; 2016.
5. Passos M, Duro D, Fregni F. CNS or classic drugs for the treatment of pain in functional dyspepsia? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Pain Physician*. 2008;11:597-609.
6. McOmber MA., Shulman RJ. Pediatric functional gastrointestinal disorders. *Nutr Clin Pract*. 2008;23:268-74. DOI: 10.1177/0884533608318671
7. Lozano R, Concha M, Montealegre A, de Leon L, Villalba JO, Esteban HL, et al. Effectiveness and safety of levosulpiride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(1):149-55.
8. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2006;354(8):832-40. DOI: 10.1056/NEJMoa052639
9. Lacy B, Weiser K. Gastrointestinal motility disorders: an update. *Dig Dis*. 2006; 24:228-42. DOI: 10.1159/000092876
10. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, et al. Meta-analysis of the effect of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:304-10. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04493.x
11. Bekem O, Buyukgebiz B, Aydin A, Ozturk Y, Tasci C, Arslan N, et al. Prokinetic agents in children with poor appetite. *Acta Gastroenterol Belg*. 2005;68:416-8.
12. Aktas A, Caner B, Ozturk F, Bayhan H, Narin Y, Mentis T. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med* 1999;13:231-4.
13. Read NW, Abitbol JL, Bardhan KD, Whorwell PJ, Fraitag B. Efficacy and safety of the peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in the treatment of functional dyspepsia. *Gut*. 1997;41:664-8.

ТРИМЕДАТ

РИТМ ПИЩЕВАРЕНИЯ КАК ПО НОТАМ



РУ ЛСР-006554/07 от 28.12.07



Контроль спазма^{1,2}

- Воздействие на натриевые и кальциевые каналы гладкой мускулатуры ЖКТ

Контроль боли^{1,3}

- Снижение висцеральной гиперчувствительности, местное анестетическое действие

Контроль моторики^{4,5}

- Замедляет моторику при гиперкинезии (диарея, спазмы), стимуляция перистальтики и восстановление тонуса (тяжесть, запор, дисфункция желчных путей)

1. Rouse et al. Pharmacological Properties of Tripebutiline and N-Mesoclonemethyltripebutiline. J Pharmacol Exp Ther. 1999; 289: 1291-1297.

2. Riviere. Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. Br J Pharmacol. 2004 April; 141(8): 1331-1334.

3. Hyun-Tai Lee, Byung-Joo Kim. Tripebutiline as a Modulator of Gastrointestinal Motility. Arch Pharm Res Vol 24, No 6, 865-864, 2011

4. Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат ЛСР-006554/07-2003/17

5. О.Н. Мезуриан. Функциональные расстройства кишечника и желудочно-двигательный путь. Лечебные стратегии, выбор спазмолитика. Лекции для врачей. #02/10

14. Barthet M, Bouvier M, Pecout C, Berdah S, Viviani X, Mambrini P, et al. Effects of trimebutine on sphincter of Oddi motility in patients with post-cholecystectomy pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:647-52.
15. Uchiyama M, Iwafuchi M, Yagi M, Iinuma Y, Kanada S, Ohtaki M, et al. Effects of trimebutine on intestinal motility after massive small bowel resection. *J Smooth Muscle Res.* 2000;36(4):117-26.
16. Takenaga H, Magaribuchi T, Tamaki H. Effects of trimebutine maleate (TM-906) on the smooth muscles of isolated guinea pig gallbladder. *Jpn J Pharmacol.* 1984;35(4):439-443.
17. Xue L, Fukuta H, Yamamoto Y, Suzuki H. Dual effect of trimebutine on electrical responses of gastric smooth muscle in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1995;294(1):75-81.
18. Furukawa K, Kimoto Y. Effects of trimebutine maleate (TM-906) on electrical and mechanical activities of smooth muscles of the guinea-pig stomach. *Jpn J Pharmacol.* 1984;35(3):307-17.
19. Roman FJ, Lanet S, Hamon J, Brunelle G, Maurin A, Champeroux P, et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289(3):1391-7.
20. Fioramonti J, Bueno L. Centrally acting agents and visceral sensitivity. *Gut.* 2002;51 (Suppl 1):i91-5.
21. Heikinen M, Färkkilä M. What is the long-term outcome of the different subgroups of functional dyspepsia? *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(2):223-9.
22. Ball T, Weydert J. Methodological challenges to treatment trials for recurrent abdominal pain in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(11):1121.
23. Nijevitch A, Shcherbakov P. Helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in school children in Russia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(5):490-6.
24. Щербakov ПЛ, Звягин АА, Печкуров ДВ, Черток ЕД, Почивалова ЕА. Проблемные вопросы функциональной диспепсии у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2007;86(5):12-7.
25. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. Helicobacter pylori, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 1995; 273(9):729.
26. Armstrong D, Kazim F, Gervais M, Pyzyk M. Early relief of upper gastrointestinal dyspeptic symptoms: a survey of empirical therapy with pantoprazole in Canadian clinical practice. *Can J Gastroenterol.* 2002;16(7):439-50.
27. Звягин АА, Щербakov ПЛ, Почивалов АВ. Эффективность антисекреторного действия второго поколения ингибиторов протонной помпы при функциональной диспепсии у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2008;87(6):41-7.
28. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Дичева ДТ, Субботина ЮС. Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25(4):15-22.
29. Kamiya T, Nagao T, Andou T, Misu N, Kobayashi Y, Hirako M. Effects of trimebutine maleate on gastric motility in patients with gastric ulcer. *J Gastroenterol.* 1998;33(6):823-7.
30. Hession P, Malagelada J. Review article: the initial management of uninvestigated dyspepsia in younger patients – the value of symptom-guided strategies should be reconsidered. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(4):379-88.
31. Talley NJ, Locke GR 3rd, Lahr BD, Zinsmeister AR, Tougas G, Ligozio G, et al. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. *Gut.* 2006;55(7):933-9. DOI: 10.1136/gut.2005.078634
32. Whitfield K, Shulman R. Treatment options for functional gastrointestinal disorders: from empiric to complementary approaches. *Pediatr Ann.* 2009;38(5):288-94.
33. Hongo M, Kanatsuka H, Sugawara A, Nagasaki Y, Endo Y, Karahashi K, et al. Primary care in the treatment of functional gastrointestinal symptoms in Japan: prescription preferences and impression of results. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(Suppl. 2):47-54. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02474.x
34. Печкуров ДВ, Горелов АВ. Синдром диспепсии у детей: дифференциальный диагноз, дифференцированный подход к лечению. *PMJ.* 2012;24:1228-32.
35. Gottrand F. Prokinetics in childhood. *Arch Pediatr.* 2010;17(6):737-8. DOI: 10.1016/S0929-693X(10)70085-3
36. Kuiken S, Tytgat G, Boeckxstaens G. Review article: drugs interfering with visceral sensitivity for the treatment of functional gastrointestinal disorders – the clinical evidence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(6):633-51. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02392.x
37. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res.* 1997;25(5):225-46.
38. Schuurkes J, Helsen L, Van Nueten J. A comparative study on the effects of domperidone, metoclopramide, clemopride and trimebutine on the gastroduodenal preparation of the guinea pig. *Jpn J Pharmacol.* 1985;39(2):123-30.
39. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. H. pylori infection and reflux oesophagitis. *Gut.* 2004;53(6):912.
40. 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.

References

1. Miele E, Simeone D, Marino A, Greco L, Auricchio R, Novek SJ, et al. Functional gastrointestinal disorders in children: an Italian prospective survey. *Pediatrics.* 2004;114(1):73-8.
2. Spiroglou K, Paroutoglou G, Nikolaides N, Xiniias I, Giouleme O, Arsos G, et al. Dyspepsia in childhood. Clinical manifestations and management. *Ann Gastroenterol.* 2004;17:173-80.
3. Weydert J, Ball T, Davis M. Systematic review of treatments for recurrent abdominal pain. *Pediatrics.* 2003;111(1):e1-e11.
4. Bel'mer SV, Khavkin AI, Pechkurov DV. Funktsional'nye rasstroistva organov pishchevareniya u detei (v svete Rimskikh kriteriev IV): metodicheskoe posobie dlya vrachei. Moscow: "Remder" Publ., 2016. (In Russian).
5. Passos M, Duro D, Fregni F. CNS or classic drugs for the treatment of pain in functional dyspepsia? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Pain Physician.* 2008;11:597-609.
6. McOmber MA., Shulman RJ. Pediatric functional gastrointestinal disorders. *Nutr Clin Pract.* 2008;23:268-74. DOI: 10.1177/0884533608318671
7. Lozano R, Concha M, Montealegre A, de Leon L, Villalba JO, Esteban HL, et al. Effectiveness and safety of levosulpiride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(1):149-55.
8. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med.* 2006;354(8):832-40. DOI: 10.1056/NEJMoa052639
9. Lacy B, Weiser K. Gastrointestinal motility disorders: an update. *Dig Dis.* 2006; 24:228-42. DOI: 10.1159/000092876
10. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, et al. Meta-analysis of the effect of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:304-10. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04493.x
11. Bekem O, Buyukgebiz B, Aydin A, Ozturk Y, Tasci C, Arslan N, et al. Prokinetic agents in children with poor appetite. *Acta Gastroenterol Belg.* 2005;68:416-8.
12. Aktas A, Caner B, Ozturk F, Bayhan H, Narin Y, Mentis T. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med* 1999;13:231-4.
13. Read NW, Abitbol JL, Bardhan KD, Whorwell PJ, Fraitag B. Efficacy and safety of the peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in the treatment of functional dyspepsia. *Gut.* 1997;41:664-8.
14. Barthet M, Bouvier M, Pecout C, Berdah S, Viviani X, Mambrini P, et al. Effects of trimebutine on sphincter of Oddi motility in patients with post-cholecystectomy pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:647-52.

15. Uchiyama M, Iwafuchi M, Yagi M, Iinuma Y, Kanada S, Ohtaki M, et al. Effects of trimebutine on intestinal motility after massive small bowel resection. *J Smooth Muscle Res.* 2000;36(4):117-26.
16. Takenaga H, Magaribuchi T, Tamaki H. Effects of trimebutine maleate (TM-906) on the smooth muscles of isolated guinea pig gallbladder. *Jpn J Pharmacol.* 1984;35(4):439-443.
17. Xue L, Fukuta H, Yamamoto Y, Suzuki H. Dual effect of trimebutine on electrical responses of gastric smooth muscle in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1995;294(1):75-81.
18. Furukawa K, Kimoto Y. Effects of trimebutine maleate (TM-906) on electrical and mechanical activities of smooth muscles of the guinea-pig stomach. *Jpn J Pharmacol.* 1984;35(3):307-17.
19. Roman FJ, Lanet S, Hamon J, Brunelle G, Maurin A, Champeroux P, et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289(3):1391-7.
20. Fioramonti J, Bueno L. Centrally acting agents and visceral sensitivity. *Gut.* 2002; 51 (Suppl 1):i91-5.
21. Heikinen M, Färkkilä M. What is the long-term outcome of the different subgroups of functional dyspepsia? *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(2):223-9.
22. Ball T, Weydert J. Methodological challenges to treatment trials for recurrent abdominal pain in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(11):1121.
23. Nijevitch A, Shcherbakov P. Helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in school children in Russia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(5):490-6.
24. Shcherbakov PL, Zvyagin AA, Pechkurov DV, Chertok ED, Pochivalova EA. Problems of pediatric functional dyspepsia. *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky.* 2007;86(5):12-7. (In Russian).
25. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. Helicobacter pylori, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 1995; 273(9):729.
26. Armstrong D, Kazim F, Gervais M, Pyzyk M. Early relief of upper gastrointestinal dyspeptic symptoms: a survey of empirical therapy with pantoprazole in Canadian clinical practice. *Can J Gastroenterol.* 2002;16(7):439-50.
27. Zvyagin AA, Shcherbakov PL, Pochivalov AV. Effektivnost' antisekretornogo deistviya vtorogo pokoleniya inhibitorov protonnoi pompy pri funktsional'noi dispepsii u detei. *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky.* 2008;87(6):41-7. (In Russian).
28. Mayev IV, Andreyev DN, Kucheryavy YuA, Dicheva DT, Subbotina YuS. Present-day pathophysiological concept of functional dyspepsia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;25(4):15-22. (In Russian).
29. Kamiya T, Nagao T, Andou T, Misu N, Kobayashi Y, Hirako M. Effects of trimebutine maleate on gastric motility in patients with gastric ulcer. *J Gastroenterol.* 1998;33(6):823-7.
30. Hession P, Malagelada J. Review article: the initial management of uninvestigated dyspepsia in younger patients – the value of symptom-guided strategies should be reconsidered. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(4):379-88.
31. Talley NJ, Locke GR 3rd, Lahr BD, Zinsmeister AR, Tougas G, Ligozio G, et al. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. *Gut.* 2006;55(7):933-9. DOI: 10.1136/gut.2005.078634
32. Whitfield K, Shulman R. Treatment options for functional gastrointestinal disorders: from empiric to complementary approaches. *Pediatr Ann.* 2009; 38(5):288-94.
33. Hongo M, Kanatsuka H, Sugawara A, Nagasaki Y, Endo Y, Karahashi K, et al. Primary care in the treatment of functional gastrointestinal symptoms in Japan: prescription preferences and impression of results. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(Suppl. 2):47-54. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02474.x
34. Pechkurov DV, Gorelov AV. Sindrom dispepsii u detei: differentsial'nyi diagnoz, differentsirovannyi podkhod k lecheniyu. *RMJ (Russian Medical Journal).* 2012;24:1228-32. (In Russian).
35. Gottrand F. Prokinetics in childhood. *Arch Pediatr.* 2010;17(6):737-8. DOI: 10.1016/S0929-693X(10)70085-3
36. Kuiken S, Tytgat G, Boeckxstaens G. Review article: drugs interfering with visceral sensitivity for the treatment of functional gastrointestinal disorders – the clinical evidence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(6):633-51. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02392.x
37. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res.* 1997;25(5):225-46.
38. Schuurkes J, Helsen L, Van Nueten J. A comparative study on the effects of domperidone, metoclopramide, clebopride and trimebutine on the gastroduodenal preparation of the guinea pig. *Jpn J Pharmacol.* 1985;39(2):123-30.
39. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. H. pylori infection and reflux oesophagitis. *Gut.* 2004;53(6):912.
40. 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.

Информация о соавторах:

Валеева Диана Салаватовна, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета, врач-педиатр отделения гастроэнтерологии Республиканской детской клинической больницы
 Адрес: 450099, Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98
 Телефон: (347) 229-0824
 E-mail: valeeva.ds@gmail.com

Сатаев Валерий Уралович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии Башкирского государственного медицинского университета
 Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина, 3
 Телефон: (347) 229-0811
 E-mail: sataev.valery@gmail.com

Гафурова Ксения Анатольевна, врач-эндоскопист эндоскопического отделения Городской детской клинической больницы № 17
 Адрес: 450065, Уфа, ул. Свободы, 29
 Телефон: (347) 283-8221
 E-mail: islanaeva@mail.ru

Ахмадеева Эльза Набиахметовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета
 Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
 Телефон (347) 229-0812
 E-mail: pediatr@ufanet.ru

Ахметшин Рустэм Закиевич, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии Института дополнительного последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета, главный врач Республиканской детской клинической больницы
 Адрес: 450099, Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98
 Телефон: (347) 229-0801
 E-mail: ufa.rdkb@doctorr.ru

Information about co-authors:

Diana S. Valeeva, MD, assistant at the chair of hospital paediatrics, Bashkir State Medical University, paediatrician at the department of gastroenterology, Republican Children's Clinical Hospital
 Address: 98 Stepana Kuvykina St., Ufa, 450099, Russian Federation
 Phone: (347) 229-0824
 E-mail: valeeva.ds@gmail.com

Valeriy U. Sataev, MD, PhD, DSc, professor at the chair of paediatric surgery, Bashkir State Medical University
 Address: 3 Lenina St., Ufa, 450008, Russian Federation
 Phone: (347) 229-0811
 E-mail: sataev.valery@gmail.com

Kseniya A. Gafurova, MD, endoscopist at the endoscopic department, City Children's Clinical Hospital No 17
 Address: 29 Svobody St., Ufa, 450065, Russian Federation
 Phone: (347) 283-8221
 E-mail: islanaeva@mail.ru

Elza N. Akhmadeeva, MD, PhD, DSc, professor at the chair of hospital paediatrics, Bashkir State Medical University
 Address: 3 Lenina St., Ufa, 450008, Russian Federation
 Phone: (347) 229-0812
 E-mail: pediatr@ufanet.ru

Rustem Z. Akhmetshin, MD, PhD, head of the chair of paediatrics, Institute of Additional Post-Graduate Education, Bashkir State Medical University, chief physician of the Republican Children's Clinical Hospital
 Address: 98 Stepana Kuvykina St., Ufa, 450099, Russian Federation
 Phone: (347) 229-0801
 E-mail: ufa.rdkb@doctorr.ru