



«Гастроинтестинальная» коморбидность при синдроме раздраженного кишечника

Гаус О. В., Ливзан М. А.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Для цитирования: Гаус О. В., Ливзан М. А. «Гастроинтестинальная» коморбидность при синдроме раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;190(6): 104–111. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-104-111

✉ Для переписки:

Гаус Ольга Владимировна
gaus_olga@bk.ru

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии

Резюме

Среди многочисленной и гетерогенной группы больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) характерной чертой течения заболевания является наличие коморбидности, которая представляет собой актуальную проблему в реальной клинической практике. Гастроинтестинальная коморбидность больного с СРК связана с наличием общих патогенетических звеньев и представлена не только сочетанной патологией внутри функциональных расстройств, но также формированием «синдрома перекреста» с различными органическими заболеваниями. Нередко при коморбидном течении заболеваний наблюдается феномен «взаимного отягощения», в результате чего увеличивается тяжесть течения каждого из них. Все это требует оптимизации подходов к диагностике и лечению данной когорты больных. В частности, становится очевидным, что при коморбидном течении СРК целесообразно назначение лекарственных средств, воздействующих на общие звенья патогенеза, а не ориентированных на отдельные симптомы. В данной статье представлены современные сведения о гастроинтестинальной коморбидности больного с СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, коморбидность, функциональные гастроинтестинальные расстройства, функциональная диспепсия, гастроэзофагельная рефлюксная болезнь, воспалительные заболевания кишечника

Информация о финансовой поддержке: Грант Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук (МК-1679.2020.7) «Разработка превентивной индивидуализированной стратегии ведения больных с синдромом раздраженного кишечника», соглашение № 075–15–2020–138 от 17 марта 2020 года.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-104-111>

“Gastrointestinal” comorbidity in irritable bowel syndrome

O. V. Gaus, M. A. Livzan

Federal State Educational Establishment of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 12 Lenina street, 644099 Omsk, Russia

For citation: Gaus O. V., Livzan M. A. “Gastrointestinal” comorbidity in irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6): 104–111. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-104-111

Olga V. Gaus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; ORCID: 0000-0001-9370-4768, Scopus Author ID: 56598554900

Maria A. Livzan, D. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; ORCID: 0000-0002-6581-7017, Scopus Author ID: 24341682600

✉ *Corresponding author:***Olga V. Gaus**
gaus_olga@bk.ru

Summary

Among the large and heterogeneous group of patients with irritable bowel syndrome (IBS) comorbidity is characteristic feature. Comorbidity is an urgent problem in real clinical practice. Gastrointestinal comorbidity of a patient with IBS is associated with the presence of common pathogenetic links and is represented by combined pathology with functional disorders and the formation of “overlap syndrome” with organic diseases. Often, with a comorbid course, the phenomenon of “mutual burdening” is observed, when the severity of the course of each of them increases. All this requires optimization of approaches to the diagnosis and treatment of this cohort of patients. Obviously, with a comorbid course of IBS, it is advisable to prescribe drugs that affect the general links of pathogenesis, rather than focusing on individual symptoms. This article presents modern information on the gastrointestinal comorbidity of a patient with IBS.

Keywords: irritable bowel syndrome, comorbidity, functional gastrointestinal disorders, functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, inflammatory bowel disease

Information on financial support: Grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists — candidates of sciences (МК-1679.2020.7) “Development of a preventive individualized strategy for the management of patients with irritable bowel syndrome”, agreement No. 075–15–2020–138 dated March 17, 2020 of the year.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – является одним из самых распространенных и гетерогенных заболеваний гастроэнтерологического профиля с упорным, длительным течением, а также значительным снижением качества жизни пациентов. Однако несмотря на высокую частоту встречаемости в реальной клинической практике у врачей нет «золотого стандарта» диагностики заболевания. Отсутствие специфических тестов и биомаркеров нередко приводит к тому, что пациенты проходят большое количество лабораторных и инструментальных методов исследования, направленных на исключение органической патологии, в том числе инвазивных и дорогостоящих [1]. Поэтому крайне важным является выявление особенностей течения СРК на совокупном анализе жалоб и динамики их развития, эффекта от предшествующей терапии. Характерной чертой клинической картины СРК является коморбидность – сочетание с другими заболеваниями у одного и того же пациента [2–4].

Коморбидность больного с СРК можно разделить на гастроинтестинальную и внегастро-

интестинальную. Среди внегастроинтестинальной обращает на себя внимание высокая частота тревожно-депрессивных расстройств, тогда как гастроинтестинальная коморбидность представлена сочетанной патологией внутри функциональных расстройств, а также формированием «синдрома перекреста» с органическими заболеваниями.

Интересной с этой точки зрения представляется также работа Häuser W. et al., которые оценили распространенность СРК и сопутствующих ему заболеваний ретроспективно по данным одной из государственных страховых компаний Германии, включающей сведения о восьми миллионах застрахованных. СРК идентифицировался по кодам К58.0 (СРК с диареей) и К58.9 (СРК без диареи) МКБ-10 в медицинских картах. По результатам проведенного анализа, заболеваемость СРК в 2017 г. составила 0,36%, распространенность – 1,34%. Среди пациентов с СРК у 45% были зарегистрированы заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, у 38% – симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при осмотре

Рисунок 1.

Схематичное изображение общих патогенетических звеньев коморбидности при СРК (адаптировано из Carco C., Young W., Gear R.B., et al., 2020)

Figure 1.

General pathogenetic links in the development of comorbidity in IBS (adapted from Carco C., Young W., Gear R.B., et al., 2020)

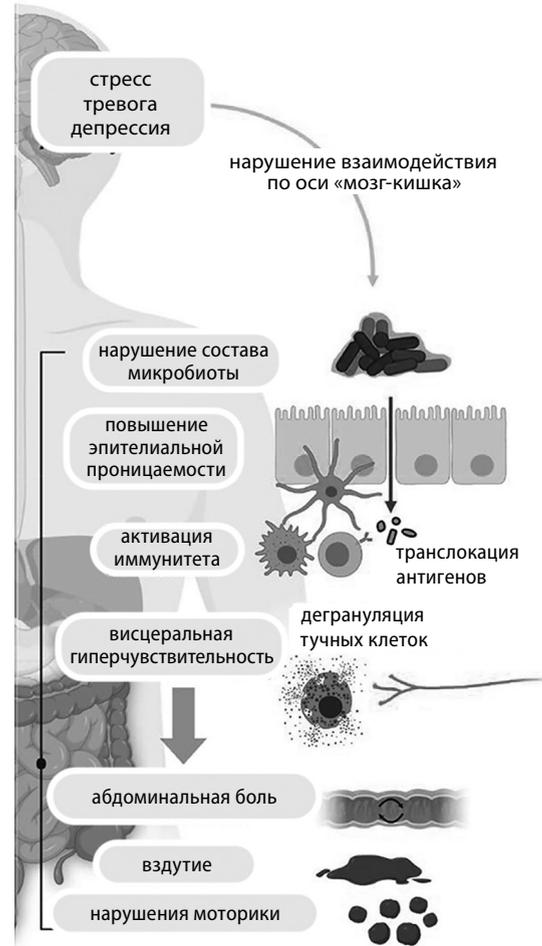
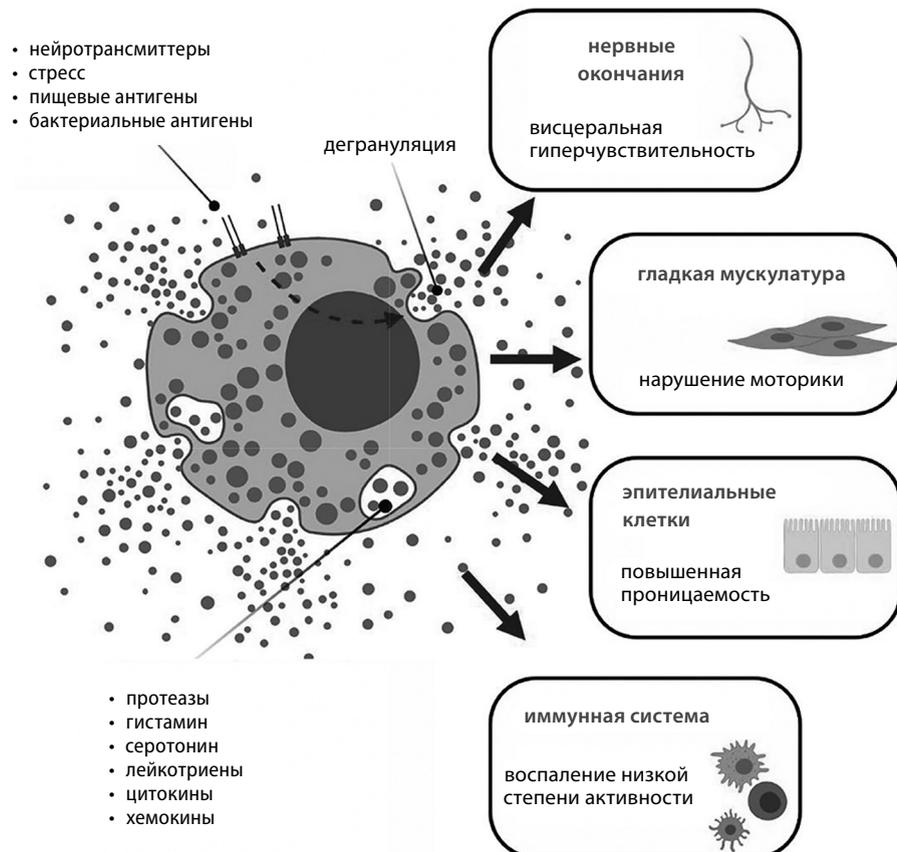


Рисунок 2.

Предполагаемая роль тучных клеток в развитии гастроинтестинальных симптомов (адаптировано из Carco C., Young W., Gear R.B., et al., 2020)

Figure 2.

Possible role of mast cells in the development of gastrointestinal symptoms (adapted from Carco C., Young W., Gear R.B., et al., 2020)



и/или проведении лабораторных методов исследования, связанные с нарушением функции пищеварительного тракта и не классифицированные в других рубриках, у 13% – неинфекционный гастроэнтерит и колит, у 8% – непереносимость лактозы, у 5% – кандидоз органов пищеварения. Кроме того, у 70% были задокументированы диспепсии, у 58% – невротические и соматоформные расстройства, у 42% – аффективные расстройства (в первую очередь, депрессия), у 25% – головная боль и у 20% – боль, не классифицированная в других рубриках. Также было показано чрезмерное и необоснованное использование в клинической практике для диагностики СРК таких дорогостоящих методов исследования, как компьютерная или магнитно-резонансная томография. Затраты на медицинское обслуживание в год первичной постановки диагноза СРК были значимо выше, чем у других застрахованных, в том числе с воспалительными заболеваниями кишечника (3770 евро, по сравнению с 2788 евро, соответственно) [5].

Высокая частота гастроинтестинальной коморбидности при СРК связана с наличием общих патогенетических звеньев (рис. 1). Несмотря на все многообразие симптомов на всем протяжении пищеварительного тракта действуют универсальные механизмы, нарушение которых создает основу не только для развития отдельных заболеваний, но и их «перекреста». К таковым относятся стресс, психосоциальные факторы, дисфункция энтеральной нервной системы, висцеральная гиперчувствительность, изменение микробиоценоза и повышенная кишечная проницаемость. С современных позиций, в качестве первичного механизма, который обуславливает возникновение гастроинтестинальных симптомов при СРК рассматривается феномен «висцеральной гиперчувствительности». Пациенты с функциональными расстройствами пищеварительного тракта имеют более низкий порог болевой чувствительности (висцеральная гипералгезия) или повышенную чувствительность при нормальном пороге восприятия (аллодиния).

Показано, что для пациентов с СРК характерна инфильтрация слизистой оболочки кишечника тучными клетками. Этот феномен лег в основу еще одной концепции, объясняющей развитие гастроинтестинальной коморбидности у данной группы пациентов. Считается, что медиаторы, высвобождаемые активированными тучными клетками, изменяют секрецию и моторику всего пищеварительного тракта (рис. 2). Так, гистамин сенсibiliзирует транзитный канал ваниллоидного рецептора V1 на периферических нервных окончаниях ноцицептивных подслизистых нейронов энтеральной нервной системы, что приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности и абдоминальной боли [6, 7]. Протеазы дегранулированных тучных клеток могут разрушать белки плотных контактов и усиливать проницаемость эпителиального кишечного барьера, а стимуляция простагландинных рецепторов P2X на гладкомышечных клетках генерирует возбуждающий потенциал, вызывая их сокращение [8].

В настоящее время универсальным механизмом формирования функциональной патологии

признаны повреждение интестинального барьера и модуляция кишечной микробиоты [9–13]. Интестинальный барьер представляет собой многокомпонентную динамическую структуру, которую условно можно разделить на три уровня – преэпителиальный (слой слизи), эпителиальный (клетки эпителия, «сшитые» белками плотных контактов) и субэпителиальный (иммунокомпетентные клетки собственной пластинки слизистой оболочки, подслизистое сплетение энтеральной нервной системы) [9–12]. Повышение кишечной проницаемости способствует транспорту иммуногенных компонентов пищи, бактериальных липополисахаридов во внутреннюю среду, и как следствие, чрезмерной антигенной стимуляции и развитию воспаления в слизистой оболочке. В англоязычных работах для обозначения данного феномена нередко используется словосочетание «leaky gut syndrome», которое можно дословно перевести как «синдром дырявого кишечника» [9, 11].

Самым распространенным вариантом функциональной гастроинтестинальной коморбидности является сочетание СРК и ФД. В Японии частота такого синдрома перекреста составляет 1,6%, в Индии – 4,1%, в Китае – 5,0%, в Корее – 17%, в европейской и западной популяциях этот показатель достигает 23–87% [13, 14, 15].

При наличии коморбидной патологии наблюдается феномен «взаимного отягощения», в результате чего увеличивается тяжесть течения каждого из заболеваний. Так, в исследовании Steinsvik E. K. et al. пациенты с сочетанным течением СРК и ФД (n=66) имели значительно более выраженную абдоминальную боль, тошноту и вздутие живота как до, так и после приема пищи ($p < 0,001$) [16]. В исследовании Barberio V. et al с включением 807 пациентов с СРК, у 446 (55,3%) из которых наблюдался перекрест с ФД. Через 12 месяцев наблюдения оказалось, что доля лиц, консультирующихся со своим лечащим врачом по поводу симптомов и количество курсов проведенной терапии были значимо выше среди тех, у кого СРК сочетался с ФД ($p < 0,001$). Кроме того, пациенты данной группы сообщали о значительно более выраженных клинических проявлениях СРК ($p < 0,001$), прежде всего абдоминальной боли, а также о том, что симптомы заболевания ограничивали их повседневную активность $\geq 50\%$ времени. И наконец, при коморбидном течении СРК и ФД возрастала частота выявления тревожно-депрессивных расстройств и более высокий уровень соматизации ($p < 0,001$) [17].

Высокая распространенность сочетанного течения диспепсии и СРК и доказанная этиологическая роль *H. pylori* в развитии диспептических симптомов, натолкнула на мысль о возможной связи инфекции с СРК [18]. В ряде работ показана повышенная частота инфицирования *H. pylori* среди пациентов с СРК, по сравнению со здоровыми лицами [19]. Некоторые исследователи утверждают, что данная ассоциация случайна, учитывая широкую распространенность инфекции *H. pylori* в популяции [20]. Данные мета-анализа Ng Q. X. et al. свидетельствуют о том, что у пациентов с СРК вероятность инфекции *H. Pylori* может быть выше,

но эти различия не являются статистически значимыми (ОШ 1,47; 95%ДИ: 0,90–2,40, $p=0,123$) [21].

Хорошо известно, что у пациентов с СРК отмечается усиленная инфильтрация слизистой оболочки кишечника тучными клетками, степень которой коррелирует с висцеральной гиперчувствительностью и выраженностью клинических проявлений заболевания [22]. Тогда как вакуолизирующий цитотоксин А и белок, активирующий нейтрофилы, *H. pylori* являются мощными стимуляторами активации тучных клеток [23, 24]. Высказываются предположения, что *H. pylori* может оказывать влияние на развитие и течение СРК косвенно через изменение состава микробиоты толстой кишки [25].

В настоящее время убедительно показано, что СРК может сочетаться с такими органическими заболеваниями, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). По данным мета-анализа Lovell R. M., Ford A. C., частота ГЭРБ у пациентов с СРК в четыре раза выше, чем у лиц без СРК [26]. Симптомы ГЭРБ достоверно чаще встречаются у пациентов с СРК с преобладанием запоров (СРК-З) и смешанным вариантом нарушения моторики (СРК-М), чем в группе лиц с СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) [26, 27].

Сообщается о том, что среди пациентов с СРК ГЭРБ выявляется в 37,5% случаев, при этом отмечается большая вариабельность от 11 до 79%, по данным различных исследований [27]. Скорее всего это связано с различными подходами к диагностике ГЭРБ. В большинстве исследований под неэрозивной формой ГЭРБ (НЭРБ) понимается наличие симптома изжоги при исключении эрозивного поражения слизистой оболочки пищевода по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). При этом в круг пациентов с НЭРБ зачастую попадают и лица с функциональными расстройствами пищевода. Используя 24-часовую рН-импедансометрию, Martinucci I. et al показали, что СРК чаще сочетается с функциональной изжогой (66%), нежели с эрозивной ГЭРБ (17%) или НЭРБ (39,5%) [28]. В работе Garros A. et al подтверждена более высокая распространенность в когорте пациентов с СРК ГЭРБ, симптомы которой не купировались ингибиторами протонной помпы (ИПП) – 27,2% и 7,7% в группе не ответивших и ответивших на антисекреторную терапию, соответственно [29]. Как известно, отсутствие эффекта от терапии ИПП является одним из характерных признаков функциональной изжоги.

В работе Vakil N. et al. у пациентов с сочетанным течением СРК и ГЭРБ число дней в году с изжогой было статистически значимо больше, чем в группе имеющих только ГЭРБ [4]. Напротив, в исследовании El-Salhy M. et al. среди 1489 пациентов с СРК у 506 (34%) симптомы гастроэзофагеального рефлюкса отсутствовали несмотря на выявленное при ЭГДС поражение пищевода. Авторы предположили, что у части пациентов клинические проявления СРК могут выходить на передний план и затмевать симптомы ГЭРБ [30].

В 1983 году группой исследователей из Манчестера впервые было сообщено о том, что 33% пациентов с язвенным колитом (ЯК), в стадии эндоскопической и гистологической ремиссии,

находящихся под их наблюдением, предъявляют жалобы на абдоминальную боль и нарушения стула, предположительно функционального происхождения [31]. К настоящему времени опубликовано большое количество работ, посвященных данной проблеме. В японском исследовании с участием 107 пациентов с язвенным колитом (ЯК), 40 с болезнью Крона (БК) в ремиссии и 500 здоровых добровольцев показана высокая распространенность СРК-симптомов при ВЗК в ремиссии. Примечательно, что у пациентов с подобным перекрестом отмечается более низкое качество жизни, а также повышенный уровень тревоги и депрессии [32]. В попытке объяснить, что лежит в основе сохранения симптомов у пациентов с ВЗК на стадии эндоскопической и гистологической ремиссии предлагались разные теории, в частности, сохранение резидуального воспаления низкой степени активности. В работе Spiler R., Lam C., которая показывает уровень воспаления в слизистой оболочке при различных заболеваниях кишечника, продемонстрировано, что воспаление низкой степени активности, характерное для больных СРК, можно обнаружить и у части пациентов с ВЗК в стадии ремиссии [33]. Позже было установлено, что в основе развития СРК-подобной симптоматики у больного с неактивным ВЗК лежат и другие механизмы, описанные при СРК, в частности нарушения моторики, висцеральная гиперчувствительность и повышенная проницаемость эпителиального кишечного барьера [34, 35]. В недавно опубликованной работе Tozlu M. et al. показано, что пациенты с признаками СРК-Д в ремиссии ВЗК имеют статистически значимо большее количество эозинофилов в слизистой оболочке толстой кишки и хорошо отвечают на гипоаллергенную диету и терапию будесонидом [36]. В выводах к исследованию авторы указывают о возможной связи развития СРК у пациентов с достигнутой ремиссией ВЗК со специфическим иммунным ответом слизистой оболочки кишечника в ответ на различные пищевые триггеры и подчеркивают, что данное направление является перспективным, но требует дальнейшего изучения.

Ведение пациентов с ремиссией ВЗК и СРК-подобными симптомами всегда представляет собой сложную диагностическую и терапевтическую дилемму в реальной клинической практике. В качестве одного из примеров представим собственное клиническое наблюдение. Пациентка А., 43 лет обратилась за консультацией на кафедру факультетской терапии и гастроэнтерологии ОмГМУ в декабре 2020 г. с жалобами на абдоминальную боль, усиливающуюся перед опорожнением кишечника, чередование диареи (эпизоды жидкого стула до 2 раз в день, в дневные часы) и запоров (стул 1–2 раза в неделю), вздутие живота. Аппетит сохранен, вес стабильный, патологических примесей к калу (непереваренная пища, кровь, гной) нет. Из анамнеза заболевания известно, что с 12-летнего возраста беспокоили запоры, эпизоды абдоминальной боли, предшествующие опорожнению кишечника. При проведении ирригоскопии выявлена врожденная аномалия развития кишки (долихосигма). С этого времени регулярно наблюдается у гастроэнтеролога, ежегодно проходит санаторно-курортное

лечение. В возрасте 30 лет после психоэмоционального стресса (сокращение на работе) учащение стула до 3–4 раз в день, кал неоформленный, с примесью слизи, кровь «на салфетке». Обследована в условиях стационара, диагностирован язвенный колит, левостороннее поражение, эндоскопическая активность 1–2, повышение СРБ до 3N и СОЭ до 28 мм/ч. Для индукции ремиссии назначался месалазин в дозе 4 г/сут, антибактериальная терапия. По поводу повышенного уровня тревоги и нестабильности эмоционального состояния после перенесенного стресса консультирована психиатром, назначены трициклические антидепрессанты, которые пациентка принимала в течение года. Достигнута ремиссия, поддерживающая терапия месалазином в дозе 2 г/сут. В последующем колоноскопия ежегодно, обострения заболевания дважды в 2012 г. и 2017 г. после медикаментозного прерывания беременности и самостоятельной отмены приема месалазина, соответственно. Ухудшение в течение полугода, связывает со стрессом (проблемы в семье). На момент обращения амбулаторно принимает 3 г месалазина в гранулах, 2 г в виде ректальной пены.

Как оценить симптомы и какую тактику необходимо предпринять в данной ситуации? С чем мы имеем дело – активность ВЗК, перекрест с СРК или другая патология, имеющая схожие клинические проявления – лактазная недостаточность, дисфункция щитовидной железы или патология органов малого таза? Пациентке проведено обследование. Эндоскопических, гистологических и лабораторных признаков активности язвенного колита не выявлено. Исключены кишечные инфекции, глистно-паразитарные инвазии, иерсиниоз, инфекция, ассоциированная с *Clostridium difficile*, пищевая непереносимость. Гормоны щитовидной железы в пределах референтных значений. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и малого таза без структурных изменений. При МРТ-энтероколонографии патологии не выявлено.

Установлено, что появление СРК-подобных симптомов у пациентов с ВЗК в стадии ремиссии чаще наблюдается среди лиц, склонных к депрессии и тревоге [37]. Кроме того, по данным Tomita T. et al. более высокая частота СРК-подобных симптомов обнаружена у тех пациентов, которые принимали противотревожные препараты или антидепрессанты до того, как их ВЗК стало неактивным [32]. Нашей пациентке была скорректирована диета, назначена симптоматическая терапия (регуляторы моторики), на фоне чего отметила улучшение самочувствия, также рекомендована консультация психотерапевта.

Безусловно, накопленные на сегодняшний день данные о взаимоотношениях между ВЗК и СРК

весьма неоднозначны. Одни эксперты допускают возможность «перекреста» этих заболеваний, другие отстаивают концепцию о признании ВЗК и СРК разными формами одного и того же заболевания. Третьи предлагают считать СРК-подобные жалобы у больных с ремиссией ВЗК отдельным заболеванием и именовать его «раздраженным воспалительным кишечным синдромом» [38]. Однако большинство из них все же придерживается мнения, что при наличии СРК-подобных жалоб у больных ВЗК в стадии ремиссии, прежде чем говорить о правомерности диагноза СРК, целесообразно исключить другие заболевания, протекающие со сходной клинической симптоматикой (мальабсорбцию желчных кислот, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, целиакию и др.) [39].

В соответствии с действующими международными и клиническими рекомендациями, диагностика коморбидных расстройств, в том числе при СРК, базируется на тех же принципах, что и изолировано для каждого из сочетанных заболеваний [3]. В отличие от экспертов Римского фонда, которые являются сторонниками позитивной клинической диагностики, основанной на соответствии жалоб пациента соответствующим критериям, российские эксперты подчеркивают необходимость углубленного дифференциального поиска у каждого пациента с СРК с подозрением на коморбидность [40].

Определенную сложность представляет и лечение пациентов с сочетанной патологией. Одновременное использование нескольких лекарственных средств, назначение которых оправдано с точки зрения изолированной терапии каждого из заболеваний, нередко оказывается нерациональным при сочетанной гастроинтестинальной патологии. Порой препараты и вовсе оказывают разнонаправленное действие. К тому же прием большого количества препаратов ассоциирован с повышенным риском развития нежелательных явлений и межлекарственных взаимодействий, а также является фактором, снижающим приверженность пациентов к терапии. Необходимость оптимизации терапии пациентов с сочетанным течением СРК и другими заболеваниями пищеварительного тракта привела к разработке концепции мультитаргетной терапии, которая подразумевает назначение воздействующих на общие звенья патогенеза, а не ориентированных на симптомы лекарственных средств. Кроме того, пациентам с коморбидным течением СРК свойственна специфическая тревога, которая означает чрезмерное беспокойство или гипервигилансию, которые нередко приобретают характер крайней степени выраженности или катастрофизации [41]. Данный факт также следует учитывать при выборе тактики ведения пациентов.

Заключение

Среди пациентов с СРК синдром перекреста является широко распространенным явлением в клинической практике. Возможно сочетание не только с другими функциональными заболеваниями пище-

варительного тракта, но и с органической патологией, а также с негастроэнтерологическими функциональными синдромами и тревожно-депрессивными расстройствами. Наличие коморбидности, как пра-

вило, ассоциировано с увеличением тяжести течения каждого из заболеваний, низким качеством жизни пациентов и недостаточным эффектом от терапии. К сожалению, действующие алгоритмы ведения и стандарты оказания медицинской помощи паци-

ентов с СРК ориентированы лишь на купирование отдельных симптомов, и они не учитывают наличие сочетанной патологии. Тогда как это представляет собой актуальную проблему, учитывая высокую частоту коморбидности в популяции.

Литература | References

- Gaus O. V., Livzan M. A. SRK: Chto mi znaem o simptomah segodnya [IBS: what do we know about the symptoms to day?]. *Consilium Medicum*. 2019, vol. 21, no. 8, pp. 42–48. (in Russ.)
Гаус О. В., Ливзан М. А. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum*. 2019, Т. 21, № 8, С. 42–48.
- Livzan M. A., Osipenko M. F. Sindrom perecresta funkcional'nih zabolevanii pishevaritel'nogo tracta [Overlap syndrome of functional diseases of the digestive tract]. *RMJ*. 2012, vol. 20, no. 15, pp. 768–770. (in Russ.)
Ливзан М. А., Осипенко М. Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта. *РМЖ*. 2012, Т. 20, № 15, С. 768–770.
- Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Baranskaya E. K. et al. Klinicheskiye recommendacii Rossiiskoy gastroenterologicheskoi assotciacii, Assotciacii coloproctologov Rossii po diagnostike i lecheniyu bol'nih s sindromom razdrzhennogo kishechnika [Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association, the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproctologii – Russian Journal of Gastroenterology of Hepatology Coloproctology*. 2017, vol. 27, no. 5, pp. 76–93. (in Russ.)
Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Баранская Е. К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2017, Т. 27, № 5, С. 76–93.
- Vakil N., Stelwagon M., Shea E. P., Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population. *United European Gastroenterol. J.* 2015, vol. 4, no. 3, pp. 413–422.
- Häuser W., Marschall U., Layer P., Grobe T. The prevalence, comorbidity, management and costs of irritable bowel syndrome – an observational study using routine health insurance data. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2019, no. 116, pp. 463–470.
- Cenac, N., Christophe, A., Jean-Paul, M. et al. Potentiation of TRPV4 signalling by histamine and serotonin: an important mechanism for visceral hypersensitivity. *Gut*. 2010, no. 59, pp. 481.
- Livzan M. A. Bolevoy sindrom v gastroenterologii – algoritm terapii [Pain syndrome in gastroenterology – therapy algorithm.]. *Meditsinskii sovet – Medical advice*. 2010, № 3–4, pp. 69–71. (in Russ.)
Ливзан М. А. Болевой синдром в гастроэнтерологии – алгоритм терапии. *Медицинский совет*. 2010, № 3–4, С. 69–71.
- Carco C., Young W., Gear R. B., et al. Increasing Evidence That Irritable Bowel Syndrome and Functional Gastrointestinal Disorders Have a Microbial Pathogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020, no. 10, p. 468.
- Camilleri M. The Leaky Gut: Mechanisms, Measurement and Clinical Implications in Humans. *Gut*. 2019, vol. 68, no. 8, pp. 1516–1526.
- Odenwald M. A., Turner J. R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017, no. 14, pp. 9–21.
- Quigley E. M. Leaky gut – concept or clinical entity? *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2016, no. 32, pp. 74–79.
- Cryan J. F., O'Riordan K. J., Cowan C. S. et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019, no. 99, pp. 1877–2013.
- Wang A., Liao X., Xiong L., et al. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *BMC Gastroenterol.* 2008, no. 8, p. 43.
- Ghoshal U. C., Singh R. Frequency and risk factors of functional gastro-intestinal disorders in a rural Indian population. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017, no. 32, pp. 378–387.
- Okumura T., Tanno S., Ohhira M., Tanno S. Prevalence of functional dyspepsia in an outpatient clinic with primary care physicians in Japan. *J. Gastroenterol.* 2010, no. 45, pp. 187–194.
- Steinsvik E. K., Valeur J., Hausken T., Gilja O. H. Postprandial Symptoms in Patients with Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Relations to Ultrasound Measurements and Psychological Factors. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2020, vol. 26 no. 1, pp. 96–105.
- Barberio B., Yiannakou Y., Houghton L. A., et al. Overlap of Rome IV Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia and Effect on Natural History: A Longitudinal Follow-up Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021, no. 4, S1542–3565(21)00445–6.
- Kim Y. J., Chung W. C., Kim B. W., et al. Is *Helicobacter pylori* Associated Functional Dyspepsia Correlated with Dysbiosis? *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017, no. 23, pp. 504–516.
- Yang Y., Chen L. F. Role of *Helicobacter pylori* Eradication in Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. *Wei. Chang. Bing. Xue.* 2017, no. 22, pp. 482–485.
- Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Ng W. K., et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017, no. 153, pp. 420–429.
- Ng Q. X., Foo N. X., Loke W., et al. Is there an association between *Helicobacter pylori* infection and irritable bowel syndrome? A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2019, Vol. 25, no. 37, pp. 5702–5710.
- O'Sullivan M., Clayton N., Breslin N. P., et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2000, no. 12, pp. 449–457.
- Montemurro P., Nishioka H., Dundon W. G., et al. The neutrophil-activating protein (HP-NAP) of *Helicobacter pylori* is a potent stimulant of mast cells. *Eur. J. Immunol.* 2002, no. 32, pp. 671–676.
- Supajatura V., Ushio H., Wada A., et al. Cutting edge: VacA, a vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*,

- directly activates mast cells for migration and production of proinflammatory cytokines. *J. Immunol.* 2002, no. 168, pp. 2603–2607.
25. Schulz C., Koch N., Schütte K., et al. *H. pylori* and its modulation of gastrointestinal microbiota. *J. Dig. Dis.* 2015, no. 16, pp. 109–117.
 26. Lovell R.M., Ford A. C. Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012, no. 107, pp. 1793–1801.
 27. de Bortoli N., Tolone S., Frazzoni M., et al. Gastro-esophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann. Gastroenterol.* 2018, Vol. 31, no. 6, pp. 639–648.
 28. Martinucci I., de Bortoli N., Di Fluri G., et al. Diagnosis of NERD in a population of patients with and without IBS: a pH-MII study. *Dig. Liv. Dis.* 2011, no. 43, S168.
 29. Garros A., Mion F., Marjoux S., et al. Factors associated with nonresponse to proton pump inhibitors therapy in patients referred for esophageal pH-impedance monitoring. *Dis. Esophagus.* 2016, no. 29, pp. 787–793.
 30. El-Salhy M., Gilja O. H., Hatlebakk J. G. Overlapping of irritable bowel syndrome with erosive esophagitis and the performance of Rome criteria in diagnosing IBS in a clinical setting. *Mol. Med. Rep.* 2019, no. 20, pp. 787–794.
 31. Isgar B., Harman M., Kaye M. D., Whorwell P. J. Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission. *Gut.* 1983, no. 24, pp. 190–192.
 32. Tomita T., Kato Y., Takimoto M., et al. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome-like Symptoms in Japanese Patients with Inactive Inflammatory Bowel Disease. *J. Neurogastroenterol Motil.* 2016, vol. 22 no. 4: 661–669.
 33. Spiler R., Lam C. Update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2012, vol. 18, no. 3, pp. 258–268.
 34. Teruel C., Garrido E., Mesonero F. Diagnosis and management of functional symptoms in inflammatory bowel disease in remission. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2016, vol. 7, no. 1, pp. 78–90.
 35. Livzan M.A., Makeykina M. A. Vospalitel'niye zabolovaniya kishechnika: sovremenniye aspekti diagnostiki i lecheniya [Inflammatory bowel disease: modern aspects of diagnosis and treatment]. *Gastroenterologiya. Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum – Gastroenterology. Supplement to Consilium Medicum.* 2010, no. 2, pp. 60–65. (in Russ.)
Ливзан М. А., Макейкина М. А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2010, № 2, С. 60–65.
 36. Tozlu M., Cash B., Younes M., Ertan A. Dilemma in post-IBD patients with IBS-D symptoms: A 2020 overview. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021, vol. 15, no. 1, pp. 5–8.
 37. Farrokhyar F., Marshall J. K., Easterbrook B., Irvine E. J. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006, vol. 12, pp. 38–46.
 38. Stanisic V., Quigley E. M. M. The overlap between IBS and IBD: what is it and what does it mean? *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, vol. 8, no. 2, pp. 139–45.
 39. Sheptulin A. A., Vinogradskaya K. E. Inflammatory Bowel Diseases and Irritable Bowel Syndrome: Overlap of Two Nosological Forms or Two Variants of the Same Disease? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019, no. 29 (5), pp. 43–48. (in Russ.)
Шептулин А. А., Виноградская К. Э. Воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника: сочетание двух нозологических форм или разные варианты одного заболевания? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019, № 29(5), С. 43–48.
 40. Oganov R. G., Simanenkov V. I., Bakulin I. G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019, no. 18(1), pp. 5–66. (in Russ.)
Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и др. Клинические рекомендации. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019, № 18(1), С. 5–66.
 41. Schmulson M. J., Drossman D. A. What Is New in Rome IV. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017, vol. 23, no. 2, pp. 151–163.