

# Сочетание функциональных заболеваний органов пищеварения

**Ю.О. Шульпекова**✉, ORCID: 0000-0002-5563-6634, e-mail: jshulpekova@gmail.com

**В.Ю. Русяев**, ORCID: 0000-0003-3373-0387, e-mail: slava.rusyaev@yandex.ru

**Д.А. Шептулин**, ORCID: 0000-0002-4042-5172, e-mail: lugburzag@yandex.ru

**Н.В. Шульпекова**, ORCID: 0000-0003-3628-2102, e-mail: nadshul@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

## Резюме

Проблеме сочетания двух или нескольких функциональных заболеваний (ФЗ) органов пищеварения посвящено немало публикаций и крупных популяционных исследований. В материалах Римского консенсуса IV термин «перехлест ФЗ» применяется по отношению к случаям сочетаний в пределах одного органа и подчеркивается, что по современным представлениям синдром раздраженного кишечника в любой его форме следует скорее рассматривать как «континуум различных клинических вариантов». В качестве возможного объяснения существования перехлеста ФЗ рассматривают нарастание степени висцеральной гиперчувствительности, расширение зоны гиперчувствительности, прогрессирование моторных нарушений. При сочетании ФЗ число и интенсивность жалоб увеличиваются, снижаются показатели качества жизни, растет среднее число сопутствующих соматических симптомов и принимаемых препаратов. В составе сочетаний ФЗ чаще встречается функциональная диспепсия. При этом постпрандиальный дистресс-синдром чаще сочетается с синдромом раздраженного кишечника с запором, синдромом эпигастральной боли – с синдромом раздраженного кишечника с диареей, а также с эндоскопически негативной гастро-эзофагеальной рефлюксной болезнью. Помимо пищевых компонентов, особую роль в развитии висцеральной сенситизации отводят персистенции воспаления после перенесенной инфекции, воздействию глютена, нарушениям кишечного микробиома, условиям депрессии и тревоги. При сочетании двух или нескольких ФЗ органов пищеварения целесообразно выбирать методы лечения, направленные на устранение действия внутрипросветных раздражителей и формирование «болевого памяти». Применяются препараты, нормализующие кишечную перистальтику и секрецию, выбор которых определяется клиническим вариантом течения, пробиотики, а также средства, влияющие на состояние центральной нервной системы. При сочетании двух или нескольких ФЗ органов пищеварения целесообразно выбирать препараты, которые воздействуют на их общие патогенетические механизмы.

**Ключевые слова:** функциональные заболевания органов пищеварения, висцеральная гиперчувствительность, сочетание функциональных заболеваний, «болевая память», гистамин

**Для цитирования:** Шульпекова Ю.О., Русяев В.Ю., Шептулин Д.А., Шульпекова Н.В. Сочетание функциональных заболеваний органов пищеварения. *Медицинский совет.* 2020;(5):96–102. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-96-102.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Combination of functional disorders of the digestive organs

**Yulia O. Shulpekova**✉, ORCID: 0000-0002-5563-6634, e-mail: jshulpekova@gmail.com

**Vyacheslav Yu. Rusyaev**, ORCID: 0000-0003-3373-0387, e-mail: slava.rusyaev@yandex.ru

**Dmitriy A. Sheptulin**, ORCID: 0000-0002-4042-5172, e-mail: lugburzag@yandex.ru

**Nadezhda V. Shulpekova**, ORCID: 0000-0003-3628-2102, e-mail: nadshul@gmail.com

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

## Abstract

Many publications and major population studies have been devoted to the problem of combination of two or more functional disorders (FD) of digestive organs. The Rome Consensus IV applies the term “overlapping of FD” to cases of combinations within a single organ and stresses that the irritable bowel syndrome in any form should rather be regarded as a “continuum of different clinical variants” according to modern ideas. As a possible explanation for the existence of the overlap of FD the increase of visceral hypersensitivity, the expansion of the hypersensitivity zone, the progression of motor disorders are considered. With a combination of FD the number and intensity of complaints increases, the quality of life indicators decrease, the average number of concomitant somatic symptoms and drugs taken increases. Functional dyspepsia is more common in combinations of FD. At the same time, postprandial distress syndrome is more often combined with irritable bowel syndrome with constipation, epigastric pain syndrome with irritable bowel syndrome with diarrhea, and endoscopic-negative gastro-esophageal reflux disease. In addition to food components, a special role in the development of visceral sensitization is given to the persistence of inflammation after infection, gluten exposure, disorders of the intestinal microbiome, conditions of depression and anxiety. When two or more digestive organ FDs combine, it is advisable to choose the methods of treatment aimed at eliminating the action of intraluminal stimuli and the formation of “pain memory”. Drugs that normalize intestinal peristalsis

and secretion are used, the choice of which is determined by the clinical version of the course, probiotics, as well as the means that affect the state of the central nervous system. When two or more digestive organ FDs combine, it is advisable to choose medications that affect their general pathogenetic mechanisms.

**Keywords:** functional disorders of the digestive organs, visceral hypersensitivity, combination of functional disorders, “pain memory”, histamine

**For citation:** SHul'pekova YU.O., Rusyayev V.YU., Sheptulin D.A., SHul'pekova N.V. Combination of functional disorders of the digestive organs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):96–102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-96-102.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В повседневной практике врачу нередко приходится встречаться со случаями сочетания двух или нескольких функциональных заболеваний (ФЗ) органов пищеварения (в статье для краткости употребляется термин «функциональные заболевания» взамен более корректного, но длинного «заболевания, обусловленные нарушением взаимодействия по оси „желудочно-кишечный тракт – центральная нервная система“»). Этой проблеме посвящено немало публикаций, в которых проводится анализ распространенности таких сочетаний, влияния на качество жизни, обращаемость к врачу и другие параметры [1–6]. В материалах Римского консенсуса IV применяется термин «перехлест ФЗ» (англ. – overlap). Однако в рассматриваемых случаях речь идет только о сочетаниях в пределах одного органа: признается возможность существовании гиперчувствительности к рефлюксу одновременно с гастро-эзофагеальной рефлюксной болезнью, вероятность развития смешанного типа функциональной диспепсии; представлена новая точка зрения, согласно которой синдром раздраженного кишечника следует рассматривать как континуум различных клинических вариантов [7]. В качестве возможного объяснения перехлеста ФЗ рассматривают нарастание степени висцеральной гиперчувствительности и расширение ее зоны, а также прогрессирование моторных нарушений [7].

В крупном перекрестном эпидемиологическом исследовании, проведенном в популяции экономически развитых стран, примерно у трети обследуемых установлено наличие хотя бы одного ФЗ по Римским критериям IV. В этой группе в 64% случаев отмечалось одно, в 24% – два, в 8% – три, в 4% – четыре ФЗ. Наиболее часто регистрировались ФЗ кишечника (≈80% случаев), ФЗ желудка и 12-перстной кишки (≈30%), аноректальные расстройства (≈21%), ФЗ пищевода (≈20%). Наиболее часто отмечались сочетания ФЗ кишечника, желудка и 12-перстной кишки, ФЗ кишечника и функциональных аноректальных расстройств (особенно при преобладании запора), ФЗ желудка, 12-перстной кишки и пищевода [2].

При сочетании ФЗ число и интенсивность жалоб увеличивается. При наличии лишь одного ФЗ доля пациентов со значительной выраженностью симптомов составляет порядка 22–30%, при сочетании двух она возрастает до 37–55%, при сочетании трех – до 65–73%. Растет доля пациентов, обращающихся за медицинской помощью в течение года: 30–50, 33–59 и 64–67% соответственно [8].

Для части пациентов с ФЗ характерно также наличие соматических жалоб, в частности хронической головной боли, хронической тазовой боли, боли в спине (без явных органических причин), дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, признаков интерстициального цистита и гиперактивного мочевого пузыря, фибромиалгии и даже фибрилляции предсердий, а также нервно-психических нарушений (тревоги, депрессии, бессонницы) [5]. По мере увеличения числа сочетанных ФЗ снижаются показатели качества жизни по шкале RHC-12, растет среднее число соматических симптомов; при сочетании 3–4 ФЗ оно, как правило, составляет уже 7–8. При этом отчетливо снижаются параметры физического и ментального компонентов качества жизни [2]. При сочетании трех-четырех ФЗ пациенты, в среднем, принимают 3–4 лекарственных препарата (против 1–2 препаратов при наличии 1–2 ФЗ). Повышается частота хирургических вмешательств (в среднем 0,7 на одного пациента с сочетанием 3–4 ФЗ против 0,35–0,42 на одного пациента при наличии 1–2 ФЗ). В составе сочетаний ФЗ и сочетаний с соматическими жалобами чаще всего встречается функциональная диспепсия; отмечено, что у таких больных чаще отмечаются указания на стрессовые ситуации в раннем возрасте [5].

Одно из наиболее типичных сочетаний – функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника (примерно 7–8% от всех случаев ФЗ функциональных заболеваний органов пищеварения). Постпрандиальный дистресс-синдром чаще сочетается с синдромом раздраженного кишечника с запором, синдромом эпигастральной боли – с синдромом раздраженного кишечника с диареей.

При синдроме эпигастральной боли наблюдается большая частота сочетания с неэрозивной рефлюксной болезнью (с доказанным наличием патологического рефлюкса) – до 50%, а эффект терапии ингибиторами протонной помпы в купировании диспепсии выражен более отчетливо [9]. Такое сочетание может объясняться расширением зоны висцеральной гиперчувствительности [7].

При сочетании функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника выше выраженность таких симптомов, как распирание в животе, чувство раннего насыщения, и ниже порог восприятия внутрипросветного давления в желудке в виде дискомфорта при раздувании баллона [10]. При обоих ФЗ клинические проявления усугубляются под влиянием алиментарных факторов – употреблении жирной пищи, глютена, олиго-, ди- и моно-

сахаридов (FODMAP), перца чили (в состав которого входит капсаицин), лука, шоколада, кофе, газированных напитков, майонеза, орехов, цитрусовых [11, 12]. При оценке с помощью Опросника выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R у пациентов с сочетанием функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника более отчетливо, чем при изолированном синдроме раздраженного кишечника, выражены психопатологические черты – обсессивно-компульсивное расстройство, депрессия, тревога, гневливость, фобии, параноидные идеи, психотизм [13].

Как упомянуто выше, сочетание ФЗ можно объяснить «расширением» поля сенситизации периферического отдела нервной системы к подпороговым раздражителям (химическим – пищевым компонентам, гормонам, веществам микробного происхождения, воспалительным медиаторам – и механическим), а также центральной сенситизацией [4].

## ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ СЕНСИТИЗАЦИЯ

Развитие периферической сенситизации во многом обусловлено тем, что рецепторы первичных афферентных нервных волокон слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта являются полимодальными и возбуждаются от механических и химических стимулов, тогда как первичные афферентные нейроны глубоких слоев реагируют на механические стимулы (растяжение). В условиях повторного и избыточного воздействия  $H^+$ , капсаицина и других компонентов специй, температуры, биогенных аминов, простагландина  $E_2$  и других веществ, а также повторных спазмов и растяжения эфферентная импульсация усиливается. Периферические рецепторы «перестраиваются»; возрастает плотность ваниллоидных рецепторов 1-го типа (англ. – transient receptor potential vanilloid type 1, сокр. англ. – TRPV1), реагирующих на температурные стимулы, ионы водорода, капсаицин, и кислотозависимых ионных каналов (acid-sensitive ionic channels, ASIC), пуриnergических рецепторов (P2X), рецепторов простагландина  $E_2$  в слизистой пищевода, рецепторов к брадикинину; снижается порог возбудимости. В результате учащенной импульсации на синаптической поверхности интернейрона активируются NMDA-рецепторы (ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат), что создает основу для закрепления периферической сенситизации и формирования «болевого памяти» [4].

Отдельную роль в развитии висцеральной сенситизации отводят мастоцитам и эозинофилам, содержание которых в слизистой оболочке, наряду с Т-клетками, повышено у многих пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника с диареей. При этом также определяются ультраструктурные признаки ступенчатой дегрануляции мастоцитов; последнее характерно скорее для неаллергической активации тучных клеток [14].

Подобные изменения объясняют персистенцией после перенесенной инфекции, непереносимостью бел-

ков пшеницы, первичными или вторичными нарушениями микробиома [15].

Как функциональная диспепсия, так и синдром раздраженного кишечника в немалой доле случаев развиваются после перенесенной кишечной инфекции или паразитоза; в соответствии с этим затянувшееся воспаление, повышенная проницаемость эпителия и изменения состава микробиоты могут объяснять развитие последующей периферической сенситизации. Такая связь была прослежена еще в 1960-е гг., и сегодня подобные случаи обозначают как «постинфекционный вариант ФЗ». Многие исследователи рассматривают его как классическую модель, объясняющую развитие сенситизации и висцеральной гиперчувствительности. Наиболее велика роль сальмонеллезной инфекции: в течение ближайшего года функциональная диспепсия развивается у одного из 10, а синдром раздраженного кишечника – у одного из 7 пациентов, перенесших сальмонеллезный гастроэнтерит [16]. Есть мнение, что обострения ФЗ могут развиваться вследствие заселения таких распространенных во внешней среде условно патогенных для взрослого человека простейших, как *Blastocystis hominis hominis*, *Dientamoeba fragilis*, *Giardia lamblia* [17]. Описана ассоциация случаев СРК без запора с обнаружением спирохеты *Brachyspira* в биоптатах толстой кишки. По данным шведских исследователей, этот микроорганизм выявляется в общей популяции в частотой 2%; при СРК встречается более чем в 3 раза чаще, чем у здоровых, а косвенными признаками инфицирования могут быть повышенное содержание эозинофилов и увеличение лимфоидных скоплений толстой кишки [18, 19].

Значительные изменения со стороны мастоцитов побудили американских экспертов по проблеме ФЗ органов пищеварения провести анализ частоты сочетания ФЗ с atopическими заболеваниями. При анализе 23471 истории болезни показано, что если у лиц без atopических заболеваний ФЗ регистрируются с вероятностью  $\approx 0,3$ , при наличии atopии частота ФЗ растет, достигая 0,6 при сочетании трех ФЗ. При отдельном анализе частоты встречаемости бронхиальной астмы, экземы, ринита, конъюнктивита показана та же закономерность [20]. Авторы этого исследования предлагают выделять особый, «атопический» вариант ФЗ. Поскольку мастоциты реагируют не только на иммунные, но и на неиммунные стимулы, можно предположить, что спектр раздражителей при ФЗ органов пищеварения не ограничивается специфическим IgE и может включать компоненты микроорганизмов, а также вещества, продуцируемые клетками-участниками неаллергического воспаления (Т-клетки, IgG, комплемент C5a) [21]. Провоцировать появление симптомов может прием продуктов, богатых гистаминолибераторами.

## ЦЕНТРАЛЬНАЯ СЕНСИТИЗАЦИЯ

В развитии центральной сенситизации, помимо врожденных особенностей, важную роль играют перенесенные стрессы (особенно в раннем периоде жизни) и

неправильно сформированное противострессовое «совладающее поведение» (англ. – roog coping), что, в свою очередь, связано с особенностями воспитания и предыдущим опытом [4, 5]. В результате формируется «фенотип, предрасположенный к боли» [22]. Структуры центральной нервной системы, вовлеченные в формирование сенситизации к боли, включают, прежде всего, отделы лимбической системы, нейро-эндокринные центры гипоталамуса, блуждающий нерв.

Как показали функциональные методы нейровизуализации, в происхождение хронических болевых синдромов, в том числе ФЗ органов пищеварения, вовлечены такие области мозга и функциональные связи, как первичная сенсомоторная кора, средняя и задняя поясная кора, островок, средняя префронтальная кора, таламус и др. [23]. Эти области отчасти вовлечены в реализацию когнитивных, эмоциональных, исполнительных и поведенческих функций, контроля внимания и общего гомеостаза. Устойчивые функциональные связи формируют своеобразный «нейроматрикс» хронической боли [24]. В работах с электроэнцефалографией показано, что ощущение боли может «управляться» эмоциональными стимулами и повышенной активностью внимания [25].

Вообще при хронических болевых синдромах центрального происхождения (как ФЗ органов пищеварения, так и болях соматического типа) описаны нарушения нисходящей антиноцицептивной регуляции, избыточная глутаматергическая стимуляция, возможная пониженная чувствительность к эндогенным опиоидам [22]. При ФЗ сенситизация ассоциирована с нарушениями моторики, однако остается неясным, носят ли они первичный или реактивный характер [4]. Как показано в экспериментах, в результате повторяющихся спазмов и растяжений мышечных волокон желудочно-кишечного тракта выделяются фактор роста нервов (англ. – nerve growth factor, NGF), мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), активируется циклооксигеназа 2-го типа и наблюдается гиперпродукция простагландина E2; все это создает условия для сенситизации нейронов заднего рога спинного мозга [26].

Вследствие того, что механизмы сенситизации играют определенную роль и в происхождении симптомов органических заболеваний, возникают сложности в дифференциальной диагностике ФЗ. Для исключения органических заболеваний принципиальное значение имеет исключение «симптомов тревоги» и оценка результатов эмпирической терапии [27, 28]. Нередко вызывает сложности дифференциальная диагностика неэрозивной рефлюксной болезни и ФЗ пищевода – функциональной изжоги и гиперчувствительности к рефлюксу. При всех этих состояниях снижен порог чувствительности к разнообразным стимулам, включая воздействие слюны, тепла и растяжения [29]. При «эндоскопически негативной изжоге», помимо оценки ответа на терапию ингибиторами протонной помпы, показано проведение дополнительных исследований – эндоскопии с биопсией пищевода, суточной рН-метрии/рН-импедансометрии, манометрии высокого разрешения [30].

Дифференциальная диагностика функциональной диспепсии требует исключения инфекции *Helicobacter pylori* [28, 31].

В связи с тем, что расспрос пациентов не всегда носит достаточно целенаправленный характер и не выявляются показания к проведению высокоинформативных инструментальных методов диагностики – аноректальной манометрии и дефекографии, в повседневной практике недостаточно распознаются аноректальные расстройства. В то же время эта проблема чрезвычайно актуальна [32].

Алгоритмы обследования и ведения пациентов, рекомендованные в материалах Римского консенсуса, представлены на *рис. 1, 2* и в *табл.*

● **Таблица.** Принципы лечения синдрома раздраженного кишечника исходя из доминирующих симптомов (по материалам Римского консенсуса IV; некоторые из указанных препаратов не зарегистрированы в России) [27]

● **Table.** Principles of irritable bowel syndrome treatment based on dominant symptoms (according to Roman consensus IV; some of these drugs are not registered in Russia) [27]

Симптом	Группа препаратов	Примеры, дозировки
Диарея	Агонисты опиоидных рецепторов	Лоперамид 2–4 мг «по требованию»
	Диета	Ограничить/исключить потребление глютена, ограничить фруктоолиго-, ди-, моносахариды и сахарные спирты (FODMAP)
	Секвестранты желчных кислот	Холестирамин 9 г 2–3 р/д Колестипол 2 г 1–2 р/д Колесевелам 950 мг 1–2 р/д
	Пробиотики	Различные типы
	Антибиотики	Рифаксимин 1600 мг в день 14 дней
	5-НТ3- антагонисты	Алосетрон Ондансетрон
	Смешанные опиоидные агонисты-антагонисты	Элуксадолин
Запор	Псиллиум	До 30 г в день
	ПЭГ	17–34 г в день
	Активаторы хлоридных каналов	Любипростон
	Агонисты рецепторов гуанилатциклазы типа С	Линаклотид
Боль в животе	Спазмолитики	Отилониум Мебеверин
	Эфирное масло перечной мяты	В капсулах
	Трициклические антидепрессанты	Дезипрамин 25–100 мг на ночь Амитриптилин 10–50 мг на ночь
	СИОЗС	Пароксетин 10–40 мг 1 р/д Сертралин 25–100 мг 1 р/д Циталопрам 10–40 мг 1 р/д

## СОЧЕТАНИЕ ДВУХ ИЛИ НЕСКОЛЬКИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

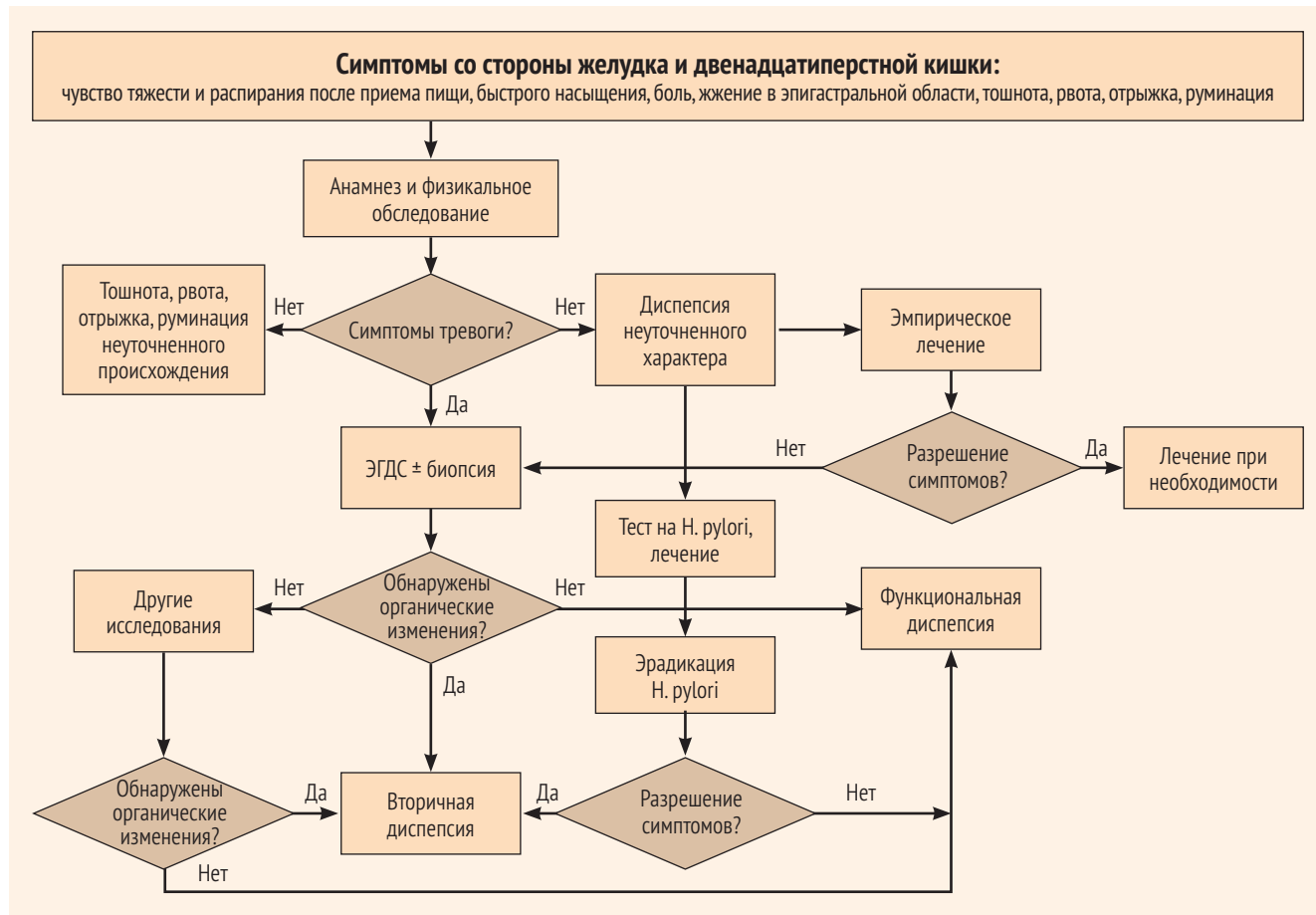
При сочетании двух или нескольких ФЗ органов пищеварения целесообразно выбирать препараты, которые воздействуют на их общие патогенетические механизмы [3]. Нередко проводится пошаговый подбор оптимальной диеты и лекарственных средств; выбирая метод лечения, врач старается придерживаться комплексного подхода с устранением действия внутрипросветных раздражителей и устранением дополнительных факторов, направленных на формирование «болевого памяти». Примером препаратов подобного действия выступают препараты, содержащие аффинно очищенные антитела к цитокину – фактору некроза опухоли-α (наиболее агрессивному провоспалительному медиатору), антитела к мозгоспецифическому белку S-100 (вовлеченному в механизмы серотониновой регуляции и «болевого памяти») и антитела к гистамину (ответственного за быстрое развитие боли, нарушений моторики и секреции) [33]. Экспериментально показа-

но, что эти компоненты модифицируют активность лиганд-рецепторного взаимодействия эндогенных регуляторов с соответствующими рецепторами: антитела к белку S-100 – с серотониновыми рецепторами и сигма-1 рецепторами; антитела к фактору некроза опухоли-α – с рецепторами этого цитокина; антитела к гистамину – с H4-гистаминовыми рецепторами.

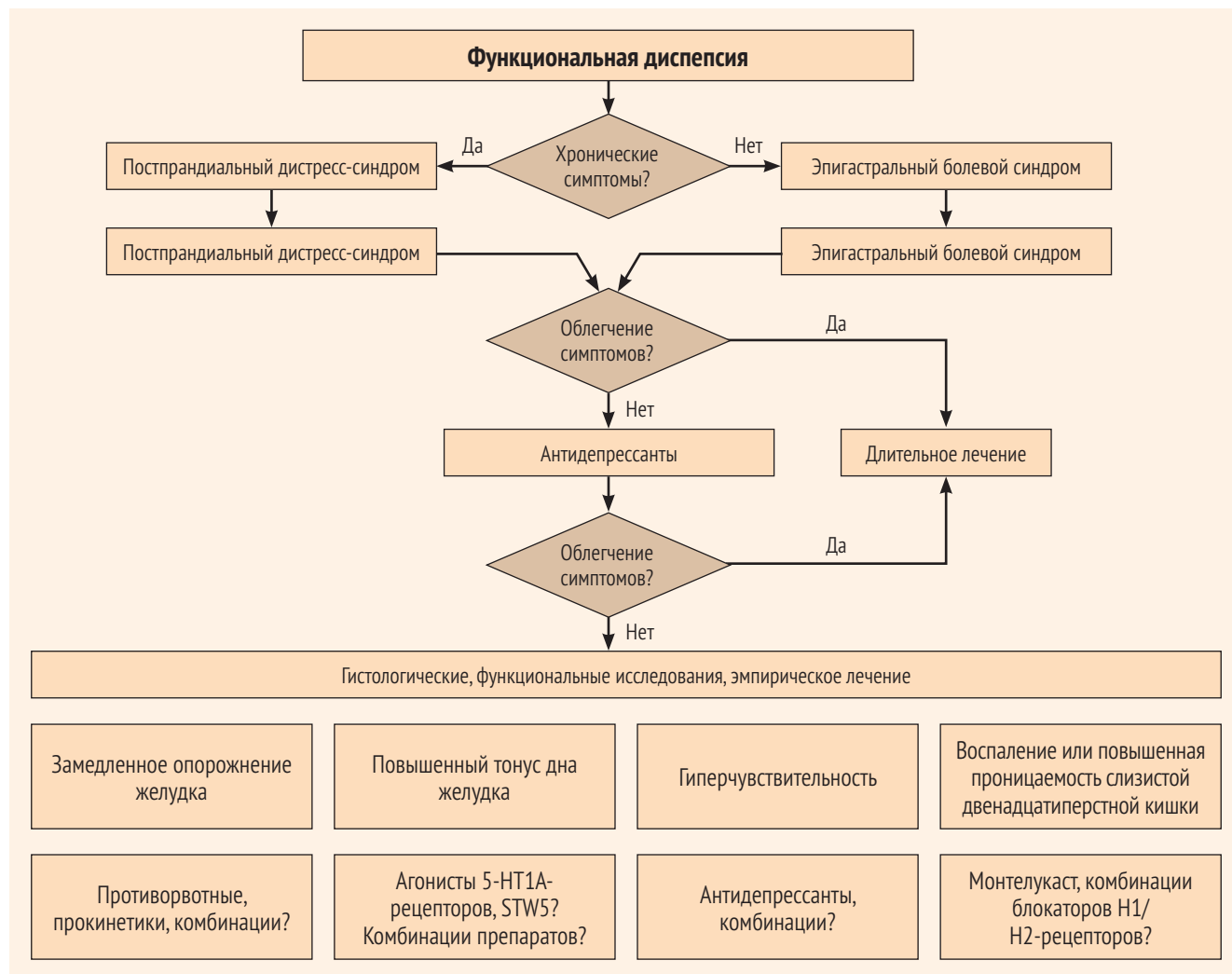
### ВЫВОДЫ

Таким образом, наши представления о функциональных заболеваниях органов пищеварения в последние годы стали развиваться в направлении более общего и универсального понимания патогенеза и клинических проявлений. По мере изучения механизмов висцеральной гиперчувствительности, в частности роли воспаления минимальных градаций, энтероэндокринных клеток, нарушений вагусной иннервации, становится ясным, что подобные изменения, вероятнее всего, не будут ограничиваться лишь одним участком – только верхними или нижними отделами пищеварительной системы. Нарушения по оси «желудочно-кишечный тракт – централь-

- **Рисунок 1.** Общие принципы обследования пациента с симптомами заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (по материалам Римского консенсуса IV; некоторые из указанных препаратов не зарегистрированы в России) [28]
- **Figure 1.** General principles of examination of a patient with symptoms of upper gastrointestinal tract disease (based on the materials of the Roman Consensus IV; some of these drugs are not registered in Russia) [28]



- **Рисунок 2.** Общие принципы ведения пациентов с функциональной диспепсией (по материалам Римского консенсуса IV; некоторые из указанных препаратов не зарегистрированы в России) [28]
- **Figure 2.** General principles of management of patients with functional dyspepsia (based on the materials of the Roman Consensus IV; some of these drugs are not registered in Russia) [28]



ная нервная система» логичнее представлять как единый континуум, в котором клиническая манифестация в отдельных обстоятельствах происходит на уровне пищевода и желудка, в другой период и в других обстоятельствах – на уровне толстой кишки. Внимательное наблюдение таких пациентов в течение многих лет, безуслов-

но, поможет лучше понять закономерности течения ФЗ и разработать новые эффективные подходы к их лечению и профилактике.

Поступила / Received: 10.12.2019  
 Поступила после рецензирования / Revised: 26.12.2019  
 Принята в печать / Accepted: 30.12.2019

#### Список литературы / References

1. Lee S.W., Chang C.S., Lien H.C., Peng Y.C., Wu C.Y., Yeh H.Z. Impact of Overlapping Functional Gastrointestinal Disorders on the Presentation and Quality of Life of Patients with Erosive Esophagitis and Nonerosive Reflux Disease. *Med Princ Pract.* 2015;24(5):491–495. doi: 10.1159/000431370.
2. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(1):86–96. doi: 10.1038/ajg.2017.421.
3. Suzuki H., Hibi T. Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome – are both diseases mutually exclusive? *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(4):360–365. doi: 10.5056/jnm.2011.17.4.360.
4. Kim S.E., Chang L. Overlap between functional GI disorders and other functional syndromes: what are the underlying mechanisms? *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(10):895–913. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01993.x.
5. Fujiwara Y., Arakawa T. Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(4):447–457. doi: 10.5056/jnm14080.
6. Wu W., Guo X., Yang Y., Peng L., Mao G., Qurratulain H. et al. The prevalence of functional gastrointestinal disorders in the chinese air force population. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:497585. doi: 10.1155/2013/497585.
7. Schmulson M.J., Drossman D.A. What Is New in Rome IV. *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* 2017;23(2):151–163. doi: 10.5056/jnm16214.
8. Vakil N., Stelwag M., Shea E.P., Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US pop-

- ulation. *United European Gastroenterology Journal*. 2016;4(3):413–422. doi: 10.1177/2050640615600114.
9. Xiao Y.L., Peng S., Tao J., Wang A.J., Lin J.K., Hu P.J., Chen M.H. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2626–2631. doi: 10.1038/ajg.2010.351.
  10. Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B., Janssens J., Tack J. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterology*. 2004;99(6):1152–1159. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30040.x.
  11. Duncanson K.R., Talley N.J., Walker M.M., Burrows T.L. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31(3):390–407. doi: 10.1111/jhn.12506.
  12. El-Salhy M., Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr J*. 2015;14:36. doi: 10.1186/s12957-015-0022-3.
  13. Piacentino D., Cantarini R., Alfonsi M., Badiali D., Pallotta N., Biondi M., Corazziari E.S. Psychopathological features of irritable bowel syndrome patients with and without functional dyspepsia: a cross sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:94. doi: 10.1186/1471-230X-11-94.
  14. Vanheel H., Vicario M., Boesmans W., Vanuytsel T., Salvo-Romero E., Tack J., Farré R. Activation of Eosinophils and Mast Cells in Functional Dyspepsia: an Ultrastructural Evaluation. *Sci Rep*. 2018;8(1):5383. doi: 10.1038/s41598-018-23620-y.
  15. Jung H.K., Talley N.J. Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(3):345–354. doi: 10.5056/jnm18060.
  16. Mearin F., Pérez-Oliveras M., Perelló A., Vinyet J., Ibañez A., Coderch J., Perona M. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):98–104. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.012.
  17. Shariati A., Fallah F., Pormohammad A., Taghipour A., Safari H., Chirani A.S. et al. The possible role of bacteria, viruses, and parasites in initiation and exacerbation of irritable bowel syndrome. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8550–8569. doi: 10.1002/jcp.27828.
  18. Walker M.M., Talley N.J., Inganäs L., Engstrand L., Jones M.P., Nyhlin H. et al. Colonic spirochetosis is associated with colonic eosinophilia and irritable bowel syndrome in a general population in Sweden. *Hum Pathol*. 2015;46(2):277–283. doi: 10.1016/j.humpath.2014.10.026.
  19. Tsinganou E., Gebbens J.O. Human intestinal spirochetosis – a review. *Ger Med Sci*. 2010;8:Doc01. doi: 10.3205/000090.
  20. Jones M.P., Walker M.M., Ford A.C., Talley N.J. The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders among 23471 patients in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(4):382–391. doi: 10.1111/apt.12846.
  21. Thangam E.B., Jemima E.A., Singh H., Baig M.S., Khan M., Mathias C.B. et al. The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Front Immunol*. 2018;9:1873. doi: 10.3389/fimmu.2018.01873.
  22. Spiegel D.R., Chatterjee A., McCroskey A.L., Ahmadi T., Simmelink D., Oldfield E.C. et al. A Review of Select Centralized Pain Syndromes: Relationship With Childhood Sexual Abuse, Opiate Prescribing, and Treatment Implications for the Primary Care Physician. *Health Serv Res Manag Epidemiol*. 2015;2. doi: 10.1177/233392814567920.
  23. Zeng F., Qin W., Liang F., Liu J., Tang Y., Liu X. et al. Abnormal resting brain activity in patients with functional dyspepsia is related to symptom severity. *Gastroenterology*. 2011;141(2):499–506. doi: 10.1053/j.gastro.2011.05.003.
  24. Davis K.D., Flor H., Greeley H.T., Iannetti G.D., Mackey S., Ploner M. et al. Brain imaging tests for chronic pain: medical, legal and ethical issues and recommendations. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:624–638. doi: 10.1038/nrneuro.2017.122.
  25. Ploner M., Sorg C., Gross J. Brain Rhythms of Pain. *Trends Cogn Sci*. 2017;21(2):100–110. doi: 10.1016/j.tics.2016.12.001.
  26. Lin Y.M., Li F., Choudhury B., Winston J.H., Sarna S.K., Shi X.Z. Effects of mechanical stress on myenteric neurons in the colon. *Gastroenterology*. 2014;146(5):S-91. doi: 10.1016/S0016-5085(14)60330-9.
  27. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
  28. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
  29. Reddy H., Staahl C., Arendt-Nielsen L., Gregersen H., Drewes A.M., Funch-Jensen P. Sensory and biomechanical properties of the esophagus in non-erosive reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(4):432–540. doi: 10.1080/0036520600973099.
  30. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1368–1379. Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9938>.
  31. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А., Лапина Т.Л. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):40–54. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9886>.
  32. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V., Baranskaya Ye.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):40–54. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9886>.
  33. Ribas Y., Saldaña E., Martí-Ragué J., Clavé P. Prevalence and pathophysiology of functional constipation among women in Catalonia, Spain. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(12):1560–1569. doi: 10.1097/dcr.0b013e31822cb5c2.
  34. Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В., Андреев Д.Н., Шестаков В.А., Караулов С.А. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). *Consilium Medicum*. 2016;18(8):19–26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27542967>.
  35. Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В., Андреев Д.Н., Шестаков В.А., Караулов С.А. Clinical efficacy and safety of treatment regimens for irritable bowel syndrome (a comparative study). *Consilium Medicum*. 2016;18(8):19–26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27542967>.

### Информация об авторах:

**Шульпекова Юлия Олеговна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [jshulpekova@gmail.com](mailto:jshulpekova@gmail.com)

**Русяев Вячеслав Юрьевич**, студент 6-го курса Международной школы «Медицина будущего», Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [slava.rusyayev@yandex.ru](mailto:slava.rusyayev@yandex.ru)

**Шептулин Дмитрий Аркадьевич**, студент 6-го курса Международной школы «Медицина будущего», Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [lugburzag@yandex.ru](mailto:lugburzag@yandex.ru)

**Шульпекова Надежда Владимировна**, студентка 6-го курса Международной школы «Медицина будущего», Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [nadshul@gmail.com](mailto:nadshul@gmail.com)

### Information about the authors:

**Yulia O. Shulpekova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [jshulpekova@gmail.com](mailto:jshulpekova@gmail.com)

**Vyacheslav Yu. Rusyayev**, sixth-year student of the International School “Medicine of the Future”, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [slava.rusyayev@yandex.ru](mailto:slava.rusyayev@yandex.ru)

**Dmitriy A. Sheptulin**, sixth-year student of the International School “Medicine of the Future”, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [lugburzag@yandex.ru](mailto:lugburzag@yandex.ru)

**Nadezhda V. Shulpekova**, sixth-year student of the International School “Medicine of the Future”, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [nadshul@gmail.com](mailto:nadshul@gmail.com)