

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.34-002-06:616.8:616.43/.45
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13041>
ISSN – 2073-8137

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДА (СИНДРОМ ПЕРЕКРЕСТА): КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

А. А. Свистунов¹, М. А. Осадчук¹, Н. В. Киреева¹, В. О. Бурдина²,
А. М. Осадчук³, А. Е. Лазарева¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия

² Общество с ограниченной ответственностью «КЛИНИКА ЛМС», Москва, Россия

³ Самарский государственный медицинский университет, Россия

IRRITABLE BOWEL SYNDROME WITH CONCOMITANT DISEASES OF THE STOMACH AND ESOPHAGUS (OVERLAP SYNDROME): CLINICAL AND IMMUNOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS

Svistunov A. A.¹, Osadchuk M. A.¹, Kireeva N. V.¹, Burdina V. O.²,
Osadchuk A. M.³, Lasareva A. E.¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia

² The limited liability Company «CLINIC LMS», Moscow, Russia

³ Samara State Medical University, Russia

На основе показателей функционирования диффузной нейроэндокринной системы (ДЭС) пищеварительного тракта изучены особенности формирования синдрома раздраженного кишечника с внекишечными проявлениями. Определена роль эндокринных клеток слизистой оболочки сигмовидной кишки и антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин (МТ), вазоинтестинальный пептид (ВИП) и соматостатин (СС), в возникновении и течении синдрома раздраженного кишечника с внекишечными проявлениями. Продемонстрирована взаимосвязь между психологическим статусом пациента, его нейроэндокринной системой и внекишечными проявлениями заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, внекишечные проявления, мотилин, вазоинтестинальный пептид, соматостатин

Based on the indices of the functioning of the diffuse neuroendocrine system (DNES) of the digestive tract, the features of the formation of irritable bowel syndrome with extraintestinal manifestations are studied. We estimated the role of the endocrine cells of the mucous membrane of the sigmoid colon and the antrum of the stomach producing motilin (MT), vaso-intestinal hormone (VIH) and somatostatin (SS), in the onset and course of irritable bowel syndrome with extraintestinal manifestations. The relationship between the patient's psychological status, his neuroendocrine system and extraintestinal manifestations of the disease is demonstrated.

Keywords: irritable bowel syndrome, extraintestinal manifestations, motilin, vasointestinal peptid, somatostatin

Для цитирования: Свистунов А. А., Осадчук М. А., Киреева Н. В., Бурдина В. О., Осадчук А. М., Лазарева А. Е. СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДА (СИНДРОМ ПЕРЕКРЕСТА): КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(2):325-329. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13041>

For citation: Svistunov A. A., Osadchuk M. A., Kireeva N. V., Burdina V. O., Osadchuk A. M., Lasareva A. E. IRRITABLE BOWEL SYNDROME WITH CONCOMITANT DISEASES OF THE STOMACH AND ESOPHAGUS (OVERLAP SYNDROME): CLINICAL AND IMMUNOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(2):325-329. (In Russ.). DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13041>

ВИП – вазоинтестинальный гормон (пептид)
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДЭС – диффузная нейроэндокринная система
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КЖ – качество жизни
МТ – мотилин
СОЖ – слизистая оболочка желудка
СОТК – слизистая оболочка толстой кишки

СРК – синдром раздраженного кишечника
СРКд – синдром раздраженного кишечника с диареей
СРКз – синдром раздраженного кишечника с запором
СС – соматостатин
ФД – функциональная диспепсия

ФЗЖКТ – функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта
ЭК – эндокринные клетки
DNES – neuroendocrine system

Проблема сочетанной патологии имеет важное медико-социальное значение и привлекает к себе внимание не только специалистов «узкого» профиля, но и врачей общей практики. Зачастую речь идет о синдроме перекреста функциональных нарушений (*overlap syndrome*), характеризующемся наличием у пациента одновременно нескольких функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗЖКТ) [3, 4, 9, 17]. Так, примерно треть взрослого населения (35 %) англоязычных стран (США, Канада, Великобритания) имеет клиническую картину, соответствующую Римским критериям ФЗЖКТ IV пересмотра, у 36 % из них данная патология затрагивает более чем одну анатомическую область [22]. При этом основные звенья патогенеза сочетанной патологии носят в большей степени предположительный, чем определенный характер. Важной особенностью таких нарушений является их системность, затрагивающая все органы пищеварительного тракта с последовательным выделением ведущей области поражения.

Таким образом, в свете современных представлений синдром перекреста определяется как устойчивая клиника различных гастроинтестинальных заболеваний, развивающихся из-за сочетанных нарушений моторики, висцеральной чувствительности и мукозального гомеостаза в определенных социально-средовых условиях и/или при наличии психологических личностных особенностей и семейной предрасположенности [5, 7]. Нарушения нервной регуляции верифицируются на определенном уровне: центральном (психическом), сегментарном (нервном) и местном (органном). В результате этих нарушений и манифестируют основные симптомы ФЗЖКТ. Поэтому Римские критерии функциональных расстройств ЖКТ IV пересмотра определяют ФЗЖКТ как нарушение взаимодействия между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом – ЖКТ (*disorders of gut-brain interaction*) [20].

Наиболее существенным изменением в Римских критериях IV является признание того, что наблюдается значительное совпадение между определенными функциональными заболеваниями пищеварительного тракта, и их следует рассматривать как единый комплекс, а не как отдельные расстройства [20]. Так, ряд авторов указывают, что в 50–63,6 % у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) одновременно имеется гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), а 66,7–70 % больных с функциональной диспепсией (ФД) предъявляют жалобы, связанные с наличием СРК [8, 13, 19, 23, 25]. В американской популяции у 83 % респондентов СРК с запором (СРКз) сочетается с ГЭРБ и/или ФД [12]. В педиатрической практике синдром перекреста, в частности сочетание СРК с ФД, определяется примерно у 33–54 % детей и подростков с первичным диагнозом ФД, а комбинация ФД с гастроэзофагеальным рефлюксом – у 41–57 % [8, 19]. По данным Н. Piessevaux и соавт., у 33,8 % взрослых больных ФД наблюдаются также симптомы, характерные для ГЭРБ [18], по результатам других исследований их доля может достигать 70 % [14]. Частота признаков СРК у больных

ФД составляла 46 % [6], а в ходе 12-летнего наблюдения было показано, что примерно в 40 % случаев у больных с ФД или СРК происходит «переключение» симптомов с одного заболевания на другое [10]. У больных с синдромом перекреста нередко отмечается ухудшение качества жизни (КЖ), обусловленное не только болями в животе, но и наличием других симптомов, невозможностью употреблять определенные продукты и напитки, что приводит к формированию проблем социального характера [22]. Причем степень снижения КЖ у этих больных сопоставима с таковой при органической патологии верхних отделов пищеварительного тракта [14, 25] или даже при бронхиальной астме [21] и воспалительных заболеваниях кишечника [16]. По совокупности показателей КЖ каждого пациента с ФЗЖКТ снижается на 25–30 % [14].

Исследования последних лет указывают на важную роль нарушений нейрогуморальной регуляции в этиопатогенезе СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода [2, 15], роль психического состояния пациентов в развитии указанных нарушений. Так, в исследовании Е. Е. Горячевой среди обследованных пациентов с ФЗЖКТ симптомы депрессии выявлялись более чем в 78 % случаев [1].

Таким образом, проблема сочетанной патологии ФЗЖКТ нуждается в определении новых этиопатогенетических механизмов ее манифестации, которые позволят выявить дополнительные диагностические и прогностические механизмы течения СРК в сочетании с ГЭРБ и ФД.

Цель исследования: определить роль диффузной нейроэндокринной системы ЖКТ, продуцирующей мотилин (МТ), вазоинтестинальный пептид (ВИП) и соматостатин (СС), в патогенезе сочетанной патологии, выявить её взаимосвязь с клиническими проявлениями заболевания и КЖ.

Материал и методы. В динамике обследовано 102 больных с СРК, разделенных на 2 подгруппы: 1-ю – пациентов с СРК с диареей – СРКд (47 человек), в комбинации с ФД (35 человек) и ГЭРБ (12 человек), и 2-ю группу – больных с СРК с запором – СРКз (55 человек), в комбинации с ФД (40 человек) и ГЭРБ (15 человек). Группу сравнения составили 20 здоровых людей. Принимая во внимание, что при ФД в 70 % случаев отмечается переход постпрандиального дистресс-синдрома в синдром эпигастральной боли и обратно, мы посчитали возможным не выделять эту группу пациентов. Среди всех больных в обеих подгруппах первые симптомы заболевания проявились еще в детском или подростковом возрасте.

Выраженность депрессивного синдрома и его оценку осуществляли по шкале депрессии Цунга, оценку КЖ производили на основе стандартного опросника SF-36 [11, 24]. Всем больным была выполнена рН-метрия пищевода с целью верификации диагноза ГЭРБ. Пациенты были подвергнуты эзофагогастродуоденоскопии с последующим взятием биопсии из слизистой оболочки желудка (СОЖ) – антрального его отдела (передней или задней стенки на расстоянии 1–2 см от пилорического канала) и колоноскопии со взятием материала из слизистой оболочки толстой кишки (СОТК), а именно из средней трети сигмовидного отдела.

При иммуногистохимическом исследовании использовали мышиные моноклональные антитела к СС (1:100, Novocastra), МТ (1:100, Novocastra) и ВИП (1:150, Novocastra). Количество иммунопозитивных клеток подсчитывалось автоматически в 5 рандомизированных полях зрения, цифровые данные с помощью пакета прикладных морфометрических программ «Видеотест-Морфология 5.2» пересчитывались на 1 мм².

Статистическая обработка материала включала параметрический и непараметрический анализ полученных данных. Были использованы программы IBM SPSS Statistics 20 и Microsoft Office Excel 2007. Использовали критерии Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 60) и Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 60). В случае подтверждения нормального распределения совокупностей использовали методы параметрического анализа (t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ, коэффициент корреляции Пирсона). В случаях, когда распределение хотя бы одной из совокупностей не являлось нормальным, применяли U-критерий Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. Больные с СРКз в комбинации с ФД по сравнению с больными СРКд с ФД чаще предъявляли жалобы на чувство неполного опорожнения кишечника, снижение работоспособности, быструю смену настроения (p<0,05). У пациентов с запором чаще определялась избыточная масса тела. Больные с СРК в сочетании с ГЭРБ вне зависимости от варианта течения основного заболевания не имели клинических различий, за исключением ожирения и снижения работоспособности (p>0,05).

Обращает внимание тот факт, что у больных с СРК и сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка отмечается изменчивость доминирования кишечных, желудочных или пищеводных симптомов, что нередко затрудняет выделение ведущего клинического диагноза – особенно при длительном наблюдении.

Значительная часть пациентов отмечали наличие психосоциальных факторов, ухудшающих КЖ. При анализе в подгруппах пациентов с СРКд и СРКз были выявлены достоверные различия. Так, у пациентов с диареей определялись более высокие показатели шкалы интенсивности боли (p<0,05), ролевого эмоционального функционирования (p<0,01) и социального функционирования (p<0,01), а у больных

с запорами были выше шкалы физического функционирования (p<0,05) и жизненной активности (p<0,01). Вместе с тем при сравнении данных физического и психологического компонентов здоровья значимых изменений не было выявлено (p>0,05). Существенное влияние на основные составляющие здоровья оказывала сопутствующая патология – ФД (p<0,01) и ГЭРБ (p<0,05).

Анализ влияния того или иного подтипа СРК с сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка на наличие и выраженность депрессии показал, что различия прежде всего обусловлены частотой умеренной депрессии, которая наблюдалась только у пациентов с СРК с запорами и сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка p<0,01. Легкая депрессия достоверно чаще встречалась у лиц с диареей, а умеренная – только у больных с запорами. Нельзя исключить, что у большинства больных с многолетним течением СРКз формирование умеренной депрессии ассоциируется со страхом возникновения рака кишечника (канцерофобией). Так, в подгруппе пациентов с запорами длительность формирования депрессии составила более 7,3±1,0 лет от начала заболевания. Математический анализ полученных данных свидетельствует о том, что при значении дискриминантной функции УДЕП менее 0,324 у пациентов с доминированием запоров верифицируется наличие депрессии, при увеличении дискриминантной функции больше вышеуказанного значения – отсутствие депрессии. Это дало основание считать, что полученные математические модели прогнозирования течения СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода позволяют верифицировать депрессивные проявления у пациентов с СРК на ранних этапах, что дает возможность модифицировать тактику их ведения.

При определении количества эндокринных клеток (ЭК) в слизистой оболочке желудка и кишечника у пациентов с СРКд отмечалось уменьшение числа ЭК, продуцирующих МТ и ВИП, и гипоплазия ЭК, секретирующих СС, как в верхнем, так и в нижнем отделах пищеварительного тракта. Вместе с тем у пациентов с СРКз и сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка наблюдалась гиперплазия клеток, секретирующих МТ и ВИП, а также гипоплазия клеток, синтезирующих СС в СОЖ, а в СОТК имела место гипоплазия МТ- и ВИП-продуцирующих клеток и гиперплазия СС-клеток (p<0,01) (табл.; рис. 1, 2).

Таблица

Эндокринные клетки, продуцирующие МТ, ВИП и СС, в слизистой оболочке сигмовидной кишки и в слизистой оболочке антрального отдела желудка у пациентов с СРК в сочетании с ФД и ГЭРБ (на 1 мм²)

Место взятия биопсии	Клетки	СРКд с ФД (n=35)	СРКд с ГЭРБ (n=12)	СРКз с ФД (n=40)	СРКз с ГЭРБ (n=15)	Здоровые (n=20)
СОЖ	МТ-клетки	1,29±0,01*	1,25±0,01*	1,14±0,01*	1,1±0,01*	0,95±0,01
СОТК		1,08±0,02*	1,1±0,02 *	0,48±0,01**	0,45±0,01**	0,77±0,01
СОЖ	СС-клетки	1,54±0,03*	1,47±0,01*	1,24±0,01*	1,1±0,01*	0,95±0,01
СОТК		1,17±0,03*	0,95±0,02*	0,58±0,02**	0,51±0,06**	0,76±0,01
СОЖ	ВИП-клетки	13,57±0,22*	12,3±0,01*	12,97±0,16*	11,7±0,1*	17,33±0,19
СОТК		11,17±0,03*	12,95±0,02*	24,42±0,61**	23,6±0,5**	17,17±0,08

Примечание: * – достоверность по сравнению с группой контроля; ** – по сравнению с группой СРКд.

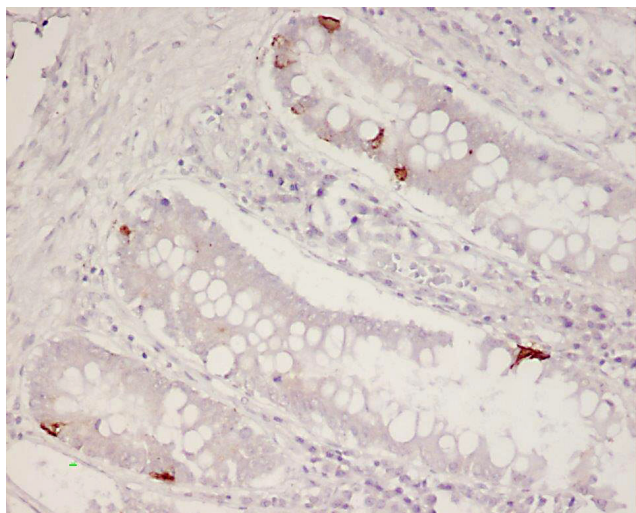


Рис. 1. Больная С. Сигмовидная кишка. СРКз. Гипоплазия МТ-клеток в слизистой оболочке сигмовидной кишки. Иммуногистохимический метод. Ув. x 200

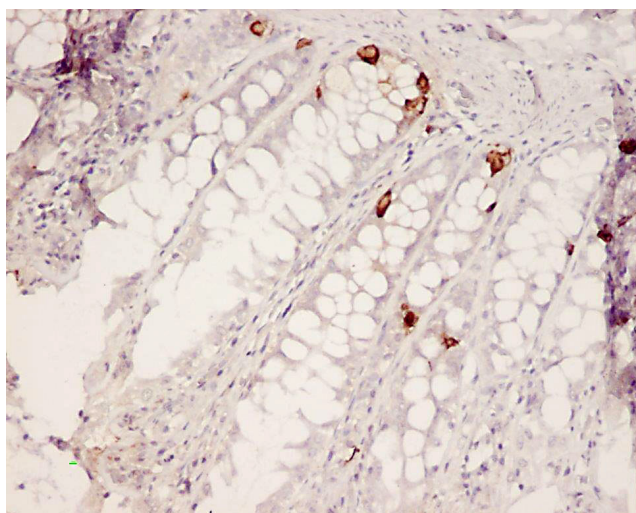


Рис. 2. Больной К. Сигмовидная кишка. СРКд. Гиперплазия МТ-клеток в слизистой оболочке сигмовидной кишки. Иммуногистохимический метод. Ув. x 200

Таким образом, СРКд в комбинации с заболеваниями пищевода и желудка сопровождается увеличением числа ЭК в слизистой оболочке сигмовидной кишки, секретирующих МТ и ВИП, и уменьшением количества клеточных элементов, синтезирующих СС. Дисбаланс нейроэндокринных клеток в слизистой оболочке толстой кишки и желудка, вероятно, способствует манифестации у данного контингента больных сопутствующей гастроэнтерологической патологии, такой как ГЭРБ, ФД, а также психологических нарушений, что значительно ухудшает КЖ.

Для СРКз с сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка характерна гипоплазия ЭК в слизистой оболочке сигмовидной кишки и в слизистой оболочке желудка, секретирующих МТ и ВИП, и гиперплазия клеточных элементов с соматостатиноподобной иммуноре-

активностью. Качество жизни таких больных изменяется преимущественно по шкалам физического функционирования и жизненной активности, сопровождается гипоплазией МТ- и ВИП-продуцирующих клеток и гипоплазией СС-клеток в слизистой оболочке желудка.

В подгруппах больных с СРКд и СРКз, сочетающихся с ФД, эпигастральная боль преобладала над симптомами СРК, а невротические расстройства, проявляющиеся в снижении качества сна и плохой трудоспособности, носили более выраженный характер по сравнению с подгруппой больных с СРКд и СРКз в сочетании с ГЭРБ. В подгруппах больных с СРКд и СРКз, сочетающихся с ГЭРБ, клинические симптомы рефлюксных проявлений доминировали над кишечной симптоматикой, а нарушения психологического статуса были менее выражены по сравнению с лицами, страдающими СРК с ФД. При этом изменение концентрации ЭК в слизистой оболочке желудка происходило по единому механизму, включающему гиперплазию клеток, продуцирующих МТ и ВИП, и гипоплазию клеток, синтезирующих СС.

Пациенты с СРКд и сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка в период обострения демонстрировали низкие значения по шкале физического здоровья КЖ, что коррелировало с гиперплазией ЭК, синтезирующих МТ и ВИП, и уменьшением числа клеточных элементов с соматостатиниммунореактивностью, причем в слизистой оболочке как желудка, так и кишечника. Ухудшение психологического компонента здоровья у больных с СРКд ассоциировалось с гиперплазией МТ- и ВИП-синтезирующих клеток в слизистой оболочке сигмовидной кишки и СС-клеток в слизистой оболочке желудка.

У больных с СРКз в сочетании с ФД и ГЭРБ физический компонент здоровья был обратно пропорционален числу МТ- и ВИП-продуцирующих клеток в слизистой оболочке желудка и прямо пропорционален количеству СС-клеток в данном отделе пищеварительного тракта. При этом следует отметить, что психологический элемент здоровья у пациентов с СРКз сопровождается увеличением числа МТ-клеток в слизистой оболочке желудка и СС-клеток в слизистой оболочке сигмовидной кишки и уменьшением числа ЭК, секретирующих МТ, в слизистой оболочке толстой кишки и СС – в слизистой оболочке желудка.

Количественная характеристика ЭК, продуцирующих МТ, ВИП и СС, в слизистой оболочке желудка и кишечника у больных с СРК и сопутствующей патологией коррелирует с уровнем депрессии и рассчитывается исходя из значения дискриминантной функции. При ее значении менее 0,337 у больных с СРКд констатируется наличие депрессии, более 0,337 – делается вывод об ее отсутствии. У пациентов с запорами при дискриминантной функции менее 0,324 верифицируется депрессия, а при большем значении функции предполагается ее отсутствие.

Заключение. Изменения в качественном и количественном составе нейроэндокринных клеток желудка и кишечника, секретирующих МТ, ВИП, СС, способствуют формированию СРК с сопутствующей патологией желудка и пищевода и коррелируют со снижением КЖ и развитием проявлений депрессии.

Литература/References

1. Горячева Е. Е. Структура депрессивных расстройств у пациентов с функциональной патологией желудочно-кишечного тракта. Медицинский альманах. 2015;1(36):30-33. [Goryacheva E. E. Structure of depressive disorders in the case of patients with

functional gastrointestinal pathology. Meditsinskii al'manakh. – Medical almanac. 2015;1(36):30-33. (In Russ.)].

2. Комаров Ф. И., Осадчук М. А., Осадчук А. М. Практическая гастроэнтерология. Москва: Медицинское информационное агентство, 2010. [Komarov F. I.,

- Osadchuk M. A., Osadchuk A. M. Prakticheskaya gastroenterologiya. Moskva: «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2010. (In Russ.).
3. Осадчук М. А., Бурдина В. О. Синдром раздраженного кишечника с внекишечными проявлениями с позиций нейроэндокринной патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;114(2):29-34. [Osadchuk M. A., Burdina V. O. Syndrome of irritated intestine with extraintestinal manifestations from the positions of neuroendocrine pathology. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. – *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2015;114(2):29-34. (In Russ.).]
 4. Пасечников В. Д., Голубь И. В. Синдром перекреста гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии: распространенность, факторы риска и предикторы развития. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;6:3-10. [Pasechnikov V. D., Golub I. V. Gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlap syndrome: prevalence, risk factors and predictors. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. – *Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*. 2014;6:3-10. (In Russ.).]
 5. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M. A., Severy C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol.* 2015;28(2):203-209.
 6. Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B., Janssens J., Tack J. Impact of Coexisting Irritable Bowel Syndrome on Symptoms and Pathophysiological Mechanisms in Functional Dyspepsia. *The American Journal of Gastroenterology*. 2004;99(6):1152-1159. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30040.x>
 7. Drossman D., Hasler W. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>
 8. Friesen C. A., Rosen J. M., Schurman J. V. Prevalence of overlap syndromes and symptoms in pediatric functional dyspepsia. *BMC Gastroenterology*. 2016; 16(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0495-3>
 9. Ghoshal U. C. Pros and Cons While Looking Through an Asian Window on the Rome IV Criteria for Irritable Bowel Syndrome: Pros. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2017;23(3):334-340. <https://doi.org/10.5056/jnm17020>
 10. Halder S., Locke G., Schleck C., Zinsmeister A., Melton L., Talley N. Natural History of Functional Gastrointestinal Disorders: A 12-year Longitudinal Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2007;133(3):799-807.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.06.010>
 11. Jeong J., Choi M., Cho Y., Lee S., Oh J., Park J., Cho Y., Lee I., Kim S., Han S., Choi K., Chung I. Chronic gastrointestinal symptoms and quality of life in the Korean population. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(41):6388. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6388>
 12. Johanson J. F., Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;25(5):599-608. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03238.x>
 13. Kazutoshi Hori, Takayuki Matsumoto, Hiroto Miwa. Analysis of the Gastrointestinal Symptoms of Uninvestigated Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *Gut and Liver*. 2009;3(3):192-196. <https://doi.org/10.5009/gnl.2009.3.3.192>
 14. Keohane J., Quigley E. M. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications. *Med. Gen. Med.* 2007;9(3):31.
 15. Liang C., Luo H., Liu Y., Cao J., Xia H. Plasma Hormones Facilitated the Hypermotility of the Colon in a Chronic Stress Rat Model. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031774>
 16. Lix L. M., Graff L. A., Walker J. R., Clara I., Rawsthorne P., Rogala L., Miller N., Ediger J., Pretorius T., Bernstein C. N. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008;14(11):1575-1584. <https://doi.org/10.1002/ibd.20511>
 17. Park K. S., Jee S. R., Lee B. E., Hong K. S., Shin J. E., Na S., Kwon J. G., Choi S. C., Kim Y. S., Lee H. S., Lee T. H., Kim K. O., Choi J., Moon H. S., Kim Y. S., Park M. I., Park S. J., Park S., Hong S.N. Nationwide Multicenter Study for Overlaps of Common Functional Gastrointestinal Disorders in Korean Patients With Constipation. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2017;23(4):569-577. <https://doi.org/10.5056/jnm17033>
 18. Piessevaux H., De Winter B., Louis E., Muls V., de Looze D., Pelckmans P., Deltre M., Urbain D., Tack J. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2009;21(4):378-388. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01262.x>
 19. Schurman J., Friesen C., Danda C., Andre L., Welchert E., Lavenbarg T., Cocjin J., Hyman P. Diagnosing Functional Abdominal Pain with the Rome II Criteria: Parent, Child, and Clinician Agreement. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005;41(3):291-295. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000178438.64675.c4>
 20. Sood R., Ford A. Rome IV criteria for FGIDs – an improvement or more of the same? *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2016;13(9):501-502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.110>
 21. Sundberg R., Palmqvist M., Tunsäter A., Torén K. Health-related quality of life in young adults with asthma. *Respiratory Medicine*. 2009;103(10):1580-1585. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.04.023>
 22. Vakil N., Stelwagon M., Shea E., Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population. *United European Gastroenterology Journal*. 2015;4(3):413-422. <https://doi.org/10.1177/2050640615600114>
 23. Van Oudenhove L., Vandenbergh J., Vos R., Holvoet L., Tack J. Factors associated with co-morbid irritable bowel syndrome and chronic fatigue-like symptoms in functional dyspepsia. *Neurogastroenterology and Motility*. 2011;23(6):524-e202. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01667.x>
 24. Ware J. E., Kosinski M., Keller S. D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston, MA: The Health Institute, 1994.
 25. Welén K., Faresjö Å., Faresjö T. Functional dyspepsia affects women more than men in daily life: A case-control study in primary care. *Gender Medicine*. 2008;5(1):62-73. [https://doi.org/10.1016/s1550-8579\(08\)80009-5](https://doi.org/10.1016/s1550-8579(08)80009-5)

Сведения об авторах:

Свистунов Андрей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, первый проректор; тел.: 84956229808; e-mail: svistunov@sechenov.ru; eLibrary SPIN: 4042-9063; ORCID: 0000-0003-1592-5703

Осадчук Михаил Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета; тел.: 89160712626; e-mail: policlinic_therapy@mail.ru; eLibrary SPIN: 3108-0478; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Киреева Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89162833787; e-mail: kireeva_nat@inbox.ru; eLibrary SPIN: 6814-1680; ORCID: 0000-0002-3467-886X

Бурдина Валерия Олеговна, кандидат медицинских наук, врач; тел.: 89296775199; e-mail: valeria18_86@mail.ru

Осадчук Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии; e-mail: maxlife2004@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8488-9235

Лазарева Алиса Евгеньевна, ассистент; тел.: 89854757703; e-mail: lazarevalisa@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3590-5494