

И.В. Маев¹, М.М. Осадчук², М.А. Осадчук³



¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

² Городская поликлиника № 52, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Синдром перекреста функциональных желудочно-кишечных заболеваний у взрослых и детей в контексте их преемственности

В данном обзоре приводится анализ возможной связи между функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта в детской и взрослой популяции. Некоторые функциональные заболевания, ранее определяемые только в детской возрастной группе, такие как абдоминальная мигрень, все чаще стали регистрироваться и у взрослого контингента. Как правило, постановка диагноза функциональных желудочно-кишечных заболеваний базируется преимущественно на клинических симптомах. Однако исследователи все чаще отмечают, что при некоторых патологиях у детей, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, основные симптомы рефлюкса, например изжога и отрыжка, не носят абсолютно доминирующего характера. Все это дает возможность высказать мнение о формировании универсальной функциональной патологии пищеварительного тракта с доминированием на определенных этапах патологического процесса той или иной симптоматики, затрагивающей и центральную нервную систему.

Ключевые слова: функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, синдром перекреста у детей и взрослых, синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Для цитирования: Маев И.В., Осадчук М.М., Осадчук М.А. Синдром перекреста функциональных желудочно-кишечных заболеваний у взрослых и детей в контексте их преемственности. Вестник РАМН. 2021;76(5):458–464. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1313>

458

Эпидемиология функциональных желудочно-кишечных заболеваний (расстройств) во взрослой и детской популяции

Эпидемиологические данные свидетельствуют о широкой распространенности функциональных желудочно-кишечных заболеваний (ФЖКЗ), характеризующихся непрерывно рецидивирующим течением. По оценкам ряда исследователей, более 40% населения земного шара

сообщает о так называемых необъяснимых абдоминальных симптомах, не ассоциированных с органической патологией [1, 2]. Данные крупных научных исследований свидетельствуют о том, что синдром раздраженного кишечника диагностируется у 10–15% населения Северной Америки, а в некоторых странах достигает 20% [3]. Аналогичные показатели распространенности (7,0–20,4%) отмечаются и при функциональной диспепсии (ФД) [4]. Функциональные заболевания органов пищеварения

I.V. Maev¹, M.M. Osadchuk², M.A. Osadchuk³

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

² City Polyclinic No. 52 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Cross-Functional Syndrome of Gastrointestinal Diseases in Adults and Children in the Context of Their Continuity

This review provides an analysis of a possible relationship between functional diseases of the gastrointestinal tract in children and adults. Some functional disorders previously identified only in the children's age group, such as abdominal migraine, were increasingly recorded in the adult population. As a rule, the diagnosis of functional gastrointestinal diseases is based primarily on clinical symptoms. However, researchers increasingly note that for some pathologies in children, such as gastroesophageal reflux disease, the main symptoms of reflux, such as heartburn and belching, are not absolutely dominant. All this makes it possible to express an opinion on the formation of a universal functional pathology of the digestive tract with the dominance at certain stages of the pathological process of one or another symptomatology that affects the central nervous system.

Keywords: functional diseases of the gastrointestinal tract, chiasm syndrome in children and adults, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease

For citation: Maev IV, Osadchuk MM, Osadchuk MA. Cross-Functional Syndrome of Gastrointestinal Diseases in Adults and Children in the Context of Their Continuity. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(5):458–464. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1313>

являются также одной из наиболее важных проблем и в педиатрической практике, затрагивающей от 23,1 [5] до 40% [6] детей и подростков без существенных различий по полу, расе или этнической группе. При этом дети с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) демонстрируют более низкое качество жизни, чем здоровые [5].

Определение и общая характеристика функциональных заболеваний у взрослых и детей

ФЖКЗ характеризуются хроническими или рецидивирующими симптомами, ассоциированными с пищеварительным трактом, без значимых биохимических или структурных нарушений. Мультифакториальная природа ФЖКЗ делает диагноз сложным и порой трудно прогнозируемым [7]. Наиболее широко известные из них, с более точной формулировкой, включают ФД и синдром раздраженного кишечника. Другие ФЖКЗ, такие как функциональный запор, вздутие живота и функциональный абдоминальный болевой синдром, вызывают определенные трудности, так как клинические проявления этой патологии нередко являются составной частью синдрома раздраженного кишечника или ФД. Попытки более точно разграничить функциональные кишечные заболевания привели к тому, что переход от III к IV Римским критериям вдвое снизил прогнозируемую распространенность синдрома раздраженного кишечника за счет предполагаемого увеличения числа больных с функциональным запором и функциональной диареей, что подчеркивает особую вариабельность функциональной патологии [8]. Тем не менее более четкие критерии синдрома раздраженного кишечника, в частности, за счет наличия болевого синдрома, который носит доминирующий характер, делают данную патологию наиболее вероятным диагнозом, которым охотно пользуются врачи [9, 10].

Эпидемиология, этиопатогенез синдрома перекреста ФЖКЗ во взрослой и детской популяции

Заслуживают внимания результаты ряда проведенных исследований, в которых оценивалась частота перекреста между отдельными синдромами. Результаты метаанализа симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с синдромом раздраженного кишечника свидетельствуют о том, что распространенность рефлюкс-эзофагита примерно в 4 раза выше у пациентов с синдромом раздраженного кишечника, чем у лиц без синдрома раздраженного кишечника [11]. Другой метаанализ исследований выявил, что у больных с ФД имеет место восьмикратное увеличение частоты синдрома раздраженного кишечника по сравнению с общей популяцией [9].

В ряде работ продемонстрировано, что на долю перекреста ФД и синдрома раздраженного кишечника приходится 30% подростков с хронической болью в животе [12, 13]. Перекрест у детей симптомов синдрома раздраженного кишечника отмечается у 33–54% пациентов, удовлетворяющих критериям ФД [12, 13]. Подобные же данные получены и во взрослой популяции. Так, перекрест синдрома раздраженного кишечника регистрирует-

ся у 33–56% взрослых лиц с классическими проявлениями ФД [14, 15].

Перекрест ФД с синдромом раздраженного кишечника часто манифестирует после перенесенной инфекции. В частности, после острого гастроэнтерита, вызванного сальмонеллезной инфекцией, заболеваемость синдромом раздраженного кишечника увеличивается в 7 раз по сравнению с больными без инфекционного эпизода [16, 17]. В исходе кишечной инфекции через 3, 6 и 12 мес классическая картина синдрома раздраженного кишечника сформировалась у 35, 33 и 46% больных. В эти же сроки наблюдения перекрест симптомов с ФД регистрировался соответственно у 70, 54 и 62% пациентов [18].

Важно отметить, что ЖКТ функционирует как единое целое и нарушения в определенном отделе могут вызывать симптомы в других областях пищеварительной трубки, например запор, приводящий к задержке опорожнения желудка [19]. В связи с этим в литературе приводится мнение, что перекрест синдрома раздраженного кишечника, ФД и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни возникает значительно чаще, чем ожидалось, и предполагается, что они могут иметь общую патофизиологическую природу и одинаковые факторы риска [9, 20].

Основная причина повышенного риска перекреста при ФЖКЗ может быть связана с системным «рефлюксом». «Рефлюкс» в этом случае может быть определен как регургитация содержимого нижней части пищеварительного тракта в его верхние отделы [21]. Подтверждением сказанному могут явиться приводимые данные об изменении моторики пищеварительного тракта при сочетании ФД и синдрома раздраженного кишечника [22]. Многие исследователи также продемонстрировали специфическую связь моторно-эвакуаторных нарушений между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ФД [23, 24], синдромом раздраженного кишечника [11] и язвенным колитом [25]. Особая роль в рефлюксных расстройствах придается бактериальному дисбиозу, который может выступать важным этиологическим фактором данных проявлений [26]. В обзорной статье М.М. Walker, N.J. Talley приводятся сведения, что дисбиоз верхних отделов пищеварительного тракта ассоциируется с такими заболеваниями, как синдром раздраженного кишечника и целиакия [27]. L. Yang et al. также поднимают вопрос о возможной роли дисбиоза микробиоты в патогенезе рефлюкс-ассоциированных расстройств ЖКТ [28].

В основе всех функциональных заболеваний пищеварительного тракта лежит стресс, который оказывает глубокое воздействие на ЖКТ, влияя на моторику кишечника [29], транспорт содержимого, барьерную функцию [30] и висцеральную чувствительность [31]. В последнее время ФЖКЗ рассматриваются в контексте двунаправленной коммуникации по оси кишечник–мозг, придавая важное значение микробиоте [32]. Полученные данные свидетельствуют о том, что стресс может приводить к долгосрочным изменениям микробиоты кишечника, определяя формирование висцеральной гиперчувствительности [33] и низкодифференцированного воспаления слизистой оболочки кишечника, проявляющегося в изменении популяции лимфоцитов, эозинофилов и тучных клеток [1, 34].

Перекрещивающиеся синдромы могут быть связаны с психопатологическими нарушениями и электромеханической дисфункцией [13, 35]. Наличие перекрещивающихся синдромов является скорее правилом, чем исключением, поскольку в значительной степени они ассоциируются с отклонениями в вегетативной активно-

сти и наличием общих предрасполагающих генетических факторов. Так, две общие митохондриальные ДНК с полиморфизмом в позиции 16519 и 3010 статистически связаны с функциональными синдромами [36]. При этом важно определить, в какой степени, если таковые имеются, отдельные ФЖКЗ перекрещиваются с другими синдромами или симптомами, чтобы понять их варибельность в рамках диагностической категории, которая может повлиять на результаты исследования или исходы заболевания.

Особенности синдрома перекреста у взрослых и детей

Существует ряд функциональных абдоминальных болевых расстройств, определенных IV Римским консенсусом для детей и подростков, а именно синдром раздраженного кишечника, ФД, абдоминальная мигрень, функциональная неспецифическая абдоминальная боль [37].

Большинство детей и подростков с хронической абдоминальной болью соответствуют критериям ФЖКЗ, относящимся к двум наиболее распространенным заболеваниям — ФД и синдрому раздраженного кишечника [12, 13]. Эти диагнозы не только наиболее частые при характеристике болевого синдрома в области живота, но и определяют последующую терапевтическую тактику. Однако использование критериев перекреста в клинической практике представляет собой проблему, обусловленную существующими трудностями в их интерпретации [36, 38]. Это тем более важно, что в педиатрической популяции перекрест гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с синдромом гиперактивности мочевого пузыря (СГМП) в значительной степени остается малоизученной темой, требующей широкомасштабных исследований для выработки обоснованной тактики ведения подобных больных. Хорошо известно, что и во взрослой популяции ФД перекрещивается с синдромом раздраженного кишечника, а также другими состояниями, такими как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и СГМП [12, 23].

ФД является гетерогенным состоянием у детей и подростков. Наблюдается значительная варибельность в наличии желудочно-кишечных, а также нежелудочно-кишечных симптомов. Важно понимать эту изменчивость в рамках диагностических категорий, а также у отдельных пациентов, поскольку каждый из них, как представляется, имеет уникальный профиль симптомов в широкой категории интерпретации ФД.

Следует отметить наличие у детей, как и у взрослых, двух подтипов ФД — постпрандиальный дистресс-синдром и синдром эпигастральной боли (СЭБ), которые до последнего времени не были включены в педиатрические критерии [39]. В работе С. Friesen et al. [12] приводятся данные о том, что в детской популяции у больных с ФД 72% пациентов соответствовали критериям постпрандиального дистресс-синдрома. Вздутие живота было отмечено у 62% и раннее насыщение у 74% всех пациентов с ФД, 52% из них указывали на боль или жжение в эпигастрии. Вместе с тем только 3% пациентов охарактеризовали эту боль как строго локальную с локализацией в эпигастральной области, как это требуется для выполнения критериев СЭБ. При этом 25% пациентов соответствовали критериям ФД, но выделить подтипы не представлялось возможным. Подобные же данные приводят и другие авторы [12].

По данным R. Turco et al. [39], у детей с ФД в 30,6% случаев определялся постпрандиальный дистресс-синдром, который с течением времени у 19,4% трансформировался в СЭБ. В литературе приводятся сведения, что в детской популяции на начальном этапе заболевания с частотой примерно 80% доминирует постпрандиальный дистресс-синдром. Однако достаточно высокая доля вариации подтипа во времени дает возможность предположить общий патофизиологический механизм.

Представляет интерес работа M. Varan et al. [40], посвященная анализу сочетания функционального запора у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Так, у 94 детей с функциональным запором (ФЗ) симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни определялись у 55 человек, и у каждого второго из них признаки патологического рефлюкса были подтверждены с помощью суточной рН-метрии. Достижение нормализации стула у детей с сочетанной патологией сопровождалось значительным снижением показателей кислотного рефлюкса и симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

До 15% взрослых и 10% детей сообщают о симптомах гастроэзофагеального рефлюкса по крайней мере еженедельно. При этом изжога является наиболее часто регистрируемым симптомом ЖКТ, а большие с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в США посещают врача 5,6 млн раз в год [41–43]. В 2006 г. Монреальский консенсус формализовал определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у взрослых как «состояние, которое развивается, когда рефлюкс содержимого желудка в пищевод вызывает неприятные симптомы и/или осложнения» [44]. Аналогичное определение было принято и в руководящих документах педиатрического консенсуса [38]. Однако в последующие годы появилась подгруппа пациентов, которая не реагировала на подавление кислоты. В связи с этим было высказано предположение, что не только кислота может быть ответственна за клиническую картину заболевания. Рефрактерные симптомы, несмотря на подавление кислотообразования, побудили провести дополнительные диагностические исследования, проливающие свет на роль других факторов, способствующих восприятию симптомов, таких как слабокислый рефлюкс, гиперчувствительность пищевода, нарушения моторики и функциональные нарушения [45]. В результате гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь стала более гетерогенным расстройством, концепция которого была выделена в 2016 г. в IV Римской классификации функциональных заболеваний пищевода [46].

Принимая во внимание, что многие пациенты с типичными симптомами рефлюкса при эндоскопическом обследовании не имеют эрозивных проявлений в пищеводе, а часть из них и катаральных, постановка диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни носит довольно проблемный характер. В связи с этим возникла настоятельная необходимость выделения различных фенотипов неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, базирующихся на результатах тестирования пищевода рефлюкса, основанных на данных многоканального внутрипросветного импеданса (рН-МП): 1) истинная неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (аномальное воздействие кислоты на пищевод); 2) рефлюксная гиперчувствительность (нормальное воздействие пищеводной кислоты и положительная корреляция симптомов) и 3) функциональная изжога (нормальное воздействие пищеводной кислоты и отрицательная корреляция симптомов) [47]. Современная концептуализация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как у взрос-

лых, так и у детей представляет собой один из фенотипических спектров, а не один диагноз со сложным взаимодействием между физиологией, гиперчувствительностью и психологическими факторами, определяющими разное восприятие симптомов.

Заслуживают внимания данные о том, что типичные симптомы рефлюкса у детей, в отличие от взрослых, менее четко определены и могут значительно варьировать в зависимости от возраста. Дети чаще всего предъявляют жалобы на регургитацию, боли в животе и кашель как симптомы рефлюкса независимо от наличия эрозивной или неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [48]. В связи с этим дети младшего возраста чаще отказываются от приема пищи. При обследовании детей с симптомами рефлюкса и их родителей S. Nelson et al. обнаружили, что боль в животе была наиболее часто регистрируемым симптомом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во всех возрастных группах, причем гораздо меньшее число детей сообщали об изжоге или регургитации [49]. Итоговый документ Североамериканского общества специалистов в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (NASPGHAN) и Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии 2009 г. свидетельствует о том, что в детской популяции, согласно рекомендуемым критериям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, внепищеводные симптомы не учитываются из-за их гетерогенного характера и отсутствия четкого обоснования их верификации. Вместе с тем, поскольку эти симптомы — частая причина для обращения в лечебное учреждение, в литературе эти вопросы постоянно обсуждаются [50].

Желудочно-кишечные симптомы функционального характера через различные механизмы могут перекрещиваться с расстройствами аутистического спектра — РАС (autism spectrum disorder, ASD) [51]. РАС — это генетически детерминированное нарушение головного мозга, характеризующееся ограниченными, повторяющимися паттернами поведения, интересов и деятельности или стойким дефицитом в социальной коммуникации и социальном взаимодействии [52]. Распространенность РАС в 2010 г., по данным центров по контролю и профилактике заболеваний, составила 1 на 68 детей [53, 54]. Общие механизмы взаимодействия включают многоуровневые пути в оси кишечник–мозг, способствующие изменениям в поведении и познании, формируя висцеральную гиперчувствительность, связанную с функциональной болью в животе, и дизавтономию, обусловленную дисмоторикой ЖКТ и гастроэзофагеальным рефлюксом. При этом следует подчеркнуть, что дисрегуляция микробиоты кишечника также участвует в модуляции функций ЖКТ со способностью влиять на проницаемость кишечника, иммунную функцию слизистой оболочки, моторику и чувствительность кишечника. Кроме того, метаболическая активность микробиоты и пищевых компонентов в настоящее время предположительно связана с изменениями поведения и когнитивных функций у пациентов с другими нейродегенеративными заболеваниями. Все перечисленные факторы могут способствовать развитию дисфункции головного мозга и нейроинфламации в зависимости от генетической уязвимости конкретного пациента. В связи с возможным клиническим эндотипом, представляющим собой коморбидность РАС и желудочно-кишечных заболеваний, авторы предлагают рассматривать сложившуюся ситуацию как «синдром перекреста» [51].

Практическое использование концепции синдрома перекреста РАС и желудочно-кишечных расстройств может помочь в идентификации детей с данной патологией, которые страдают от заболеваний пищеварительного тракта [51]. Необъяснимое ухудшение невербального поведения (возбуждение, тревога, агрессия, недосып) инициирует появление или усиление боли или дискомфорта со стороны ЖКТ. Примечательно, что тревожные и депрессивные расстройства составляют 20–60% всех сопутствующих функциональных заболеваний пищеварительного тракта, ассоциированных с синдромом раздраженного кишечника [31]. Эти расстройства теперь рассматриваются в контексте дисфункции функционирования оси кишечник–мозг [55, 56]. При этом отличительной особенностью синдрома раздраженного кишечника является то, что симптомы, в том числе боли в животе, часто запускаются или рецидивируют преимущественно в периоды стресса бытового или производственного характера [57].

Абдоминальная мигрень является синдромом, манифестирующим в детском возрасте. Для него характерны эпизодические приступы сильных болей в животе, сопровождающиеся вазомоторными симптомами, тошнотой и рвотой. Наличие данного синдрома в клинической практике до последнего времени носило дискуссионный характер. Тем не менее публикация рекомендаций по диагностике абдоминальной мигрени Международным обществом по головной боли и признание абдоминальной мигрени в Римской классификации функциональных желудочно-кишечных расстройств 2016 г. позволили, по существу, узаконить этот синдром и начать работы по его целенаправленному изучению [58]. Абдоминальная мигрень затрагивает до 4% педиатрической популяции. В настоящее время обсуждается вопрос о возможности перехода данного состояния во взрослую жизнь, основываясь на склонности к развитию вероятной мигрени и периодических болей в животе у взрослых [59]. Однако патофизиология этого состояния остается неясной, так же как и результаты лечения данного синдрома [58].

У пациентов с мигренью довольно часто регистрируются симптомы ФД, особенно при постпрандиальным вариантом течения. Так, в работе M. Di Stefano et al. приводятся данные, что при ФД с вариантом СЭБ 54% пациентов страдали мигренью [59]. У пациентов с ФД с постпрандиальным дистресс-синдромом у 76% была верифицирована мигрень. При этом тяжесть мигрени коррелировала с постпрандиальным дистресс-синдромом. У пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом в подгруппе с умеренной или тяжелой мигренью выраженность полноты и раннего насыщения была значительно выше, чем у пациентов с легкой степенью мигрени или при ее отсутствии.

Исследования, проведенные одновременно во Франции и Италии, подчеркивают связь мигрени с ФЖКЗ в детском возрасте [60]. Так, у 83 (32%) детей и подростков с мигренью были диагностированы ФЖКЗ по сравнению с 18% в контрольной группе ($p < 0,0001$). Многовариантная логистическая регрессия продемонстрировала значительную связь между мигренью и тремя желудочно-кишечными расстройствами: ФД (отношение шансов 10,76; 95%-й СІ: 3,52–32,85; $p < 0,0001$), синдромом раздраженного кишечника (3,47; 1,81–6,62; $p = 0,0002$) и абдоминальной мигренью (5,87; 1,95–17,69; $p = 0,002$). В то же время была обнаружена обратная связь между мигренью и функциональным запором (0,34; 0,14–0,84; $p = 0,02$). У 41 (25%) участника с головной болью напряженного типа диагностировались ФЖКЗ, которые существенно

не отличались от распространенности этих расстройств в контрольной группе ($p = 0,07$). Не было отмечено также достоверной связи между ФЖКЗ и головной болью напряженного типа. На основании изложенного становится понятной необходимость проведения клинических исследований по применению противомигреневых препаратов в терапии ФЖКЗ.

Заключение

Таким образом, приведенные данные дают возможность высказать мнение о наличии тесной связи ФЖКЗ в детской и взрослой популяции. Некоторые функциональные нарушения, ранее определяемые только в детской популяции, такие как абдоминальная мигрень, стали регистрироваться и у взрослых. Однако постановка диагноза ФЖКЗ, базирующаяся преимущественно на клинических симптомах, позволяет утверждать, что при некоторой патологии у детей, такой как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, основные симптомы рефлюкса, в частности изжога и отрыжка, не носят абсолютно доминирующего характера. У детей, как и у взрослых, может отмечаться перекрестное течение одной формы заболевания в другую. Обе популяции объединяет высокая частота перекрещивания ФЖКЗ, что подчеркивает единство функционирования всей пищеварительной трубки и определяющую роль оси кишечник–мозг в возникновении и течении данной патологии. Все это дает возможность высказать мнение о формировании

универсальной функциональной патологии пищеварительного тракта с доминированием на определенных этапах патологического процесса той или иной симптоматики, затрагивающей и центральную нервную систему.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. И.В. Маев — концепция обзора, написание части обзора, посвященной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте с синдромом раздраженного кишечника и функциональной диспепсией у детей и взрослых, утверждение окончательного варианта статьи; М.М. Осадчук — написание части обзора, связанной с функциональной диспепсией в сочетании с синдромом раздраженного кишечника в разной возрастной популяции; М.А. Осадчук — написание раздела об эпидемиологии функциональных желудочно-кишечных заболеваний (расстройств) во взрослой и детской популяции, абдоминальной мигрени, редактирование текста рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Keely S, Walker MM, Marks E, Talley NJ. Immune dysregulation in the functional gastrointestinal disorders. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(12):1350–1359. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12548>
- Burns G, Pryor J, Holtmann G, et al. Immune Activation in Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;15(10):539–548.
- Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: A systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):1910–1915. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05913.x>
- Oshima T, Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(3):320–329. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm14165>
- Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2016;177:39–43.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.04.008>
- Peralta-Palmezano JJ, Guerrero-Lozano R. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in School Children and Adolescents. *Korean J Gastroenterol Taehan Sohwagi Hakhoe Chi*. 2019;73(4):207–212. doi: <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.73.4.207>
- Mukhtar K, Nawaz H, Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? *World J Gastroenterol*. 2019;25(5):552–566. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i5.552>
- Palsson OS, Whitehead W, Törnblom H, et al. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1262–1273.e3. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.021>
- Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2010;8(5):401–409. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.07.020>
- Hadjivasilis A, Tsioutis C, Michalinos A, et al. New insights into irritable bowel syndrome: From pathophysiology to treatment. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(6):554–564. doi: <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0428>
- Lovell RM, Ford AC. Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1793–1801. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.336>
- Friesen CA, Rosen JM, Schurman JV. Prevalence of overlap syndromes and symptoms in pediatric functional dyspepsia. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):75. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0495-3>
- Schurman JV, Friesen CA, Danda CE, et al. Diagnosing functional abdominal pain with the Rome II criteria: parent, child, and clinician agreement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(3):291–295. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000178438.64675.c4>
- 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;8:43. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-8-43>
- Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Vos R, et al. Factors associated with co-morbid irritable bowel syndrome and chronic fatigue-like symptoms in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2011;23(6):524–e202. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01667.x>
- Wouters MM, Van Wanrooy S, Nguyen A, et al. Psychological comorbidity increases the risk for postinfectious IBS partly by enhanced susceptibility to develop infectious gastroenteritis. *Gut*. 2016;65(8):1279–1288. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309460>
- Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome — a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1894–1899. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00654.x>
- Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak:

- one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):98–104. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.04.012>
19. Wang XJ, Camilleri M. Personalized medicine in functional gastrointestinal disorders: Understanding pathogenesis to increase diagnostic and treatment efficacy. *World J Gastroenterol*. 2019;25(10):1185–1196. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i10.1185>
 20. Осадчук М.А., Свистунов А.А., Киреева Н.В., Осадчук М.М. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта в контексте синдрома перекреста: современное состояние проблемы // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — № 2. — С. 112–118. [Osadchuk MA, Svistunov AA, Kireeva NV, Osadchuk MM. Funkcional'nye zabolvaniya zheludочно-kishechnogo trakta v kontekste sindroma perekresta: sovremennoe sostoyanie problemy. *Terapevticheskij Arhiv*. 2020;92(2):112–118. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000458>
 21. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>
 22. Haag S, Talley NJ, Holtmann G. Symptom patterns in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: Relationship to disturbances in gastric emptying and response to a nutrient challenge in consulters and non-consulters. *Gut*. 2004;53(10):1445–1451. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2003.030049>
 23. Yarandi SS, Christie J. Functional Dyspepsia in Review: Pathophysiology and Challenges in the Diagnosis and Management due to Coexisting Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:351086. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/351086>
 24. Осадчук М.А., Осадчук М.М. Синдром перекреста функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника: оптимизация терапии // *Русский медицинский журнал*. — 2015. — № 28. — С. 1690–1692. [Osadchuk MA, Osadchuk MM. Sindrom perekresta funktsional'noj dispepsii, gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni i sindroma razdrazhennogo kishchnika: Optimizatsiya terapii. *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2015;28:1690–1692. (In Russ.)]
 25. Kuriyama M, Kato J, Morimoto N, et al. Specific gastroduodenoscopic findings in Crohn's disease: Comparison with findings in patients with ulcerative colitis and gastroesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2008;40(6):468–475. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.01.008>
 26. Theisen J, Nehra D, Citron D, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2000;4(1):50–54. doi: [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(00\)80032-3](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(00)80032-3)
 27. Walker MM, Talley NJ. Review article: bacteria and pathogenesis of disease in the upper gastrointestinal tract — beyond the era of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(8):767–779. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.12666>
 28. Yang L, Lu X, Nossa CW, et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology*. 2009;137(2):588–597. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.046>
 29. Venkova K, Johnson AC, Myers B, Greenwood-Van Meerveld B. Exposure of the amygdala to elevated levels of corticosterone alters colonic motility in response to acute psychological stress. *Neuropharmacology*. 2010;58(7):1161–1167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.02.012>
 30. Vicario M, Alonso C, Guilarte M, et al. Chronic psychosocial stress induces reversible mitochondrial damage and corticotropin-releasing factor receptor type-1 upregulation in the rat intestine and IBS-like gut dysfunction. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(1):65–77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.05.005>
 31. Folks DG. The interface of psychiatry and irritable bowel syndrome. *Curr Psychiatry Rep*. 2004;6(3):210–215. doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-004-0066-0>
 32. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):735–742. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2876>
 33. Bailey MT, Coe CL. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev Psychobiol*. 1999;35(2):146–155.
 34. Akiho H, Ihara E, Nakamura K. Low-grade inflammation plays a pivotal role in gastrointestinal dysfunction in irritable bowel syndrome. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2010;1(3):97–105. doi: <https://doi.org/10.4291/wjgp.v1.i3.97>
 35. Corsetti M, Caenepeel P, Fischler B, et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(6):1152–1159. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30040.x>
 36. Boles RG, Zaki EA, Kerr JR, et al. Increased prevalence of two mitochondrial DNA polymorphisms in functional disease: Are we describing different parts of an energy-depleted elephant? *Mitochondrion*. 2015;23:1–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2015.04.005>
 37. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527–1537. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.08.063>
 38. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(4):498–547. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181b7f563>
 39. Turco R, Russo M, Martinelli M, et al. Do Distinct Functional Dyspepsia Subtypes Exist in Children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):387–392. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000944>
 40. Baran M, Cagan Appak Y, Karakoyun M, et al. The overlap of gastroesophageal reflux disease and functional constipation in children: the efficacy of constipation treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(11):1264–1268. doi: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000979>
 41. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–440. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>
 42. Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M, et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in Infants and Children: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(6):811–817. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002280>
 43. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254–272.e11. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>
 44. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–1920. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
 45. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. *Болезни пищевода*. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2019. — 646 с. [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. *Bolezni pishchevoda*. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2019. 646 p. (In Russ.)]
 46. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1368–1379. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>
 47. Mahoney LB, Rosen R. The Spectrum of Reflux Phenotypes. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;15(12):646–654.

48. Gupta SK, Hassall E, Chiu Y-L, et al. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients. *Dig Dis Sci.* 2006;51(5):858–863. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9095-3>
49. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(2):150–154. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.154.2.150>
50. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516–554. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001889>
51. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: A consensus report. *Pediatrics.* 2010;125(Suppl 1):S1–18. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1878C>
52. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(2):237–257. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.10.013>
53. Schneider T, Przewłocki R. Behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: Animal model of autism. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2005;30(1):80–89. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300518>
54. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Autism spectrum disorder prevalence [database on the Internet] 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0327-autism-spectrum-disorder.html>
55. De Palma G, Collins SM, Bercik P, Verdu EF. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: Stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol.* 2014;592(14):2989–2997. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.273995>
56. Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med.* 2011;62:381–396. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-012309-103958>
57. Lackner JM, Brasel AM, Quigley BM, et al. The ties that bind: perceived social support, stress, and IBS in severely affected patients. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2010;22(8):893–900. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01516.x>
58. Naphthali K, Koloski N, Talley NJ. Abdominal migraine. *Cephalalgia Int J Headache.* 2016;36(10):980–986. doi: <https://doi.org/10.1177/0333102415617748>
59. Di Stefano M, Pucci E, Miceli E, et al. Prevalence and pathophysiology of post-prandial migraine in patients with functional dyspepsia. *Cephalalgia Int J Headache.* 2019;39(12):1560–1568. doi: <https://doi.org/10.1177/0333102419857596>
60. Le Gal J, Michel J-F, Rinaldi VE, et al. Association between functional gastrointestinal disorders and migraine in children and adolescents: A case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(2):114–121. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30038-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30038-3)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Осадчук Михаил Алексеевич, д.м.н., профессор [*Mikhail A. Osadchuk*, MD, PhD, Professor]; адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4 [address: 2, bld. 4, Bolshaya Pirogovskaya str., 119435, Moscow, Russia]; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru, SPIN-код: 3108-0478, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0485-6802>

Маев Игорь Вениаминович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor' V. Maev*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: igormaev@rambler.ru, SPIN-код: 1994-0933, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Осадчук Максим Михайлович, к.м.н., доцент [*Maksim M. Osadchuk*, PhD, Assistant Professor]; e-mail: osadchuk_83@bk.ru, SPIN-код: 3373-5500, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8417-5849>