



УДК 616–053.2–008.6:616.33:616.329]-002.2:616.36(048.8)

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-142-148>

Overlap-синдром в педиатрической практике

Черненко Ю. В., Глушаков И. А., Глушакова В. Д., Гуменюк О. И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Большая казачья, д. 112, г. Саратов, 410012, Российская Федерация

Для цитирования: Черненко Ю. В., Глушаков И. А., Глушакова В. Д., Гуменюк О. И. Overlap-синдром в педиатрической практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;209(1): 142–148. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-142-148

✉ Для переписки:

Гуменюк

Ольга Игоревна

saroshum@mail.ru

Черненко Юрий Валентинович, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии, профессор, д.м.н.

Глушаков Игорь Алексеевич, студент

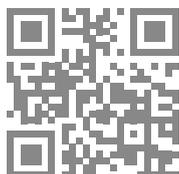
Глушакова Виктория Дмитриевна, студентка

Гуменюк Ольга Игоревна, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, к.м.н.

Резюме

Проблема сочетанной патологии в детском возрасте имеет важный медико-социальный аспект. На сегодняшний день рассматриваются и изучаются аспекты патогенеза overlap-синдрома. Несмотря на достоверные данные о факторах развития overlap-синдрома в клинической практике эффективность диагностики и лечения до сих пор остается низкой. В настоящем обзоре суммированы актуальные научные данные эпидемиологических исследований overlap-синдрома в детской гастроэнтерологии.

EDN: RUEMSY



Цель обзора — представить анализ современных литературных данных о распространенности, клинических особенностях и принципах терапии overlap-синдрома в педиатрической практике.

Ключевые слова: overlap-синдром, функциональные гастроинтестинальные расстройства, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Overlap-syndrome in pediatric practice

Yuri V. Chernenkov, Igor A. Glushakov, Victoria D. Glushakova, Olga I. Gumeniuk
Saratov State Medical University, 112, Bol'shaya kazach'ya str., Saratov, 410012 Russia

For citation: Yuri V. Chernenkov, Igor A. Glushakov, Victoria D. Glushakova, Olga I. Gumeniuk Overlap-syndrome in pediatric practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1): 142–148. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-142-148

✉ *Corresponding author:*

Olga I. Gumeniuk
saroshum@mail.ru

Yuri V. Chernenkov, Head of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Professor, DSc
Igor A. Glushakov, Student
Victoria D. Glushakova, Student
Olga I. Gumeniuk, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, PhD

Summary

The problem of combined pathology in childhood has an important medical and social aspect. To date, aspects of the pathogenesis of the overlap syndrome are being considered and studied. Despite reliable data on the factors in the development of overlap syndrome in clinical practice, the effectiveness of diagnosis and treatment is still low. This review summarizes the current scientific data from epidemiological studies of various types of overlap syndrome, therapeutic approaches, and also analyzes a rare clinical case in pediatrics.

The purpose of the review is to present an analysis of current literature data on the prevalence of overlap syndrome in pediatric practice.

Keywords: overlap-syndrome, functional gastrointestinal disorders, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, gastroesophageal reflux disease, children

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Функциональные нарушения занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости пищеварительной системы у детей [1–6]. Согласно последним Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) «...функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) правильно определять как расстройства взаимодействия между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом (disorders of gut-brain interaction)» [7]. Расстройства взаимосвязи между головным мозгом и пищеварительным трактом представляют комплекс гастроинтестинальных симптомов, развивающиеся из-за комбинации нарушений моторики, висцеральной чувствительности и мукозального гомеостаза при определенных социально-средовых условиях и/или при наличии психологических личностных особенностей, семейной предрасположенности [8, 9]. Новая классификация функциональных гастроинтестинальных расстройств учитывает симптоматику, физиологические критерии (при условии повышения точности диагностики), возрастные аспекты, оценку анатомических областей. Согласно Римским критериям –IV, в структуре ФГР выделяют эзофагеальные, гастродуоденальные, кишечные расстройства, синдром функциональной абдоминальной боли, функциональные расстройства желчного пузыря, сфинктера Одди, аноректальные

расстройства, а также неонатальные расстройства и функциональные расстройства у детей старшего возраста (расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой и синдром функциональной абдоминальной боли) [9]. Особое внимание в критериях IV пересмотра уделено критериям диагностики функциональных расстройств билиарной систем, которые включают билиарную боль, отсутствие конкрементов и структурной патологии, функциональные компоненты (гипер- и гипоконбинированные расстройства), уровень печеночных ферментов, конъюгированного билирубина, амилазы/липазы, состояние холедоха (нормальный, расширенный просвет) [9].

Одной из актуальных тем гастроэнтерологии последних лет является проблема распространенности, особенностей клиники, диагностики и лечения синдрома перекреста функциональных расстройств или overlap-синдрома у взрослых и детей.

Первые публикации, посвященные проблеме overlap-синдрома у взрослых, появились в конце 20 века в работе японских исследователей К Miyachi, М Akizuki, Т Tojo (1973 г.). Overlap-синдром, вне зависимости от системы поражения, определялся ими как состояние, отвечающее двум критериям: 1) сочетание заболеваний одного или нескольких органов с общими механизмами патогенеза

(доказанными или предполагаемыми); 2) применение патогенетического средства в разной степени способно повлиять на течение всех заболеваний перекреста. В начале 2000 гг. появились публикации, посвященные перекрестным синдромам в детской гастроэнтерологии (Jeffrey S. Hyams et al., 1996; R. Turco et al., 2011).

Единая концепция патогенеза сочетанных функциональных нарушений пищеварительного тракта, как у взрослых, так и у детей до сих пор остается до конца неизученной. Большинство исследователей считают, что патогенез данного вида расстройств аналогичен ФГР и заключается в нарушении моторной функции различных отделов пищеварительного тракта и развитии висцеральной гиперчувствительности, вызванной нейроэндокринной дисрегуляцией [10]. По мнению большинства экспертов в развитии функциональных заболеваний всех уровней ЖКТ пусковым механизмом являются психосоциальные факторы. При ФГР отмечено снижение активности стресслимитирующих систем, обусловленное снижением уровня γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и активности ГАМК-ергической системы торможения. В условиях дефицита преобладает активность стрессреализующей системы и создаются условия для развития дистресса, что объясняет полиморфизм клинической симптоматики ФГР и перекрестных синдромом [11].

Тем не менее, главными ключевыми и универсальными патофизиологическими механизмами коморбидности ФГР, определяющими клиническое разнообразие, считается висцеральная гиперчувствительность и нарушения моторики [11].

В настоящее время изучаются и другие патогенетические факторы развития перекрестных синдромом пищеварительного тракта у детей: нарушение модификации микробиоты, минимальное субклиническое воспаление, нарушение эпителиально-барьеры и проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Исследования последних лет, проведенные с использованием молекулярно-генетических методов, демонстрируют, что кишечная микробиота через афферентные и эфферентные нервные волокна взаимодействует с осью «мозг – кишечник», формируя принципиально новую ось: «мозг – кишечник – микробиота». Количественные и качественные сдвиги в микробиоценозе кишечника приводят к формированию как нормальных, так и патологических состояний [12, 13]. Энтеральная микробиота оказывает решающую роль в развитии и сохранении сенсорных, и моторных функций кишечника: опосредованно через влияние на рецепторы эпителиальных клеток и непосредственно за счет стимуляции нейрональных клеток в lamina propria (собственная пластинка слизистой оболочки кишечника), особенно при усилении проницаемости кишки [12, 13].

Предпринимались попытки идентификации генетических основ перекрестных синдромом пищеварительного тракта. Многие зарубежные работы были посвящены изучению полиморфизма гена C825T, ответственного за синтез бета-полипептида 3 (GNB3) белка, связывающего гуаниновые

нуклеотиды (G-белок). Ряд авторов выдвинул гипотезу, что патогенные варианты или полиморфизм гена C825T могут привести к изменению передачи внутриклеточного сигнала, с развитием двигательных или сенсорных нарушений желудочно-кишечного тракта (Viola Andresenet et al., 2006; D R de Vries et al., 2009; Han Gyeol Kim et al., 2012; Cheong Soo Park et al., 2012). Показана ассоциация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с полиморфизмом C825T и подтверждена гипотеза о том, что в основе этой связи лежит усиление рефлюкса как следствие усиленной передачи сигнала при активации рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCRs), связанной с аллелем гена C825T (D. R. de Vries, 2009). В последующем одна группа китайских ученых (Yi-Zuo Song et al., 2016) опровергла роль гена C825T в развитии ФГР и overlap-синдромов, а другая исследовательская группа показала, что только минорный аллель (T) в гене C825T связан с повышенной восприимчивостью к развитию эпигастрального болевого синдрома и других ФГР [14, 15]. Установлено, что полиморфизм другого гена – транспортера серотонина (SERT) и гена G-протеина ассоциируются с развитием overlap-синдрома, особенно ФД и СРК [16]. Эпидемиология перекрывающихся синдромов и симптомов в детской гастроэнтерологической в настоящее время изучена не до конца. Большинство работ по эпидемиологии данного вида патологии представляют ретроспективные обзоры или мета-анализы. В исследовании под руководством Rajindrajith S. (2012) было включено 2163 детей из Шри-Ланки, у каждого пятого из которых выявлены перекрестные гастроинтестинальные симптомы. Общациональное исследование 100 000 молодых человек в Скандинавии выявило сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) у 6,5% обследованных [17]. Мета-анализ 58 статей, посвященных результатам гастроэнтерологического обследования 196 472 детей, показал, что overlap-синдром имел место более чем у 10% пациентов и несколько чаще встречался у девочек, что связали с наличием фоновых тревожно-депрессивных расстройств, стрессовых и травмирующих жизненных событий [18].

Friesen CA et al. провели ретроспективный обзор 100 педиатрических пациентов в возрасте 8–17 лет с диагнозом ФГР: в 33% случаев обнаружен перекрест СРК и ГЭРБ [19]. Bruno P. Chumpitazi с соавторами среди 295 обследованных детей симптомы гастроинтестинальных перекрестов диагностировали у каждого второго пациента [20]. Аналогичные результаты получены группой авторов из США [21]. Отечественными учеными также предприняты попытки изучения особенностей перекрестных синдромов в детской гастроэнтерологии. Изучение регионарных особенностей overlap-синдрома у сибирских школьников показало, что распространенность синдрома перекреста ГЭРБ и диспепсии у сибирских школьников составила 4,7%. В Республике Тыва (Россия) синдром гастроинтестинальных перекрестов у школьников встречался почти в 7%, в Бурятии – в 3,7% и в Эвенкии – 2,8% случаев [22].

Многие авторы сообщают о распространенности перекрестов ФГР, особенно, СРК и целиакии у де-

тей. Симптомы СРК у детей с диагностированной целиакией выступают в этом случае или как проявление основного заболевания или как самостоятельный перекрестный симптом или синдром [23].

Примерно у 50% детей с СРК имеются функциональные нарушения желчевыводящих путей, что свидетельствует о генерализованном характере нарушений моторной функции ЖКТ при сочетанной функциональной патологии [24].

Клинические особенности overlap-синдрома у детей полиморфны. У детей и подростков, согласно Римским критериям IV пересмотра, ФГР подразделяют на три основные группы: функциональные расстройства тошноты и рвоты, функциональные расстройства болей в животе и функциональные расстройства дефекации. Для этих расстройств теперь уточняется, что диагноз может быть поставлен только в том случае, если «после соответствующей медицинской оценки симптомы не могут быть отнесены к другому заболеванию». Эта формулировка заменяет предыдущее утверждение о том, что должно быть «отсутствие воспалительного, анатомического, метаболического или неопластического процесса, который объясняет симптомы субъекта». Это терминологическое изменение позволяет пациентам с органическим заболеванием, например, целиакией или воспалительным заболеванием кишечника, устанавливать функциональное расстройство, а также уменьшить количество тестов, необходимых для постановки диагноза ФГИР [25].

Постановка диагноза функциональной диспепсии (ФД) в настоящее время не требует, чтобы абдоминальная боль была основной жалобой. К другим жалобам при ФД относятся: переполнение желудка после приема пищи, раннее насыщение, боль в эпигастрии или жжение (не связанное с дефекацией). В соответствии с критериями взрослых выделяют два подтипа функциональной диспепсии: постпрандиальный дистресс-синдром и эпигастральный болевой синдром [25, 26]. СРК классифицируется на подтипы, отражающие преобладающий характер стула (СРК с запором, СРК с диареей, СРК с запором и диареей и неуточненный СРК) [25]. СРК у детей подросткового возраста имеет клинику болевого синдрома в абдоминальной области, имеет связь с актом дефекации и изменением характера стула или его частоты. Общая продолжительность клинической картины должна иметь продолжительность не менее 6 месяцев [27,28]. Особенную значимость в развитии данного заболевания имеют психосоциальные, средовые и генетические факторы, которые вносят весомый вклад в патогенетические аспекты [27–29].

ГЭРБ, ФД и СРК являются одними из наиболее распространенных нозологических единиц в детской гастроэнтерологической практике [30]. Наиболее распространенными вариантами таких комбинаций являются синдром перекреста ГЭРБ и ФД, а также СРК и ФД [31, 32].

Пересечение клинических симптомов патологий желудочно-кишечного тракта, как у взрослых, так и у детей представляет сложную дифференцированную диагностику и трудности при выборе методов лечения [33].

Развившись в детском и подростковом возрасте, ГЭРБ, ФД и СРК имеют склонность к формированию хронических и рецидивирующих форм [24, 34].

В распределении клинических вариантов диспепсии, ассоциирующих у школьников с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, установлены региональные особенности. Так, у детей Бурятии и Эвенкии доминирующей была ассоциация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с постпрандиальным дистресс-синдромом, в Тыве – с эпигастральной болью. Среди эндоскопически обследованных школьников в отсутствие эрозивно-язвенных заболеваний определялись аналогичные ассоциативные связи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с синдромом диспепсии и ее клиническими вариантами [22]. Региональные различия клинических вариантов диспепсии, ассоциированной с ГЭРБ, выглядели следующим образом: у детей Бурятии и Эвенкии доминирующей была ассоциация ГЭРБ с постпрандиальным дистресс-синдромом, у детей Тывы – с эпигастральной болью [22].

Синдром перекреста СРК и билиарной дисфункции приводит к развитию желчной колики с болевым синдромом, ассоциированным с СРК, а также выраженного абдоминального болевого синдрома на фоне высокого уровня тревожности. Нарушения моторики желчевыводящих путей по типу дискинезии желчевыводящих путей при СРК характеризуются спазмом сфинктера Одди (до 87% всех случаев функциональных нарушений), реже – нарушением моторной функции желчного пузыря (до 60% от всех случаев функциональных нарушений) [24].

ФГР и, в частности, комбинированные поражения, значительно снижают качество жизни, особенно у пациентов подросткового возраста, в силу физиологических особенностей [11, 34, 35–39].

Лечение синдрома перекреста как в терапевтической, так и педиатрической практике – сложный процесс из-за значительных изменений в терминологии и принципов диагностики в Римских критериях IV пересмотра, по сравнению с предыдущими критериями, отсутствия многоцентровых плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности препаратов, применяемых при ФГР [40].

Несмотря на сложности терапии ФРГ, попытки клинических исследований в терапевтической и педиатрической гастроэнтерологической практике предпринимаются как зарубежными, так и отечественными исследователями.

Диета, модернизация образа жизни и назначение пробиотиков стали решающими в терапии детей и подростков с ФГР и overlap-синдромами по данным обзора, проведенному Friesen C. Et al. [25, 41].

Учитывая основной патогенетический механизм развития ФРГ и overlap-синдромов с целью коррекции возникших нарушений по оси «мозг – микробиота – кишка» рекомендовано использовать пробиотики, содержащие следующие бактерии (с позиции доказательной медицины): 1a – *L. reuteri* и 1b – *B. lactis* BB-12; 1b – *B. infantis* B5624, VSL#3 и 1c – *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12), *L. plantarum* 299V [41, 42]. В цитируемых работах

показано, что пробиотики эффективны как в нормализации кишечного микробиоценоза, иммунного ответа, так и в модуляции моторной функции ЖКТ, а также в подавлении воспалительной реакции и купировании болевого синдрома

Методы лечения синдрома перекреста нашли отражение в работе Нижегородца А. А. с соавторами, под наблюдением которых находились 309 детей в возрасте от 13 до 17 лет на терапии тримебутином. По итогам определено, что «...тримебутин не только эффективно купирует абдоминальный болевой синдром при лечении синдрома перекреста СРК с дискинезией желчевыводящих путей, но и служит эффективным корректором моторных нарушений желчевыводящих путей, развивающихся на фоне СРК». Терапия тримебутином в данном исследовании значительно превосходила стандартную спазмолитическую терапию overlap-синдрома СРК с билиарной дискинезией, проводимую дротаверином в отношении, как эффективности, так

и переносимости. Авторы в результате рекомендуют в качестве эффективного способа лечения детей с overlap-синдромом СРК с билиарной дискинезией [24].

При наличии билиарной дисфункции при ФГР, сопровождающихся болевым абдоминальным синдромом у детей применяются селективные спазмолитики, воздействующие на желчный пузырь, сфинктер пузырного протока (сфинктер Люткенса) и сфинктер Одди, препараты мебеверина гидрохлорида, Гимекромон, симетикон. Для коррекции гипомоторной дисфункции билиарного тракта в педиатрической практике используются прокинетики (итоприда гидрохлорид, домперидон). Для снижения литогенности желчи рекомендуются препараты урсодезоксихолевой кислоты [1–6, 9, 11].

В терапевтической практике, согласно Римским критериям IV пересмотра, для лечения ФГР используют также антидепрессанты, антипсихотики, противотревожные препараты [11].

Заключение

Overlap-синдром гастроинтестинальных и билиарных симптомов в детской практике характеризуется распространенностью и полиморфностью клинической картины. В настоящее время остаются дискуссионными вопросы патогенеза

overlap-синдромов у детей и подростков. Остается также открытым вопрос эффективности и безопасности медикаментозного лечения overlap-синдрома в детской гастроэнтерологической практике.

Литература | References

- Belmer S. V., Volynets G. V., Gorelov A. V., et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 1. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2020; 65(4): 150–161. (in Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161.
Бельмер С. В., Волынец Г. В., Горелов А. В., и соавт. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65(4): 150–161. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161.
- Belmer S. V., Volynets G. V., Gorelov A. V., et al. Functional Disorders of Digestive System in Children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Part 3. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2020; 65(6): 133–144. (in Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-133-144.
Бельмер С. В., Волынец Г. В., Горелов А. В., и соавт. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 3. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65(6): 133–144. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-133-144.
- Gribakin S. G., Khasanov I. A., Lavrova T. E. Functional disorders of the gastrointestinal tract in children: current problems and long-term outcomes. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition).* 2020; 18(3): 82–90. (in Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2020-3-82-90.
Грибакин С. Г., Хасанов И. А., Лаврова Т. Е. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: текущие проблемы и отдаленные последствия. *Вопросы детской диетологии.* 2020; 18(3): 82–90. doi: 10.20953/1727-5784-2020-3-82-90.
- Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D., et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1527–37. doi: 10.1053/j.gastro.2005.08.063.
- Drossman D. A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016; 19: S0016–5085(16)00223–7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
- Sheptulin A. A., Kurbatova A. A. A. A. New Rome-IV criteria of the functional dyspepsia. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2016;26(4):124–128. (in Russ.)
Шептулин А. А., Курбатова А. А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2016;26(4):124–128
- Bogdanova N. M., Chernova T. M. Functional disorders of the digestive system in infants: causes, diagnostic criteria and the possibility of correction with the help of probiotics. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(2):150–154. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-150-154.
Богданова Н. М., Чернова Т. М. Функциональные нарушения органов пищеварения у младенцев: причины возникновения, критерии диагностики и возможности коррекции с помощью пробиотиков. *Медицинский Совет.* 2018;(2):150–154. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-150-154.
- Koppen I. J., Nurko S., Saps M., et al. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(3):193–201. doi: 10.1080/17474124.2017.1282820.
- Kazyukova T. V., Kotlukov V. K. Functional gastrointestinal disorders in young children: a modern view of

- the mechanisms of development and the possibility of therapy. *RMJ*. 2018; 9: 33–38. (in Russ.)
- Казюкова Т. В., Котлуков В. К. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: современный взгляд на механизмы развития и возможности терапии. *PMЖ*. 2018;9:33–38.
10. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Volel B. A., et al.; Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine; Gastroenterological Scientific Society of Russia. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome. Clinical guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8): 5–117. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-192–8–5–117.
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Волель Б. А., и соавт. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;192(8): 5–117. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-192–8–5–117.
 11. Chaplin A. V., Rebrikov D. V., Boldyreva M. N. Human microbiome. *Vestnik RSMU*. 2017; (2): 5–13. (in Russ.) doi: 10.24075/brsmu.2017–02–01.
Чаплин А. В., Ребриков Д. В., Болдырева М. Н. Микриом человека. Вестник РГМУ. 2017; (2): 5–13. doi: 10.24075/brsmu.2017–02–01.
 12. Du L., Kim J. J., Chen B., et al. Gene Polymorphisms and Susceptibility to Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019; 15;2019:3420548. doi: 10.1155/2019/3420548.
 13. Song Y. Z., You H. Y., Zhu Z. H., et al. The C825T Polymorphism of the G-Protein $\beta 3$ Gene as a Risk Factor for Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:5037254. doi: 10.1155/2016/5037254.
 14. Kim H. G. G-Protein Beta3 Subunit C825T Polymorphism in Patients With Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(2):205–210. doi: 10.5056/jnm.2012.18.2.205.
 15. Rasmussen S., Jensen T. H., Henriksen S. L., et al. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(2):162–9. doi: 10.3109/00365521.2014.983157.
 16. Korterink J. J., Diederik K., Benninga M. A., et al. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5): e0126982. doi: 10.1371/journal.pone.0126982.
 17. Friesen C. A., Rosen J. M., Schurman J. V. Prevalence of overlap syndromes and symptoms in pediatric functional dyspepsia. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):75. doi: 10.1186/s12876–016–0495–3.
 18. Chumpitazi B. P., Palermo T. M., Hollier J. M., et al. Multisite Pain Is Highly Prevalent in Children with Functional Abdominal Pain Disorders and Is Associated with Increased Morbidity. *J Pediatr*. 2021;236:131–136. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.04.059.
 19. Atay O., David J., Mehta A. A Hypothetical Case Example Illustrating the Importance of a Multidisciplinary Approach to Treating Chronic/Functional Abdominal Pain in Pediatric Patients. *Pediatr Clin North Am*. 2022;69(5):917–927. doi: 10.1016/j.pcl.2022.06.005.
 20. Polivanova T. V., Vshivkov V. A. Crossover syndrome: associations of gastroesophageal reflux disease with dyspepsia syndrome in schoolchildren. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(4):54–59. (in Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2022–67–4–54–59.
Поливанова Т. В., Вшивков В. А. Синдром перекреста: ассоциации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с синдромом диспепсии у школьников. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022;67(4):54–59. doi: 10.21508/1027–4065–2022–67–4–54–59.
 21. Langshaw A. H., Rosen J. M., Pensabene L., et al. Overlap between functional abdominal pain disorders and organic diseases in children. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018;83(3):268–274. doi: 10.1016/j.rgmx.2018.02.002
 22. Nizhevich A. A., Gimazetdinova R. Sh., Tuigunov M. M., et al. Biliary dyskinesia in children with irritable bowel syndrome: overlap syndrome. Search for a modern approach to the treatment of abdominal pain syndrome. *Rosvest Perinatol and Pediatrician*. 2021; 66(6): 121–128. (in Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–121–128.
Нижевич А. А., Гимазетдинова Р. Ш., Туйгунов М. М., и соавт. Билиарная дискинезия у детей с синдромом раздраженного кишечника: overlap-синдром. Поиски современного подхода к терапии абдоминального болевого синдрома. Рос вестн перинатол и педиатр. 2021; 66(6): 121–128. doi: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–121–128.
 23. Southwell B. R. Treatment of childhood constipation: a synthesis of systematic reviews and meta-analyses. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(3):163–174. doi: 10.1080/17474124.2020.1733974.
 24. Wauters L., Dickman R., Drug V., et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(3):307–331. doi: 10.1111/nmo.14238.
 25. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M., et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Gastroenterol*. 2015; 28(2): 203–209.
 26. Belmer S. V., Khavkin A. I., Pechkurov D. V. Functional disorders of the digestive system in children. Principles of diagnosis and treatment (in light of the Rome IV criteria). Moscow. GEOTAR-Media, 2018, 160 P. (in Russ.)
Бельмер С. В., Хавкин А. И., Печкуров Д. В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV). М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 160.
 27. Minushkin O. N. Pharmacological approaches to the treatment of combined functional pathology (biliary and intestinal). *Medical Council*. 2018; (14): 78–82. (in Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2018–14–78–82.
Минушкин О. Н. Фармакологические подходы к лечению сочетанной функциональной патологии (билиарной и кишечника). Медицинский совет 2018; (14): 78–82. doi: 10.21518/2079–701X-2018–14–78–82.
 28. Andreev D. N., Zaborovsky A. V., Trukhmanov A. S., et al. Evolution of ideas about functional diseases of the gastrointestinal tract in the light of the Rome criteria for revision IV (2016). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27(1): 4–11. (in Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–1–4–11.
Андреев Д. Н., Заборовский А. В., Трухманов А. С., и соавт. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(1): 4–11. doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–1–4–11.

29. Maev I. V., Yurenev G. L., Vyuchnova E. S., et al. Gastroesophageal reflux disease. Moscow. GEOTAR-Media. 2019. (in Russ.)
Маев И. В., Юренев Г. Л., Вьючнова Е. С. и соавт. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019.
30. Maev I. V., Andreev D. N., Kucheryavy Yu. A. Functional dyspepsia. Moscow. Remedium. 2019. (in Russ.)
Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Функциональная диспепсия. М.: Ремедиум. 2019.
31. Dicheva D. T., Andreev D. N., Ulyankina E. V. Syndrome of overlap of GERD, functional dyspepsia and IBS: pathogenetic links and approaches to therapy. *Effective pharmacotherapy*. 2019; 15(36): 64–70. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2019–15–36–64–70.
Дичева Д. Т., Андреев Д. Н., Ульянкина Е. В. Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и СРК: патогенетические связи и подходы к терапии. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(36): 64–70. doi: 10.33978/2307–3586–2019–15–36–64–70
32. Tsukanov V. V., Vasyutin A. V., Tonkikh J. L., et al. Overlap syndrome of GERD and dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;154(6): 36–39. (in Russ.)
Цуканов В. В., Васютин А. В., Тонких Ю. Л., и соавт. Синдром перекреста ГЭРБ и диспепсии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6): 36–39.
33. Osadchuk M. A., Svistunov A. A., Kireeva N. V., et al. Functional diseases of the gastrointestinal tract in the context with overlapping functional disorders: current status of the problem. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020; 92(2): 111–118. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.02.000458.
Осадчук М. А., Свистунов А. А., Киреева Н. В., и соавт. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта в контексте синдрома перекреста: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2020; 92(2): 111–118. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000458.
34. Gadzhikerimov G. E., Glushakov I. A. The relationship of diet and diet with diseases of the gastrointestinal tract in schoolchildren. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2020; 10 (2): 60. (in Russ.)
Гаджикеримов Г. Э., Глушаков И. А. Связь диеты и режима питания с заболеваниями желудочно-кишечного тракта у детей школьного возраста. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2020; 10 (2): 60.
35. Hantoro I. F., Syam A. F., Mudjaddid E., et al. Factors associated with healthrelated quality of life in patients with functional dyspepsia. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):83. doi: 10.1186/s12955–018–0913-z.
36. Sundas A., Sampath H., Lamtha S. C., et al. Psychosocial quality-of-life correlates in functional gastrointestinal disorders. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2022; S2255–534X(22)00082–2. doi: 10.1016/j.rgmxe.2022.04.005.
37. Serebrova S. Yu., Prokofiev A. B., Zhuravleva M. V., et al. Rome IV criteria of functional gastrointestinal diseases in evaluation of drugs interchangeability: through the eyes of a clinical pharmacologist. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(4):221–227. (in Russ.)
Сереброва С. Ю., Прокофьев А. Б., Журавлева М. В., и соавт. Римские критерии IV функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта в оценке взаимозаменяемости лекарственных препаратов: взгляд врача –клинического фармаколога. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2017;7(4):221–227.
38. Friesen C., Colombo J. M., Deacy A., et al. An Update on the Assessment and Management of Pediatric Abdominal Pain. *Pediatric Health Med Ther*. 2021;12:373–393. doi: 10.2147/PHMT.S287719.
39. Cruchet S., Furnes R., Maruy A., et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr Drugs*. 2015;17(3):199–216. doi: 10.1007/s40272–015–0124–6.