

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Мирзоев Олимбек Саидбекович

ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА  
К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ  
СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА  
И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

3.1.18 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Успенский Ю.П.

Санкт-Петербург – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	7
Актуальность исследуемой проблемы .....	7
Цель исследования .....	9
Задачи исследования.....	9
Научная новизна .....	10
Практическая значимость .....	11
Положения, выносимые на защиту .....	11
Личный вклад автора в получение представленных в научно-исследовательской работе результатов.....	12
Структура научно-исследовательской работы.....	13
Апробация и внедрение в практику полученных результатов .....	13

### **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОЧЕТАННЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ**

<b>ПИЩЕВАРЕНИЯ.....</b>	<b>14</b>
1.1. Общие сведения о распространенности функциональных заболеваний органов пищеварения .....	14
1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе функциональных заболеваний органов пищеварения (патогенетические механизмы формирования синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии).....	15
1.3. Перспективы изучения психологического статуса и качества жизни у больных синдромом раздраженного кишечника и функциональной диспепсией.....	27
1.3.1. Особенности психологического статуса .....	28
1.3.2. Понятие качества жизни .....	34

1.3.3. Важность изучения психологического статуса и качества жизни больных синдромом раздраженного кишечника и функциональной диспепсией	35
1.4. Резюме.....	36
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	38
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов .....	38
2.2. Диагностическая программа.....	39
2.3. Методы исследования .....	40
2.3.1. Методы клинического обследования.....	41
2.3.2. Методы лабораторных исследований.....	45
2.3.3. Методы иммунологического исследования, реакция пассивной и непрямой гемагглютинации .....	46
2.3.4. Методы исследования кишечной микробиоты.....	48
2.3.5. Методы инструментальных исследований .....	54
2.3.6. Методы морфологического исследования .....	56
2.3.7. Методы оценки психологического статуса и качества жизни.....	57
2.3.8. Открытое проспективное контролируемое клиническое исследование	61
2.3.9. Методы статистического анализа .....	62
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ, СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА, СОЧЕТАННЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ</b> .....	64
3.1. Особенности клинической манифестации функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника, сочетанных функциональных заболеваний в зависимости от клинического варианта.....	65
3.2. Результаты лабораторного обследования больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями .....	68

- 3.3. Результаты иммунологического обследования больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями ..... 69
- 3.4. Характеристика нарушений микробиоценоза кишечника у больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями ..... 71
  - 3.4.1. Характеристика нарушений микробиоценоза кишечника у больных в подгруппах синдрома раздраженного кишечника ..... 75
  - 3.4.2. Характеристика нарушений микробиоценоза кишечника у больных в подгруппах сочетанных функциональных заболеваний ..... 77
- 3.5. Эндоскопические изменения верхних или нижних отделов желудочно-кишечного тракта при функциональной диспепсии, синдроме раздраженного кишечника, сочетанных функциональных заболеваниях.... 80
- 3.6. Особенности психологического статуса и качества жизни больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями в зависимости от клинического варианта..... 82
  - 3.6.1. Особенности психологического статуса больных в подгруппах синдрома раздраженного кишечника в зависимости от клинического варианта ..... 85
  - 3.6.2. Особенности психологического статуса больных в подгруппах сочетанных функциональных заболеваний в зависимости от клинического варианта ..... 86
  - 3.6.3. Особенности качества жизни больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями ..... 87
  - 3.6.4. Некоторые социально-психологические факторы риска функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника, сочетанных функциональных заболеваний ..... 88

3.6.5. Социально-экономическая характеристика больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями .....	91
3.7. Особенности питания и сна больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями.....	92
3.8. Многомерный статистический анализ полученных данных.....	94
3.8.1. Анализ ключевых факторов с оценкой отношения шансов развития тревоги, депрессии, констипации и диареи.....	94
3.8.2. Результаты логистического регрессионного анализа у больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями .....	99

<b>ГЛАВА 4. ДИНАМИКА СОМАТИЧЕСКИХ И ПОЛИМОРБИДНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ И СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ .....</b>	<b>102</b>
4.1. Динамика клинических симптомов опросника «Семь симптомов за семь дней» .....	102
4.1.1. Боль в области желудка (в верхней средней части живота) .....	102
4.1.2. Чувство жжения в области желудка (в верхней средней части живота) .....	103
4.1.3. Чувство переполнения в области желудка (в верхней средней части живота) после еды .....	105
4.1.4. Чувство раннего насыщения .....	105
4.1.5. Боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника.....	106
4.1.6. Вздутие живота .....	107
4.1.7. Нарушение частоты и /или консистенции стула .....	108
4.2. Анализ данных четырехмерного опросника симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации.....	110

4.2.1. Оценка дистресса .....	110
4.2.2. Оценка депрессии .....	111
4.2.3. Оценка тревоги.....	112
4.2.4. Оценка соматизации .....	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	115
ВЫВОДЫ .....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	123
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	125

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследуемой проблемы

Функциональные заболевания органов пищеварения являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии и находятся в зоне пересечения интересов практической и фундаментальной медицины. Важность данных заболеваний с позиции общественного здравоохранения подтверждается тем фактом, что различными функциональными заболеваниями органов пищеварения страдают наиболее трудоспособная часть населения – люди в возрасте от 18 до 44 лет [99].

Несмотря на то, что функциональные заболевания органов пищеварения не создают непосредственной угрозы для жизни пациента, они в значительной мере снижают качество его жизни и ограничивают работоспособность. Так, почти 25% пациентов с данными заболеваниями обращаются к врачу более четырех раз в год. Согласно результатам исследований, в области общественного здравоохранения, по сравнению с пациентами, страдающими заболеваниями других органов и систем, пациенты с болезнями органов пищеварения в 2,6 раза чаще берут больничный лист и имеют временную нетрудоспособность в течение года на 3-4 недели больше по сравнению со средними показателями, рассчитанными для всего населения [16, 59].

Диагноз функционального заболевания органов пищеварения является «диагнозом исключения», который выставляется только после тщательного обследования пациентов и исключения широкого круга органических заболеваний, протекающих со сходной клинической картиной.

Таким образом, создается существенное бремя для экономики страны и имеет место увеличение расходов в системе здравоохранения на проведение дорогостоящих диагностических мероприятий, а также последующий подбор терапии. Вышеуказанные особенности функциональных заболеваний органов пищеварения дают основание считать их социально значимыми заболева-

ниями, требующими существенного внимания со стороны системы здравоохранения [125, 126].

Известно, что функциональные заболевания органов пищеварения могут носить сочетанный характер: нередко у пациентов с функциональной диспепсией выявляют клинические признаки других функциональных заболеваний органов пищеварения, в частности синдрома раздраженного кишечника, дисфункции сфинктера Одди, функциональной изжоги. Так, у 2/3 больных с синдромом раздраженного кишечника имеются симптомы, относящиеся к функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [95, 124, 132]. Такое сочетание заболеваний получило название синдрома перекреста (overlap-syndrome), значительное внимание которому было уделено при обсуждении Римского консенсуса IV (2016 г.). Такие пациенты обычно предъявляют многочисленные жалобы не только гастроэнтерологического профиля, которые беспокоят их непрерывно в течение длительного периода времени или часто повторяются.

Несмотря на известность и распространенность синдромов перекрестов функциональных заболеваний органов пищеварения, в настоящее время они практически не диагностируются. Часто этот аспект и становится причиной неэффективного лечения больных. Еще одной важной причиной неэффективного лечения является то, что и пациенты, и врачи недооценивают значение психоэмоциональных расстройств со стороны центральной нервной системы в виде тревожности и даже депрессии [23].

Указанные факторы, возможно, объясняют низкую эффективность лечения больных функциональными заболеваниями органов пищеварения, которая по данным некоторых исследователей составляет не более 50 % [102].

Огромную роль играет поиск новых методов лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, значительно снижающих качество жизни больных и ассоциированных с их психологическим состоянием [178, 149]. Патогенетическая и симптоматическая терапия с использованием препаратов, купирующих спазмы, разрешающих констипацию, останавливаю-

щих диарею, влияющих на моторику кишечника, в том числе растительного происхождения, приводит к клиническому улучшению лишь на непродолжительное время. Современные лекарственные препараты, обладающие способностью воздействия на несколько звеньев патогенеза функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, включая сочетанные функциональные заболевания, могут быть выходом из данной ситуации. Функциональные заболевания органов пищеварения – полиэтиологические заболевания, терапия которых представляет определенную сложность [82].

Комплексная оценка вышеуказанных феноменов, их анализ и интерпретация, изучение эффективности подходов к универсальной патогенетической терапии и является предметом настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Изучить особенности дифференцированного подхода к диагностике и лечению больных с сочетанием синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии при их изолированном течении и синдрома раздраженного кишечника в сочетании с функциональной диспепсией (далее – сочетанные функциональные заболевания) среди пациентов гастроэнтерологического профиля, находящихся на стационарном обследовании и лечении в период проспективного исследования с марта 2018 по сентябрь 2019 г.

2. Выявить взаимосвязи между клиническими вариантами синдрома раздраженного кишечника (с преобладанием обстипации, диареи) и клиническими вариантами функциональной диспепсии (синдром эпигастральной боли, постпрандиальный дистресс-синдром) в условиях их сочетанного течения.

3. Изучить некоторые особенности нейроэндокринной регуляции и психологического статуса больных сочетанными функциональными заболеваниями органов пищеварения.

4. Провести анализ количественного и качественного состава микробиоты толстой кишки (микробных маркеров) больных синдромом раздраженного кишечника, функциональной диспепсией и сочетанными функциональными заболеваниями органов пищеварения.

5. Уточнить клиническую эффективность патогенетической терапии с использованием релиз-активных препаратов в лечении больных сочетанными функциональными заболеваниями органов пищеварения.

### **Научная новизна**

1. Комплексный подход исследования обеспечил возможность выявить особенности формирования различных клинических типов сочетанных функциональных заболеваний органов пищеварения, психологический статус и качество жизни пациентов.

2. Впервые проведен анализ взаимосвязи клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника (с преобладанием обстипации, диареи) и клинических вариантов функциональной диспепсии (синдром эпигастральной боли, постпрандиальный дистресс-синдром) в условиях их сочетанного течения.

3. Изучение количественного и качественного состава кишечной микробиоты (микробных маркеров) с помощью современного метода — газовой хроматографии масс-спектрометрии позволило впервые провести сравнительную оценку между больными с изолированными и сочетанными функциональными заболеваниями органов пищеварения с составлением индивидуального «микробиологического паспорта» каждого пациента.

4. Уточнены подходы к повышению эффективности традиционно проводимой терапии больных сочетанными функциональными заболеваниями органов пищеварения при дополнении ее релиз-активными препаратами.

## **Практическая значимость**

1. Применение анкеты «7 симптомов за 7 дней» помогает выявлять симптомы функциональной диспепсии у больных синдромом раздраженного кишечника, а также оценивать их выраженность (степень тяжести заболевания), что имеет большое значение в клинической практике.

2. Выявление признаков личностных расстройств позволяет оценить значение нарушений психологического статуса в поддержании соматических симптомов сочетанных функциональных заболеваний органов пищеварения.

3. Использование метода газовой хроматографии-масс-спектрометрии позволяет выявлять нарушения микробиоты кишечника в условиях недостаточной информативности рутинного бактериологического исследования, получить индивидуальный развернутый «микробиологический паспорт».

4. Добавление препаратов комплексного действия к традиционной терапии сочетанных функциональных заболеваний органов пищеварения способствует повышению ее эффективности.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров наиболее часто сочетается с функциональной диспепсией по типу постпрандиального дистресс синдрома, тогда как синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи – с функциональной диспепсией по типу эпигастральной боли, что на патогенетическом уровне соответствует преобладанию механизмов нарушений гастродуоденальной координации и двигательной функции толстой кишки - в первом случае, а во втором - висцеральной гиперсенситивности.

2. Синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи или обстипации у больных сочетанными функциональными заболеваниями характеризуется специфическим профилем степени и типа дисбиоза кишечника, уровня серотонина сыворотки крови и личностных расстройств тревожно-депрессивного спектра.

3. Степень выраженности клинических симптомов у пациентов при ассоциативном течении синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии закономерно связана с глубиной и особенностями нарушений психологического статуса пациентов.

4. Терапия с добавлением релиз-активных препаратов эффективно нивелирует гастроэнтерологические соматические симптомы и приводит к достоверному снижению уровня психологических нарушений у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и функциональной диспепсией при сочетанном течении указанных заболеваний.

### **Личный вклад автора в получение представленных в научно-исследовательской работе результатов**

Соискателем самостоятельно изучены проблемные вопросы функциональных нарушений пищеварительной системы с помощью различных источников медицинской литературы, как отечественных, так и зарубежных. Выполнено клиничко-anamnestическое обследование 192 пациентов с оценкой их некоторых социально-психологических факторов, включающая в себя выяснение удовлетворенности семейным, профессиональным и материально-бытовым положением. Выполнена трактовка результатов лабораторно-инструментальных исследований, оценка клинического и психологического статуса, качества жизни больных. Помимо этого, автором создана база данных, содержащая индивидуальные «микробиологические паспорта» пациентов, по результатам современного метода исследования микробиоценоза кишечника – газовой хроматографии-масс-спектрометрии. Проведено открытое контролируемое клиническое исследование эффективности терапии препаратом комплексного патогенетического действия. Подготовлена анкета для сбора данных о пациенте, составлена диагностическая программа обследования больных синдромом раздраженного кишечника, функциональной диспепсией, сочетанными функциональными заболеваниями органов пищеварения (доля личного участия – 80%). Осуществлена систематизация данных,

статистическая обработка (доля личного участия – 80%), анализ полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Структура научно-исследовательской работы**

Научно-исследовательская работа содержит: вводную часть, отражающую актуальность исследуемой проблемы, цели и задачи исследования, научную новизну, практическую значимость и положения, выносимые на защиту; 4 главы (обзор литературы, материалы и методы; результаты исследований, динамику симптомов); заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 таблицами и 27 рисунками. Список литературы содержит 211 источников, из них – 108 иностранных авторов

### **Апробация и внедрение в практику полученных результатов**

Материалы диссертации представлены на конференции «Городская Мариинская больница – 215 лет: лучшие традиции, новые возможности, инновационные технологии» в г Санкт-Петербурге (2018), в рамках «IV Недели образования в Елизаветинской больнице» в г Санкт-Петербурге (2020), на III Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием "Гастроэнтерология России от рождения до старости " (2020). Основные положения научно-исследовательской работы используются в лекциях и практических занятиях с клиническими ординаторами на кафедре факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ. Материалы диссертации и разработанные методики внедрены в практику работы гастроэнтерологических отделений ряда лечебных учреждений: СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» и Клинического госпиталя МСЧ МВД России по г Санкт-Петербургу и Ленинградской области.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СОЧЕТАННЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНАХ ПИЩЕВАРЕНИЯ

## 1.1. Общие сведения о распространенности функциональных заболеваний органов пищеварения

Информация о показателях истинной распространенности ФЗОП в странах, значительно различающихся по экономическим, социальным, этнографическим показателям, существенно варьирует и во многом противоречива. Согласно данным Всемирной гастроэнтерологической организации, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта встречаются практически у 30% взрослого населения Европы и признаны наиболее частой причиной абдоминального болевого синдрома [86]. Экспертами ВОЗ было отмечено, что за последние 60 лет заболеваемость функциональными расстройствами возросла в 24 раз [85].

В последние десятилетия многие исследователи уделяют большое внимание оценке распространенности двух наиболее часто встречающихся заболеваний из категории ФЗОП – функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК). Японскими исследователями в 2015 г. был проведен произвели метаанализ 14-ти эпидемиологических исследований касательно ФД в 10-ти странах в период с 2009 г. по 2014 г. и 18-ти исследований в области изучения СРК в 13-ти странах (с 2007 г. по 2014 г.): по результатам метаанализа распространенность среди населения ФД и СРК, диагностированных согласно Римским критериям III, колебалась в пределах 5,3-20,4% и 1,1-29,2% соответственно [169]. В метаанализе A.Ford и соавторов (2010 г.), который включал 17173 пациента, было показано, что частота СРК у больных ФД составила 37% (95% ДИ 30–45%), в то время как, у лиц без ФД только 7% (95% ДИ 5–10%). Сочетание ФД и СРК варьировало от 15 до 42 % в зависимости от применяемых диагностических критериев. По результатам

исследования установлено, что среди пациентов с ФД в восемь раз чаще определяется СРК по сравнению с популяцией. Проводившие исследование, обращают внимание, что частое сочетание СРК и ФД обусловлено схожими патогенетическими механизмами, и подчеркивают необходимость целенаправленного поиска симптомов СРК у больных ФД [134].

## **1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе функциональных заболеваний органов пищеварения (патогенетические механизмы формирования синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии)**

Общепризнано, что патогенез функциональных расстройств органов пищеварения связан с нарушением в системе оси «головной мозг – ЖКТ» и в его основе лежит дисбаланс взаимодействия ЦНС и ЭНС, обеспечивающей деятельность органов ЖКТ. В результате данного дисбаланса развивается моторная дисфункция, сенсорные отклонения, нарушения гуморальной регуляции, изменяется состав микрофлоры, развивается микровоспаление [26, 87, 88, 148, 208]. Установлено, что нейроны в ганглиях ЭНС отличаются от других нейронов вегетативной системы, они взаимосвязаны химическими синапсами с образованием независимой нервной системы с механизмами интеграции и обработки информации, подобной информации в головном и спинном мозге [28]. Известны около 30-ти медиаторов ЭНС (ацетилхолин, норадреналин, серотонин, мотилин, дофамин, холецистокинин, гастрин, глюкагоноподобные пептиды, вазоактивный интестинальный пептид, инсулин, нейротензин, оксид азота, энкефалины и др.), которые прямо или через сложные рефлекторные взаимодействия и рецепторный аппарат влияют на тонус гладкомышечной клетки и тем самым регулируют моторику всех отделов ЖКТ [29, 148, 208]. С клинической точки зрения существенным является тот факт, что ЭНС принимает активное участие в формировании висцеральной чувствительности ЖКТ. При этом важнейшим мессенджером в регуляции двига-

тельной функции желудка является допамин, который секретируется в желудочной стенке, действует на расположенные в ней специфические допаминовые рецепторы и оказывает ингибирующее и угнетающее действие на моторику желудка [28]. Интерстициальные клетки Кахаля являются водителями устойчивого ритма разных отделов ЖКТ, генерируют медленные волны в гладких мышцах, выполняют роль интермедиаторов нейромышечной трансмиссии (передача импульсов с нервной ткани на гладкомышечные клетки) [29, 208]. Совокупность упомянутых механизмов обеспечивает двигательную функцию ЖКТ — перистальтику, тонус гладких мышц, пропульсивную активность.

Важная роль в регуляции моторной активности кишечника отводится также явлению, открытие которого в 1911 г. связано с именем ученика выдающегося российского физиолога Ивана Петровича Павлова – отечественного физиолога В.Н. Болдырева, описавшего циклическую моторную активность желудка и кишечника в межпищеварительный период, названную впоследствии мигрирующим моторным комплексом. ММК представляет собой высокоамплитудные потенциалы, которые возникают в двенадцатиперстной кишке и распространяются в дистальном направлении по толстой и тонкой кишке. Функциональная роль ММК заключается в изменении секреторной и двигательной активности соответствующего отдела ЖКТ, активации пропульсивной перистальтики, во время которой происходит активная эвакуация кишечного содержимого. Вышеуказанные механизмы регуляции двигательной активности ЖКТ могут нарушаться при повреждении нейронов, ганглиев, гладкой мускулатуры и интерстициальных клеток Кахаля, а также вследствие дегенеративных изменений, функциональной недостаточности нейронов и ганглиев [29, 103].

Нарушение двигательной функции кишечника может проявляться усилением или ослаблением перистальтических и локальных (сегментирующих и маятникообразных) движений и может быть обусловлено несостоятельностью нейрогуморальной регуляции, нарушением баланса нейротрансмиттеров и ре-

гуляторных пептидов, контролирующих основные функции кишечника. При функциональных заболеваниях кишечника нарушение моторной функции толстой кишки является ведущим фактором в патогенезе таких симптомов, как болевой абдоминальный синдром, метеоризм, запор и диарея [46, 52].

Важным звеном патогенеза ФЗОП также являются сенсорные нарушения, к числу которых относят висцеральную гиперчувствительность — гипералгезию и аллодинию. Аллодинией называют синдром, при котором человек чувствует боль от факторов, которые обычно болевой реакции не вызывают, она может развиваться в том числе из-за механических или термических повреждений. При этом аллодиния не является понятием, сходным с гипералгезией, при которой человек более чувствителен к обычным раздражителям [157, 112].

По причине своей клинической значимости, причины формирования висцеральной гиперчувствительности у пациентов с ФЗОП в последние десятилетия стали предметом активного изучения. По мнению одних авторов, данный патофизиологический механизм индуцируется цепочкой событий, связанных с повышением проницаемости слизистой оболочки органов ЖКТ и активацией ряда иммунокомпетентных клеток. Проникновение интралюминальных агентов в подслизистый слой сопровождается активацией тучных клеток и повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, оказывающих влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, что индуцирует развитие феномена висцеральной гиперчувствительности [6, 131, 166]. Другие авторы, напротив, отмечают, что в возникновении гипералгезии и аллодинии существенную роль играют нарушение баланса нейрогуморальных воздействий, снижение порога чувствительности периферических ноцицептивных окончаний под влиянием брадикининов и простагландина E<sub>2</sub>, облегчение центральной передачи сигнала на уровне заднего рога спинного мозга (ускорение синаптической передачи) под влиянием окиси азота, нейропептидов, субстанции P, пептида, относящегося к гену кальцитонина (CGRP), и фактора роста нервов (NGF) [32, 113, 115, 173].

Ряд исследователей также отмечают, что ключевую роль в развитии нарушения моторики кишечника и гипералгезии играет серотонин. Мишенями серотонина в ЖКТ являются:

- энтероциты, экспрессирующие рецепторы к 5-НТ на базолатеральной поверхности [143];
- нервные окончания экстрамуральных нервов, обеспечивающих передачу сенсорной информации в ЦНС [142];
- афференты подслизистого интрамурального сплетения [119] и нейронов в мышечной оболочке [110, 141], которые инициируют секреторный рефлекс, перистальтику, быструю и медленную возбуждающую трансмиссию, участвуя в регуляции моторики ЖКТ;
- проекции афферентов интрамуральных нервов в слизистой оболочке (IPANs), формирующие прямые связи с ЕС-клетками, что обеспечивает включение защитных рефлексов [110];
- холинергические нейроны (тела и эфференты) преимущественно межмышечного сплетения, стимуляция серотонином которых вызывает усиление нейромышечной холинергической передачи [119];
- миоциты мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочки [127];
- миоциты сосудов слизистой и подслизистой оболочек, реализующие вазоактивные свойства серотонина [119];
- лейкоциты периферической крови и клетки, формирующие кишечник-ассоциированную лимфоидную ткань [145, 151].

Следует заметить, что, благодаря такому многообразию мишеней, серотонин в ЖКТ функционирует не только как нейротрансмиттер, но и как паракринный мессенджер, определяющий межтканевые и межклеточные кооперации в слизистой оболочке, а также реализацию компенсаторно-приспособительных реакций [13].

В исследования последних десятилетий ученые получают все больше доказательств того, что подверженность ФЗОП зависит от наследственных

факторов. Так, в результате исследований G. Holtmann в США (2004), N. van Lelyveld в Нидерландах (2008) и Arisawa с соавт. в Японии (2007) с наличием ФД оказался связан полиморфизм гена  $\beta 3$  субъединицы G-белка. Проведенные в разных странах исследования, направленные на выявление возможной ассоциации между ФЗОП и генотипами, связанными с моторикой и висцеральной гиперчувствительностью ЖКТ, а также с воспалением или иммунным ответом (SCN10A, TRPV1, катехол-О-метилтрансферазы, промотора транспортера серотонина SERT-P, интерлейкина 17F, фактора ингибирования миграции макрофагов и др.) получили противоречивые результаты [108, 138, 139, 140, 195]. Вероятно, противоречивость результатов объясняется большими различиями в отношении выборки пациентов, разными подтипами ФД, вариабельностью критериев включения пациентов в исследования (менялись сами критерии функциональных заболеваний), географическими и этнические различиями, а также отсутствием корректировки на действие факторов окружающей среды [137].

Классификация и диагностические критерии ФЗОП впервые были сформулированы в 1988 году в Риме группой международных экспертов под руководством профессором Альдо Торсоли из Италии и получили название «Римские критерии» [184]. Последний – IV пересмотр Римских критериев был проведен в мае 2016 г., именно тогда эксперты акцентировали внимание на том, что ФЗОП — это группа расстройств, характеризующихся нарушением взаимодействия ЦНС (головной мозг) и периферического звена нервной системы, обеспечивающего деятельность органов ЖКТ (вышеупомянутая ось «головной мозг – ЖКТ») [121, 123]. В качестве базовой концепции развития ФЗОП, как и прежде, рассматривается биопсихосоциальная модель, основанная на предположении о мультифакториальности генеза ФЗОП. В большинстве работ отмечается, что в детском возрасте генетические, социокультурные и средовые факторы могут оказывать существенное влияние на психосоциальное развитие человека, его личностные качества, восприимчивость к стрессам и навыки преодоления трудностей. Эти факторы также во многом

определяют предрасположенность к развитию ФЗОП, включая нарушения моторики и сенситивности, альтерацию локальных иммунных свойств слизистой оболочки и состава микробиоты [15, 159, 176, 183]. Именно в рамках данной модели формирования ФЗОП центральное место занимает дисфункция оси «головной мозг — ЖКТ» на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях.

Многие исследователи в генезе ФЗОП большое значение придают кишечной микробиоте. Сформулирована концепция существования оси «микробиота – кишечник – головной мозг» для объяснения глубокой связи между этими тремя системами, согласно которой количественные и качественные изменения микробиоты кишечника рассматривают как возможный пусковой фактор в развитии симптоматики заболевания [79, 111, 168]. Так, в работах, проведенных с использованием молекулярно-генетических методов исследования кишечной микрофлоры обнаружено, что у пациентов с СРК ее состав отличается от микрофлоры кишечника здоровых лиц, причем для разных подтипов СРК характерны свои изменения. Данные изменения микробиоты способствуют повышенной пролиферации микроорганизмов, обладающих газопродуцирующими свойствами, что в свою очередь может обуславливать симптоматику заболевания [41, 42]. Эти данные косвенно подтверждаются умеренно выраженным терапевтическим эффектом пробиотиков, а также успешностью схем терапии СРК, в которые включены антибиотики (рифаксимин), однако к настоящему времени их доказательная база недостаточна.

В последнее время большое значение в отношении регуляции местной моторики ЖКТ уделяют различным метаболитам кишечной микрофлоры, в том числе короткоцепочечным жирным кислотам, состав и количество которых зависит от факторов питания микрофлоры [46]. Среди КЦЖК наибольшее значение имеют уксусная, пропионовая, масляная и их соли – ацетат, пропионат и бутират, причем каждая КЦЖК продуцируется анаэробными бактериями определенного вида. Так, уксусную кислоту в основном образуют бифидо- и лактобактерии, а масляную – полезные представители

других видов: эубактерии, пептококки, фузобактерии и непатогенные клостридии. В течение суток синтезируется более 300 ммоль/л КЦЖК, максимальная концентрация КЦЖК в толстой кишке достигает 70-140 ммоль/л в проксимальных отделах (слепой и восходящей кишке), а в дистальных отделах (нисходящей, сигмовидной и прямой кишке) содержание КЦЖК снижается до 20-70 ммоль/л. 95% КЦЖК всасывается эпителием толстой кишки, далее уксусная и пропионовая кислоты по системе воротной вены попадают в печень. В гепатоцитах пропионовая кислота преимущественно участвует в глюконеогенезе, также она является регулятором метаболических процессов и липидного обмена в печени. Уксусная кислота принимает участие в липогенезе и является важным энергетическим субстратом для сердца, мозга, почек, мышц и других периферических тканей. Масляная кислота усваивается эпителиоцитами толстой кишки –колоноцитами, являясь для них основным источником энергии (обеспечивает 70% потребности) и играет ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов в кишечнике: контролирует рост и нормальное развитие клеток кишечника, регулирует обмен воды и электролитов, поддерживает целостность слизистого кишечного барьера, оказывает противовоспалительное действие, за счет регуляции pH (создает слабокислую среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры [7, 201, 203]. В проксимальных отделах толстой кишки КЦЖК стимулируют рецепторы L-клеток, вырабатывающие регуляторный пептид – PYY, который, в свою очередь, замедляет моторику как толстой, так и тонкой кишки. Ранее было установлено, что выработка PYY лежит в основе «илеоцекального тормоза», замедляющего кишечную моторику при попадании в толстую кишку недорасщепленных жиров [14]. В дистальных же отделах толстой кишки КЦЖК оказывают противоположный эффект – стимулируют рецепторы энтерохромаффиноподобных клеток (ЕС1-клеток), вырабатывающих гистамин, который, действуя на 5-НТ4-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, инициирует рефлекторное ускорение моторики [189].

Таким образом, развитие функциональных нарушений моторики ЖКТ тесно связано как с нарушением нервно-гуморальной регуляции, так и состоянием микробиоценоза кишечника.

Наиболее частой функциональной патологией ЖКТ являются СРК, ФД, функциональные билиарные нарушения [52, 72].

Патофизиология ФД на данный момент не в полной мере ясна, в силу своей многофакторности и сложности. На данном этапе накопления научных знаний считается, что в появлении симптомов участвуют гастродуоденальная моторная и сенсорная дисфункции, снижение активности иммунной системы, а также нарушение регуляции в системе оси «головной мозг–ЖКТ» [83, 88, 204]. Ключевым патогенетическим фактором, значение которого в развитии ФД может считаться твердо доказанным, является нарушение моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. Установлена связь диспепсических жалоб с конкретными нарушениями двигательных функций желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, важную роль в процессе эвакуации пищевого химуса играет гастродуоденальная координация – синхронное расслабление привратника при сокращении антрального отдела желудка. При ФД наблюдается отсутствие адекватной аккомодации желудка на прием пищи, что связано в первую очередь с нарушениями гастродуоденальной координации. Одной из причин данных нарушений является дисбаланс нейромедиаторов, нейропептидов, гастроинтестинальных гормонов с нарушенной чувствительностью к ним воспринимающих рецепторов. Ослабление моторики антрального отдела и нарушение антродуоденальной координации вызывает появление чувства тяжести и переполнения в подложечной области после еды (при нормальном или небольшом объеме) [153]. В зависимости от преобладания у больных ФД тех или иных симптомов выделяют 2 варианта клинического течения заболевания: синдром эпигастральной боли (прежнее название – «язвенноподобный вариант»); постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название – «дискинетический вариант»). Синдром эпигастральной боли включает периодическую боль или жжение, локализованные в эпигастрии,

с частотой не менее 1 раза в неделю, которая возникает или уменьшается после приема пищи (должна фиксироваться не менее 3 мес. за последние 6 мес. до момента диагностики заболевания). Постпрандиальный дистресс-синдром выражается в чувстве тяжести и переполнения в подложечной области после приема обычного объема пищи, раннем насыщении, возникающих несколько раз в неделю. И тот, и другой варианты ФД могут сопутствовать друг другу [36].

Что касается не менее важного функционального заболевания органов пищеварения – СРК, его общая распространенность составляет 10-20% среди взрослого населения и подростков [67]. Наиболее широко СРК распространен среди женщин в возрасте 20-45 лет. Согласно современным представлениям, СРК является биопсихосоциальным заболеванием, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических механизмов: негативного психосоциального воздействия и рецепторно-двигательной дисфункции, т. е. нарушения висцеральной чувствительности и моторной активности кишечника. При этом, как было упомянуто ранее, имеются основания рассматривать гиперчувствительность как основу функциональной патологии ЖКТ в целом. Еще одним фактором, находящимся в настоящее время в зоне внимания исследователей, являются выраженные нейро-эндокринно-иммунные повреждения, которые формируются в том числе и после инфекционных заболеваний кишечника, приводя к формированию рецепторно-двигательной дисфункции. [87] Результаты семи рандомизированных клинических исследований подтверждают увеличение риска развития СРК в 7,3 раза после инфекционного гастроэнтерита и увеличение риска в 11 раз после вирусного гастроэнтерита [38]. В патогенезе постинфекционного СРК немаловажную роль играют уменьшение активности макрофагов, изменения различных звеньев иммунной системы, недостаток лимфоцитов, усиливающих иммунный ответ (Т-хелперы), увеличение количества натуральных киллеров, ослабление антибактериальной активности комплемента, снижение уровня IgG, лимфо- и лейкопения. Вышеуказанные изменения способствуют

размножению условно–патогенной микрофлоры, скоплению в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки клеток хронического воспаления [65, 175]. Сформированное после перенесенной инфекции микровоспаление, которое длительно поддерживается в стенке кишки, характеризуется высоким уровнем провоспалительных цитокинов и энтерохромаффинных клеток, продуцирующих серотонин, в инфильтратах слизистой оболочки прямой кишки. Принято считать, что именно воспаление в кишке объясняет явление висцеральной гиперсенситивности. Следовательно, болевые ощущения при постинфекционном СРК могут быть следствием повреждения энтеральной нервной системы в условиях изменения состава бактериальной микрофлоры кишечника или в результате перенесенной острой кишечной инфекции, что позволяет обсуждать новые механизмы развития висцеральной гиперчувствительности, свойственной больным постинфекционным СРК [18, 38, 196].

Таким образом, формирование СРК в настоящее время рассматривается как результат взаимодействия многих биологических и психосоциальных факторов. В развитие симптоматики СРК в различной степени оказываются вовлеченными генетические факторы, измененная двигательная функция кишечника, висцеральная гипералгезия, расстройство адекватного ответа лимбической нервной системы, вегетативные и эндокринные дисфункции и факторы окружающей среды, постинфекционные последствия и психосоциальные расстройства [29, 74]

Синдромы перекреста, значительное внимание которым было уделено в новых Римских критериях (2016), являются сложной задачей в терапии функциональных заболеваний органов пищеварения. Наиболее часто (в 42–87% случаев) наблюдается перекрест СРК и ФД [150, 209, 211].

Единого мнения об этиологии и патогенезе сочетанной гастроинтестинальной патологии нет. Одни исследователи обращают внимание на схожие патогенетические механизмы, например, на висцеральную гиперчувствительность [135, 165]. В тоже время иные ученые связывают формирование

сочетанной патологии высоким уровнем общего психологического дистресса, соматизации и тревоги [167, 190]. Существует гипотеза, согласно которой функциональные заболевания верхних и нижних этажей пищеварительного тракта представляют собой один синдром с разными клиническими проявлениями [147, 210]. Имеются единичные исследования, свидетельствующие о генетической предрасположенности к развитию синдрома перекреста ФЗОП [37, 44, 172].

Сочетанные функциональные расстройства рассматривают как мультифакторные заболевания со множеством патогенетических механизмов и отягощающим взаимное течение. Так, например, в исследовании А. Ford в течение 10 лет проводилось наблюдение за больными с синдромом перекреста в виде сочетания СРК и ФД и в результате исследования было продемонстрировано, что стойкой ремиссии удалось достичь только у 12% больных. Между тем, при изолированном СРК через 10 лет ремиссия отмечалась у  $\frac{1}{3}$  больных, что позволяет утверждать, что наличие синдрома перекреста существенно ухудшает прогноз ФЗОП [76, 133].

Значительную роль в развитии сочетанной функциональной патологии ЖКТ играет повышенная чувствительность рецепторного аппарата стенки желудка и кишечника к растяжению [170, 184]. В исследовании М. Corsetti et al. обнаружены более высокие показатели висцеральной гиперчувствительности к растяжению желудка при синдроме перекреста ФД и СРК по сравнению с пациентами, страдающими только ФД (44% против 28%). Исследователь G. Holtmann и соавт. выявили гиперчувствительность к растяжению желудка и двенадцатиперстной кишки у  $\frac{1}{3}$  пациентов, страдающих СРК. Еще одним фактором риска формирования синдрома перекреста является тенденция к нарушению желудочной аккомодации у пациентов с СРК [104, 152].

Нервно-психический компонент является одним из центральных в патогенезе развития ФЗОП. По результатам различных исследований, от 70 до 90% пациентов с ФД и СРК страдают сопутствующими психическими

расстройствами – депрессиями, тревожными расстройствами, шизофренией, расстройствами эмоциональной сферы. Эта категория больных более восприимчива к воздействию стрессовых и психотравмирующих факторов [49, 118, 155, 162, 200].

Исследователь L. Van Oudenhove и соавт. (2011) изучали влияние анамнеза жестокого обращения, сопутствующих психических расстройств (депрессии, панических расстройств) и соматизации на сенсомоторную функцию желудка у пациентов с ФД [171]. Согласно данному исследованию существует тесная связь между фактором насилия, психической патологией и сенсомоторным желудочным нарушением.

В работе N. Clauwaert и соавт. (2012) продемонстрирована взаимосвязь между желудочной чувствительностью, депрессией, постпрандиальным дистресс-синдромом, тошнотой и рвотой. Стоит отметить, что опорожнение желудка ассоциировано с эпигастральным болевым синдромом, а соматизация – с тремя факторами [107]. Исследование M.N. Womble и соавт. (2013) содержит анкетирование 83 студентов двух университетов из юго-восточных штатов США. Согласно полученным результатам устойчивость здоровья положительно коррелирует с такими показателями характера, как экстраверсия, благосклонность, добросовестность и духовность, и отрицательно коррелирует с невротизацией [206].

Таким образом, современные представления об этиологии и патогенезе ФЗОП охватывают аспекты: дисбаланса взаимодействия ЦНС и ЭНС (ось «головной мозг – ЖКТ»), изменения состава кишечной микрофлоры и ее метаболитов, феномена висцеральной гиперчувствительности, нарушения моторики ЖКТ, наличия микровоспаления в слизистой оболочке желудка и кишечника, нервно-психических нарушений, а также генетической предрасположенности.

### **1.3. Перспективы изучения психологического статуса и качества жизни у больных синдромом раздраженного кишечника и функциональной диспепсии**

Симптомы психических расстройств, взаимосвязанные с соматическими симптомами, не бывают типичными, они постепенно прогрессируют, усложняются и могут меняться. Психосоматическое заболевание ЖКТ, развившееся на фоне хронического стресса в дебюте характеризуется первичной депрессивной реакцией, сопровождается процессом соматизации аффекта. По мере прогрессирования заболевания развивается этап психосоматических реакций с усилением тревожно-ипохондрического, фобического и истеро-невротического компонентов. В дальнейшем формируется развитие стадии моно- и полисистемных психосоматических циклов. Финальная стадия процесса - психосоматическое развитие личности. Именно в данную стадию пациенты с функциональной патологией ЖКТ усиливаются характерологические черты и появляются принципиально новые, чаще всего эгоцентризм и конфликтность [47].

Как известно, сложную, разнообразную картину невротоподобных состояний у пациентов с функциональными заболеваниями органов пищеварения описывал профессор Ю.А. Александровский (2002). Данным ученым выделяется различная пограничная психическая патология, например, разнообразные сочетания астенических, ипохондрических, депрессивных, обсессивно-фобических и истерических нарушений [4].

В настоящее время кроме подробного разбора современного представления об этиопатогенезе СРК, существенное место уделяется способам коррекции психологического статуса с применением психотропных лекарственных средств и психотерапии. Обязательной рекомендацией для больных СРК является консультация психотерапевта [92].

По мнению ряда авторов, выделяющих непосредственное отношение мозга и кишечника, этиология СРК до конца не изучена, соматические симптомы являются лишь малой видимой частью заболевания, а методы эффек-

тивной терапии до сих пор не найдены. В своей работе они акцентируют внимание на важность коррекции психоэмоционального состояния пациентов наряду с лечением соматических расстройств [154].

Качество жизни больных СРК значительно снижено, в том числе, возможно по причине частого сочетания с ФД и другими функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта.

После выделения двух типов ФД на предшествующем Римском соглашении (2006 г), закономерно стали изучаться вопросы, касающиеся сопоставления клинических проявлений, нарушения моторики верхних отделов ЖКТ, изменения психологического состояния больных с постпрандиальным дистресс-синдром и синдромом эпигастральной боли [34].

В течение нескольких десятилетий в исследованиях значительное внимание уделяется вопросам качества жизни больных с функциональными расстройствами органов пищеварения. Исследования, выполненные иностранными авторами, выявили снижение уровня качества жизни у больных ФД по сравнению со здоровыми людьми и даже по сравнению с больными с органическими заболеваниями ЖКТ [105, 156, 193]. В работах N.J. Talley и соавт. отмечено, что больные с дискинетическим вариантом ФД имеют более низкие показатели КЖ по сравнению с больными с синдромом эпигастральной боли [192]. В тоже время в работах других авторов, сравнивающих КЖ в группах здоровых людей и больных функциональной диспепсией достоверная разница не определялась [205]. Как видно, в исследованиях разных авторов, по-разному трактуется уровень качества жизни пациентов с функциональными расстройствами верхних отделов ЖКТ. Кроме того, отсутствуют исследования, которые оценивают влияние разных типов психических нарушений на качество жизни пациентов с ФД.

### **1.3.1. Особенности психологического статуса**

Психоэмоциональное состояние человека при его взаимодействии с социальной средой и природой в определенный период времени составляет

понятие психологического статуса. Его изучение проводится с помощью беседы и расспроса пациента, оценки его личности после установления контакта с пациентом и проверки когнитивных функций [70].

Изменения в психологическом статусе тесно сопряжены с вопросами стресса или нервного срыва, приводящими к расстройствам адаптации и эмоциональному выгоранию. Нервный срыв является естественным ответом на чрезмерный стресс, характеризуется, прежде всего, очень тяжелым дистрессом, нервозностью, астеничностью, чувством напряжения, бессонницей и всеми симптомами типа «больше не могу». На основании собранных данных, проведения факторного и кластерного анализа группа голландских ученых во главе с доктором Berend Terluin выделила четыре главных домена нервного срыва: дистресс, депрессия, тревога, соматизация [68].

Термин дистресс подразумевает под собой комплекс симптомов, проявляющихся у людей в состоянии стресса. Этиологические факторы развития данного стресса могут быть самыми разнообразными: жесткие условия, проблемы социальной адаптации, ежедневные заботы, значительные изменения в жизни, травмы и т.д. [181]. В результате негативного воздействия этих факторов формируется неспецифический ответ человеческой психики. Таким образом, складывается впечатление, что определение уровня дистресса позволит оценить состояние психического здоровья и выраженность психологического страдания [197].

Учитывая, что для человека в настоящее время в качестве стрессоров чаще всего выступают не столько физические, сколько социальные (в том числе информационные) и психологические факторы, большое значение здесь приобретают индивидуальные особенности, способности совладания с проблемными ситуациями (копинги) и перестраивать поведение (гибкость поведенческих установок). В этом смысле вполне обоснованным является предположение о большей подверженности дистрессу людей с патохарактерологическими расстройствами и ригидностью аффекта [55]. У некоторых пациентов с нервным срывом дистресс является более или менее самостоя-

тельной проблемой, тогда как у других пациентов дистресс сочетается с депрессией, тревогой и/или соматизацией. Различие между дистрессом, с одной стороны, и депрессией, тревогой и соматизацией, с другой, подразумевает различие между «нормальными» реакциями на стресс и «ненормальными». Анализ выраженности дистресса позволяет определить значимость ситуации и выяснить результаты этого стрессового воздействия. Считается, что длительно существующий дистресс является обстоятельством, которое благоприятствует развитию и поддержанию ФЗОП [160].

Тревога – это универсальная реакция организма на стресс, на неизвестную или угрожающую ситуацию, в том числе на недостаток информации. Она активизирует организм для ответной реакции на внешние и внутренние раздражители. Тревога является приспособительной способностью психики человека, в случае если она непродолжительна и ассоциирована с негативными или неясными событиями по отношению к жизни. Умеренно выраженная тревога способствует адаптации к всевозможной обстановке. Постоянная тревога может стать причиной различных заболеваний, когда она достигает очень высоких и непрерывных уровней, ухудшает производительность в повседневной деятельности и генерирует физический и/или эмоциональный дисбаланс, трансформируясь в тревожные расстройства [98].

Адаптивное значение тревоги заключается в подготовке организма к незамедлительной реакции на опасность с помощью активизации симпатoadреналовой системы, приводящей к повышению артериального давления, увеличению кровотока в мышцах и мозге. Подобные физиологические реакции имеют адаптивный характер, но при чрезмерной выраженности и длительности они могут быть причиной заболеваний органов и систем, метаболических нарушений. Термин «тревога» зачастую используется как совокупность биохимических, эндокринных, нейровегетативных и психических процессов [5, 58].

В таблице 1 продемонстрированы различные клинические проявления тревоги, которые включают психические и вегетативные (соматические)

симптомы. Считается, что эти проявления связаны с дисбалансом вегетативной нервной системы, активизацией симпатического отдела [73, 81].

Таблица 1 – Клинические проявления тревожных расстройств.

Психические симптомы	Соматические (вегетативные) симптомы
<ul style="list-style-type: none"> <li>• тревога</li> <li>• беспокойство по мелочам</li> <li>• ощущение напряженности и скованности</li> <li>• неспособность расслабиться</li> <li>• раздражительность и нетерпеливость</li> <li>• ощущение взвинченности</li> <li>• пребывание на грани срыва</li> <li>• невозможность сконцентрироваться</li> <li>• ухудшение памяти</li> <li>• трудности засыпания и нарушение ночного сна</li> <li>• быстрая утомляемость</li> <li>• страхи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• учащенное сердцебиение</li> <li>• приливы жара или холода</li> <li>• потливость, холодные и влажные ладони</li> <li>• ощущение «кома» в горле</li> <li>• чувство нехватки воздуха</li> <li>• боли в груди</li> <li>• тошнота, понос, боли в животе</li> <li>• сухость во рту</li> <li>• головокружение и предобморочное состояние, шум в ушах</li> <li>• тремор, мышечные подергивания, вздрагивания</li> <li>• напряжение и боли в мышцах</li> <li>• учащенное мочеиспускание</li> <li>• снижение либидо, импотенция</li> </ul>

Депрессия – расстройство психики, для которого характерно чрезмерно подавленное настроение со сниженной самооценкой, неудовлетворенность своим социальным положением, неуверенность в будущем.

При депрессивно измененном настроении кроме нарушения познавательных процессов развивается моторное торможение, уменьшается желание проявления какой-либо активности. Нередко депрессия сопровождается соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы [77, 80].

Симптомы депрессии делятся на главные и дополнительные.

Главные симптомы депрессивного эпизода:

- снижение настроения, без видимой причины на протяжении не менее двух недель;
- стойкое снижение интереса или удовольствия от любимой деятельности;
- вялость и повышенная утомляемость на протяжении месяца.

Дополнительные симптомы депрессивного эпизода:

- невозможность сосредоточиться;
- падение самооценки и неуверенность в себе;
- подавленность, приступы страха и вины;
- пессимизм в отношении будущего;
- мысли или действия, которые можно расценивать как суицидальные;
- любые нарушения сна;
- снижение аппетита, приводящее к потере веса, не обязательно критическому;
- снижение или полное отсутствие либидо;
- вегетативная симптоматика – констипация, аменорея, сухость кожных покровов и слизистых, чувство тяжести в грудной клетке и др.

Для установления диагноза депрессии тяжелой степени в клинической картине больного должны определяться все три главных симптома депрессии в сочетании с половиной дополнительных симптомов; депрессии средней степени тяжести – два главных и три дополнительных симптома; легкого депрессивного эпизода – два главных и два вспомогательных симптома. Необходимым условием для установления диагноза любого варианта депрессии является двух недельная продолжительность основных ее проявлений [77, 78].

Соматизация – это тенденция испытывать необъяснимые с медицинской точки зрения соматические симптомы, приписывать их физическому заболеванию и обращаться за медицинской помощью [161]. Различные механизмы могут способствовать соматизации, включая сенсбилизацию мозга к телесным ощущениям [130], физиологические отклонения в нервной и эндокринной системах [186], усиленное осмысление телесных ощущений [114], а также искаженное понимание заболевания и болезненное поведение [164]. В стрессовых ситуациях у здоровых людей могут наблюдаться одиночные или немногочисленные симптомы, такие как, головокружение или расстройство желудка, происхождение которых трудно интерпретировать врачу [130, 185]. В тоже время, если больной предъявляет много необъяснимых жалоб со сто-

роны различных органов и систем (например, головокружение, расстройство желудка, сердцебиение и мышечные боли) можно подразумевать соматизацию, как описано выше [164].

Фактор «Соматизация» позволяет не только определить уровень соматических симптомов, часто сопровождающих дистресс, но и выявить такие предикторы, как повышение возбудимости нейронов ЦНС, когниции, болезненное поведение, которые стимулируют и ускоряют развитие функционального заболевания.

Оценка психологического статуса с помощью анализа всех вышеуказанных компонентов позволяет судить о том, какой из доменов превалирует в структуре психических расстройств у пациента.

Неспецифический общий фактор дистресса был описан в литературе ранее. Однако, по-видимому, нет единого мнения относительно точной взаимосвязи между дистрессом и тревогой/депрессией. Одни авторы описывают дистресс как общий фактор депрессии и тревоги, представляющий собой общую тяжесть расстройства [144]. Другие описали дистресс, как общий фактор, лежащий в основе многих заболеваний психиатрического скрининга [120]. Третьи ввели трехстороннюю модель, в которой общий дистресс рассматривается как личностная черта – «негативная аффективность», лежащая в основе депрессивных и тревожных расстройств как неспецифическая предрасположенность [117].

В представленной четырехмерной модели психологических симптомов дистресс-это не просто (общая) часть тревоги и депрессии, а, напротив, четвертое измерение психопатологии помимо депрессии, тревоги и соматизации. Дистресс – это самое основное, самое общее, самое "нормальное" выражение психологических проблем. В принципе, дистресс не зависит от депрессии, тревоги и соматизации. Однако на практике эти измерения коррелируют, по-видимому, потому, что напряжение, вызывающее дистресс, может также вызывать нарушения, лежащие в основе депрессии, тревоги или соматизации у уязвимых людей. [197].

### 1.3.2. Понятие качества жизни

Уже не одно десятилетие продолжают активно изучаться вопросы КЖ больных, страдающих длительно протекающими заболеваниями. Качество жизни стало важной концепцией и целью исследований и практики в области здравоохранения и медицины. Традиционно биомедицинские результаты, а не качество жизни были основными конечными точками в медицинских исследованиях и исследованиях в области здравоохранения. Однако в последние десятилетия все больше исследований было сосредоточено на КЖ пациентов, и использование оценок КЖ расширилось.

Качество жизни – важное и сложное понятие, которое по-разному интерпретируется в различных медицинских дисциплинах. Понимание качества жизни важно для облегчения симптомов, улучшения ухода и реабилитации пациентов. Вопросы, связанные с оценкой качества жизни пациентов, могут способствовать улучшению лечения и ухода или выявлению малоэффективных методов лечения. Качество жизни также используется для определения круга проблем, которые могут повлиять на пациентов. Такая информация может быть передана будущим пациентам, чтобы помочь им предвидеть и понимать последствия своего заболевания и лечения. Кроме того, бывшие пациенты могут иметь проблемы еще долгое время после завершения лечения. Эти поздние проблемы можно не заметить без оценки качества жизни. Качество жизни также важно для принятия медицинских решений, поскольку качество жизни является предиктором успеха лечения и, следовательно, имеет прогностическое значение. Эта прогностическая способность предполагает необходимость рутинной оценки качества жизни в клинических исследованиях.

Качество жизни является важным инструментом в медицине, однако до сих пор нет четкой формулировки этого понятия. Продолжаются споры о значении КЖ и о том, как его следует оценивать.

Современные понятия качества жизни, включают характеристики физического, социального, психического, эмоционального функционирования

индивидуума. По определению ВОЗ, качество жизни «это индивидуальное соотношение положения индивидуума в жизни общества в контексте культуры и систем ценностей этого общества с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустройства».

Несмотря на плюрализм в понимании КЖ, методология его изучения основана на общих принципах, изложенных в протоколе Международного проекта оценки качества жизни – International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project [56]. Она многокомпонентная и состоит из нескольких этапов: разработки протокола исследования, выбора инструмента исследования, обследования пациентов, сбора данных, формирования базы данных, шкалирования данных опросника, статистической обработки результатов, их анализа и интерпретации [57].

### **1.3.3. Важность изучения психологического статуса и качества жизни больных синдромом раздраженного кишечника и функциональной диспепсией**

Особенности психологического статуса и качества жизни при функциональных заболеваниях ЖКТ, в том числе СРК и ФД в современной медицинской литературе представлены достаточно полно.

Ряд авторов акцентируют внимание на некоторых особенностях жалоб больных СРК, помогающих выявлять психологические нарушения. Подчеркивают, что вовремя и полноценно проведенный анализ психического состояния при данном полиэтиологическом заболевании станет залогом эффективной терапии этих больных. Предупреждают какие трудности и риски могут поджидать врачей общей практики, которые не учитывают в полной мере психологическое состояние пациентов сами и пренебрегают консультациями психотерапевта. Отмечают целесообразность использования врачами-гастроэнтерологами общеизвестных методик оценки психологического статуса или организацию психиатрического консультирования, способствующих повышению эффективности комплексной терапии пациентов СРК [51].

Людей молодого возраста можно считать наиболее уязвимыми для развития у них заболеваний ЖКТ, поскольку для них является характерным несоблюдение режима дня и питания, перегруженность процесса обучения, который нередко сочетается с трудовой деятельностью, постоянная психоэмоциональная напряженность [66]. Характерная для молодых людей выраженная эмоциональная лабильность существенно сказывается на их психологическом состоянии, а активная жизненная позиция приводит к стремительному истощению резервных возможностей и существенному снижению качества жизни в условиях формирования далее функциональной патологии. СРК является тем заболеванием, при котором мнение лечащего врача и пациента могут не совпадать в отношении качества жизни и трудоспособности [30, 122, 174]. С учетом сложной клинической структуры СРК и отсутствием методов объективной оценки его течения, изучение показателей качества жизни приобретает особое значение.

Многие исследователи указывают на нарушение моторики желудка и двенадцатиперстной кишки при ФД как результат психотравмирующих и стрессовых ситуации [94, 116, 176]. Наличие возможности кодировать ФД в двух разных разделах МКБ-10, как заболевание органов желудочно-кишечного тракта и как психическое заболевание, позволяет считать ФД психосоматическим синдромом. Как правило, лечение больных ФД терапевтами и гастроэнтерологами, не учитывающими психологический статус пациента, не может дать хорошего результата. Таким образом, данный аспект проблемы определяет важность настоящего исследования.

#### **1.4. Резюме**

Патогенез синдрома перекреста, как и изолированной функциональной патологии, сложен и обусловлен: феноменом висцеральной гиперчувствительности, нарушением моторики ЖКТ, изменением количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, повышением проницаемости слизистой оболочки желудка и кишечника и развитием в ней микровоспале-

ния, отклонениями в психологическом статусе на фоне генетической предрасположенности [170, 172].

При синдроме перекреста всегда существует вопрос – какая патология является ведущей, изменяющей качество жизни? Например, в симптоматике болевого варианта ФД и СРК, если боли связаны с приемом пищи с едой, то, скорее всего, речь идет о ФД, а если боли связаны с расстройством стула – это свидетельствует в пользу СРК либо в чистом виде, либо в сочетанном. Ответ на данный вопрос определяет программу обследования, последовательность ее реализации и лечение пациента [52].

Несмотря на активное изучение данной проблемы, до настоящего времени не разработан единый алгоритм ведения больного с функциональным синдромом перекреста, так как разнообразие клинических форм и вариантов коморбидности существенно затрудняет диагностику функциональных заболеваний, в то время как эффективность диагностики ФЗОП определяется всеобъемлющим анализом клинических данных (соответствие Римским критериям IV), а также взвешенной интерпретацией результатов лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих исключить органическую патологию или пересмотреть диагноз функционального заболевания [27, 136].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании выделено два этапа. Название этапов, количество участников, тип исследования и терапевтические подходы показаны в таблице 2.

Таблица 2–Дизайн исследования

№ этапа	Название этапа исследования	Основная группа, n	Тип исследования	Терапевтические подходы
I	Оценка распространенности изолированной и сочетанной функциональной патологии органов пищеварения	Пациенты гастроэнтерологического отделения, n=811	Поперечное одномоментное исследование за определенный период	
II	Оценка эффективности дополнительно проводимой терапии	Пациенты СФЗ органов пищеварения, n = 56	Открытое проспективное контролируемое клиническое исследование	Стандартная симптоматическая терапия + колофорт

### 2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

В основу исследования положен анализ результатов комплексного клинического, лабораторно-инструментального и психологического исследования 192 больных, находившихся на обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении Клинического госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по г Санкт-Петербургу и Ленинградской области» с марта 2018 г. по сентябрь 2019 г. Исследование проводилось под методическим руководством кафедры факультетской терапии имени проф. В. А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России после одобрения локальным этическим комитетом.

Проведено первичное обследование 811 больных, из которых у 192 (23,7%) пациентов был установлен диагноз ФЗОП (СРК или ФД), 619 (76,3%) человек составили больные с другой патологией ЖКТ (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь, хронический панкреатит и др.).

В исследование включено 192 пациента, из них 124 женщины и 68 мужчин в возрасте от 20 до 52 лет (средний возраст составил  $34,2 \pm 7,5$  года) с диагнозом «Синдром раздраженного кишечника» (Код по МКБ: К 58) – 138 чел., и «Функциональная диспепсия» – 54 чел. (Код по МКБ: К 30), установленными в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра и Клиническими рекомендациями РГА.

По результатам обследования сформированы 3 группы пациентов: «СРК» – 82 чел. (10,1 %); «ФД» – 54 чел. (6,7 %); и «СФЗ» – 56 чел. (6,9 %). Группу СФЗ составили больные СРК, у которых при детальном клинико-анамнестическом обследовании выявлены также симптомы ФД.

## 2.2. Диагностическая программа

На кафедре факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России была разработана диагностическая программа для обследования больных СРК и ФД, которая включает в себя следующие разделы:

1. Клиническое обследование больных:
  - корректный сбор анамнеза.
2. Исследование с помощью опросников:
  - «7x7» – шкала оценки семи основных симптомов (тяжести состояния) СРК и ФД за семь дней;
  - Clinical Global Impression (GCI) – «Шкала общего клинического впечатления».
3. Лабораторное обследование:
  - клинический анализ крови;
  - биохимический анализ крови: общий белок, СРБ, билирубин, АСТ, АЛТ, амилаза, глюкоза, мочевины, креатинин, К, Na, Ca;
  - иммуноферментный анализ: HBsAg, анти-HCV, RW, ф 50, ТТГ, антитела к ТТГ2, глиадину;

- РНГА сальмонеллез, иерсиниоз, псевдотуберкулез;
- общий анализ мочи;
- копрограмма, исследование кала на яйца глист;
- бактериологическое исследование кала;
- определение токсинов А и В *Clostridium difficile* в кале при СРК-Д;
- гистологическое исследование биоптатов слизистой двенадцатиперстной, подвздошной и толстой кишки при СРК-Д;

#### 4. Инструментальное обследование:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и щитовидной железы;
- эзофагогастродуоденоскопия с быстрым уреазным тестом;
- колоноилеоскопия с биопсией терминального отдела подвздошной кишки, а также различных отделов толстой кишки при СРК-Д;
- рентгенография органов грудной клетки;
- электрокардиография;

4. Оценка психологического статуса с помощью четырехмерного опросника симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации «4 DSQ – Four-Dimensional Symptom Questionnaire» (4 ДДТС) и качества жизни с помощью опросника «36-Item Short Form Survey» (SF-36)

5. Консультации специалистов: инфекциониста, эндокринолога, гинеколога, психотерапевта по показаниям.

Дополнительно всем участникам исследования проведено:

1. Определение содержания серотонина сыворотки.
2. Анализ кала методом ГХГ–МС.

### **2.3. Методы исследования**

Основная часть обследования пациентов проводилась на клинической базе кафедры факультетской терапии имени проф. В. А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России – в Клиническом госпитале ФКУЗ

«МСЧ МВД России по г Санкт-Петербургу и Ленинградской области» и состояла из детального клинико-анамнестического обследования с помощью специально разработанной анкеты, лабораторно-инструментального обследования согласно вышеуказанной диагностической программе, изучения психологического статуса (опросник ДДТС), оценки качества жизни (опросник SF-36), открытого контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности терапии колофортом больных СФЗ органов пищеварения.

### **2.3.1. Методы клинического обследования**

Клиническое обследование проводилось по общепринятой методике: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, оценка объективного статуса пациентов.

Дополнительно при сборе жалоб и анамнеза заболевания принимались во внимание возможные факторы риска развития ФЗОП. Учитывались перенесенные заболевания (кишечные инфекции, операции на органах малого таза и кишечнике), особенности жизни пациентов до возникновения симптомов функциональных заболеваний, предшествующий прием антибактериальных препаратов, отягощенная наследственность, наличие психотравмирующих ситуаций в детстве, сильное нервно-эмоциональное потрясение перед началом заболевания, наличие частых стрессов на работе, отсутствие детей или наличие больных детей в семье (как психотравмирующий фактор), характер питания (кратность и регулярность приема пищи, время преимущественного приема пищи), удовлетворенность материальным, социальным, профессиональным семейным положением, качество сна, а также лечение ранее у психотерапевта.

Критерии включения в исследование. Пациенты включались в исследование, если клинические признаки и анамнез их заболевания соответствовали Римским критериям IV (2016 г.) по ФД и СРК при наличии подписанного информированного согласия на участие в исследовании [121].

Клинические варианты ФД (Римские критерии IV 2016 г.) [61].

Синдром эпигастральной боли (СЭБ), диагностические критерии (минимум один из следующих симптомов, не менее 1 раза в неделю):

1. Беспокоящая боль в эпигастрии (достаточная, чтобы повлиять на обычную деятельность) и/или
2. Беспокоящее ощущение жжения в эпигастрии (достаточное, чтобы повлиять на обычную деятельность) при отсутствии признаков органического, системного или метаболического заболеваний

Постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС), диагностические критерии (один или оба из следующих симптомов, по меньшей мере 3 раза в неделю):

1. Беспокоящее ощущение переполнения после еды (достаточное, чтобы повлиять на обычную деятельность)
2. Беспокоящее раннее насыщение (способное прервать прием пищи, привычного размера порции) при отсутствии признаков органического, системного или метаболического заболеваний.

*Примечание: критерии обоснованы при условии их наличия в течение последних 3 мес. с началом симптомов не менее 6 мес. назад*

Клинические варианты СРК (Римские критерии IV 2016 г.) [45].

СРК: диагностические критерии (рецидивирующая абдоминальная боль, в среднем как минимум 1 день в неделю за последние 3 мес., ассоциированная с двумя и более следующими симптомами):

1. Связанная с дефекацией
2. Ассоциированная с изменением частоты стула
3. Ассоциированная с изменением формы стула

*Примечание: критерии валидны при условии их наличия в течение последних 3 мес. с началом симптомов не менее 6 мес. назад*

Классификация СРК по клиническому варианту:

1. СРК с преобладанием запоров
2. СРК с преобладанием диареи

### 3. СРК смешанного типа

### 4. СРК с преобладанием болевого синдрома

Критерии исключения из исследования: доказанное органическое заболевание ЖКТ; симптомы «красные флажки», не позволяющих исключить органическую патологию (незапланированное снижение веса, дисфагия, рвота с кровью или наличие крови в стуле); симптомы диспепсии, дебютировавшие в возрасте старше 45 лет; положительный тест на *Helicobacter pylori*, прием лекарственных препаратов, способных приводить к нарушению функции ЖКТ; прогрессирующее течение заболевания, приводящее к формированию органической патологии; лихорадка; изменения в объективном статусе (гепатомегалия, спленомегалия и т.д.); лабораторные сдвиги (кровь в кале, лейкоцитоз, анемия, ускоренное СОЭ, изменения в биохимическом анализе крови и пр.), а также наличие любых острых заболеваний или обострений хронических процессов.

Выраженность клинических симптомов функциональных заболеваний у пациентов в группах оценивалась с помощью отечественного опросника «7 симптомов за 7 дней», пришедшего в клиническую практику в 2014 году из Российской гастроэнтерологической ассоциации [19]. Этот опросник позволяет выявлять и оценивать выраженность семи основных симптомов СРК и ФД в соответствии с Римскими критериями III пересмотра за последние семь дней. Более частое проявление симптомов и большая степень их выраженности соответствовала большему количеству присваиваемых баллов, которые в дальнейшем суммировались. Аналогичным образом суммировались баллы относительно каждого симптома. Например, пациент А., 27 лет, предъявляет жалобы на боль в животе, умеренно выраженную, возникающую 2–3 раза в неделю, на вздутие живота, возникающее ежедневно, учащение стула более 3 раз в сутки на протяжении 2–3 дней в неделю. Таким образом, при подсчете баллов по Опроснику «7×7» получается следующий результат. Боль в животе 2–3 раза в неделю, умеренно выраженная:  $2 + 2 = 4$  балла. Вздутие живота, возникающее ежедневно: — 3 балла. Стул более 3 раз в сутки 2–3 дня в неде-

лю — 2 балла. Итого: 9 баллов. После проведенного курса лечения у пациента сохраняется незначительная боль в животе 2–3 раза в неделю, других жалоб нет. При подсчете баллов по Опроснику «7×7» получается следующий результат. Боль в животе 2–3 раза в неделю, незначительная:  $2 + 1 = 3$  балла. Итого: 3 балла. Динамика составила  $9 - 3 = 6$  баллов. Разработанная версия Опросника «7×7» позволяет пациенту ответить на вопросы, касающиеся основных симптомов, характерных для ФД и СРК, а врачу — объективно оценить их частоту и интенсивность, получив количественную характеристику их выраженности. Выбор симптомов, характерных для ФД и СРК, был обусловлен широкой распространенностью данных заболеваний и высокой частотой их сочетания [14, 35]. Оценка тяжести состояния по Опроснику «7×7» была ранжирована, поскольку предполагалось в качестве инструмента сравнения применение ранжированной шкалы. В зависимости от полученной суммы баллов тяжесть состояния больного оценивалась следующим образом: 0–1 — здоров; 2–6 — пограничное расстройство; 7–12 — легкое расстройство; 13–18 — умеренно выраженное расстройство; 19–24 — выраженное расстройство; 25 и более — тяжелое расстройство.

Для более качественной оценки степени тяжести состояния больных и в качестве сравнения использовалась «Шкала общего клинического впечатления» (Clinical Global Impression — CGI), разработанная национальным институтом психического здоровья США [146]. В отличие от предыдущего опросника, она заполнялась врачом-исследователем. CGI включает в себя две субшкалы: для определения тяжести имеющихся симптомов и для определения динамики симптомов на фоне проводимого лечения. Первая субшкала носит название Clinical Global Impression — severity (Шкала общего клинического впечатления, оценка тяжести состояния — CGI-s), вторая субшкала — Clinical Global Impression — improvement (Шкала общего клинического впечатления, оценка динамики состояния пациента — CGI-i). Все пациенты заполняли опросники до начала лечения, через 14 и 28 дней от начала терапии.

### 2.3.2. Методы лабораторных исследований

Лабораторные исследования выполнялись в клинико-диагностической лаборатории Клинического госпиталя МСЧ МВД (клинический и биохимический анализы крови, анализы мочи, копрограмма, кал на яйца глист), в лаборатории иммуноферментного анализа центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора ФКУЗ «МСЧ МВД России по г Санкт-Петербургу и Ленинградской области» (иммуноферментный анализ: HBsAg, анти-HCV, RW, ф 50, ТТГ; РНГА на сальмонеллез, иерсиниоз, псевдотуберкулез, бактериологическое исследование кала), в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (антитела к ТТГ2, глиадину), на базе патологоанатомического отделения Ленинградской Областной больницы (морфологическое исследование биоптатов двенадцатиперстной и толстой кишки).

Клинический анализ крови осуществляли на анализаторе «Mindray BS-3200». Анализатор определяет 21 параметр и 3 гистограммы проб крови. В этом анализаторе используются два независимых метода измерения:

1. Импедансный метод для определения лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Метод заключается в определении количества и размера клеток в зависимости от изменения электрического сопротивления, когда частица (клетка) в токопроводящей жидкости проходит через маленькую апертуру, вызывая изменение импеданса проводящей суспензии клеток крови.

2. Колориметрический метод для определения гемоглобина. Под воздействием лизирующего реагента из эритроцитов высвобождается гемоглобин, который преобразуется в комплекс, концентрацию которого можно измерить фотометрически.

На анализаторе производится автоматический подсчет лейкоцитарной формулы с разделением лейкоцитов на три субпопуляции в зависимости от размера: лимфоциты, клетки среднего размера (включая, моноциты, базофилы и эозинофилы) и гранулоциты. Определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) проводили с помощью стандартного метода Панченкова.

Биохимические показатели крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе HumaStar 600 (Германия). Методы определения активности АЛТ и АСТ кинетические без активации пиридоксальфосфата; общего билирубина фотометрический DPD метод; активность альфа-амилазы метод с CNP-G3 субстратом, кинетический. Концентрацию общего белка измеряли биуретовым методом; содержание креатинина кинетическим методом Яффе без депротеинизации; мочевины – уреазно-ГлДГ (GLDH) кинетическим UV-методом; глюкоза оценивалась глюкозооксидазным (GOD-PAF) методом; для С-реактивного белка использовали фотометрический турбидиметрический тест.

Лабораторные исследования мочи и кала выполнялись по общепринятым методикам [73].

Оценка нарушений в копрограмме осуществлялась путем сравнения с общеизвестными нормативными величинами.

### **2.3.3. Методы иммунологического исследования, реакции пассивной и непрямой гемагглютинации**

Количественное определение уровня серотонина сыворотки проводилось методом твердофазного ИФА в лаборатории ЦЭРМ им А.М. Никифорова. Содержание серотонина в сыворотке крови определялось с помощью диагностических тест-систем Serotonin ELISA («IBL Hamburg», Германия). Референсные значения составляли 36-82 мкг/мл.

Иммунологическое исследование крови на ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты В и С, определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), РПГА, РНГА проводилось в лаборатории иммуноферментного анализа центра государственного санитарного эпидемиологического надзора ФКУЗ «МСЧ МВД России по г Санкт-Петербургу и Ленинградской области».

Выявления антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Метод основан на твердофазном ИФА в варианте двойного специфического связывания («сендвич»-формат)

с использованием тест-системы «Палитра ВИЧ-АГ/АТ». Это набор реагентов, основой которого являются рекомбинантные антигены и пептиды ВИЧ, моноклональные антитела к антигену р24 ВИЧ-1, конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена, хромоген на основе тетраметилбензидина.

Антитела к вирусу гепатита С определялись с помощью набора реагентов «Палитра ВГС-АТ скрин», в лунках которого сорбированы рекомбинантные антигены, аналогичные природным.

Метод выявления HBsAg набором «Палитра HBsAg» основан на твердофазном иммуноферментном «сендвич»-анализе с применением в качестве иммуносорбента поликлональных антител к HBsAg вируса гепатита В, сорбированных в лунках планшета, биотинилированного конъюгата моноклональных антител к HBsAg и конъюгата стрептавидина с пероксидазой хрена.

Метод выявления суммарных антител набором реагентов «Палитра Сифилис-антитела» основан на одностадийном твердофазном ИФА с применением рекомбинантных антигенов *Treponema pallidum*, сорбированных на поверхности лунок планшета-иммуносорбента и рекомбинантных белков *Treponema pallidum*, конъюгированных с пероксидазой хрена.

Тиреоидный гормон определяли количественно, используя «сэндвич» - вариант твердофазного иммуноферментного анализа, для реализации которого использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к ТТГ. Исследование выполняли на ИФА анализаторе ELYSYS UNO (Human, Германия) с помощью набора реагентов «ТиреоидИФА-ТТГ» («Компания Алкор Био»).

Антитела к тканевой трансглутаминазе определялись с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) наборами реагентов компании Euroimmun AG (Любек, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. В качестве антигена используется рекомбинантная человеческая трансглутаминаза 2 типа, количественно определялись аутоантитела классов IgG и IgA, результат предоставляется в U/ml. В норме концентрации аутоантител составляла менее 20 U/ml.

Для определения антител к глиадину также использовался метод ИФА, проводимый с помощью реактивов компании Euroimmun AG (Любек, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. В качестве антигена использовался рекомбинантный антиген, содержащий последовательность эпитопов дезамидированного глиадина с последовательностью аминокислот PLQPEQPF(P)EQLPQFEE. В ходе теста количественно определялись антитела классов IgG и IgA, результат предоставлялся в U/ml, нормальные значения менее 20 U/m.

Реакция пассивной гемагглютинации проводилась с использованием диагностикума, действующим началом которого являлись антигены сальмонелл, фиксированные на поверхности эритроцитов. При взаимодействии с сыворотками, содержащими антитела к сальмонеллам, наблюдается феномен агглютинации эритроцитов.

Реакция непрямой гемагглютинации проводилась с использованием эритроцитарных антигенных диагностикумов (псевдотуберкулезного и кишечной иерсиниозного) и лиофилизатов для диагностических целей. При взаимодействии с сыворотками, содержащими антитела к псевдотуберкулезу и иерсиниозу, наблюдался феномен агглютинации эритроцитов.

#### **2.3.4. Методы исследования кишечной микрофлоры**

Изучение кишечной микрофлоры больных ФЗОП проводилось с помощью исследования фекалий классическим бактериологическим методом и методом ГХГ-МС с последующим сравнением результатов исследований. Бактериологическое исследование кала на дисбиоз проводилось в бактериологической лаборатории центра государственного санитарного эпидемиологического надзора ФКУЗ «МСЧ МВД России по г Санкт-Петербургу и Ленинградской области». В пробирку, содержащую 9 мл стерильной транспортной среды «СКС-199» отбирали исследуемый материал в количестве 1 г. Доставку непосредственно в лабораторию осуществляли в сроки, не превы-

шающие 1,5 часа. Уже на месте готовили гомогенат и ряд последующих десятикратных серийных разведений (от  $10^{-2}$  до  $10^{-11}$ ). Из каждого разведения материал засеивали на чашки с питательными средами в количестве 100 мкл. Для выделения аэробных бактерий чашки с посевами инкубировали при стандартном режиме термостата ( $37^{\circ}\text{C}$ ) в течение 2 суток, а для выделения анаэробных бактерий – в микроанаэроостат, который заполняли анаэробной газовой смесью и инкубировали в таком же стандартном режиме в течение 3 суток.

По окончании срока инкубации осуществляли подсчёт всех типов выросших колоний бактерий в чашках и микроскопировали. Подсчёт количества каждого вида микроорганизмов в 1 г отобранного материала ( $M$ ) проводили по формуле:

$$M = N \times 10^{n+1},$$

где  $N$  – количество выросших колоний на чашке;

$n$  – степень разведения материала.

Элективные питательные среды, а именно SS-агар, агар Эндо-ГРМ, Левина-ГРМ, Сабуро позволяют идентифицировать основных представителей аэробов до рода, а селективные среды, такие как «Клебсиелла 5-АСК» и «Протеус-ППМ» – до вида, в зависимости от характера роста микроорганизмов. Гемолитические формы кишечной и кокковой микрофлоры отмечали на чашке с 5 % кровавым агаром. Для дифференцирования кишечных палочек, цитробактера, энтеробактера и других условно-патогенных энтеробактерий отсеивали лактозонегативные и доминирующие лактозопозитивные колонии со среды Эндо-ГРМ. Колонии, показавшие рост в анаэробных условиях, проверяли на аэротолерантность путем секторального пересева на 5% кровавом агаре и последующего выращивания в аэробных условиях (при  $37^{\circ}\text{C}$ ). Идентификацию основных представителей анаэробов (бактероиды, лактобактерии, бифидобактерии, эубактерии, фузобактерии и др.) до рода проводили по характеру роста микроорганизмов на селективных средах [12, 24, 39, 43, 92, 93].

Полученные в ходе исследования результаты сравнивались с нормативными показателями микрофлоры кишечника, которые используются в бактериологической лаборатории центра государственного санитарного эпидемиологического надзора ФКУЗ «МСЧ МВД России по г Санкт-Петербургу и Ленинградской области» и представлены в таблице 3.

Таблица 3–Нормативные показатели микрофлоры кишечника

№	Группы микроорганизмов	Показатель нормы (кл/г)
1	Бифидобактерии	$10^9 - 10^{10}$
2	Лактобактерии	$10^6 - 10^7$
3	Клостридии	$<10^5$
4	Энтерококки	$10^5 - 10^8$
5	E. coli типичные	$10^7 - 10^8$
6	E. coli лактозонегативные	$<10^5$
7	E. coli гемолитические	Отсутствие
8	Другие условно-патогенные бактерии	$<10^4$
9	Патогенные энтеробактерии (шигелы, сальмонелы, энтеропатогенные E. coli)	Отсутствие
10	Золотистый стафилококк	Отсутствие
11	Стафилококк (сапрофитический, эпидермальный)	$<10^4$
12	Дрожжеподобные грибы рода Candida	$<10^4$
13	Неферментирующие бактерии	$<10^4$

В настоящее время единой классификации дисбактериоза кишечника нет. Большинство исследователей придерживается классификации, согласно которой выделяют четыре степени тяжести кишечного дисбиоза. Градация по степени тяжести основана на оценке качественного и количественного состава кишечной микрофлоры. В таблице 4 представлен модифицированный вариант классификации согласно «Методическим рекомендациям по микробиологической диагностике дисбактериозов кишечника в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота» (1999).

Таблица 4 – Классификация дисбактериоза кишечника

Степень дисбиоза	Данные микробиологического исследования содержимого толстой кишки	Данные клинического обследования
I степень	– снижение общего количества основных представителей микрофлоры (бактероиды, бифидо- и лактофлора] до $10^8$ - $10^7$ КОЕ/г; – уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до $10^6$ КОЕ/г; – уровень условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до $10^3$ КОЕ/г.	– сниженный аппетит; – метеоризм; – неустойчивость стула; – неравномерная окраска каловых масс
II степень	– снижение общего количества основных представителей кишечной микрофлоры до $10^5$ КОЕ/г; – увеличение количества лактозонегативной кишечной палочки до $10^4$ - $10^5$ КОЕ/г на фоне уменьшения их нормальных форм; повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до $10^4$ КОЕ/г.	– боли в животе; – отрыжка, изжога; – чувство распирания после приёма пищи; – метеоризм постоянно; – умеренно выраженная диарея; – симптомы гиповитаминоза; – кожные аллергические реакции
III степень	– снижение общего количества основных представителей кишечной микрофлоры до $10^3$ - $10^4$ КОЕ/г; – отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их неполноценных штаммов; повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до $10^5$ - $10^8$ КОЕ/г.	– усиление симптомов желудочно-кишечной диспепсии; – появление трофических расстройств
IV степень	– отсутствие основных представителей анаэробной микрофлоры; – отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью; подавляющее превосходство условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> и их ассоциаций – более $10^8$ КОЕ/г.	– нарушения общего статуса организма; – симптомы интоксикации; – патологические примеси в кале; – генерализация процесса при крайнем ослаблении организма

В качестве современного метода изучения кишечной микробиоты использовался метод газовой хроматографии – масс-спектрометрии микробных маркеров в медицинском центре «ВИТАМЕД». Этот метод основан на определении микроорганизмов по специфическим для них жирным кислотам, аль-

дегидам и стеринам (ЖК-маркерам), из которых состоит их клеточная стенка [63]. Существо анализа состоит в том, чтобы извлечь из биологического материала указанные ЖК, разделить их на компоненты в хроматографической колонке, с последующим подачей на масс-спектрометрическую часть устройства. Автоматическая обработка данных с помощью современных компьютерных программ завершает процесс анализа, который занимает непродолжительное время (менее одного часа) и итогом которого является определение состава микробных маркеров. Предварительная подготовка, подсчет состава микробного сообщества по отдельной программе, стандартная процедура контроля 170 микроорганизмов в пробе занимает около 5 часов [25, 64].

Идентификация кишечных микроорганизмов по ЖК-маркерам похоже на генетический метод, так как состав жирных кислот в ДНК определен и воспроизводится путем репликации участка генома транспортными РНК и последующего синтеза ЖК в митохондриях по матричным РНК [3]. Таким образом, каждую бактерию можно определить по их ЖК-маркерам, которые являются их «визитной карточкой» [53,188].

В составе клеточной стенки различных микроорганизмов насчитывают в общей сложности примерно 200 ЖК, которые не похожи на клетки организма человека. При этом оказалось, что в группе клинически значимых микроорганизмов некоторые вещества соотносятся только с одним таксоном. Количество микроорганизмов вычисляют по концентрации вещества – маркера, используя известные данные по содержанию ЖК в микробной клетке и калибровки прибора [50].

Разрешение на использование метода ГХГ-МС на территории Российской Федерации выдано Росздравнадзором в 2010 г. в качестве новой медицинской технологии «Оценка микрoэкологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии» [69].

Состав микрофлоры кишечника исследовали с помощью газового хроматографа «Agilent 7890» с масс-селективным детектором «Agilent 5975С».

Разделение материала на компоненты выполнялось в хроматографической колонке «Agilent echnologies» длиной 25м и внутренним диаметром 0,25мм. По результатам исследования выделено 3 типа дисбиоза толстой кишки: «Профицитный» – когда содержание большинства микроорганизмов (в основном облигатные анаэробы, относящиеся к условно-патогенной микрофлоре) превышало норму; «Дефицитный» – когда содержание большинства выявленных микроорганизмов было ниже нормы; «Разнополярных изменений» – когда одни группы микроорганизмов превышали норму, другие группы микроорганизмов были ниже нормы по содержанию (кл/г x 10<sup>5</sup>). Нормативные показатели кишечной микрофлоры, определенной методом ГХГ-МС, отображены в таблице 5.

Таблица 5 –Показатели нормы кишечной микрофлоры по методу ГХГ-МС

п/п	Анаэробы	Показатель	Средние нормативные показатели, кл/г x 10 <sup>5</sup>
<i>Резидентные микроорганизмы, определяются &gt; 50% случаев, кл/г 10<sup>5</sup></i>			
1	Ан	Actinomyces viscosus*	537 ± 341
2	Ан	Alcaligenes spp	86 ± 22
3		Bacillus cereus	169 ± 146
4		Bacillus megaterium	694 ± 616
5	Ан	Bacteroides fragilis	1224 ± 914
6	Ан	Bacteroides hypermegas	36 ± 33
7	Ан	Bifidobacterium spp	3022 ± 2946
8	Ан	Butyrivibrio spp	621 ± 576
9	Ан	Clostridium coccoides	269 ± 204
10	Ан	Clostridium difficile	648 ± 358
11	Ан	Clostridium perfringens	13466 ± 11185
12	Ан	Clostridium propionicum	464 ± 449
13	Ан	Clostridium ramosum	816 ± 716
14	Ан	Clostridium tetani	1020 ± 942
15	Ан	Eggerthella lenta	2051 ± 2040

16	Ан	Eubacterium spp	13004±12172
17	Ан	Fusobacterium/Haemophilus	127 ± 96
18	Ан	Helicobacter pylori	232 ± 206
19	Ан	Lactobacillus spp	2263 ± 1521
20		Nocardia asteroides	230 ± 210
21	Ан	Peptostreptococcus anaerobius 18623	3988 ± 3772
22	Ан	Porphyromonas spp	16 ± 16
23	Ан	Prevotella ruminicola	1030 ± 893
<i>Резидентные микроорганизмы, определяются &gt; 50% случаев, кл/г 10<sup>5</sup></i>			
24	Ан	Prevotella spp**	1577 ± 1554
25	Ан	Propionibacterium freundenreihii	802 ± 680
26	Ан	Propionibacterium jensenii	3531 ± 2285
27	Ан	Propionibacterium spp	293 ± 291
28		Rhodococcus spp	112 ± 71
29	Ан	Ruminococcus spp	358±342
30	Ан	Staphylococcus epidermidis	123 ± 88
31	Ан	Staphylococcus spp	478 ± 204
32	Ан	Streptococcus mutans (анэробные)	1345 ± 927
33		Streptomyces spp	915 ± 905
<i>Транзиторные микроорганизмы, определяются &lt; 50% случаев, кл/г 10<sup>5</sup></i>			
34		Corineform CDC-group XX	109 ± 34
35		Peptostreptococcus anaerobius 17642	2 ± 1
36		Pseudonocardia spp	11 ± 9
<i>Микроскопические грибы, кл/г 10<sup>5</sup></i>			
37		Candida spp	0
38		Aspergillus spp	7578 ± 1584
39		Micromycetes spp (кампестерол)*	6688 ± 6113
40		Micromycetes spp (ситостерол)	21176±21044

### 2.3.5. Методы инструментальных исследований

Состояние слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ по время гастроэзофагодуоденоскопии у всех пациентов оценивалось при помощи гибких

фибродуоденоскопов «Olympus». Учитывались эндоскопические признаки воспалительного процесса, эрозивно-язвенные и рубцовые изменения в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, а также признаки рефлюкс-эзофагита, дуодено-гастрального рефлюкса, недостаточности кардиального жома, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Выявленные изменения у каждого больного отмечались в специально разработанной нами анкете. Пациентам СРК-Д и СРК-СМ для исключения целиакии выполнялась прицельная биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в области луковицы и верхней горизонтальной части с последующим гистологическим исследованием [2, 8, 9, 10].

Для исключения хеликобактер-ассоциированного гастрита во время гастроскопии проводилось исследование обсемененности слизистой желудка *Helicobacter pylori* с помощью хелпил-теста компании «Ассоциация Медицины и Аналитики». Данный тест основан на уреазной активности *Helicobacter pylori*, содержащейся в биопсийном материале антрального отдела желудка, после его размещения на индикаторном диске и выделения фермента уреазы. Оценка теста проводилась не ранее чем через три минуты по наличию или отсутствию перекрашивания диска. Чем больше была обсемененность биоптата *Helicobacter pylori*, тем более перекрашенным становился диск. Положительный результат оценивался в баллах, от 1 до 3. Пациенты с положительным тестом, независимо от степени обсемененности, из исследования исключались.

Фиброколоноскопия с осмотром терминального отдела повздошной кишки всем пациентам проводилась колоноскопом «Olympus CF-40». В ходе исследования уделялось внимание состоянию слизистой кишечника и дисморфным нарушениям, диагностированным по расстоянию между складками, их высоте и ширине. Пациентам с диарей или неустойчивым стулом для исключения воспалительных заболеваний кишечника проводился забор биоптатов из участков кишки с измененной слизистой с последующим гистологическим исследованием. Наличие единичных дивертикулов, полипов,

геморроя, долихосигмы, как было отмечено в Римских критериях III, не противоречило диагнозу СРК. Результаты исследования также фиксировались в специально разработанной нами анкете.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости оценивались размеры, структура, изменения печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, диаметр воротной и селезеночной вен. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы оценивались размеры, структура, диффузные и узловые изменения органа.

### **2.3.6. Методы морфологического исследования**

Биоптаты, полученные из различных отделов двенадцатиперстной кишки при гастродуоденоскопии подвергались морфологическому исследованию. В качестве фиксирующей среды использовался 10% раствор формалина. Для получения гистологических срезов осуществлялась заливка парафином (от 20 до 30 с каждого кусочка). Полученные срезы затем изучались в окраске гематоксилин-эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизона, альциановым синим, толуидиновым синим и после использования ШИК-реакции. При выявлении морфологических признаков целиакии (укорочение ворсин и др.) больные из исследования исключались [21, 48, 90].

Морфологическое исследование биоптатов толстой кишки, полученных из измененных участков толстой кишки (очаговая гиперемия, большое количество слизи, небольшая отечность слизистой, сглаженность складок) проводилось по общепринятой методике. Исследуемый материал фиксировался в 10% формалине, заливался парафином, затем изготавливались серийные гистологические срезы толщиной 5-6 мкм, которые окрашивались гематоксилин-эозином, альциановым синим.

### 2.3.7. Методы оценки психологического статуса и качества жизни

Психологическое обследование пациентов проводилось с помощью беседы и тестирования с использованием опросника 4ДДТС, позволяющего получить количественную оценку изучаемых признаков. Этот опросник впервые был создан Берендом Терлуином научным сотрудником научно-исследовательского института EMGO по вопросам здравоохранения при Медицинском центре VU Университета в Амстердаме, который определил четыре главных фактора нервного срыва: дистресс, депрессия, тревога, соматизация [197, 198]. Адаптация данного опросника в Российской Федерации проводилась специалистами психоневрологами Первого МГМУ им. И.М. Сеченова во главе с д.м.н., профессором, директором научно-образовательного клинического центра неврологии Н.Н. Яхно; д.м.н., профессором, заведующим кафедрой психиатрии и психосоматики А.Б. Смулевичем и д.м.н., профессором, заведующим кафедрой нервных болезней и директором клиники нервных болезней В.А. Парфёновым [54]. Опросник 4ДДТС в виде анкеты, состоящей из 50 вопросов предназначен для самостоятельного заполнения пациентами. Опросник условно разделен на 4 части: 16 вопросов этого опросника оценивают выраженность дистресса; 6 вопросов – депрессии, 12 вопросов составляют шкалу тревожности и 16 пунктов относятся к соматизации. В этой модели, состоящей из четырех доменов, дистресс лежит в основе депрессии и тревоги и коррелирует с соматизацией. Отличительной особенностью данного опросника является то, что он позволяет проводить дифференциальную диагностику между общим дистрессом и депрессией, тревогой и соматизацией [68]. Частота проявления каждого симптома в неделю в опроснике оценивалась баллами. Отсутствие симптома – 0 баллов, если он проявляется иногда – 1 балл, более частые (другие) проявления оценивались в 2 балла. Наличие умеренно выраженного дистресса считалось доказанным при наборе по одноименной шкале более 10 баллов, сильно выраженный дистресс – при сумме баллов более 20; по шкале депрессия сумма баллов более 2 свидетельствовала об умеренно выраженном ее

уровне, более 5 – о сильно выраженном уровне; по шкале тревога сумма баллов более 8 расценивалась, как умеренно выраженный уровень, больше 12 – сильно выраженный уровень; суммарное количество баллов более 10 по шкале соматизация расценивалась, как умеренно выраженный уровень, более 20 – сильно выраженный уровень.

Есть ли последствия стресса и насколько серьезна проблема помогает понять шкала дистресса после подсчета общего количества баллов. Вероятность депрессивного расстройства позволяет определить итоговое количество баллов по шкале депрессии, а конкретные и специфические симптомы депрессии можно выявить по шкале тревожности; шкала соматизации позволяет оценить выраженность соматических симптомов, часто сопутствующих дистрессу, уточнить присутствие факторов, которые могут поддерживать и усиливать развитие расстройства, таких как стресс, сенситизация, когниции, болезненное поведение и др. Проанализировав результаты тестирования, можно определить признаки доминирующих составляющих в составе психологического статуса больного. Опросник может быть использован в качестве скрининга, он полностью соответствует одной из задач исследования по изучению психологического статуса больных с ФЗОП. Пациенты заполняли данный опросник трижды: до начала лечения, через 14 и 28 дней от начала лечения.

Кроме того, проводился анализ детских и актуальных психогений, некоторых социально-психологических и социально-экономических особенностей пациентов, которые рассматривались как возможные факторы риска развития ФЗОП.

Качество жизни пациентов изучалось путем использования стандартизованного опросника SF-36, содержащего 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли, общего здоровья, ролевого эмоционального функционирования, жизнеспособности, психологического здоровья и социального функционирования. Первые четыре шкалы опросника отражают состояние физи-

ческого здоровья, вторые четыре шкалы отражают основные показатели психического здоровья [56, 57].

Физическое функционирование (PF – Physical Functioning) отражает степень, в которой физическое состояние ограничивает способность выполнения физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и др.).

Ролевое физическое функционирование (RP – Role-Physical Functioning) предполагает влияние физического состояния на ролевое функционирование (основную работу, выполнение будничной деятельности).

Шкала боли (BP – Bodily pain) определяет интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься деятельностью, включая работу по дому.

Шкала общего состояния здоровья (GH – General Health) отражает как сам пациент оценивает состояние своего здоровья в настоящий момент, перспективы лечения.

Шкала жизнеспособности (VT – Vitality) подразумевает ощущение себя полным сил, энергии или, напротив, обессиленным.

Социальное функционирование (SF – Social Functioning) отражает уровень социальной удовлетворенности, определяет степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

Ролевое эмоциональное функционирование (RE – Role-Emotional Functioning) характеризует влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность.

Шкала психического здоровья (MH – Mental Health) характеризует настроение, общий показатель отрицательных эмоций.

Результаты, полученные в баллах по всем шкалам опросника, в дальнейшем пересчитывались в соответствии с порядком, представленным в таблице 6. Размах каждой из шкал составлял от 0 до 100 баллов.

Таблица 6 –Методика вычисления основных показателей по опроснику SF-36

Шкала	Сумма окончательных значений пунктов	Наименьшая и наибольшая возможные предварительные оценки	Возможный размах колебаний предварительных оценок
Физическое функционирование (PF)	$3a+3b+3c+3d+3e+3f+3g+3h+3i+3j$	10, 30	20
Рольное физическое функционирование (RP)	$4a+4c+4e+4d$	4, 20	16
Боль (BP)	$7+8$	2, 12	10
Общее здоровье (GH)	$1+11a+11b+11c+11d$	5, 25	20
Жизнеспособность (VT)	$9a+9e+9g+9i$	4, 20	16
Социальное функционирование (SF)	$6+10$	2, 10	8
Рольное эмоциональное функционирование (RE)	$5a+5b+5c$	3, 15	12
Психологическое здоровье (MH)	$9b+9c+9d+9f+9h$	5, 25	20

В пунктах 6, 9а, 9д, 9г, 9з, 10, 11 – производится обратный счет значений.

Формула для преобразования результатов предварительных оценок в показатели шкалы 0-100 баллов (Y):

$$Y = X \cdot 100,$$

где X – предварительная оценка – возможная наименьшая предварительная оценка  
возможный размах предварительной оценки

Нормальные показатели качества жизни представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Нормальные показатели качества жизни по шкале SF-36, баллы

Показатель	Норма
Физическое функционирование (PF)	$83,4 \pm 7,4$
Рольное физическое функционирование (RP)	$62,5 \pm 15,7$
Боль (BP)	$71,8 \pm 10,5$
Общее здоровье (GH)	$67,2 \pm 9,9$
Жизнеспособность (VT)	$57,5 \pm 9,8$
Социальное функционирование (SF)	$64,9 \pm 9,5$
Рольное эмоциональное функционирование (RE)	$58,8 \pm 15,8$
Психологическое здоровье (MH)	$64,5 \pm 9,1$

### 2.3.8. Открытое проспективное контролируемое клиническое исследование

Только 42 % больных с ФД и 30 % пациентов с СРК обращаются за медицинской помощью [14]. При этом эффективность препаратов различных групп, рекомендованных для лечения ФД, у таких больных составляет 18–45 % [180]. В случае назначения врачами антидепрессантов различного механизма действия положительный эффект терапии фиксируется у 64–73 % больных [188]. Эффективность большинства лекарственных препаратов и схем, применяемых для лечения СРК, не превышает 38 % [35]. Подходы к лечению сочетанных функциональных заболеваний ЖКТ не разработаны.

Терапия пациентов с сочетанием СРК и ФД требует назначения препаратов, способных как успешно устранять симптомы перекреста ФЗОП, так и действовать профилактически. Хорошо подходящим под эти условия представляется современный препарат комплексного патогенетического действия «Колофорт», зарекомендовавший себя ранее в терапии больных СРК [20].

Колофорт – оригинальный комплексный препарат, активными веществами которого являются релиз-активные антитела к белку S-100 (устраняют внутреннее напряжение, тревогу, нормализуют висцеральные функции, в том числе толстой кишки), релиз-активные антитела к гистамину (обеспечивают спазмолитическое, противовоспалительное, противоотечное действие), релиз-активные антитела к ФНО- $\alpha$  (оказывают выраженное противовоспалительное действие) [62]. Эффективность колофорта достигается благодаря сочетанному комплексному воздействию на основные звенья патогенеза ФД и СРК. Колофорт влияет на лиганд-рецепторные взаимодействия мозго-специфического белка S-100 с серотониновыми и  $\sigma_1$ -рецепторами в центральной нервной системе (ЦНС), на гистамин-зависимую активацию рецепторов гистамина в ЖКТ и влияет на функциональную активность ФНО- $\alpha$ . Препарат успешно устраняет нарушения моторики ЖКТ за счет комплексного действия: центрального – анксиолитический эффект, периферического –

спазмолитический эффект, воздействия на иммунную систему – противовоспалительный эффект [101, 85].

Эффективность колофорта в лечении больных ФД и СРК изучалась под руководством главного гастроэнтеролога МЗ РФ президента РГА академика В.Т. Ивашкина в масштабной наблюдательной программе КОМФОРТ (Все-российская наблюдательная неинтервенционная программа изучения эффективности применения препарата Колофорт у пациентов с ФД и СРК), первые результаты которой были доложены в марте 2019 года на 112-ой Международной весенней сессии Национальной школы гастроэнтерологии и гепатологии Российской гастроэнтерологической ассоциации. В программе приняли участие 14362 пациента с ФД, СРК, а также их перекрестом. По окончании курса терапии положительный эффект в виде уменьшения степени тяжести заболевания зафиксирован у 93,3 % больных ФД, у 93,8 % больных СРК и среди 96,2 % больных с сочетанием ФД и СРК.

В наше исследование включено 56 больных СФЗ, получавших колофорт в дополнение к традиционно проводимой терапии (спазмолитики, осмотические слабительные, противодиарейные препараты). Продолжительность курса терапии составила 28 дней. Режим дозирования: по 2 таблетки утром и вечером. Изменение дозировки производилась врачом с учетом особенностей каждого больного, реже изменялась самим больным. Необходимость продолжения курса терапии определялась врачом на основании общего клинического впечатления и субъективной переносимости лечения пациентом.

### **2.3.9. Методы статистического анализа**

Математическая обработка полученных данных выполнена на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11 для Windows OS [17, 22, 71, 89].

Для описания параметрических количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $m \pm s$ ». Оценка статистической значимости различий средних величин для независимых

переменных осуществлялась по t-критерию Стьюдента. Критерий статистической значимости ( $p$ ) зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

Непараметрические количественные показатели представлены в виде медианы и квартилей в формате «Me [Q1; Q3]». На всех графиках среднее арифметическое обозначено точкой, медиана обозначена горизонтальным отрезком, внутриквартильный размах обозначен прямоугольником, минимальные и максимальные значения обозначены вертикальными отрезками. Проверка соответствия распределения показателей закону нормального распределения производилась с помощью критерия согласия Пирсона. По результатам проверки установлено, что в 90% случаях распределение данных в выборке отлично от нормального.

Сравнение выделенных групп проводилось при помощи непараметрического критерия Краскела-Уоллеса (H) для количественных шкал и с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) для бинарных и номинальных показателей. Динамика показателей до и после лечения больных анализировалась с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (W).

Для расчета отношения шансов формирования диареи, констипации, тревоги и депрессии, с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона была произведена оценка значимости 10 исследуемых факторов. Все факторы обозначались дихотомическими переменными, и отсортированы по убыванию уровня значимости (статистика  $\chi^2$ ). Значение отношения шансов показывало, во сколько раз увеличивался шанс развития исхода. Отношение шансов меньше 1 обозначало, что данный фактор предотвращает развитие исхода. На основании полученных данных отобраны по 3 ключевых фактора, повышающих риск развития событий. Возможность прогнозирования возникновения констипации на основе нескольких независимых факторов, которые представлены количественными и номинальными показателями, оценивалась при помощи множественного логистического регрессионного анализа с применением метода «Деревья классификации». Для оценки качества созданной модели применялся анализ ROC-кривых [194].

### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ, СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА, СОЧЕТАННЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Обследовано 192 больных ФЗОП, из них 138 больных СРК (71,9 %) и 54 больных ФД (28,1 %). При тщательном сборе анамнеза у 56 (40,6 %) из 138 больных СРК также выявлены симптомы ФД.

По результатам обследования сформированы 3 группы пациентов: «СРК» – 82 человек; «ФД» – 54 человек; и «СФЗ» – 56 человек (сочетанные функциональные заболевания).

В группе «СРК» выявлены 3 клинических типа: с преобладанием запоров (СРК–З); с преобладанием диареи (СРК–Д) и смешанный (СРК–СМ). В группе «ФД» также выявлены 3 клинических типа: постпрандиальный дистресс-синдром (ФД– ПДС); синдром эпигастральной боли (ФД–СЭБ); смешанный вариант (ФД–СМ). В группе «СФЗ» наиболее часто встречаемым сочетанием было «СРК–З+ФД–ПДС», реже встречались такие сочетания, как: «СРК–З+ФД–СМ», «СРК–Д+ФД–СЭБ»; «СРК–Д+ФД–СМ»; «СРК–СМ+ФД–СМ»; «СРК СМ+ФД–СЭБ». Остальные комбинации СФЗ составляли единичные случаи, вошедшие в таблицу 8 в общей сумме.

Таблица 8 – Распределение больных по подгруппам в зависимости от клинического варианта заболеваниями (n = 192, %)

Показатель	Число случаев, абс	Доля случаев, %
СРК-З	40	20,8%
СРК-Д	38	19,8%
СРК-СМ	4	2,1%
ФД-ПДС	26	13,5%
ФД-СЭБ	18	9,4%
ФД-СМ	10	5,2%
СРК-З+ФД -ПДС	24	12,5%
СРК-Д+ФД СЭБ-	6	3,1%
СРК-Д+ФД-СМ	6	3,1%
СРК-СМ+ФД-СМ	6	3,1%
СРК-З+ФД-СМ	4	2,1%
СРК-СМ+ФД-СЭБ	4	2,1%
Другие СФЗ в сумме	6	3,1%

Сравнение больных в группах по половозрастному составу и длительности заболевания представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Сравнение больных по половозрастному составу и длительности заболевания в группах

Показатель	Группы ФЗОП			Уровень Р
	СФЗ (n=56)	ФД (n=54)	СРК (n=82)	
Me [Q1; Q3]				
Возраст, лет	37,0 [33,0;39,5]	35,0 [32,0;38,0]	34,0 [25,0; 40,0]	0,06
Длительность заболевания, лет	8,00 [3,00; 12,00]	5,00 [2,00; 7,00]	4,00 [2,00; 6,00]	0,32
Пол, n (%)				
Женский	44 (78,6%)	32 (59,3%)	48 (58,5%)	0,03
Мужской	12 (21,4%)	22 (40,7%)	34 (41,5%)	

Количество женщин превышало количество мужчин в каждой группе. Соотношение мужчин и женщин в группах составило: СФЗ –1:3,6; ФД – 1:1,45; СРК –1:1,4.

Индекс массы тела в группах составил (кг/м<sup>2</sup>): СФЗ – 25,6 ± 2,9; ФД – 22,7 ± 2,7; СРК – 24,2 ± 2,4; p = 0,0076.

Таким образом, достоверных различий по возрасту больных и длительности заболевания между группами не выявлено. Различия касались гендерного состава и трофологического статуса больных, количество женщин и индекс массы тела в группе «СФЗ» были наибольшими среди трех групп.

### **3.1. Особенности клинической манифестации функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника, сочетанных функциональных заболеваний в зависимости от клинического варианта**

При сравнении по степени выраженности симптомов функциональных расстройств пациентов в группах (тяжести состояния), которая определялась

по сумме баллов, полученной по опроснику «7×7» обнаружены статистически значимые различия (рисунок 1) между всеми тремя группами ( $p < 0,0001$ ). Наибольшая доля больных с выраженными (19-24 баллов) и тяжелыми (25 и более балла) расстройствами определялась в группе «СФЗ», с умеренно выраженными (13-18 баллов) симптомами – в группе «СРК» и с легкими клиническими проявлениями (7-12 баллов) – в группе «ФД».

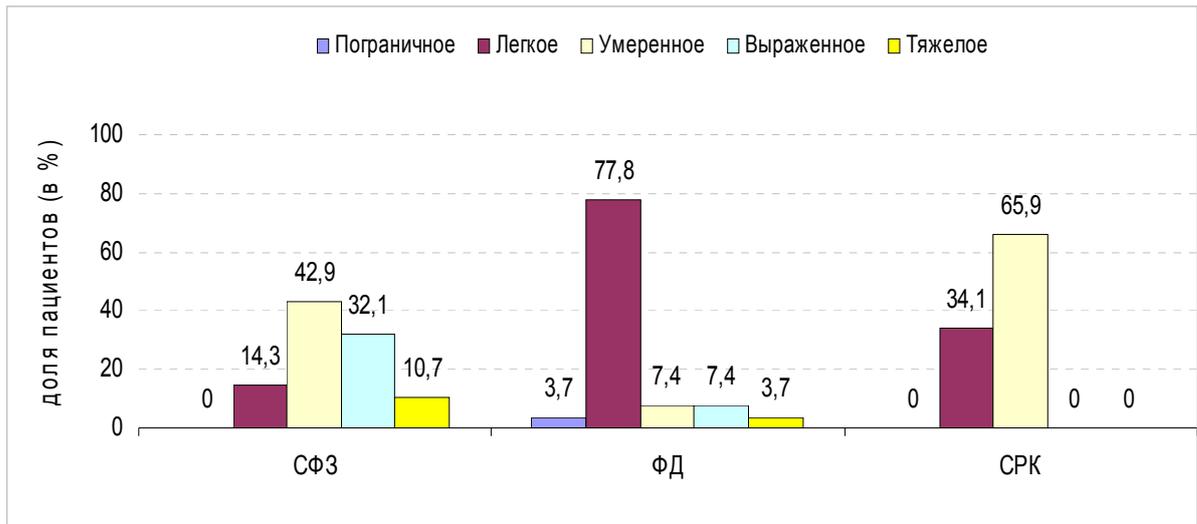


Рисунок 1. Распределение больных по выраженности симптомов (тяжести состояния) в группах по данным опросника «7х7» (%)

По шкале общего клинического впечатления (CGI-s), заполняемой врачом и используемой в качестве сравнения (рисунок 2), также выявлены статистически значимые различия между всеми тремя группами ( $p < 0,0001$ ). Больные с тяжелыми и очень тяжелыми расстройствами (6 и 7 баллов) определялись только в группе «СФЗ». В этой же группе была наибольшая доля больных с выраженными симптомами (5 баллов), с умеренно выраженными симптомами (4 балла) – в группе «СРК», с легкими расстройствами (3 балла) – в группе «ФД».

Таким образом, можно сделать вывод, что оценка выраженности клинических симптомов (тяжести состояния) пациентом и врачом совпадает.



Рисунок 2. Распределение больных по выраженности симптомов (тяжести состояния) в группах по шкале CGI-s (%)

При детальном исследовании клинической картины заболеваний выраженность четырех клинических симптомов функциональной желудочной диспепсии в группе больных СФЗ была меньше, чем в группе больных ФД (таблица 10). При этом боль в области желудка (в верхней средней части живота),

Таблица 10 – Выраженность клинических симптомов в группах по опроснику «7x7», баллы

Показатели	СФЗ (n=56)	ФД (n=54)	СРК (n=82)	Уровень P
Me [Q1; Q3]				
Боль в области желудка (в верхней средней части живота), баллы	2,5 [0,0; 5,0]	5,0 [0,0; 6,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,0001
Чувство жжения в области желудка (в верхней средней части живота), баллы	1,0 [0,0; 2,25]	4,0 [0,00; 5,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,0001
Чувство переполнения в области желудка после еды, баллы	2,0 [0,75; 3,0]	3,0 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0214
Раннее насыщение (возникает раннее чувство сытости), баллы	2,00 [1,0; 3,0]	3,00 [2,0; 4,0]	0,00 [0,0; 0,0]	0,0008
Боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника, баллы	4,0 [3,0; 5,0]	0,0 [0,0; 0,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,0015
Вздутие живота, баллы	3,0 [2,0; 3,25]	1,0 [0,0; 1,5]	3,0 [2,0; 3,25]	0,9525
Нарушение консистенции и /или частоты стула, баллы	5,00 [3,0; 5,0]	0,0 [0,0; 0,0]	4,0 [4,0; 5,0]	0,0531

чувство жжения в области желудка (в верхней средней части живота), чувство переполнения в области желудка после еды, ранее насыщение (возникает ранее чувство сытости) в группе пациентов СРК не определялись. Боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника, нарушение консистенции и /или частоты стула были более выраженными среди больных СФЗ по сравнению с больными СРК. При этом достоверность различий по расстройству стула и симптому метеоризма не подтверждена. Симптомы кишечной диспепсии в группе больных ФД не определялись.

Таким образом, группа больных СФЗ достоверно отличалась менее выраженными симптомами функциональной желудочной диспепсии по сравнению с группой больных ФД и более выраженным болевым абдоминальным симптомом, связанным с дефекацией по сравнению с группой больных СРК.

### **3.2. Результаты лабораторного обследования больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями**

Средние показатели в клиническом анализе крови больных в выделенных группах не выходили за рамки нормативных значений (таблица 11), однако уровень гемоглобина в группе «СФЗ» был наименьшим среди таковых в других группах ( $p < 0,05$ ), что, по-видимому, объяснялось более выраженным преобладанием в группе женщин с сохраненной менструальной функцией.

Таблица 11 – Показатели клинического анализа крови в группах ( $m \pm s$ ).

Показатели	Группы ФЗОП			Уровень Р
	СФЗ (n = 56)	ФД (n = 54)	СРК (n = 82)	
Гемоглобин, г/л	131,4 ± 13,0	141,3 ± 20,0	133,2 ± 13,1	0,038
Эритроциты, $n \times 10^{12}$ Ед/л	3,9±0,9	4,1±0,8	4,3±0,9	0,43
Лейкоциты, $n \times 10^9$ Ед/л	6,6 ± 1,5	5,6 ± 1,1	6,7 ± 1,7	0,97
Лимфоциты, $n \times 10^9$ Ед/л	38,8 ± 10,6	27,9 ± 12,3	31,0 ± 9,3	0,033
Тромбоциты, $n \times 10^9$ Ед/л	263,5 ± 57,5	203,8 ± 55,8	271,2 ± 35,1	0,48
СОЭ мм/ч	8,3 ± 4,9	3,7 ± 2,4	5,4 ± 4,5	0,18

Средние показатели биохимического анализа крови больных всех трех групп находились в пределах нормы (таблица 12) и достоверно не различались.

Таблица 12 – Показатели биохимического анализа крови в группах ( $m \pm s$ )

Показатели	Группы ФЗОП			Уровень Р
	СФЗ (n=56)	ФД (n=54)	СРК (n=82)	
Билирубин, мкмоль/л	14,3 ± 5,0	12,3 ± 8,0	12,6 ± 3,8	0,2
АСТ, Ед/л	24,0 ± 5,1	20,8 ± 7,3	22,4 ± 6,1	0,11
АЛТ Ед/л	16,9 ± 8,3	17,3 ± 6,2	16,0 ± 7,2	0,88
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,6	5,2 ± 0,7	4,9 ± 0,6	0,92
Амилаза, Ед/л	140,2 ± 25,5	136,8 ± 14,9	136,9 ± 22,9	0,57
Общий белок, г/л	76,8 ± 4,6	74,0 ± 7,3	70,7 ± 4,1	0,04
Калий, ммоль/л	4,2 ± 0,3	4,4 ± 0,4	4,2 ± 0,4	0,73
Натрий, ммоль/л	140,7 ± 2,8	143,7 ± 2,8	141,3 ± 1,9	0,65
Кальций, ммоль/л	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,21 ± 0,1	0,35
СРБ, мг/л	2,5 ± 0,6	2,4 ± 0,5	2,5 ± 0,9	0,67

### **3.3. Результаты иммунологического обследования больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями**

Среднее содержание серотонина сыворотки больных в основных группах находилось в пределах референсных значений (36-82 мкг/мл): «СФЗ» –  $62,4 \pm 41,0$  мкг/мл; «ФД» –  $59,0 \pm 28,5$  мкг/мл; «СРК» –  $62,7 \pm 31,3$  мкг/мл и не различалось ( $p = 0,58$ ). Достоверные различия выявлены в подгруппах СРК с различными клиническими типами (рисунок 3). У пациентов подгруппы «СРК-Д» оно незначительно превышало верхнюю границу нормы и практически вдвое превышало данный показатель в подгруппе «СРК-3» ( $82,86 \pm 32,47$  мкг/мл и  $44 \pm 16,10$  мкг/мл соответственно;  $p < 0,0001$ ).

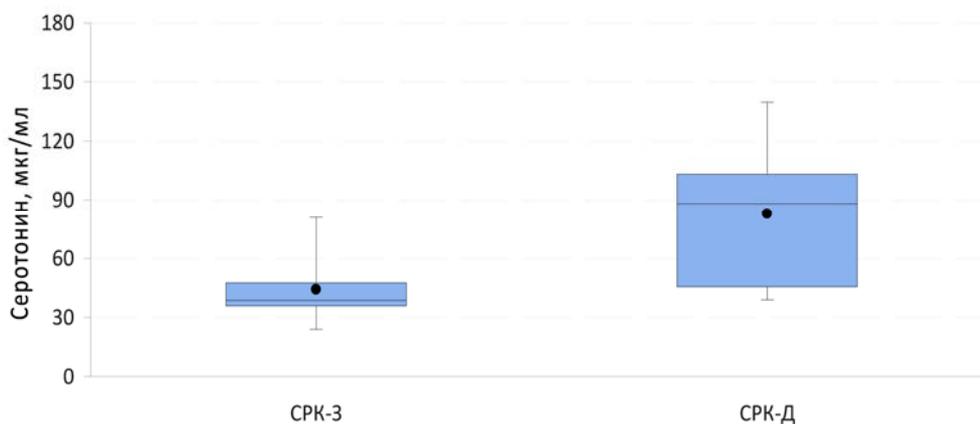


Рисунок 3. Уровень серотонина сыворотки в подгруппах «СРК»

Подгруппы «СФЗ», сформированные на основе разных клинических вариантов СРК, соответственно, также различались по содержанию серотонина сыворотки (рисунок 4). В подгруппе «СРК-Д+ФД-СЭБ» среднее содержание серотонина сыворотки также значительно превышало аналогичный показатель в подгруппе «СРК-З+ФД-ПДС» ( $75,39 \pm 29,85$  мкг/мл и  $45,19 \pm 15,9$  мкг/мл соответственно;  $p < 0,0001$ ).

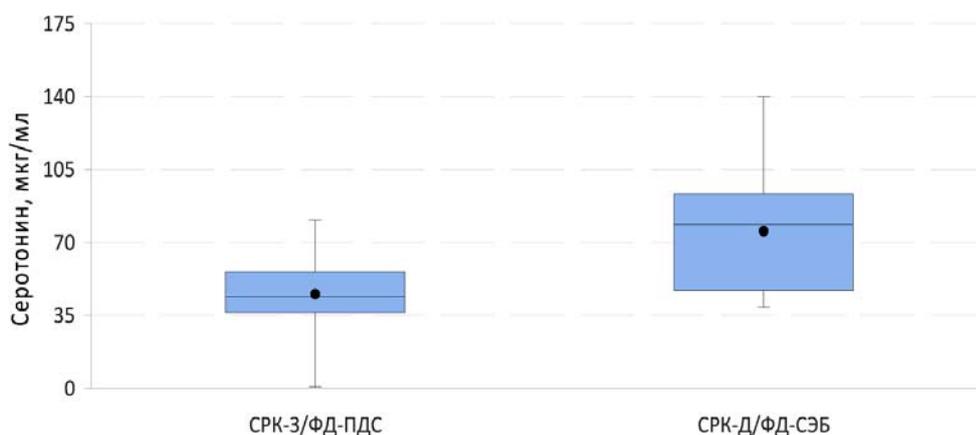


Рисунок 4. Уровень серотонина сыворотки в подгруппах «СФЗ»

По среднему содержанию уровня ТТГ в группах статистически значимых различий не выявлено: «СФЗ» –  $1,6 \pm 0,8$  мкМЕ/мл; «ФД» –  $1,9 \pm 0,8$  мкМЕ/мл; «СРК» –  $1,5 \pm 0,7$  мкМЕ/мл;  $p = 0,09$ . Пациенты с уровнем ТТГ,

выходящим за рамки нормативных значений, исключались из исследования. Выявленные статистически значимые различия по среднему содержанию уровня ТТГ в подгруппах «СРК» и «СФЗ» оказались менее выраженными по сравнению с различиями по среднему уровню серотонина сыворотки. Уровень ТТГ у больных в подгруппе «СРК-3» составил  $1,8 \pm 0,5$  мкМЕ/мл; в подгруппе «СРК-Д» –  $1,2 \pm 0,6$  мкМЕ/мл;  $p = 0,0005$ . В подгруппах «СРК-3+ФД-ПДС» и «СРК-Д+ФД-СЭБ» различия по содержанию ТТГ составили  $1,74 \pm 0,6$  и  $1,59 \pm 0,8$  мкМЕ/мл соответственно;  $p = 0,11$ .

#### **3.4. Характеристика нарушений микробиоценоза кишечника у больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями**

При классическом бактериологическом исследовании кала обнаружены статистически значимые различия между группами по степени тяжести нарушения состава микрофлоры кишечника (таблица 13). Нарушение состава кишечной микрофлоры 3 и 2 степени определялось преимущественно в группе «СРК» и, в меньшей степени, в группе «СФЗ». Нарушение состава кишечной микрофлоры 1 степени выявлено более чем у половины больных в группе «ФД» и примерно у трети больных группы «СРК». Нарушение баланса микробиоты кишечника не определялось у каждого второго больного в группе «СФЗ» и у каждого четвертого в группе «ФД»!

Таблица 13 – Степень тяжести нарушений микрофлоры кишечника в группах, n (%)

Степень тяжести нарушения состава микрофлоры кишечника	Группы ФЗОП			Уровень P
	СФЗ (n=56)	ФД (n=54)	СРК (n=82)	
Норма	28 (50,0 %)	14 (25,9 %)	2 (2,4 %)	< 0,0001
1 степень	2 (3,6 %)	32 (59,3 %)	24 (29,3 %)	
2 степень	14 (25,0 %)	0 (0,0 %)	30 (36,6 %)	
3 степень	12 (21,4 %)	8 (4,8 %)	26 (31,7 %)	
4 степень	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

При анализе кала методом ГХГ–МС нарушения состава кишечной микробиоты выявлены у 100% больных ФЗОП. Выделены следующие 3 типа нарушений: «Профицитный» – когда содержание большинства микроорганизмов (в основном облигатные анаэробы, относящиеся к условно-патогенным) превышало норму; «Дефицитный» – когда содержание большинства выявленных микроорганизмов было ниже нормы; «Разнополярных изменений» – когда одни группы микроорганизмов превышали норму, другие группы микроорганизмов были ниже нормы по содержанию (кл/г  $\times 10^5$ ). В результате проведенного исследования выявлены достоверные различия по типу нарушения состава кишечной микрофлоры между основными группами (таблица 14).

Таблица 14 – Тип нарушения состава кишечной микрофлоры в основных группах, n (%)

Тип нарушения состава кишечной микрофлоры	Группы ФЗОП			Уровень P
	СФЗ (n = 56)	ФД (n = 54)	СРК (n = 82)	
Дефицитный	27 (48,2 %)	10 (18,5 %)	48 (58,5 %)	< 0,0001
Профицитный	19 (33,9 %)	20 (37,0 %)	24 (29,3 %)	
Разнополярный	10 (17,9 %)	24 (44,4 %)	10 (12,2 %)	

В группах «СРК» и «СФЗ» чаще всего встречались больные с дефицитным типом нарушения состава кишечной микробиоты, реже с профицитным и еще реже с разнополярным типом. Среди больных ФД, наоборот, чаще всего определялся разнополярный тип нарушения состава кишечной микробиоты, в меньшей степени профицитный и еще меньше дефицитный тип.

При подробном рассмотрении результатов ГХГ–МС фекалий (таблица 15) выявлено снижение количества ММ полезной микробиоты: *Lactobacillus* в группе «СРК» ( $1428,2 \pm 200,3$  кл/г  $\times 10^5$ ) и в группе «СФЗ» ( $1170,1 \pm 312,0$  кл/г  $\times 10^5$ ); *Bifidobacterium* в группе «СРК» ( $2002,2 \pm 1641,8$  кл/г  $\times 10^5$ ) и в группе «ФД» ( $2040,3 \pm 1677,6$  кл/г  $\times 10^5$ ), а также выраженное уменьшение соотношения *Eubacterium/Clostridium Coccoides* в группе «СРК» до  $12,1 \pm 3,4$  и в группе «СФЗ» до  $27,4 \pm 7,9$ .

Таблица 15 – Показатели микробных маркеров в выделенных группах

Показатель	Группы ФЗОП			Уровень Р
	СФЗ (n = 56)	ФД (n = 54)	СРК (n = 82)	
<i>Резидентные микроорганизмы, определяются &gt; 50% случаев, кл/г 10<sup>5</sup></i>				
Actinomyces viscosus*	546,5 ± 361,3	574,7 ± 282,9	905,2 ± 676,7	0,6450
Alcaligenes spp	113,2 ± 77,1	49,9 ± 18,1	53,3 ± 45,4	0,9860
Bacillus cereus	155,4 ± 137,8	21,3 ± 13,1	125,1 ± 117,8	0,9976
Bacillus megaterium	119,0 ± 102,9	260,2 ± 134,5	982 ± 662,3	0,9986
Bacteroides fragilis	1652,5±1443,0	106,5 ± 71,2	435,2 ± 276,6	0,0002
Bacteroides hypermegas	65,7 ± 9,6	9,1 ± 1,4	21 ± 12,3	0,0575
Bifidobacterium spp	4127,5±2523,6	2040,3± 1677,6	2002,2±1641,8	0,6582
Butyrivibrio spp	825,7 ± 193,6	140,2 ± 24,2	906,7 ± 220,5	0,9853
Clostridium coccoides	378,8 ± 297,3	44,6 ± 23,5	623,0 ± 198,1	0,1257
Clostridium difficile	917,8 ± 432,8	688,9 ± 177,4	949,7 ± 347,9	0,3735
Clostridium perfringens	24403,5 ± 21532,8	336,8 ± 298,9	15985,7 ± 12582,5*	0,0251
Clostridium propionicum	755,5 ± 474,6	184,3 ± 173,6	605,9 ± 311,0	0,1436
Clostridium ramosum	956,8 ± 799,3	3940,4± 2174,0	703,8 ± 585,9	0,0469
Clostridium tetani	759,5 ± 295,4	87 ± 30,9	672,1 ± 336,6	0,3884
Eggerthella lenta	4045,0±3700,9	312,9 ± 264,1	968,9 ± 634,8**	0,0008
Eubacterium spp	10391±5970,2	2475,6± 1665,4	7519,8±3974,3*	0,0252
Fusobacterium	266,2 ± 238,4	7,7 ± 5,1	133,5 ± 111,3*	0,0293
Helicobacter pylori	25,7 ± 9,4	0,0 ± 0,0	0,3 ± 0,1	0,2325
Lactobacillus spp	1170,1±312,0	2149,8 ± 595,8	1428,2 ± 200,3	0,3793
Nocardia asteroides	96,2 ± 10,6	700,0 ± 95,8	168,5 ± 14,3	0,1434
Peptostreptococcus anaerobius 18623	1774,2±165,5	778,2 ± 47,6	5482,5 ± 493,5*	0,0169
Porphyromonas spp	61,5 ± 7,8	10,0 ± 1,6	24,1 ± 2,0**	0,0002
Prevotella ruminicola	1615,1±188,1	108,8 ± 17,3	1076,4 ± 111,0	0,5768
Prevotella spp**	3420,3±510,0	97,37 ± 8,4	861,3 ± 190,2	0,1811
Propionibacterium freundenreihii	940,6 ± 155,6	1137,4 ± 248,4	700,2 ± 49,5	0,7612
Propionibacterium jensenii	2444,0±607,2	424,8 ± 73,1	3725,8 ± 660,8	0,0606
Propionibacterium spp	649,3 ± 120,9	60,2 ± 7,4	534,6 ± 50,3	0,2239

Rhodococcus spp	161,7 ± 16,2	556,6 ± 73,2	143,7 ± 12,5	0,2046
Ruminococcus spp	376,6 ± 45,2	710,6 ± 93,1	330,9 ± 42,6	0,9212
Staphylococcus epidermidis	47,0 ± 8,5	183,7 ± 36,4	52,3 ± 13,5	0,9551
Staphylococcus spp	208,1 ± 35,0	534,9 ± 90,4	180,2 ± 10,1	0,9977
Streptococcus mutans (анэробные)	1240,2±191,2	318,5 ± 25,9	1339,1 ± 214,4	0,0820
Streptomyces spp	1281,7±146,8	585,7 ± 29,7	924,7 ± 86,7	0,1931
<i>Транзиторные микроорганизмы, определяются &lt; 50% случаев, кл/г 10<sup>5</sup></i>				
Corineform CDC-group XX	100,8 ± 10,1	261,9 ± 37,2	160,4 ± 17,0	0,0871
Peptostreptococcus anaerobius 17642	29,6 ± 4,8	0,0 ± 0,0	10,4 ± 1,8	0,0695
Pseudonocardia spp	3,1 ± 0,3	39,4 ± 3,0	12,2 ± 1,0*	0,0286
<i>Микроскопические грибы, кл/г 10<sup>5</sup></i>				
Candida spp	38,2 ± 6,8	363,0± 53,2	28,3 ± 5,0	0,0976
Aspergillus spp	8792,0±965,6	1544,2 ± 287,7	6417,9 ± 604,9	0,0747
Micromycetes spp (кампестерол)	1687,2±649,8	1294,1 ± 199,0	4294,2 ± 962,2	0,1838
Micromycetes spp (ситостерол)	9358,9±1242,8	1557,9 ± 234,5	17890,2± 676,1	0,3011

\* –  $p < 0,05$  различие статистически значимо

\*\* –  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

Наиболее значимые различия обнаружены: в группе «СФЗ» по отношению к группе «ФД» для микроорганизмов: *Clostridium perfringens* (больше в 72 раза!); *Fusobacterium* (больше в 34 раза); *Bacteroides fragilis* (больше в 16 раз); *Prevotella ruminicola* (больше в 16 раз!); *Eggerthella lenta* (больше в 13 раз); *Propionibacterium spp* (больше в 10,8 раз).

В группе «СРК» наиболее значимые различия выявлены по отношению к группе «ФД» для микроорганизмов: *Clostridium coccoides* (больше в 14 раз); *Micromycetes spp (ситостерол)* (больше в 11 раз); *Propionibacterium jensenii* (больше в 9 раз); *Peptostreptococcus anaerobius 18623* (больше в 7 раз).

В группе «ФД» значительно чаще чем в группе «СФЗ» (в 9,5 раз) и группе «СРК» (в 12,9 раз) определялись грибы рода *Candida spp.*, реже других групп выявлялись такие аэробные микроорганизмы, как *Bacillus cereus*, в (6 раз по сравнению с группой «СРК»), анаэробы *Butyrivibrio spp* (в 6 раз по сравнению с группой «СФЗ») и не определялся *Helicobacter pylori*.

### 3.4.1. Характеристика нарушений микробиоценоза кишечника у больных в подгруппах синдрома раздраженного кишечника

При бактериологическом исследовании кала в подгруппах «СРК» обнаружены статистически значимые различия по степени тяжести нарушений состава кишечной микробиоты. Нарушения баланса кишечной микробиоты 3 и 2 степени определялось преимущественно у больных СРК, страдающих диареей; у больных СРК с запорами чаще определялись нарушения состава кишечной микробиоты 1 степени (таблица 16).

Таблица 16 – Степень тяжести нарушения состава кишечной микрофлоры в подгруппах СРК

Степень тяжести нарушения состава кишечной микрофлоры	Подгруппы СРК		Уровень Р
	СРК-З (n=40)	СРК-Д (n=38)	
Норма	2 (5,0 %)	0 (0,0 %)	0,0017
1 степень	16 (40,0 %)	4 (10,6 %)	
2 степень	12 (30,0 %)	18 (47,4 %)	
3 степень	10 (25,0 %)	16 (42,1 %)	
4 степень	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

По типу нарушений состава кишечной микробиоты, определенного с помощью ГХГ-МС, также выявлены достоверные различия между подгруппами «СРК». У пациентов, страдающих диареей, преимущественно определялся «Профицитный» тип, обусловленный избыточным размножением ре-

зидентной анаэробной микрофлоры, а у больных СРК с запорами – «Дефицитный» (таблица 17).

Таблица 17 – Тип нарушения состава кишечной микрофлоры  
в подгруппах СРК

Тип нарушения состава кишечной микрофлоры	Подгруппы СРК		Уровень P
	СРК-З (n = 40)	СРК-Д (n = 38)	
Дефицитный	38 (95,0 %)	8 (21,1 %)	< 0,0001
Профицитный	0 (0,0 %)	24 (63,2 %)	
Разнополярный	2 (5,0 %)	6 (15,8 %)	

При подробном изучении данных ГХГ-МС фекалий наиболее значимые достоверные различия в обнаружены в подгруппе «СРК-Д» по отношению к подгруппе «СРК-З» (таблица 18) для следующих облигатных микроорганизмов: *Clostridium coccooides* (больше в 29,5 раз!), *Clostridium perfringens* (больше в 11,1 раз), *Butyrivibrio spp.* (больше в 9,8 раз), *Ruminococcus spp.* (больше в 9,5 раз), *Clostridium propionicum* (больше в 9,2 раз); *Actinomyces viscosus* (больше в 7,3 раз), что указывает в целом на большую общую бактериальную нагрузку у больных с диареей и подтверждает «Профицитный» тип нарушения состава кишечной микрофлоры.

Транзиторная микрофлора кишечника, наоборот, чаще определялась в группе «СРК-З» по сравнению с группой «СРК-Д»: *Corineform CDC-group XX* (больше в 4 раза); *Peptostreptococcus anaerobius* 17642 (больше в 5 раз), однако по сравнению с облигатной микрофлорой, превышения их содержания менее выраженное. В целом больные с констипацией характеризовались меньшей бактериальной нагрузкой, что соответствовало «Дефицитному» типу нарушения состава кишечной микрофлоры.

Микроскопические грибы чаще выявлялись у больных СРК, страдающих диарей: *Micromycetes spp* (кампестерол) (больше в 15,6 раз), *Micromycetes spp* (ситостерол) (больше в 10,4 раз).

Таблица 18 – Показатели микробных маркеров в подгруппах СРК

п / п	Анаэробы	Показатель	Подгруппы СРК		Уровень Р
			СРК-3 (n = 40)	СРК-Д (n = 38)	
<i>Резидентные микроорганизмы, определяются &gt; 50% случаев, кл/г 10<sup>5</sup></i>					
1	Ан	Clostridium coccoides	42,9±8,6	1240,9±134,3	<0,0001
2	Ан	Clostridium perfringens	2778,6± 225,6	30891,6±2607,9	<0,0001
3	Ан	Butyrivibrio spp.	165,8±15,5	1619,4±139,9**	0,0002
4	Ан	Ruminococcus spp.	63,1±7,4	599,6±27,8	<0,0001
5	Ан	Clostridium propionicum	124,8±5,7	1136,4±144,3	<0,0001
6	Ан	Actinomyces viscosus	226,2±13,3	1660,5±118,9**	0,0001
<i>Транзиторные микроорганизмы, определяются &lt; 50% случаев, кл/г 10<sup>5</sup></i>					
7		Corineform CDC-group XX	262,4 ± 170,3	65,6 ± 16,5	<0,0001
8	Ан	Peptostreptococcus anaerobius 17642	17,5 ± 6,1	3,5 ± 0,1*	0,02
<i>Микроскопические грибы, кл/г 10<sup>5</sup></i>					
9		Micromycetes spp. (кампе-стерол)	542,5±31,4	8470,9±425,9	<0,0001
10		Micromycetes spp. (ситосте-рол)	3295,5±1167,7	34365,8±2442,6	<0,0001

\* – p < 0,05 различия статистически значимы

\*\* – p < 0,01 различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

### 3.4.2. Характеристика нарушений микробиоценоза кишечника у больных в подгруппах сочетанных функциональных заболеваний

Пациенты подгрупп «СРК-3+ФД-ПДС» и «СРК-3+ФД-СМ», куда входили пациенты с констипацией, были объединены в одну группу, а пациенты подгрупп «СРК-Д+ФД-СЭБ», «СРК-Д+ФД-СМ», «СРК-СМ+ФД-СМ», «СРК-СМ+ФД-СЭБ», куда входили пациенты с диареей, были объединены в другую группу для изучения влияния изменений качественного и количественного состава полостной микробиоты на клинический вариант функционального расстройства кишечника и для возможности статистической обработки.

При бактериологическом исследовании кала в подгруппах «СФЗ» нарушения состава кишечной микрофлоры 3 и 2 степени преимущественно оп-

ределялось у больных, страдающих диареей (таблица 19). Среди больных, страдающих констипацией, нарушения баланса кишечной микробиоты не определялось в 64,3 % случаях, в остальных – преимущественно 1 степени.

Таблица 19 – Степень тяжести нарушения состава кишечной микрофлоры в подгруппах СФЗ

Степень тяжести нарушения состава кишечной микрофлоры	Подгруппы СФЗ		Уровень Р
	СРК-З+ФД-ПДС СРК-З+ФД-СМ (n=28)	СРК-Д+ФД-СЭБ СРК-Д+ФД-СМ СРК-СМ+ФД-СМ СРК-СМ+ФД-СЭБ (n=22)	
Норма	18 (64,3 %)	0 (0,0 %)	0,057
1 степень	6 (21,4 %)	2 (9,1 %)	
2 степень	2 (7,1 %)	10 (45,4 %)	
3 степень	2 (7,1 %)	10 (45,4 %)	
4 степень	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

При исследовании кала методом ГХГ-МС в объединенных подгруппах «СФЗ» пациентов с констипацией чаще всего выявлялся «Дефицитный» тип нарушения состава кишечной микрофлоры, а в объединенных подгруппах «СФЗ», куда вошли пациенты с диареей, основным типом нарушения состава кишечной микрофлоры был «Профицитный» (таблица 20). Полученные результаты аналогичны вышеуказанному бактериологическому исследованию кала у больных в подгруппах СРК.

Таблица – 20 Тип нарушения состава кишечной микрофлоры в подгруппах СФЗ

Тип нарушения состава кишечной микрофлоры	Подгруппы СФЗ		Уровень Р
	СРК-З+ФД-ПДС СРК-З+ФД-СМ (n=28)	СРК-Д+ФД-СЭБ СРК-Д+ФД-СМ СРК-СМ+ФД-СМ СРК-СМ+ФД-СЭБ (n=22)	
Дефицитный	21 (75,0 %)	4 (18,2 %)	0,017
Профицитный	2 (7,1 %)	14 (63,6 %)	
Разнополярный	5 (17,9 %)	4 (18,2 %)	

При тщательном рассмотрении результатов хромато-масс-спектрометрии фекалий в подгруппе «СРК-Д+ФД-СЭБ» наиболее значимые различия по отношению к подгруппе «СРК-З+ФД-ПДС» выявлены для следующих облигатных анаэробных бактерий (таблица 21): *Clostridium coccoides* (больше в 17,9 раз), *Clostridium perfringens* (больше в 12,3 раз); *Butyrivibrio spp.* (больше в 10,7 раз), *Propionibacterium spp* (больше в 6,8 раз); *Prevotella spp.* (больше в 6,3 раз). Полученные данные также подтверждают большую бактериальную нагрузку и «Профицитный» тип нарушения состава кишечной микрофлоры у больных СФЗ с диареей.

Транзиторная кишечная микрофлора, также, как и в подгруппе «СРК-З», одинаково по составу и чаще определялась у больных с констипацией, по сравнению с объединенной группой больных с диареей: *Peptostreptococcus anaerobius 17642* (больше в 4,5 раз;), *Corineform CDC-group XX* (больше в 2,8 раза).

Микроскопические грибы чаще выявлялись у больных СФЗ, страдающих диарей: *Micromyces spp* (ситостерол) (больше в 9,7 раз), *Micromyces spp* (кампестерол) (больше в 6,8 раз).

Таблица 21 – Показатели микробных маркеров в подгруппах СФЗ

п / п	Анаэробы	Микроорганизмы	Подгруппы СФЗ		Уровень Р
			СРК-З+ФД-ПДС СРК-З+ФД-СМ (n=28)	СРК-Д+ФД-СЭБ СРК-Д+ФД-СМ СРК-СМ+ФД-СМ СРК-СМ+ФД-СЭБ (n=22)	
<i>Резидентные микроорганизмы, определяются &gt; 50% случаев, кл/г 10<sup>5</sup></i>					
1	Ан	<i>Clostridium coccoides</i>	48,0 ± 14,1	859,1 ± 123,8*	0,0161
2	Ан	<i>Clostridium perfringens</i>	1704,6 ± 184,9	20980,3 ± 1858,9	0,5415
3	Ан	<i>Butyrivibrio spp</i>	104,4 ± 14,5	1123,3 ± 161,0	0,5382
4	Ан	<i>Propionibacterium spp</i>	93,2 ± 34,6	641,5 ± 568,3	0,1382
5	Ан	<i>Prevotella spp.</i>	179,2 ± 155,8	1120,6 ± 1091,8	0,4679
6	Ан	<i>Prevotella ruminicola</i>	222,8 ± 182,5	1312,8 ± 1129,2	0,1243
<i>Транзиторные микроорганизмы, определяются &lt; 50% случаев, кл/г 10<sup>5</sup></i>					
7		<i>Corineform CDC-group XX</i>	189,5 ± 60,5	67,1 ± 10,1	0,3224

8	Ан	Peptostreptococcus anaerobius 17642*	10,6 ± 2,1	2,4 ± 0,4	0,8684
<i>Микроскопические грибы, кл/г 1</i>					
9		Micromycetes spp. (кампестерол)	917,2 ± 607,4	6258,9 ± 6197,6**	0,0001
10		Micromycetes spp. (ситостерол)	2501,9 ± 1674,6	24227,1 ± 24065,3	0,1665

\* –  $p < 0,05$  различия статистически значимы

\*\* –  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

### **3.5. Эндоскопические изменения верхних или нижних отделов желудочно-кишечного тракта при функциональной диспепсии, синдроме раздраженного кишечника, сочетанных функциональных заболеваниях**

По данным ФГДС 4 из 6 показателей (рисунок 6А и 6Б) статистически значимо различаются между тремя сравниваемыми группами. Среди больных ФД по сравнению с группой больных СРК чаще выявлялись: рефлюкс-эзофагит (на 42,2 %;  $p < 0,0001$ ); гиперемия слизистой желудка (на 36,6%;  $p < 0,0001$ ); гиперемия слизистой двенадцатиперстной кишки (на 25,1 %;  $p = 0,003$ ); дуодено-гастральный рефлюкс (на 22,4 %;  $p = 0,003$ ). Среди больных СФЗ гиперемия желудка и двенадцатиперстной кишки встречалась достоверно реже по сравнению с больными ФД ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,02$ ) и была сопоставима с больными СРК ( $p = 0,057$ ;  $p = 0,822$ ).

Слизистая оболочка толстой кишки и терминального отдела повздошной кишки при фиброколоноскопии (ФКС) у большей части больных была в норме – блестящая, гладкая, розового цвета с легко просматриваемым сосудистым рисунком и с небольшим наложением слизи. Смазанный сосудистый рисунок, очаговая гиперемия и отечность складок кишечника в основном наблюдались у пациентов с диареей.

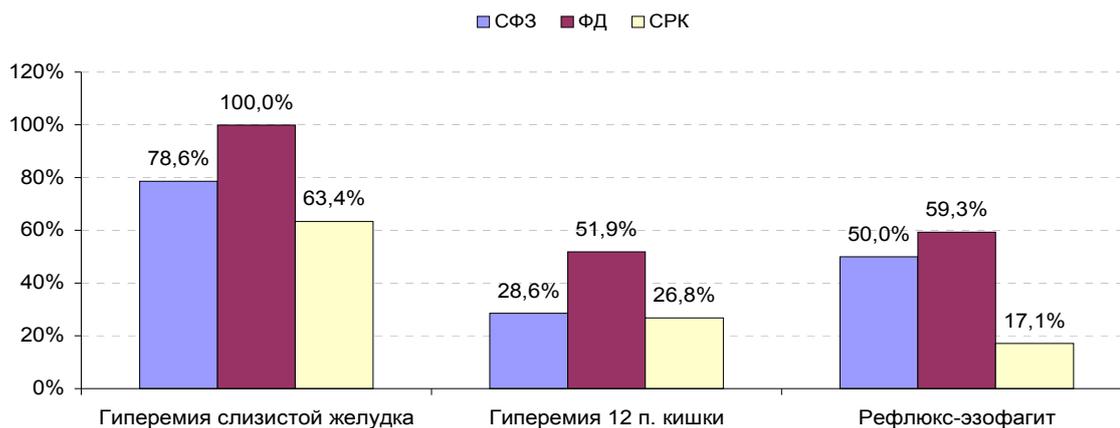


Рисунок 6А. Доля показателей ФГДС в группах (%)

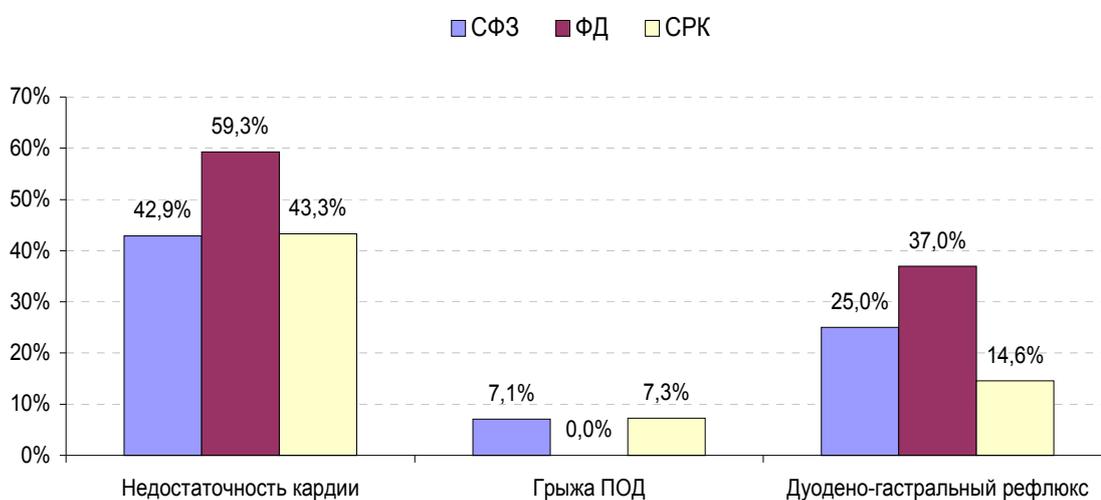


Рисунок 6Б. Доля показателей ФГДС в группах (%)

В категории «ФКС» 5 из 8 показателей достоверно различаются (рисунок 7А и 7Б) между тремя сравниваемыми группами. Среди больных СРК по сравнению с больными ФД чаще выявлялись: большое количество слизи (на 43,9 %;  $p < 0,0001$ ); очаговая гиперемия (на 24,9 %;  $p = 0,023$ ); небольшая отечность слизистой» (на 28,6 %;  $p = 0,02$ ); гипертонус кишки» (на 37,8 %;  $p < 0,0001$ ) и реже неизменная слизистая оболочка кишечника (на 45,7 %;  $p < 0,0001$ ). Наименее значимые и статистически недостоверные различия по данным показателям выявлены между группами «СФЗ» и «СРК».

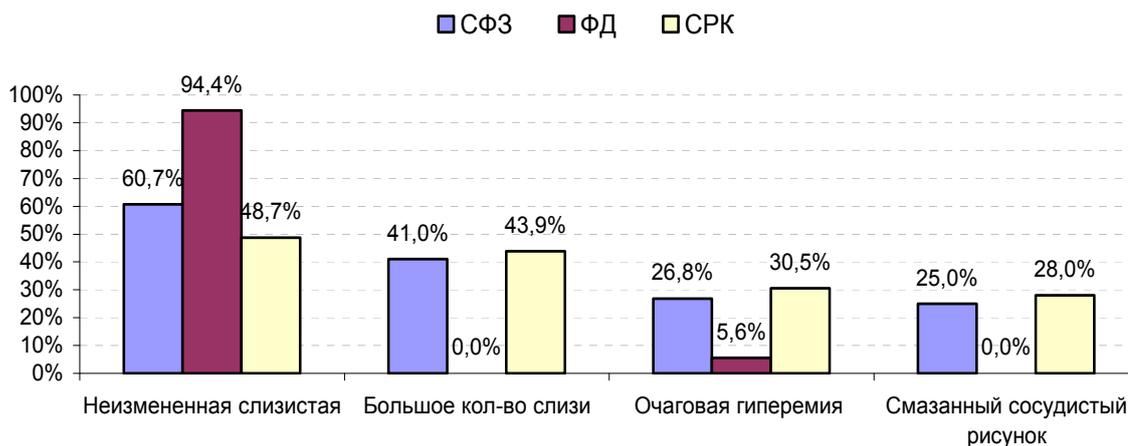


Рисунок 7А. Доля показателей фиброколоноскопии в группах (%).

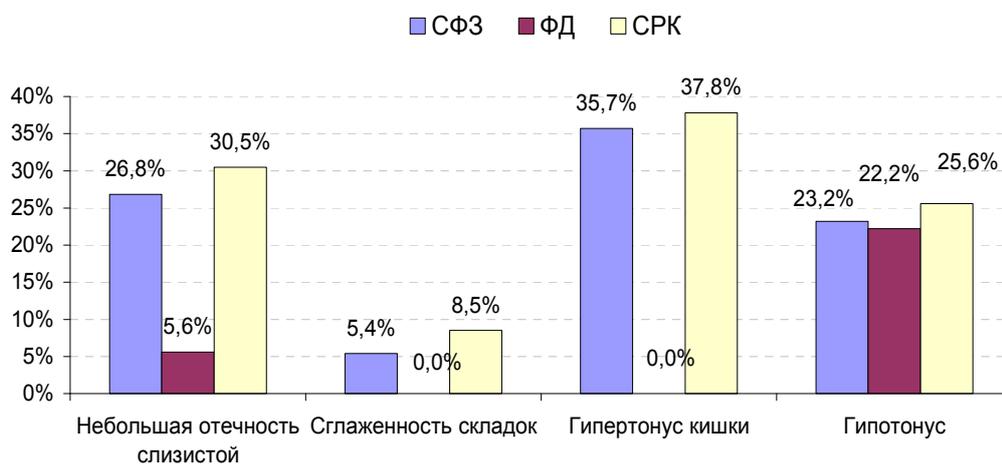


Рисунок 7Б. Доля показателей фиброколоноскопии в группах (%).

### 3.6. Особенности психологического статуса и качества жизни больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями в зависимости от клинического варианта

При анализе частоты и уровня специфических эмоциональных нарушений были выявлены различия для данной категории пациентов с учетом клинического варианта заболевания (рисунок 8-11).

По показателю «Дистресс» выявлены статистически значимые различия между группами ( $p < 0,0001$ ). Дистресс в целом чаще всего определялся (рисунок 8) в группах больных СФЗ – 60,6 % и СРК – 57,3 % ( $p = 0,356$ ) и реже всего в группе больных ФД – 33,3 % ( $p < 0,0001$ ). Сильно выраженный дистресс чаще определялся у больных СФЗ и не встречался в группе «СРК» ( $p=0,002$ ). Умеренно выраженный дистресс преимущественно встречался у больных группы «СРК» – 57,3 % по сравнению с группой «ФД» – 22,2 % ( $p < 0,0001$ ).

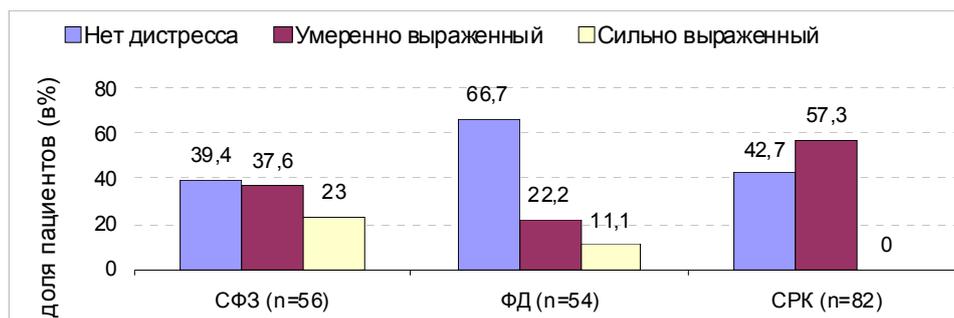


Рисунок 8. Доля пациентов с различным уровнем дистресса в группах (%) по опроснику 4ДДТС

По показателю «Депрессия» выявлены (рисунок 9) статистически значимые различия между группами ( $p = 0,01$ ). Депрессия в целом чаще выявлялась у больных группы «СФЗ» – 26,7 % по сравнению с группами «СРК» – 12,2 % и ФД – 14,8 % ( $p = 0,01$ ;  $p = 0,034$ ). Сильно и умеренно выраженная депрессия также определялась чаще среди больных СФЗ по сравнению с больными ФД и СРК ( $p = 0,063$ ;  $p = 0,049$ ).

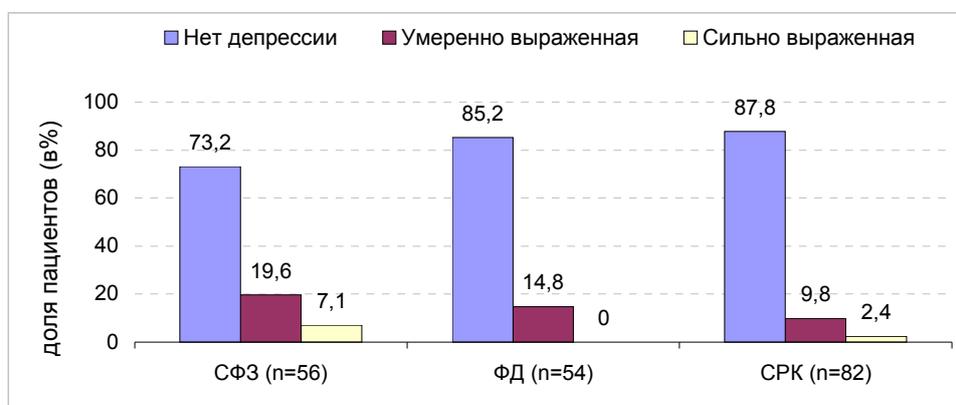


Рисунок 9. Доля пациентов с различным уровнем депрессии в группах (%) по опроснику 4ДДТС

По показателю «Тревога» выявлены статистически значимые различия между всеми тремя группами ( $p = 0,0005$ ). Тревога в целом чаще всех определялась (рисунок 10) у больных СРК – 43,9 % и реже у больных ФД – 29,6 % ( $p = 0,034$ ). Наибольшая доля больных с сильно выраженной тревогой выявлена в группе «СФЗ», наименьшая в группе «СРК» ( $p < 0,0001$ ). Умеренно выраженная тревога, наоборот, чаще других определялось в группе «СРК» и реже всех в группе СФЗ ( $p < 0,0001$ ).

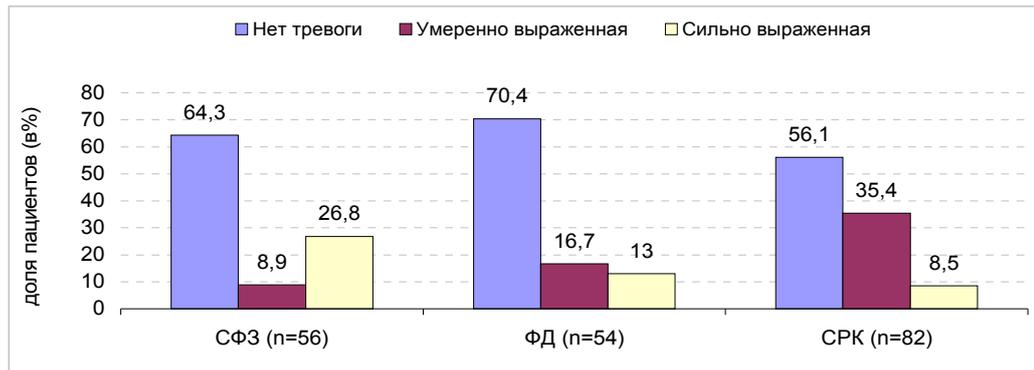


Рисунок 10. Доля пациентов с различным уровнем тревоги в группах (%) по опроснику 4ДДТС

По показателю «Соматизация» (рисунок 11) также обнаружены статистически значимые различия между тремя группами ( $p < 0,0001$ ). Чаще всех соматизация выявлялась в группе больных СФЗ – 60,9 %, меньше среди больных ФД – 31,5 % ( $p < 0,0001$ ). Наиболее выраженные различия по доле больных с сильно выраженной соматизацией выявлены между группами «СФЗ» и «СРК» ( $p < 0,0001$ ). Умеренно выраженная соматизация одинаково часто выявлялась в группах «СФЗ» и «СРК» ( $p = 0,95$ ).

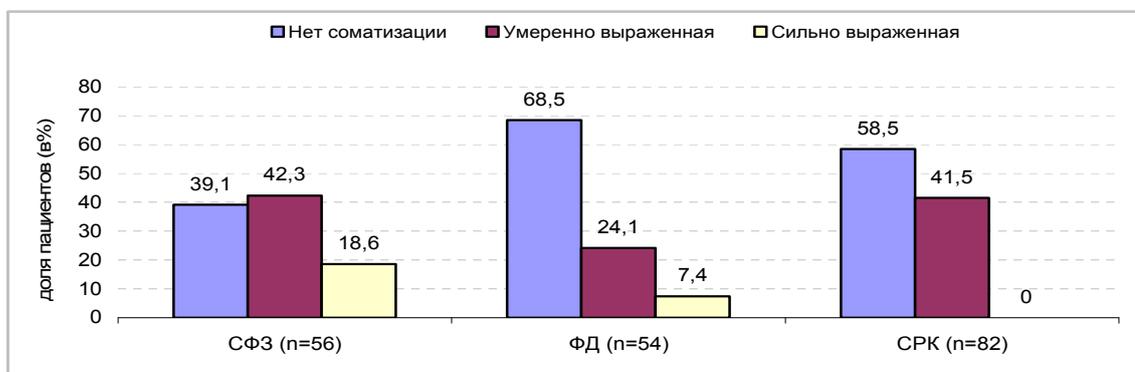


Рисунок 11. Доля пациентов с различным уровнем соматизации в группах (%) по опроснику 4ДДТС

На основании вышеизложенного и данных таблицы 22, где представлена среднее значение степени выраженности психоактивных состояний можно сделать вывод, что чаще всего и сильнее всего психоактивные состояния выявлялись в группе «СФЗ».

Таблица 22 – Степень выраженности психоактивных состояний в группах по опроснику 4 ДДТС

Показатель	Группы ФЗОП			Уровень Р
	СФЗ (n=56)	ФД (n=54)	СРК (n=82)	
$m \pm s$				
Дистресс	16,6 ± 2,1	11,4 ± 1,2	12,4 ± 1,3	0,0003
Депрессия	1,7 ± 0,7	0,8 ± 0,1	1,1 ± 0,4	0,007
Тревога	8,8 ± 1,4	6,7 ± 1,9	8,2 ± 2,9	0,074
Соматизация	15,7 ± 7,9	10,8 ± 2,3	12,3 ± 3,9	0,001

### **3.6.1. Особенности психологического статуса больных в подгруппах синдрома раздраженного кишечника в зависимости от клинического варианта**

По данным таблицы 23, в подгруппе «СРК-Д» доля больных, страдающих тревогой, достоверно больше (вдвое) чем в подгруппе «СРК-З». Депрессия же определялась только среди больных, страдающих констипацией. Дистресс и соматизация чаще определялись в подгруппе «СРК-Д», при этом различия менее выражены и недостоверны. Полученные данные позволяют предполагать значение тревоги в развитии синдрома диареи и депрессии в развитии обстипации.

Таблица 23 – Психологический статус больных в подгруппах СРК

Психоактивные состояния	Подгруппы СРК		Уровень P
	СРК-3 (n = 40)	СРК-Д (n = 38)	
<i>Дистресс</i>			
Норма	19 (47,5 %)	14 (36,8 %)	0,64
Умеренно выраженная	21 (52,5 %)	24 (63,2 %)	
Сильно выраженная	(0,0 %)	(0,0 %)	
<i>Депрессия</i>			
Норма	30 (75,0 %)	38 (100,0 %)	0,004
Умеренно выраженная	8 (20,0 %)	(0,0 %)	
Сильно выраженная	2 (5,0 %)	(0,0 %)	
<i>Тревога</i>			
Норма	28 (70,0 %)	14 (36,1 %)	0,002
Умеренно выраженная	12 (30,0 %)	17 (44,7 %)	
Сильно выраженная	(0,0 %)	7 (18,4 %)	
<i>Соматизация</i>			
Норма	25 (62,5 %)	19 (50,0 %)	0,54
Умеренно выраженная	15 (37,5 %)	19 (50,0 %)	
Сильно выраженная	(0,0 %)	(0,0 %)	

### **3.6.2. Особенности психологического статуса больных в подгруппах сочетанных функциональных заболеваний в зависимости от клинического варианта**

В объединенной группе больных СФЗ с диареей тревога также определялась достоверно чаще чем в объединённой группе больных СФЗ с обстипацией (у 59,1 % и 17,9 % больных соответственно). Дистресс и соматизация также чаще выявлялись среди больных с диареей, а депрессия у больных, страдающих констипацией, однако различия оказались статистически незначимыми (таблица 24). Полученные данные подтверждают вывод о влиянии тревоги на развитие диарейного синдрома и депрессии на обстипацию.

Таблица 24 – Психологический статус больных в подгруппах СФЗ

Психоактивные состояния	Подгруппы СФЗ		Уровень Р
	СРК-3+ФД-ПДС СРК-3+ФД-СМ (n=28)	СРК-Д+ФД-СЭБ СРК-Д+ФД-СМ СРК-СМ+ФД-СМ СРК-СМ+ФД-СЭБ (n=22)	
<i>Дистресс</i>			
Норма	13 (46,4%)	6 (27,3%)	0,23
Умеренно выраженная	10 (35,7%)	10 (45,5%)	
Сильно выраженная	5 (17,9%)	6 (27,2%)	
<i>Депрессия</i>			
Норма	19 (67,9%)	18 (81,8%)	0,41
Умеренно выраженная	7 (25,0%)	2 (9,1%)	
Сильно выраженная	2 (7,1%)	2(9,1%)	
<i>Тревога</i>			
Норма	23 (82,1%)	9 (40,9%)	0,0009
Умеренно выраженная	1 (3,6%)	4 (18,2%)	
Сильно выраженная	4 (14,3%)	9 (40,9%)	
<i>Соматизация</i>			
Норма	14 (50,0%)	8 (36,4%)	0,27
Умеренно выраженная	9 (32,1%)	10 (45,5%)	
Сильно выраженная	5(17,9%)	4 (18,2%)	

### 3.6.3. Особенности качества жизни больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями

Результаты исследования качества жизни с у больных СФЗ, ФД, СРК с помощью опросника SF-36 [11, 129, 179] представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Качество жизни больных в группах ( $m \pm s$ ).

Показатель	Группы ФЗОП			Уровень Р
	СФЗ (n=56)	ФД (n=54)	СРК (n=82)	
Физическое функционирование (PF)	80,3 ± 7,8	84,6 ± 6,2	78,7 ± 5,9	0,2622
Ролевое физическое функционирование (RP)	59,1 ± 3,2	70,3 ± 4,8	63,4 ± 3,9	0,3121
Боль (P)	58,1 ± 3,0	58,3 ± 3,1	48,6 ± 1,4	0,6291
Общее здоровье (GH)	63,9 ± 4,1	79,8 ± 5,4	56,4 ± 3,3	0,1132
Жизнеспособность (VT)	53,2 ± 2,2	51,3 ± 2,9	59,1 ± 3,9	0,9413
Социальное функционирование (SF)	73,6 ± 5,4	61,1 ± 2,8	67,6 ± 3,8	0,4871
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	60,2 ± 4,9	46,8 ± 3,6	70,4 ± 7,0	0,5884
Психологическое здоровье (MH)	65,0 ± 4,7	53,9 ± 2,3	71,7 ± 4,3	0,1312

КЖ больных в основных группах ФЗОП в сравнении с нормальными показателями (см. главу 2, таблица 7) представлены на рисунке 12. У больных ФД имело место умеренное снижение КЖ за счет 3 из 4 показателей психического компонента здоровья: «Социальное функционирование», «Ролевое эмоциональное функционирование», «Психологическое здоровье». У больных СРК, наоборот, снижение КЖ за счет 2 из 4 показателей физического компонента здоровья: «Боль», «Общее здоровье». В группе больных СФЗ качество жизни было умеренно снижено за счет показателей: «Боль», «Общее здоровье» и достоверного снижения показателей «Физическое функционирование», «Ролевое физическое функционирование», «Жизнеспособность», что в целом ближе к показателям КЖ больных из группы «СРК».

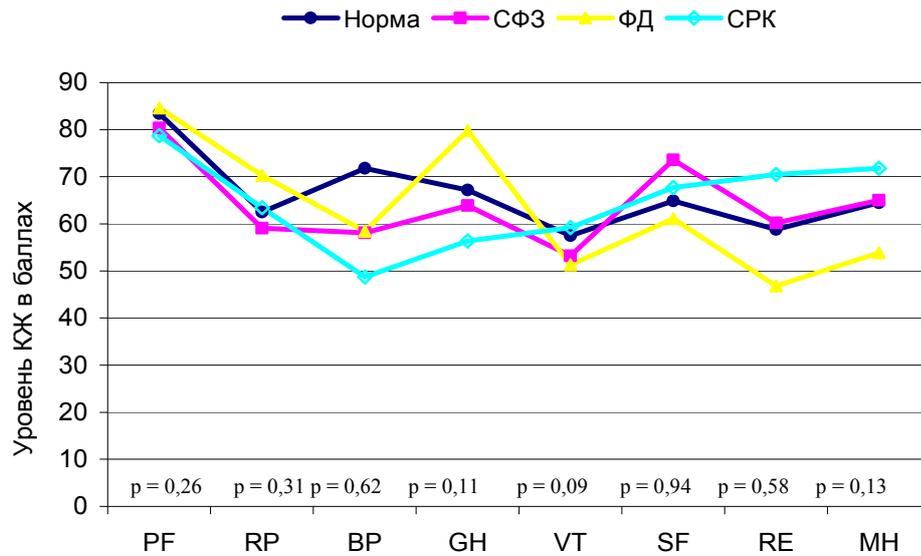


Рисунок 12. Качество жизни больных в группах по шкале SF-36

### 3.6.4. Некоторые социально-психологические факторы риска функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника, сочетанных функциональных заболеваний

Социально-психологические факторы (семейное положение, сильное нервно-эмоциональное потрясение перед началом заболевания, психотравмирующие ситуации в детстве, частые стрессы на работе) являются важным аспектом способствующим развитию функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В таблице 26 представлены результаты сравнительного анализа ряда показателей, характеризующих социально-психологическую сторону жизни пациентов в основных группах. На основании можно сделать вывод о том, что наиболее значимыми факторами риска для ФД являются «Сильное нервно-эмоциональное потрясение перед началом заболевания» и «Частые стрессы на работе», встречающиеся значительно чаще, чем у больных других групп. Для СРК и СФ3 наиболее значимым фактором риска является «Психотравмирующие ситуации в детстве». Различий

по семейному статусу больных во всех трех сравниваемых группах не выявлено, что уменьшает влияние данного фактора на развитие ФЗОП.

Таблица 26 – Социально-психологические факторы риска в группах

Факторы риска	Группы ФЗОП			Уровень Р
	СФЗ (n=56)	ФД (n=54)	СРК (n=82)	
Семейное положение (замужем/женат)	34 (60,7%)	32 (59,3%)	46 (56,1%)	0,853
Сильное нервно-эмоциональное потрясение перед началом заболевания	26 (46,4%)	42 (77,8%)	40 (48,8%)	0,0008
Психотравмирующие ситуации в детстве	28 (50,0%)	0 (0,0%)	46 (56,1%)	<0,0001
Частые стрессы на работе	28 (50,0%)	44 (81,5%)	36 (43,9%)	<0,0001

Кроме того, проводилась оценка по такому важному, а иногда единственному, социально-психологическому фактору, способствующему развитию ФЗОП, как «фактор детей», когда в семье нет детей или есть дети, страдающие тяжелыми заболеваниями.

Таблица 27 – «Фактор детей» в группах

Дети, как психотравмирующий фактор	Группы ФЗОП			Уровень Р
	СФЗ (n=56)	ФД (n=54)	СРК (n=82)	
Отсутствие детей в семье	16 (28,6%)	18 (33,3%)	30 (36,6%)	0,027
Здоровые дети	30 (53,6%)	36 (66,7%)	42 (51,2%)	
Наличие больных детей	10(17,9%)	0 (0%)	10 (12,2%)	

По данным больше всего пациентов, имеющих в семьях больных детей, было в группе «СФЗ». Некоторые дети являлись инвалидами по заболеванию, другие страдали заболеваниями, требующими постоянного внимания и заботы со стороны родителей. В большинстве случаев была заметна наследственная составляющая, проявляющаяся тем, что дети имели склонность к нарушению частоты и консистенции стула такую же, как у родителя. Паци-

ентов, в семьях которых не было детей, больше всего оказалось группе «СРК». Как правило, это были женщины, страдающие бесплодием.

### **3.6.5. Социально-экономическая характеристика больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями**

Социально-экономические факторы, включающие в себя удовлетворенность семейным, профессиональным, материально-бытовым и социальным положением также являются не маловажными для данной категории пациентов. Сравнительный анализ показателей, характеризующий данную сторону жизни пациентов представлен в таблице 28.

Таблица 28 – Социально-экономическая характеристика больных групп

Социально-экономический показатель	Группы ФЗОП			Уровень P
	СФЗ (n = 56)	ФД (n = 54)	СРК (n = 82)	
Удовлетворенность материально-бытовым положением	41 (73,2 %)	50 (92,6 %)	36 (43,9 %)	<0,0001
Удовлетворенность социальным положением	49 (87,5 %)	44 (81,5 %)	68 (82,9 %)	0,662
Удовлетворенность семейным положением	38 (67,9 %)	42 (77,8 %)	66 (80,5 %)	0,219
Профессиональным положением	37 (66,1 %)	22 (40,7 %)	58 (70,7 %)	0,0014

В категории «Социально-экономический показатель» 2 из 4 показателей статистически значимо различаются между тремя сравниваемыми группами. Больше всего больных, удовлетворенных материально-бытовым положением, оказалось в группе «ФД», меньше всего в группе «СРК» (на 48,7 %). Удовлетворенных профессиональным положением, наоборот, оказалось больше всего в группе «СРК» и меньше всего в группе «ФД» (на 30 %), где чаще всего испытывают стрессы на работе (см. таблицу 26). Удовлетворённость семейным положением наблюдалась в среднем у 77,6% всех опрошен-

ных, что, по всей видимости, обусловлено высокой долей респондентов, состоящих в законном браке (около 58,7%) и имеющих детей (67,2% пациентов).

### **3.7. Особенности питания и сна больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями**

В таблице 29 представлены результаты различий по продолжительности сна и количеству приемов пищи в группах. Наиболее значимое различие по продолжительности сна выявлено в группе «СРК» по отношению к группе «ФД» (на 1,5 часа в сутки),  $p < 0,001$ . Наиболее значимое различие по количеству приемов пищи обнаружено в группе «СРК» по отношению к группе «СФЗ» (в среднем на 0,3).

Таблица 29 – Продолжительность сна и количество приемов пищи в группах ( $m \pm s$ )

Показатель	Группы ФЗОП			Уровень Р	
	СФЗ (n = 56)	ФД (n = 54)	СРК (n = 82)	(СФЗ - ФД)	(СФЗ - СРК)
Продолжительность сна, часы в сутки	6,5 ± 1,2	6,0 ± 0,8	7,5 ± 2,0	0,078	0,041
Количество приемов пищи	2,6 ± 0,9	2,8 ± 0,4	2,9 ± 0,4	0,098	0,011

По качеству сна, которое пациенты оценивали самостоятельно, все различия оказались статистически недостоверны (таблица 30). Наибольшая доля больных, оценивающих качество сна как «Хорошее», определялась в группе «ФД», наименьшая в группе «СФЗ». Наибольшая доля больных, оценивающих качество сна как «Удовлетворительное» определялась в группе «СФЗ», наименьшая в группе «ФД». Наименьшие различия между группами определялись по значению качества сна «Плохое».

Таблица 30 – Качество сна больных в группах

Качество сна	Группы ФЗОП			Уровень Р
	СФЗ (n = 56)	ФД (n = 54)	СРК (n = 82)	
Плохое	16 (28,6 %)	18 (33,3 %)	28 (34,1 %)	0,09
Удовлетворительное	28 (50,0 %)	14 (25,9 %)	30 (36,6 %)	
Хорошее	12 (21,4 %)	22 (40,7 %)	24 (29,3 %)	

Больные СФЗ чаще других употребляли пищу преимущественно в вечернее время и реже других в утреннее время или равномерно в течение дня. Больные СРК, наоборот, чаще других принимали пищу преимущественно в утреннее время и реже других в вечернее время. Больные ФД, как и ожидалось, чаще других принимали пищу равномерно в течение суток (таблица 31).

Таблица 31 – Время суток, в течение которого осуществлялся преимущественный прием пищи

Преимущественный прием пищи	Группы ФЗОП			Уровень Р
	СФЗ (n = 56)	ФД (n = 54)	СРК (n = 82)	
Утром	8 (14,3%)	10 (18,5%)	30 (36,6%)	0,0006
Вечером	36 (64,3%)	24 (44,4%)	24 (29,3%)	
Равномерно	12 (21,4%)	20 (37,0%)	28 (34,1%)	

В категории «Характер питания» 2 из 3 показателей статистически значимо различаются между тремя сравниваемыми группами (таблица 32). Пациенты группы «ФД» отличались тем, что чаще других употребляли в пищу жирную и/или жаренную пищу. Пациенты группы «СРК» более других характеризовались регулярностью питания. Больные группы «СФЗ» ме-

нее других употребляли в пищу жирную и/или жареную и меньше всех из трех групп отличались регулярностью питания. Статистически значимых различий употребления в пищу углеводов в большом количестве среди больных трех групп не выявлено.

Таблица 32 – Характер питания больных в группах

Характер питания	Группы ФЗОП			Уровень Р
	СФЗ (n = 56)	ФД (n = 54)	СРК (n = 82)	
Регулярность питание	12 (21,4%)	12 (22,2%)	44 (53,7%)	<0,0001
Жирное/жареное часто	8 (14,3%)	34 (63,0%)	24 (29,3%)	<0,0001
Углеводы в большом количестве часто	26 (46,4%)	32 (59,3%)	42 (51,2%)	0,395

### **3.8. Многомерный статистический анализ полученных данных**

#### **3.8.1. Анализ ключевых факторов с оценкой отношения шансов развития тревоги, депрессии, констипации и диареи**

С целью оценки вероятности формирования расстройства стула, возникновения тревоги, депрессии выполнен расчет отношения шансов развития указанных исходов с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона в зависимости от наличия или отсутствия 10 факторов.

В таблице 33 представлен список десяти ключевых факторов, достоверно влияющих на целевой показатель «Тревога» в общей группе больных ФЗОП с диапазоном уровней рисков от 44,8 % до 72,2 %.

Таблица 33 – Оценка отношения шансов развития тревоги (n = 192)

Фактор	Тревога: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относи- тельный риск (95% ДИ)	Уровень P
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
Дистресс, баллы >12	2 (2,4 %)	70 (65,4 %)	63,1 % (53,5; 72,6)	27,8 (7,0-110,1)	< 0,0001
Соматизация, баллы >14	14 (13,2 %)	58 (67,4 %)	54,2 % (42,4; 66,1)	5,1 (3,1-8,5)	< 0,0001
<i>Bacillus cereus</i> кл/г $\geq 25,0 \times 10^5$	4 (7,7 %)	68 (48,6 %)	40,9 % (29,9; 51,9)	6,3 (2,4-16,4)	< 0,0001
<i>Clostridium difficile</i> , кл/г $\geq 404,0 \times 10^5$	0 (0,0 %)	72 (45,6 %)	45,6 %	–	< 0,0001
<i>Butyrivibrio</i> spp кл/г $\geq 576,0 \times 10^5$	36 (26,9 %)	36 (64,3 %)	37,4 % (22,8; 52,0)	3,0 (1,7-3,4)	< 0,0001
<i>Eubacterium</i> spp кл/г $\geq 15895,0 \times 10^5$	46 (29,5 %)	26 (72,2 %)	42,7 % (26,4; 59,0)	2,5 (1,8-3,4)	< 0,0001
<i>Fusobacterium/Наемophilus</i> кл/г $10^5 \geq 78,0$	20 (20,8 %)	52 (54,2 %)	33,3 % (20,5; 46,2)	2,6 (1,7-4,0)	< 0,0001
3 степень тяжести на- рушения состава ки- шечной микрофлоры	8 (13,8 %)	64 (47,8 %)	34,0 % (21,7; 46,2)	3,5 (1,8-6,8)	< 0,0001
Серотонин, мкг/мл $\geq 92,0$	52 (32,9 %)	20 (58,8 %)	25,9 % (7,8; 44,0)	1,8 (1,3-2,6)	0,0046
Длительность заболева- ния, лет $\geq 4,0$	20 (26,3 %)	52 (44,8 %)	18,5 % (5,1; 31,9)	1,7 (1,11-2,61)	0,0096

Под воздействием влияния вышеуказанных 10 факторов, риски развития тревоги возрастают с 18,5% до 63,1%. Доминирующими статистически значимыми факторами, увеличивающими уровень риска от 48,6 % до 65,4 %, были: наличие у больного умеренно выраженного дистресса (более 12 баллов по 4 ДДТС), умеренно выраженной соматизации (более 14 баллов по 4 ДДТС) и содержание в кале микробного маркера *Bacillus cereus*, кл/г  $\geq 25,0 \times 10^5$  – грамположительные спорообразующие, подвижные палочки, вызывающие диарею. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска тревоги более чем в 5 раз. Замыкают список «ТОП-10» факторы: «3 степень тяжести нарушения состава кишечной микрофлоры», «Содержа-

ние серотонина сыворотки, мкг/мл  $\geq 92,0$ » и «Длительность заболевания, лет  $\geq 4,0$ », которые повышают уровень риска от 44,8 % до 58,8 %.

В таблице представлен список десяти ключевых факторов, достоверно влияющих на целевой показатель «Депрессия» в общей группе больных ФЗОП, с диапазоном уровней рисков от 15,4 % до 42,1 %.

Таблица 34 – Оценка отношения шансов развития депрессии (n = 192)

Фактор	Депрессия: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относитель- ный риск (95% ДИ)	Уровень Р
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
Длительность сна, час/сут < 6,0	22 (14,3 %)	16 (42,1 %)	27,8 % (11,2; 44,5)	3,0 (1,7; 5,0)	0,0001
Тип стула: 1-2 по Бри- стольской шкале	12 (10,7%)	26 (32,5%)	21,8 % (10,0; 33,5)	3,0 (1,6; 5,6)	0,0002
Соматизация, баллы $\geq$ 8,0	0 (0,0 %)	38 (25,2 %)	25,2	-	0,0003
<i>Actinomyces viscosus</i> , кл/г < 454,0 x10 <sup>5</sup>	8 (9,1 %)	30 (28,8 %)	19,8 % (9,2; 30,3)	3,2 (1,5; 6, 6)	0,0006
<i>Peptostreptococcus an- aerobius</i> 18623, кл/г < 4339,0 x10 <sup>5</sup>	14 (38,9 %)	24 (15,4 %)	-23,5 % (-40,4; -6,6)	0,4 (0,2; 0,7)	0,0014
<i>Propionibacterium jen- senii</i> , кл/г < 1865,0 x10 <sup>5</sup>	10 (10,6 %)	28 (28,6 %)	17,9 % (7,0; 28,8)	2,7 (1,4; 5,2)	0,0018
<i>Bacillus megaterium</i> , кл/г < 2,0 x10 <sup>5</sup>	18 (14,1 %)	20 (32,3 %)	18,2 % (5,1; 31,3)	2,3 (1,3; 4,0)	0,0033
Дистресс, баллы >22	28 (16,7 %)	10 (41,7 %)	25,0 % (4,5; 45,5)	2,5 (1,4; 4,5)	0,0040
Серотонин сыворотки, мкг/мл < 36	26 (16,2 %)	12 (37,5 %)	21,2 % (3,5; 39,0)	2,3 (1,3; 4,1)	0,0059
Психотравмирующие ситуации в детстве	16 (13,6 %)	22 (29,7 %)	16,2 % (4,1; 28,3)	2,2 (1,2; 3,9)	0,0062

Под воздействием влияния факторов из списка «ТОП-10», риски разви-  
тия депрессии повышаются с 16,2 % до 27,8 %. Первенствующие статистиче-  
ски значимые факторы, повышающие уровень риска от 25,2 % до 42,1 %: «Дли-  
тельность сна, час/сут < 6,0», «Тип стула 1-2 ( по Бристольской шкале)» и

«Соматизация, баллы  $\geq 8,0$ ». Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска депрессии более чем в 3 раза. Замыкают список «ТОП-10» факторы: «Дистресс, баллы  $> 22$ », «Серотонин сыворотки, мкг/мл  $< 36$ », «Психотравмирующие ситуации в детстве», которые повышают уровень риска от 29,7 % до 41,7 %.

В таблице 35 представлен список десяти ключевых факторов, достоверно влияющих на целевой показатель «Констипация» в общей группе больных ФЗОП с диапазоном уровней рисков от 67,7 % до 74,0 %.

Таблица 35 – Оценка отношения шансов развития констипации (n = 192)

Фактор	Констипация: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относи- тельный риск (95% ДИ)	Уровень Р
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
Lactobacillus spp, кл/г $< 1216,0 \times 10^5$	6 (6,5 %)	74 (74,0 %)	67,5 % (57,5; 77,4)	11,4 (5,2; 24,8)	$< 0,0001$
Nocardia asteroides, кл/г $< 189,0 \times 10^5$	14 (14,9 %)	66 (67,3 %)	52,5 % (40,7; 64,2)	4,5 (2,7; 7,5)	$< 0,0001$
Rhodococcus spp, кл/г $< 45,0 \times 10^5$	22 (19,6 %)	58 (72,5 %)	52,9 % (40,6; 65,1)	3,7 (2,9; 5,5)	$< 0,0001$
Ruminococcus spp, кл/г $< 58,0 \times 10^5$	16 (16,3 %)	64 (68,1 %)	51,8 % (39,8; 63,7)	4,2 (2,6; 6,7)	$< 0,0001$
Серотонин сыворотки, мкг/мл $< 39,0$	42 (28,8 %)	38 (82,6 %)	53,8 % (40,7; 67,0)	2,9 (2,2; 3,8)	$< 0,0001$
Clostridium coccooides, кл/г $< 1,0 \times 10^5$	26 (22,8 %)	54 (69,2 %)	46,4 % (33,6; 59,2)	3,0 (2,1; 4,4)	$< 0,0001$
Психотравмирующие ситуации в детстве	28 (23,7 %)	52 (70,3 %)	46,5 % (33,6; 59,5)	3,0 (2,1; 4,2)	$< 0,0001$
Corineform CDC-group XX кл/г $\geq 147,0 \times 10^5$	36 (27,3 %)	44 (73,3 %)	46,1 % (32,5; 59,6)	2,7 (2,0; 3,7)	$< 0,0001$
«Дефицитный» тип на- рушения состава ки- шечной микрофлоры	38 (29,2 %)	42 (67,7 %)	38,5 % (24,5; 52,5)	2,3 (1,7; 3,2)	$< 0,0001$
Депрессия, баллы $\geq 3,0$	54 (35,1 %)	26 (68,4 %)	33,4 % (16,8; 49,9)	2,0 (1,4; 2,7)	0,0002

Под воздействием влияния 10 факторов из вышеуказанного списка, риски развития обстипации возрастают с 33,4 % до 67,5 %. Главенствующими статистически значимыми факторами, увеличивающими уровень риска с 67,3 % до 74,0 %, были: снижение содержания в кале микробных маркеров *Lactobacillus spp* кл/г  $10^5 < 1216,0$  и аэробных бактерий: *Nocardia asteroides* кл/г  $< 189,0 \times 10^5$  и *Rhodococcus spp* кл/г  $< 45,0 \times 10^5$ . Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска обстипации более чем в 3,7 раза. Замыкают список «Топ-10» факторы: «Дефицитный» тип нарушения состава кишечной микрофлоры, «Депрессия, баллы  $\geq 3,0$ », которые повышают уровень риска от 67,7 % до 73,3 %.

В таблице представлен список десяти ключевых факторов, достоверно влияющих на целевой показатель «Диарея» в общей группе больных ФЗОП с размахом уровней рисков от 40,3 % до 100 %.

Под влиянием 10 указанных факторов, риски развития диареи повышаются с 33,4 % до 80,7 %. Господствующими статистически значимыми факторами с увеличением уровней рисков от 88,2 % до 100,0 % были повышение содержания в кале микробных маркеров следующих микроорганизмов: *Clostridium tetani*, кл/г  $\geq 1045,0 \times 10^5$ , *Actinomyces viscosus* кл/г  $\geq 1261,0 \times 10^5$ ; *Clostridium coccooides* кл/г  $\geq 754,0 \times 10^5$

Таблица 36 – Оценка отношения шансов развития диареи (n = 192)

Фактор	Диарея: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относи- тельный риск (95% ДИ)	Уровень P
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
<i>Clostridium tetani</i> кл/г $\geq 1045,0 \times 10^5$	32 (19,3 %)	26 (100,0 %)	80,7 % (74,7; 86,7)	5,2 (3,8; 7,1)	<0,0001
<i>Actinomyces viscosus</i> кл/г $\geq 1261,0 \times 10^5$	30 (18,5 %)	28 (93,3 %)	74,8 % (64,1; 85,6)	5,0 (3,6; 7,1)	<0,0001
<i>Clostridium coccooides</i> кл/г $\geq 754,0 \times 10^5$	28 (17,7 %)	30 (88,2 %)	70,5 % (58,2; 82,9)	5,0 (3,5; 7,1)	<0,0001
<i>Clostridium perfringens</i> кл/г $\geq 3449,0 \times 10^5$	6 (5,8 %)	52 (59,1 %)	53,3 % (42,1; 64,5)	10,2 (4,6; 22,7)	<0,0001

Серотонин сыворотки, мкг/мл $\geq 79,0$	20 (14,3 %)	38 (73,1 %)	58,8% (45,4; 72,2)	5,12 (3,3; 7,9)	<0,0001
Micromycetes spp (ситостерол) кл/г $\geq 7589,0 \times 10^5$	20 (14,3 %)	38 (73,1 %)	58,8 % (45,4; 72,2)	5,1 (3,3; 7,9)	<0,0001
Coryneform CDC-group XX кл/г $< 54,0 \times 10^5$	16 (12,3 %)	42 (67,7 %)	55,4 % (42,5; 68,4)	5,5 (3,4; 9,0)	<0,0001
Micromycetes spp (кам- пестерол) кл/г $\geq 1623,0 \times 10^5$	14 (11,3 %)	44 (64,7 %)	53,4 % (40,8; 66,1)	5,7 (3,4; 9,7)	<0,0001
Тревога, баллы $\geq 12,0$	28 (20,3 %)	30 (55,6 %)	35,3 % (20,4; 50,1)	2,7 (1,8; 4,1)	<0,0001
3 степень тяжести на- рушения состава кишеч- ной микрофлоры	4 (6,9 %)	54 (40,3 %)	33,4 % (22,8; 44,0)	5,8 (2,2; 15,4)	<0,0001

Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска диареи более чем в 5 раз. Замыкают список «ТОП-10» факторы «Тревога, баллы  $\geq 12,0$ », «3 степень тяжести нарушения состава кишечной микрофлоры», которые повышают уровень риска от 40,0 % до 55,5 %.

### **3.8.2. Результаты логистического регрессионного анализа у больных функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, сочетанными функциональными заболеваниями**

Для оценки влияния ряда предикторов на целевое событие (расстройство стула) было выполнено разделение пациентов на несколько рискованных классов и их ранжирование. Для решения данной задачи использовался метод «Дерева классификации», который позволяет использовать различные типы статистических показателей, а также дать понятную характеристику каждого рискованного класса [96].

На рисунке 13 представлена диаграмма дерева-решений для показателя «Констипация» на основе комбинации двух влияющих факторов: «Серотонин понижен», «Психотравмирующие ситуации в детстве».

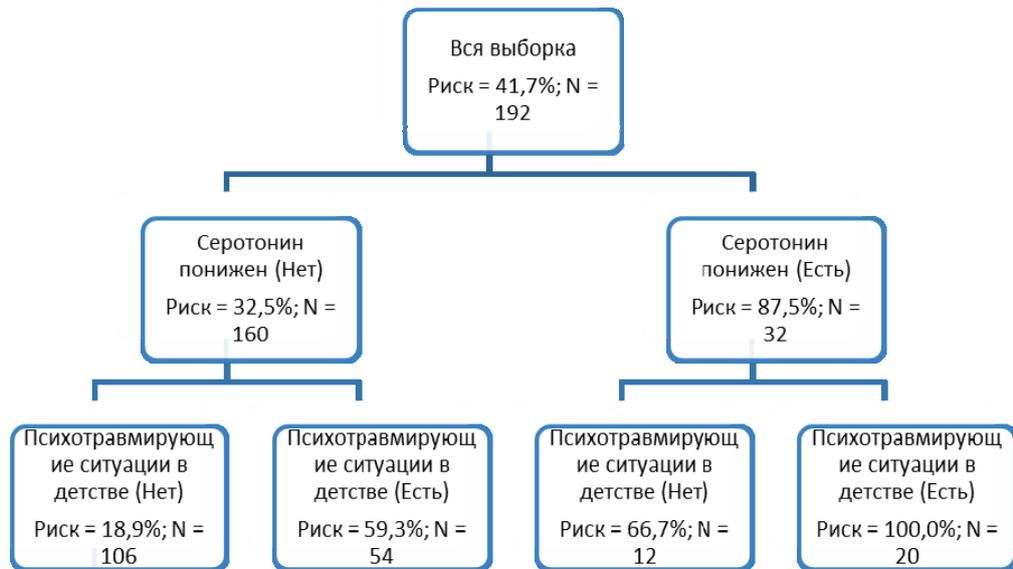


Рисунок 13. Дерево классификации для показателя «Констипация»

Общее количество, выделенных с помощью дерева-решений рискованных классов составило 4. Наибольший уровень риска (100,0 %) развития констипации выявлен у 20 пациентов, имеющих пониженное содержание серотонина сыворотки и психотравмирующие ситуации в детстве. Наименьший уровень риска развития констипации – 18,9 % наблюдался в самом крупном классе с объемом группы 106 пациентов, не имеющих пониженного содержания серотонина сыворотки и психотравмирующих ситуации в детстве.

Для повышения качества прогнозирования в отношении созданного дерева-решений применялся анализ ROC-кривых. Данный вид анализа использует определение чувствительности и специфичности. Первое понятие отражает удельный вес истинно положительных событий, второе – истинно отрицательных, которые были правильно определены моделью. AuROC – площадь, ограниченная ROC-кривой (рисунок 14) в нашем случае равен 0,84, что указывает о способности модели в 84 % случаях правильно предсказывать возникновение констипации у больных. Положительный результат предполагается если уровень риска выше порога отсечения (40 %), в противном случае ожидается отрицательный результат. В этом случае, положительный результат будет правильно распознан в 83,3 %, а отрицательный – в 73,3% (таблица 37).

Таблица 37 – Прогнозные показатели качества дерева-решений для показателя «Констипация»

Порог отсечения	40,0%
AuROC	0,84
Чувствительность	83,3%
Специфичность	73,3%
Эффективность	78,3%

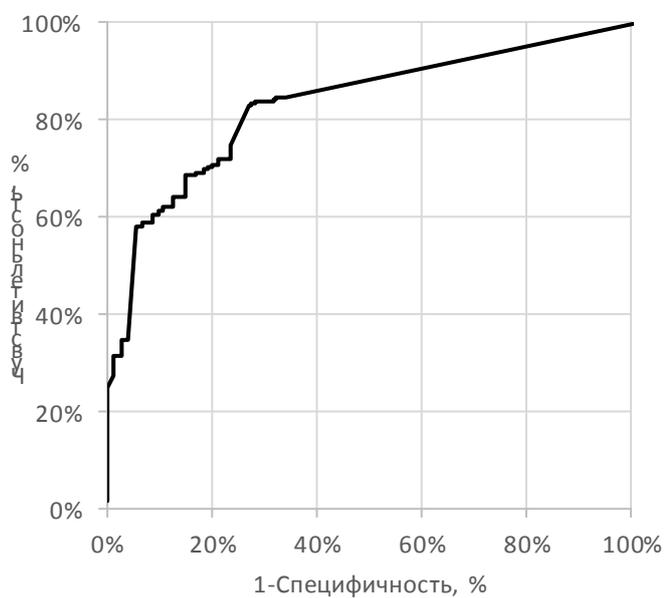


Рисунок 14. ROC-кривая для целевого показателя «Констипация»

**ГЛАВА 4. ДИНАМИКА СОМАТИЧЕСКИХ И ПОЛИМОРБИДНЫХ  
ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ  
С СОЧЕТАНИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ  
И СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА  
НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ**

Прием Колофорта больными осуществлялся в течение 28 дней в дополнении к традиционно проводимой терапии, состоящей из спазмолитиков, осмотических слабительных и противодиарейных средств. Режим в дозирования: по 2 таблетки утром и вечером. Изменение дозировки производилась врачом с учетом особенностей каждого больного, реже изменялась самим больным. Необходимость продолжения терапии устанавливалась врачом индивидуально для каждого пациента. В исследовании были определены три контрольные точки: первая до начала лечения, вторая – через 14 дней терапии, третья – через 28 дней терапии.

**4.1. Динамика клинических симптомов опросника «7х7»**

**4.1.1. Боль в области желудка (в верхней средней части живота)**

Исходно 57,1 % больных СФЗ ( $n = 32$ ) испытывали боль в верхней средней части живота (рисунок 15А). Статистически значимое снижение частоты и выраженности боли зафиксировано на второй и третьей контрольной точках исследования ( $p < 0,0001$ ). Подобное снижение определялось на третьей контрольной точке по сравнению со второй ( $p < 0,001$ ). Положительная динамика по окончании лечения выражалась в возрастании доли пациентов, не испытывающих боли (на 27,8 %) и с более редкой частотой проявления боли (рисунок 15А) среди больных, продолжающих ее испытывать ( $n=16$ ).

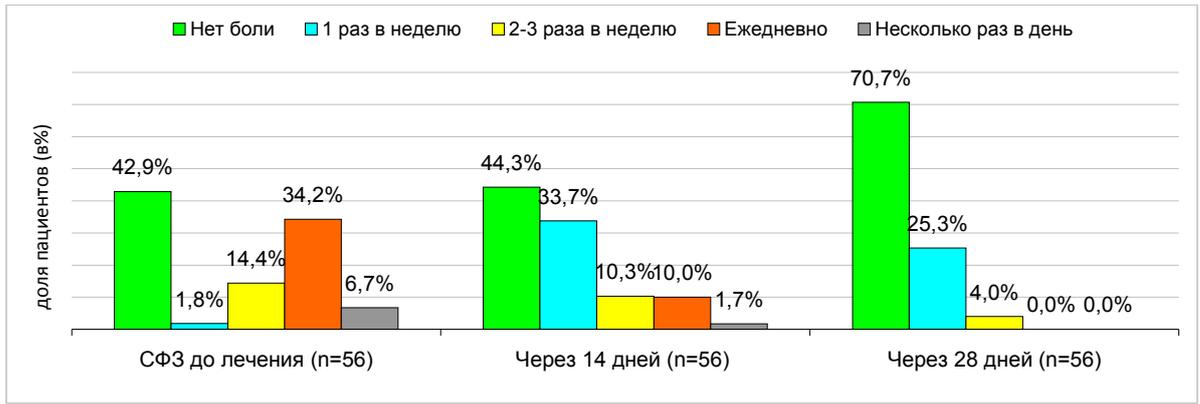


Рисунок 15А. Динамика частоты боли в эпигастральной области у больных СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

Кроме того, у больных (n = 20) по окончании курса терапии отмечено клиническое улучшение, выразившееся в снижении выраженности боли в эпигастрии по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,0001$ ). Также зафиксировано снижение удельного веса больных с выраженной (на 14,1 %) и умеренной болью (на 36,5 %), (рисунок 15Б).

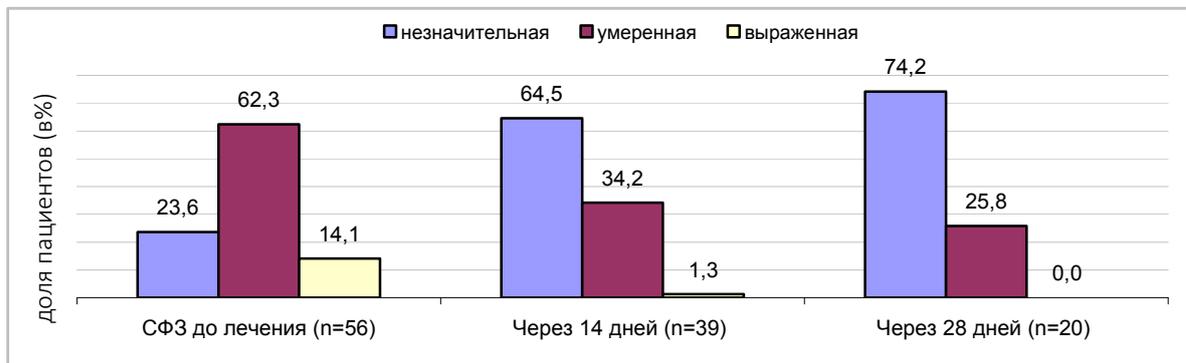


Рисунок 15Б. Динамика степени выраженности боли в эпигастральной области у больных СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

#### 4.1.2. Чувство жжения в области желудка (в верхней средней части живота)

В начале лечения 45,8 % больных СФЗ (n = 26) отмечали чувство жжения в области желудка (рисунок 16А). На фоне лечения Колофортом на 14-й и 28-й день выявлена клинически благоприятная динамика в виде снижения частоты чувства жжения по сравнению с исходными данными

( $p = 0,001$ ). По окончании курса терапии на 23,6 % возрасла доля больных, не испытывающих чувство жжения, и уменьшилась доля больных с большей частотой проявления этого симптома (рисунок 16А).

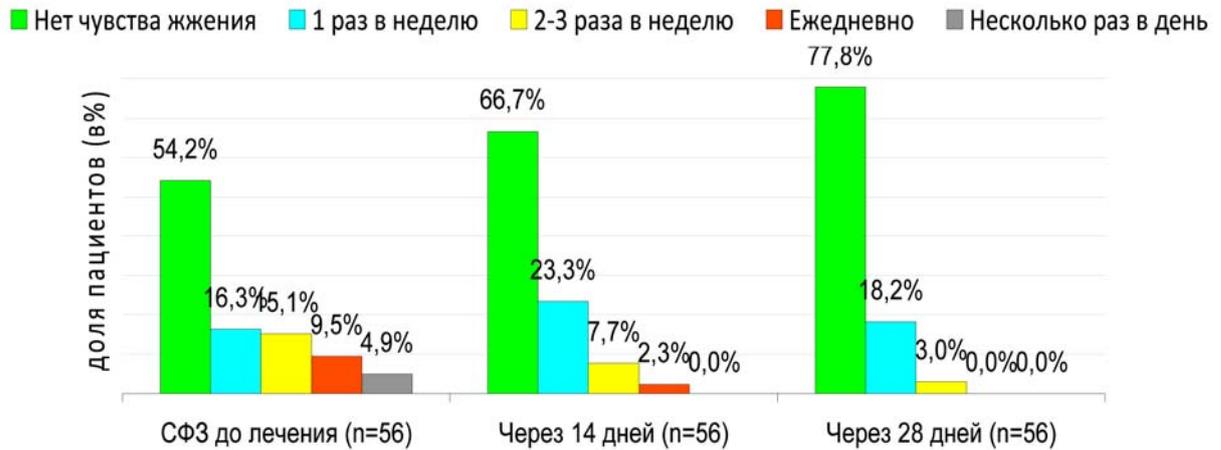


Рисунок 16А. Динамика частоты чувство жжения в области желудка у больных СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

Положительная динамика на второй и третьей контрольных точках исследования проявлялась в статистически значимом снижении выраженности чувства жжения у 12 больных по сравнению с исходным уровнем ( $p = 0,003$ ). По окончании курса терапии доля больных с незначительной степенью выраженности чувства жжения увеличилась на 62,6 %, с умеренной и значительной степенью выраженности чувства жжения снизилась, в свою очередь на 46,9 % и 15,7 % (рисунок 16Б).

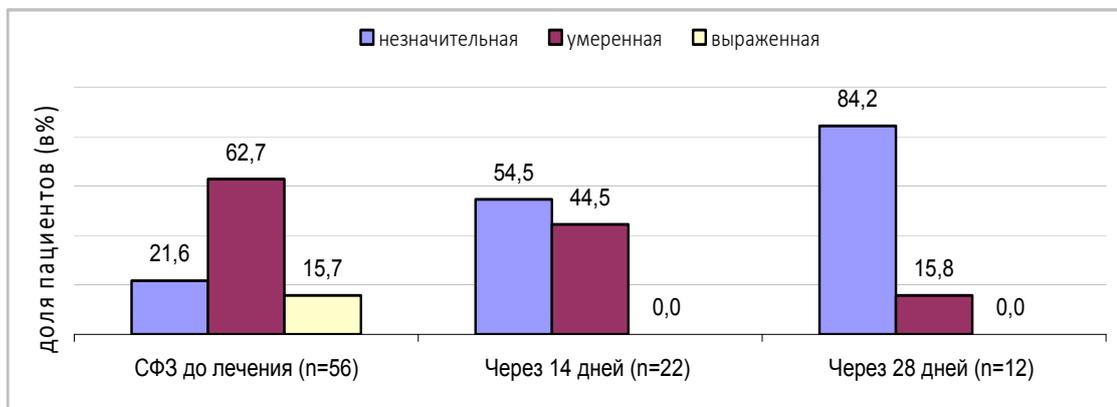


Рисунок 16Б. Динамика степени выраженности чувства жжения в области желудка у больных СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

### 4.1.3. Чувство переполнения в области желудка (в верхней средней части живота) после еды

Исходно дискомфорт после еды в виде ощущения переполнения в области желудка испытывали 71,4 % больных СФЗ (n = 40) (рисунок 17). На 14-й и 28-й день лечения в сравнении с исходным уровнем и на 28-й день в сравнении с 14-м выявлено снижение частоты проявления данного симптома ( $p < 0,0001$ ). На 28-й день лечения доля больных без ощущения переполнения в области желудка возросла на 36,4%, а среди больных с сохраняющимися жалобами (n=19), увеличилась доля пациентов с более редким проявлением данного симптома (рисунок 17).

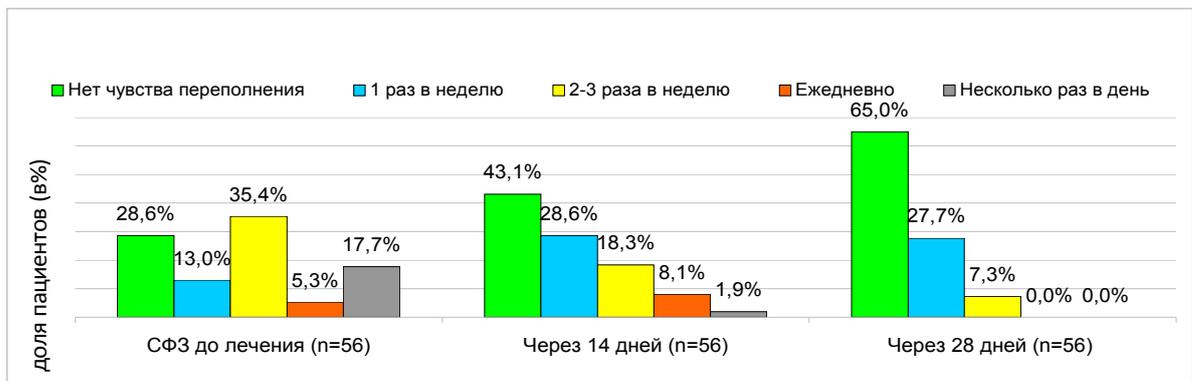


Рисунок 17. Динамика частоты чувства переполнения в области желудка после еды у больных СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

### 4.1.4. Чувство раннего насыщения

Чувство раннего насыщения перед стартом терапии определялось у 42,0 % больных (n = 24). На втором и третьем контрольном этапах исследования по сравнению с исходными уровнем отмечено статистически значимое снижение частоты проявления (рисунок 18) данного симптома ( $p < 0,001$ ). Клиническое улучшение по окончании курса терапии выразилось увеличением доли больных (на 26,1 %) без раннего насыщения. Кроме того, возросло число больных (n=9), которые реже отмечали чувство раннего насыщения (рисунок 18).

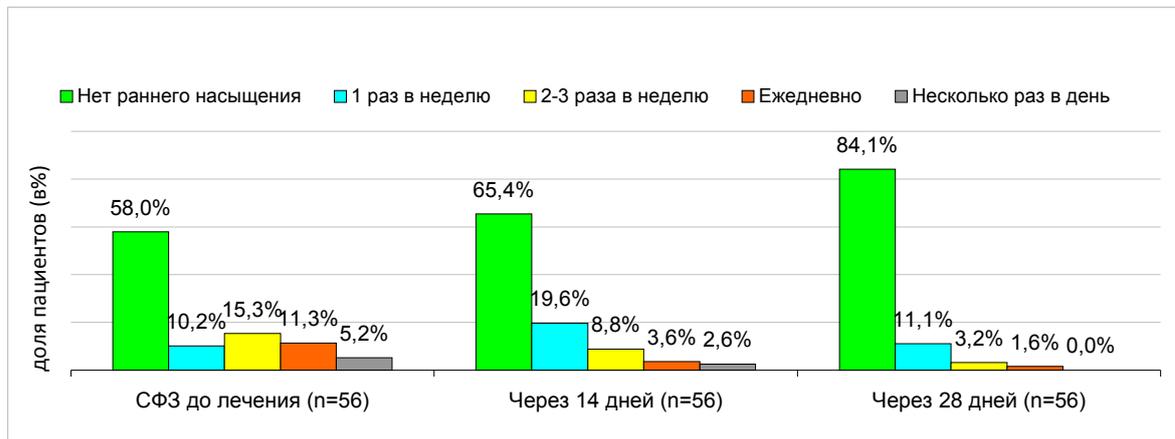


Рисунок 18. Динамика частоты чувства раннего насыщения у больных СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

#### 4.1.5. Боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника

Исходно боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника, определялась у 90,0% больных (n = 50) (рисунок 19А). На второй и третьей контрольных точках исследования зафиксировано статистически значимое клиническое улучшение в виде уменьшения частоты боли в животе по сравнению с первичными данными, а также на третьей контрольной точке по сравнению со второй ( $p < 0,0001$ ). По окончании курса терапии удельный вес больных с отсутствием боли увеличился на 30,1 %. Среди больных, продолжающих испытывать боль (n = 34), возросло число больных с более редким ее возникновением (рисунок 19А).

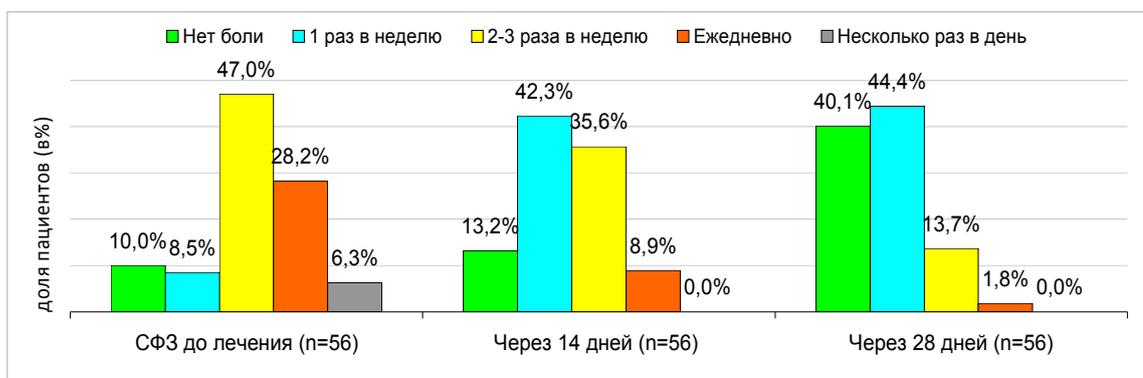


Рисунок 19А. Динамика частоты боли в животе, уменьшающейся после опорожнения кишечника у больных СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

Кроме того, по окончании лечения доля больных с незначительно выраженной болью увеличилась на 48,6 %, а с выраженной и умеренно выраженной болью уменьшилась, в свою очередь на 28,2 % и 20,4% (рисунок 19Б).

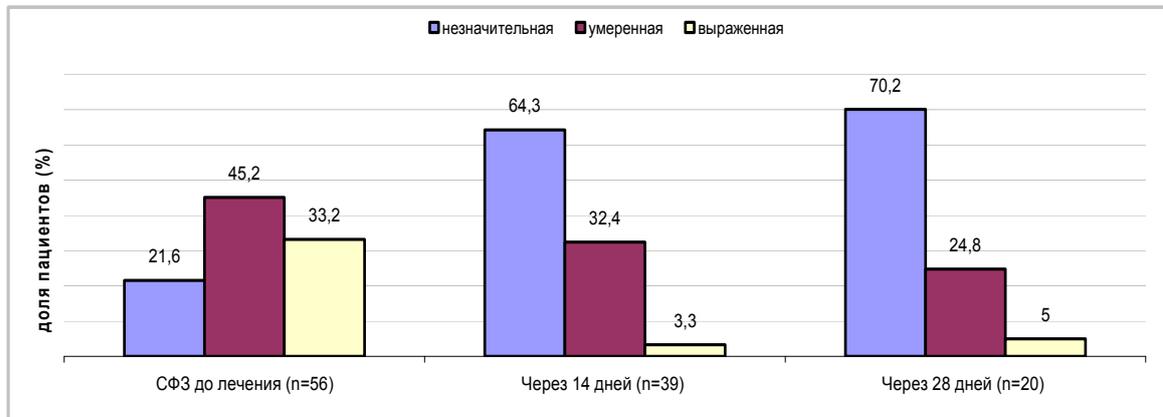


Рисунок 19Б. Динамика выраженности болевого абдоминального синдрома, уменьшающейся после опорожнения кишечника у больных СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

#### 4.1.6. Вздутие живота

Перед началом лечения вздутие живота определялось у 85,9 % больных (n = 48) (рисунок 20). Снижение частоты этого симптома отмечено на 14-й и 28-й день лечения по сравнению с исходным уровнем, а также на 28-й день по отношению к 14-му ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,003$ ). На 28-й день лечения доля больных без вздутия живота выросла на 24%. Также увеличилось число больных с более редким проявлением данного симптома (рисунок 20).

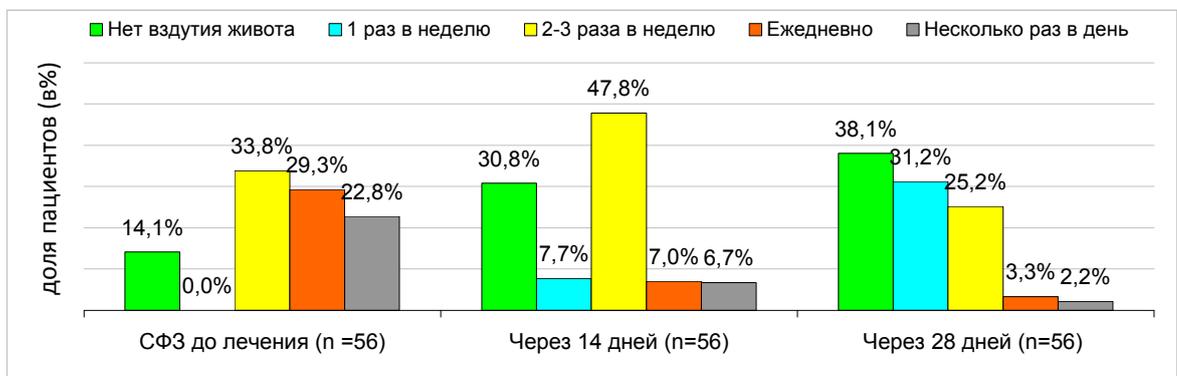


Рисунок 20. Динамика частоты вздутия живота среди больных СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

#### 4.1.7. Нарушение частоты и/или консистенции стула

Исходно нарушение стула по частоте и/или консистенции регистрировалось у 100 % больных (n = 56). При этом нарушение частоты стула отмечалось у 89,3 % (n = 50), а нарушение консистенции стула у 100 % (n = 56) (таблица 38). По окончании лечения выявлена положительная динамика по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,0001$ ), а также со второй контрольной точкой ( $p = 0,004$ ). К концу курса терапии доля больных без нарушения частоты и/или консистенции стула увеличилась на 44,6 %, без нарушения частоты стула – на 53,6 %, без нарушения консистенции стула – на 55,3% по сравнению с исходными показателями (таблица 38).

Таблица 38 – Динамика нарушения частоты и/или консистенции стула в группе СФЗ на 14 и 28 день терапии колофортом, (n = 56)

Показатель	Исходно %, (n)	Через 14 дней %, (n)	Разница с исход- ным уровнем %, (n)	Через 28 дней %, (n)	Разница с исходным уровнем %, (n)
1. Не отмечалось нарушения частоты и/или консистенции стула	0 (0)	23,2 (13)	23,2 (13)	44,6 (25)	44,6 (25)
2. Нарушение частоты стула:					
не отмечалось	10,7 (6)	37,5 (21)	26,8 (15)	64,3 (36)	53,6 (30)
реже 3-х раз в день	67,9 (38)	44,6 (25)	-23,8 (14)	25,0 (14)	-42,9 (24)
чаще 3 раз в день	21,4 (12)	17,9 (10)	-3,5 (2)	10,7 (6)	-9,7 (6)
3. Нарушение консистенции стула:					
не отмечалось	0 (0)	23,2 (13)	23,2 (13)	55,3 (31)	55,3 (31)
жидкий или кашицеобразный	30,4 (17)	21,4 (12)	-9 (5)	17,9 (10)	12,5 (7)
твердый или «орешками»	51,7 (29)	41,1 (23)	-10,6 (6)	21,4 (12)	30,3 (17)
смещанный (жидкий и твердый)	17,9 (10)	14,3 (8)	-3,6 (2)	5,4 (3)	12,5 (7)

### Анализ опросника «7х7»

В итоге, с помощью опросника «7 симптомов за 7 дней» установлено очевидное клиническое улучшение в лечении больных СФЗ Колофортом. К примеру, в группе больных СФЗ средний суммарный балл тяжести состояния, подсчитанный по опроснику ( $17,7 \pm 3,6$  балла), исходно находился на уровне умеренно выраженных нарушений. На второй контрольной точке исследования этот показатель спустился вниз до уровня середины легких расстройств –  $10,3 \pm 2,5$  балла ( $p < 0,0001$ ), а на третьей достиг уровня нижней границы легких расстройств –  $7,6 \pm 1,5$  балла ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 21).

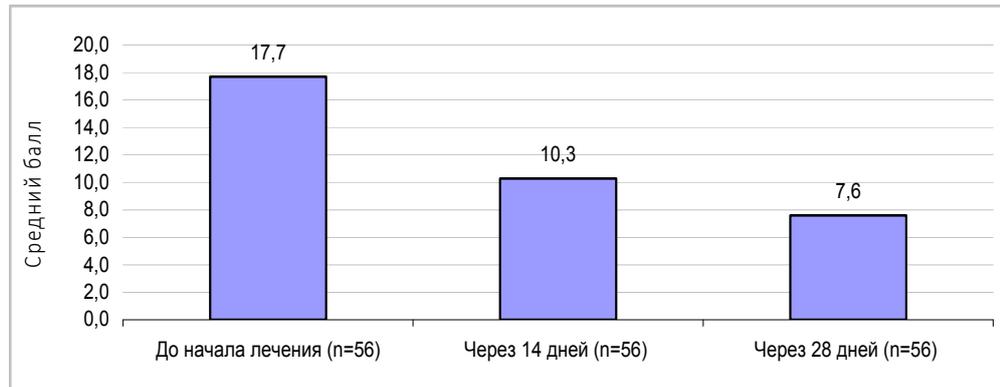


Рисунок 21. Динамика среднего значения суммарного балла опросника «7 симптомов за 7 дней» в группе СФЗ до лечения, на 14-й и 28-й день терапии Колофортом (баллы)

На 28 день лечения Колофортом удельный вес больных, не имеющих симптомов СРК и ФД, возрос на 10,7 % по сравнению с исходным уровнем. Существенным результатом по окончании курса лечения стало полное отсутствие больных с тяжелыми расстройствами (25 баллов и более). Вместе с тем, достигнуто возрастание удельного веса больных с легкими (7-12 баллов) расстройствами на 25 % и с пограничными (2-6 баллов) расстройствами на 21,4 % (таблица 39).

Таблица 39 – Динамика выраженности симптомов в группе СФЗ на 14 и 28 день терапии колофортом (баллы)

Выраженность расстройств	Исходно (до лечения), (%)	Через 14 дней, (%)	Разница с исходным (%)	Через 28 дней, (%)	Разница с исходным, (%)
Тяжелые (25 баллов и более)	10,7	1,8	-8,9	0	-10,7
Выраженные (19-24 балла)	32,1	9,2	-22,9	3,6	-28,5
Умеренные (13-18 баллов)	39,3	31,3	-8,0	21,4	-17,9
Легкие (7-12 баллов)	17,9	34,5	16,6	42,9	25
Пограничные (2-6 баллов)	0	15,3	15,3	21,4	21,4
Нет расстройств (0-1 балла)	0	7,9	7,9	10,7	10,7

## 4.2. Анализ данных четырехмерного опросника симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации, 4 ДДТС (4 DSQ)

### 4.2.1 Оценка дистресса

Средний уровень дистресса в начале исследования среди больных группы «СФЗ» составлял  $15,4 \pm 4,7$  балла (рисунок 22). Дистресс не определялся у 39,4 % ( $n = 22$ ), умеренный дистресс выявлен у 37,6 % ( $n = 21$ ), значительный дистресс выявлен у 25% ( $n=14$ ) (рисунок 23). В период приема Колофорта выявлена положительная динамика – понижение среднего уровня дистресса от исходного до  $8,1 \pm 6,2$  балла на второй контрольной точке и до  $4,1 \pm 5,5$  балла на третьей (рисунок 22).

Удельный вес больных без дистресса увеличился на 49,9 % (до 89,3 %), с умеренным и значительным дистрессом уменьшился, соответственно на 29,3 % и на 20,6 % (рисунок 23). Изменения по сравнению с исходным уровнем на второй и на третьей контрольных точках исследования были статистически значимыми ( $p < 0,0001$ ), а также на третьей контрольной точке по сравнению со второй ( $p < 0,0001$ ).

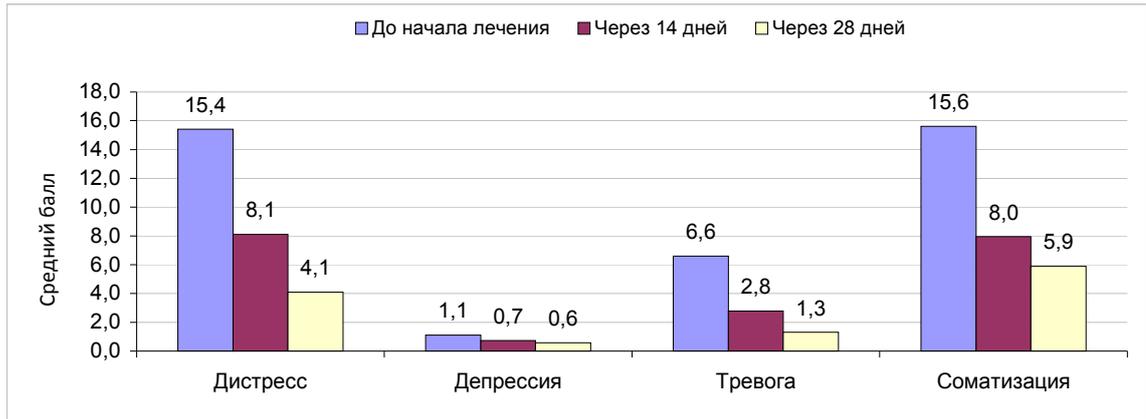


Рисунок 22. Средние показатели дистресса, депрессии, тревоги и соматизации по опроснику 4ДДТС до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (баллы)

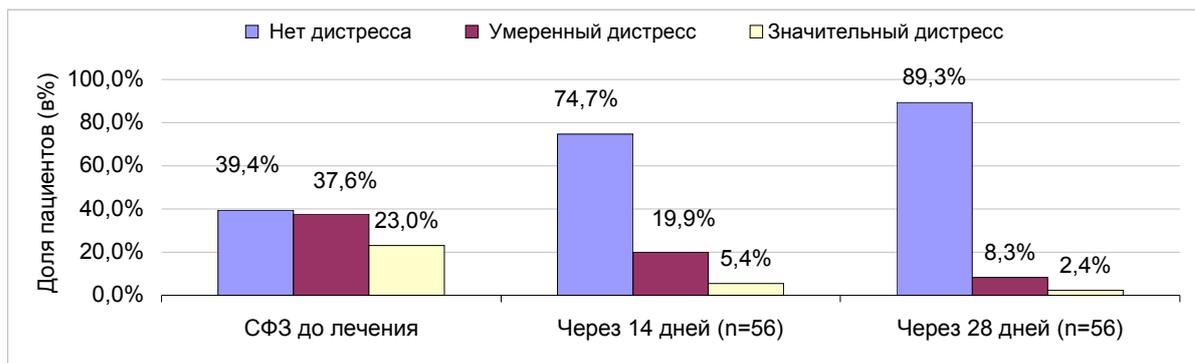


Рисунок 23. Доля пациентов с различным уровнем дистресса до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (%) по опроснику 4ДДТС

#### 4.2.2. Оценка депрессии

Перед стартом терапии у больных СФЗ средний уровень депрессии, определенный с помощью четырехмерного опросника 4 DSQ, был  $1,1 \pm 2,6$  балла (рисунок 22). 73,2 % (n = 41) пациентов не имели депрессию, у 19,6 % (n = 11) больных выявлена умеренная депрессия, у 7,1 % (n = 4) – значительно выраженная депрессия (рис.24). На второй и третьей контрольных точках проводимого исследования зарегистрировано снижение среднего балла депрессии до  $0,7 \pm 1,2$  и  $0,6 \pm 1,6$  соответственно (рис. 22), что свидетельство-

вало об эффективности проводимой терапии. По окончании курса терапии возрос удельный вес больных, не страдающих депрессией, на 21,4 % (до 94,6 %), а больных с умеренной и значительной депрессией снизился, соответственно на 17,9 % и на 3,4 % (рис 24). Изменение уровня депрессии на второй и третьей контрольных точках исследования по сравнению с периодом до лечения статистически значимое ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,003$ ). Вместе с тем, статистически значимых различий по данному показателю на третьей и второй контрольной точках лечения не получено ( $p = 0,2$ ).

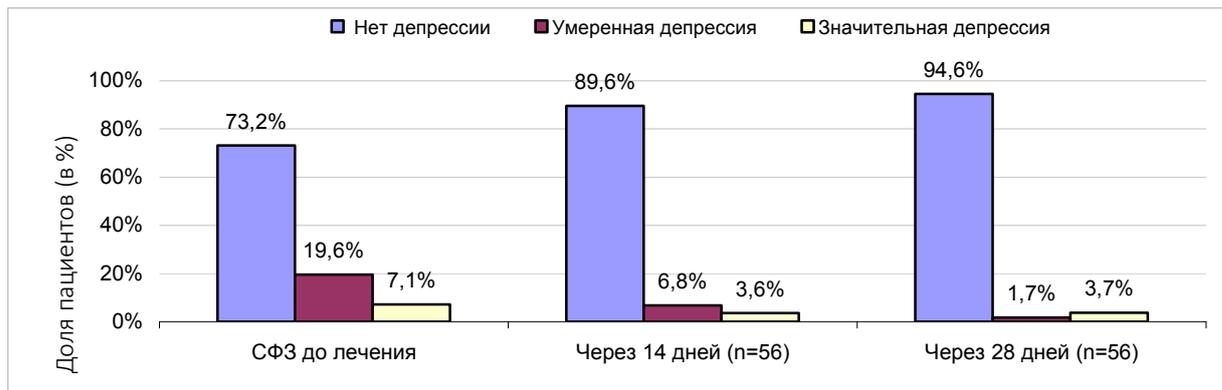


Рисунок 24. Доля пациентов с различным уровнем депрессии до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (%) по опроснику ДДТС

#### 4.2.3. Оценка тревоги

Средний уровень тревоги, определенный с помощью опросника 4ДДТС, у больных СФЗ перед началом лечения был  $6,6 \pm 6,9$  балла (рисунок 22). Тревога не определялась у 64,3 % ( $n=36$ ) больных, умеренно выраженная тревога определялась у 8,9 % ( $n=5$ ), значительно выраженная тревога – у 26,8% ( $n=15$ ) (рисунок 25). Средний балл тревоги у больных 14-й и 28-й день лечения снизился до  $2,8 \pm 4,5$  и  $1,3 \pm 3,4$  соответственно (рисунок 22). На 28-й день лечения Колофортом удельный вес больных с отсутствием тревоги вырос на 32,0 % и составил 96,3 % ( $n= 54$ ), с умеренно выраженной тревогой снизился на 8,9%, а со значительно выраженной тревогой –23,1% (рисунок 25). Различия по данному показателю на 14-й и 28-й день лечения по

сравнению с исходными данными, а также на 28-й день по сравнению с 14-м днем статистически значимые ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$   $p < 0,0001$ ).

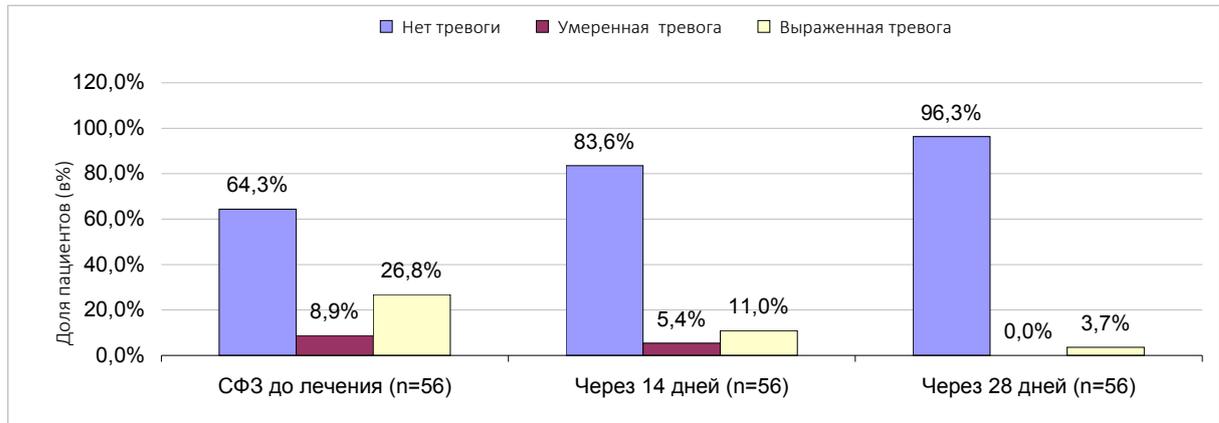


Рисунок 25. Доля пациентов с различным уровнем тревоги до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (%) по опроснику 4 ДДТС

#### 4.2.4. Оценка соматизации

Средний уровень соматизации, определенный с помощью опросника 4 ДДТС, у больных СФЗ перед началом лечения был  $15,6 \pm 7,6$  балла (рисунок 22). У 39,1 % ( $n = 22$ ) больных соматизация не регистрировалась, у 42,3 % ( $n = 24$ ) определялась умеренная соматизация, у 18,6 % ( $n = 10$ ) больных – значительная соматизация (рисунок 26). Средний уровень соматизации на первой контрольной точке исследования понизился до  $8,0 \pm 5,5$  балла, на второй контрольной точке – до  $5,9 \pm 4,6$  балла (рисунок 22). По окончании лечения удельный вес больных без соматизации увеличился на 53,9 % до 93 % ( $n = 52$ ). Кроме того, доля больных с умеренным уровнем соматизации снизилась на 37,1 %, а со значительным уровнем соматизации – на 16,8 % (рисунок 26). Отличия по уровню соматизации на второй и третьей контрольной точках исследования в сравнении с исходными данными, а также на третьей контрольной точке в сравнении со второй статистически значимые (соответственно  $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$   $p < 0,0001$ ).

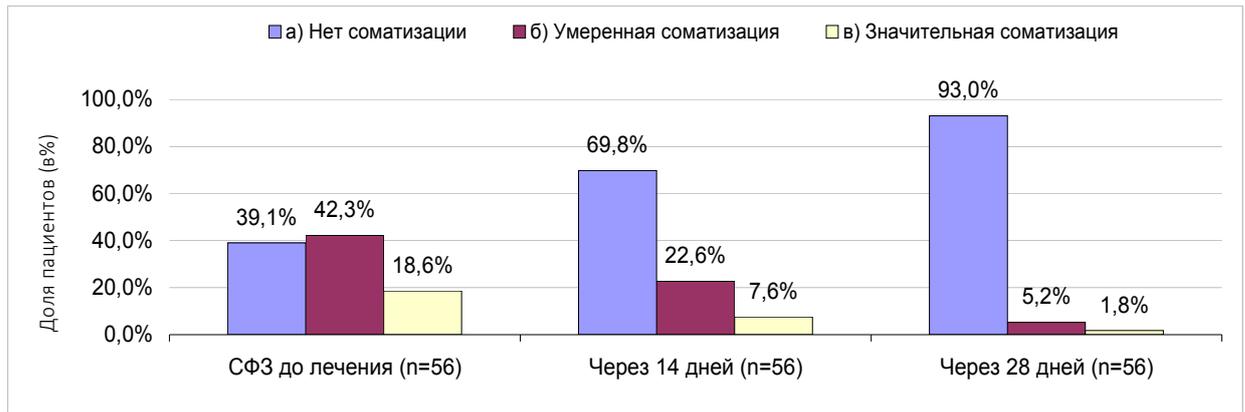


Рисунок 26. Доля пациентов с различным уровнем соматизации до лечения, через 14 и 28 дней лечения Колофортом (%) по опроснику 4ДДТС

В настоящем исследовании у больных СФЗ установлена взаимосвязь между выраженностью психогенных расстройств и степенью тяжести симптомов функциональных расстройств (рисунок 27). При выраженной степени тяжести симптомов функциональных расстройств (выше 19 баллов по опроснику «7 симптомов за 7 дней») отмечалось статистически значимое повышение уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации ( $p = 0,04$  и менее).

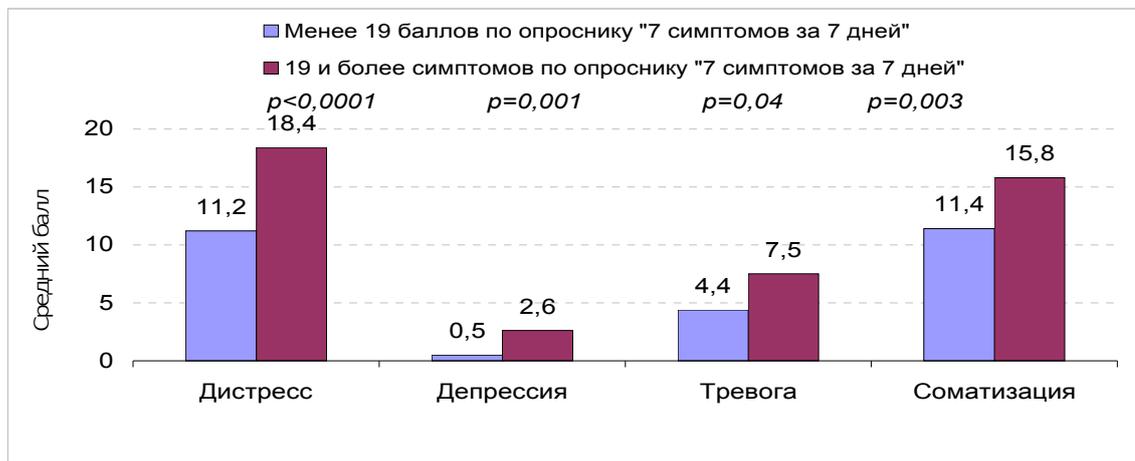


Рисунок 27. Выраженность симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации у пациентов в зависимости от степени тяжести симптомов СРК и ФД (баллы по опроснику 4 ДДТС)

**Нежелательные явления.** Нежелательные явления у всех 56 пациентов группы СФЗ, получавших Колофортом, не зарегистрированы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доля пациентов с отдельными функциональными заболеваниями органов пищеварения (ФД и СРК) в нозологической структуре гастроэнтерологического отделения за период с марта 2018 г. по сентябрь 2019 г. составила 23,7 % (192 чел из 811). Отдельно, частота СРК – 17,0 % (138 чел), ФД – 6,7 % (54 чел.). При более детальном клинико-anamnestическом исследовании пациентов СРК у 40,5 % их них (56 из 138) выявлены также симптомы ФД. Полученные результаты сопоставимы с данными отечественной и зарубежной литературы [31, 150, 163, 196, 211] и свидетельствуют о сходстве патогенетических факторов указанных функциональных заболеваний.

Наиболее частым вариантом для сочетания с СРК-З является ФД-ПДС, для сочетания с СРК-Д является ФД-СЭБ что на патогенетическом уровне соответствует преобладанию нарушений гастродуоденальной координации и моторной функции толстой кишки в первом случае и висцеральной гиперальгезии во втором.

Доля пациентов с тяжелыми и выраженными клиническими симптомами в группе больных СФЗ была значительно больше по сравнению с группами больных СРК и ФД. При этом тяжесть состояния больных, определенная с помощью опросника «7x7», совпадала с оценкой тяжести состояния больного врачом по «Шкале общего клинического впечатления». В тоже время, по выраженности симптомов желудочной диспепсии пациенты СФЗ уступали пациентам группы «ФД», а по выраженности болевого абдоминального синдрома, ассоциированного с дефекацией, превосходили пациентов из группы «СРК». Достоверных различий по симптому метеоризма и расстройству стула между больными СФЗ и СРК не выявлено.

Уровень содержания серотонина сыворотки был ассоциирован с клиническим вариантом СРК, как отдельного заболевания, так и в составе СФЗ. В подгруппах «СФЗ», в формировании которых принимали участие пациенты СРК–Д, среднее содержание серотонина сыворотки ( $75,39 \pm 29,85$

мкг/мл) было выше такового в подгруппах, образованных из больных СРК-3 ( $45,19 \pm 15,9$  мкг/мл).

При классическом бактериологическом исследовании кала нарушения состава кишечной микрофлоры разной степени тяжести выявлен у 97,6 % пациентов СРК, у 74,1 % пациентов ФД и лишь у 50 % пациентов СФЗ. В основном это были общие изменения, выражающиеся в снижении основных представителей кишечной микрофлоры (бифидобактерий, лактобацилл, бактероидов, *E. coli* с неизмененными ферментативными свойствами) в среднем до уровня 4-5 IgКОЕ/г и повышенном размножении *E. coli* со сниженными ферментативными свойствами, повышение уровня условно-патогенных бактерий, максимальный уровень которых достигал 5-8 IgКОЕ/г. При анализе результатов хромато-масс-спектрометрии фекалий нарушения баланса кишечной микробиоты выявлены у 100 % пациентов. Основным типом нарушения состава кишечной микрофлоры у больных СФЗ и СРК без учета клинического варианта был «Дефицитный». При подробном рассмотрении результатов определялось снижение количества микробных маркеров полезной микробиоты: *Lactobacillus* в группе «СРК» и «СФЗ»; *Bifidobacterium* в группе «СРК» и «ФД», а также выраженное уменьшение соотношения *ubacterium/Clostridium* *Soccooides* в группе «СРК» до  $12,1 \pm 3,4$  и в группе «СФЗ» до  $27,4 \pm 7,9$ . По количественному составу микробных маркеров наиболее значимые различия обнаружены в группах «СФЗ» и «СРК» по отношению к группе «ФД» для резидентных анаэробных микроорганизмов. Количество отдельных ММ микроорганизмов у больных СФЗ и СРК превышало количество таковых у больных ФД в 10-72 раз! Различия между группами «СФЗ» и «СРК» были менее выражены, что подчеркивает роль нарушений состава кишечной микрофлоры в патогенезе СРК и СФЗ.

В работах, проведенных с использованием молекулярно-генетических методов исследования кишечной микрофлоры обнаружено, что у больных СРК ее состав отличается от микрофлоры кишечника здоровых лиц, причем для разных подтипов СРК характерны свои изменения [1, 97, 106, 199].

По результатам нашего исследования для больных разных клинических типов СФЗ и СРК также выявлены свои характерные изменения кишечной микробиоты. Более выраженные нарушения состава кишечной микрофлоры (3 и 2 степени) чаще встречались у больных, страдающих диареей, а менее выраженные (1 степени) у больных с констипацией. По результатам ГХГ-МС фекалий у больных с диареей в основном определялся «Профицитный» тип нарушения баланса кишечной микробиоты, с констипацией – «Дефицитный». При более детальном анализе микробных маркеров полостной толстокишечной микрофлоры наиболее значимые различия в подгруппах «СФЗ» и «СРК» сформированных из больных, страдающих диареей, по отношению к подгруппам, сформированным из больных с констипацией обнаружены в основном для одних и тех же облигатных анаэробных бактерий: *Clostridium coccooides* (больше в 17 – 30 раз), *Clostridium perfringens* (больше в 11–13 раз), *Butyrivibrio spp.* и *Ruminococcus spp.* (больше в 10 раз), *Clostridium propionicum* (больше в 9,2 раз); *Actinomyces viscosus* (больше в 7,3 раз); *Prevotella spp* (больше в 6-7 раз); *Propionibacterium spp* (больше в 6–7 раз); *Streptococcus mutans* (анаэробные) (больше в 6 раз), *Bacillus cereus* (больше в 4,1 раз) что указывает в целом на большую общую бактериальную нагрузку у больных с диареей и подтверждает «Профицитный» тип нарушения состава кишечной микрофлоры. Транзиторная кишечная микрофлора, наоборот, чаще определялась в подгруппах больных с констипацией по сравнению с больными с диарейным синдромом: *Corineform CDC-group XX* (больше в 3-4 раза); *Peptostreptococcus anaerobius 17642* (больше в 5 раз). Микроскопические грибы чаще выявлялись среди больных, страдающих диареей: *Micromycetes spp* (кампестерол) (больше в 7-15,6 раз), *Micromycetes spp* (цитостерол) (больше в 10 раз).

На основании вышеизложенного, однотипные количественные и качественные изменения микробных маркеров кишечной микрофлоры в подгруппах «СФЗ» и «СРК» определяются клиническим вариантом заболевания, протекающим с преобладанием запоров или диареей. В целом, при изучении

кишечной микробиоты двумя методами, вывлены следующие закономерности: для пациентов с диареей, как в группе «СФЗ», так и в группе «СРК», характерно наличие нарушений состава кишечной микрофлоры 2-3 степени и «Профицитный» тип, обусловленные избыточным размножением резидентной анаэробной микрофлоры (клуберии и др.); для пациентов с обстипацией характерно наличие нарушений состава кишечной микрофлоры преимущественно 1 степени и «Дефицитный» тип.

Особенности психологического статуса пациентов в подгруппах «СФЗ» и «СРК» также определялись клиническим вариантом заболевания. Тревога определялась у 59,1 % – 63,1 % больных с диареей ( $p = 0,002$ ), а депрессия лишь у 18,2 % больных ( $p = 0,004$ ), что дает основание ссудить о значении тревожных расстройств в развитии диарейного синдрома. В тоже время, в развитие констипации не меньшее значение имеет депрессия, которая определялась у 25 – 32,1 % больных с запорами ( $p = 0,004$ ), а тревога у 17,9 – 30 % больных ( $p = 0,002$ ). Дисстресс и соматизация чаще выявлялись в подгруппах больных с диареей (50 – 72 %), по сравнению с больными с констипацией (37,5 – 53,6 %), однако различия оказались статистически незначимыми. По данным отечественных и зарубежных исследователей не менее чем у 50 % больных СРК определяется повышенный уровень тревоги и не менее 30 % депрессии, что согласуется с результатами настоящего исследования [149, 158, 207]. Таким пациентам свойственно большое количество симптомов, напрямую не связанных с ЖКТ, обусловленных выраженной соматизацией. В качестве фактора возникновения и персистенции ФЗОП обсуждается хронический дистресс [160, 202].

Среди больных СФЗ регистрировались более частые и выраженные отклонения психологического статуса по сравнению с больными СРК и ФД. У больных с сочетанной функциональной патологией также выявлена сопряженность по степени тяжести психогенных и функциональных расстройств. Статистически значимое повышение уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации ассоциировалось со степенью тяжести функциональ-

ных расстройств более 19 баллов (опроснику «7x7»), что соответствовала выраженным и тяжелым соматическим симптомам. При этом, в первую очередь корреляция отражалась на уровне дистресса и соматизации.

Особенностью исследования качества жизни пациентов в основных группах было умеренное его снижение у больных ФД за счет психического компонента здоровья, а у больных СРК – за счет физического компонента. В группе больных СФЗ умеренное снижение КЖ за счет отдельных показателей физического и психического компонентов здоровья: «боль», «общее здоровье», «жизнеспособность», что в целом было ближе к показателям больных из группы «СРК».

Наиболее значимыми социально-психологическими факторами риска для ФД являются сильное нервно-эмоциональное потрясение перед началом заболевания и частые стрессы на работе, встречающиеся значительно чаще, чем у больных других групп. Это также объясняет наименьшую долю удовлетворенных профессиональным положением среди больных ФД. Для СРК и СФЗ наиболее значимым социально-психологическим фактором риска было наличие психотравмирующей ситуации в детстве. Семейной статус больных во всех группах не показал значимого влияния на ФЗОП.

Успехи в лечении функциональных заболеваний с использованием психотропных препаратов связаны не только с их воздействием на психический статус больных. Они оказывают влияние на висцеральную гиперчувствительность через ЦНС путем повышения порога болевой чувствительности. Кроме того, психотропные средства обладают способностью нормализовать моторику желудочно-кишечного тракта. Следовательно, препараты, корректирующие психологическое состояние больного, действуют на ключевые механизмы патогенеза функциональных расстройств – моторно-сенсорные нарушения [109, 182].

По результатам настоящего исследования на второй контрольной точке лечения Колофортом регистрируется клиническое улучшение состояния больных в виде снижения выраженности семи основных симптомов СРК и

ФД (опросник «7х7»), сохраняющееся при продолжении терапии. Немаловажным является полное отсутствие больных с тяжелыми симптомами заболеваний по окончании курса терапии (третья контрольная точка).

В свою очередь, на второй и третьей контрольных точках лечения Колофортом отмечена статистически значимая положительная динамика показателей тревоги, депрессии, соматизации и дистресса (опросник 4ДДТС).

Эффективность Колофорта достигается благодаря сочетанному комплексному воздействию на основные звенья патогенеза ФД и СРК. Колофортом влияет на лиганд-рецепторные взаимодействия мозго-специфического белка S-100 с серотониновыми и  $\sigma$ 1-рецепторами в центральной нервной системе, гистамина с локализованными в ЖКТ гистаминовыми рецепторами H4 и регулирует функциональную активность ФНО- $\alpha$ . [33, 100]. Регулирующее влияние препарата на уровне ЦНС, вегетативной нервной и иммунной систем проявляется успокаивающим, спазмолитическим, противовоспалительным действием, что в комплексе эффективно нормализует моторику ЖКТ [101].

Таким образом, патогенетически обоснованная разнонаправленность полученных эффектов Колофорта объясняется тремя компонентами, входящими в его состав, что принципиально важно при мультифакторной природе СФЗ.

Подводя итог, полученные результаты свидетельствуют о частом сочетании функциональных расстройств верхних и нижних отделов ЖКТ и требуют взвешенного подхода к ведению таких пациентов. Это усложняет диагностический процесс, выбор тактики терапии, так как до настоящего времени не разработан алгоритм лечения таких пациентов, от врача требуется знание данной проблемы и активное клиническое мышление [27, 40, 136]. Препараты комплексного действия могут быть включены в схему лечения пациентов с СФЗ при отсутствии эффекта от стандартной терапии и немедикаментозных способов коррекции психологических расстройств, при наличии выраженных психоэмоциональных нарушениях, частых рецидивах заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии среди пациентов гастроэнтерологического профиля, находящихся на стационарном обследовании и лечении в период накопления данных для научно-аналитической оценки, составила – 23,7 %. Частота синдрома раздраженного кишечника составила 17,0 %, функциональной диспепсии – 6,7%. При этом доля пациентов с синдромом раздраженного кишечника, у которых при детальном последующем анализе диагностирована сопутствующая функциональная диспепсия, составила 40,5 %, что подтверждает тесную патогенетическую сопряженность функциональных расстройств верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

2. В условиях сочетанного течения синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии чаще наблюдалось совместное течение следующих клинических вариантов: синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров и функциональная диспепсия в варианте постпрандиального дистресс-синдрома; синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи и функциональная диспепсия в варианте синдрома эпигастральной боли, что на патогенетическом уровне соответствует преобладанию механизмов нарушений гастродуоденальной координации и моторной функции толстой кишки в первом и висцеральной гиперчувствительности во втором случае.

3. Больные синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи в сочетании с функциональной диспепсией, характеризовались одним профилем: 2 – 3 степень нарушения состава кишечной микрофлоры и «Профицитный» тип, большой средний уровень содержания серотонина сыворотки и большая частота тревожных расстройств. Больные с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием констипации в сочетании с функциональной диспепсией характеризовались другим профилем: 0 – I степень нарушения состава кишечной микрофлоры и «Дефицитный» тип, меньший сре-

дний уровень содержания серотонина сыворотки, одинаковая частота тревожных и депрессивных расстройств.

4. Степень тяжести функциональных симптомов у больных с сочетанием синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии коррелирует с выраженностью психических нарушений, в первую очередь со степенью дистресса и соматизации.

5. Терапия с добавлением релиз-активных препаратов комплексного патогенетического действия эффективно купирует гастроэнтерологические (соматические) симптомы, достоверно уменьшая частоту и выраженность таких жалоб, как боль, чувство жжения и переполнения в эпигастрии, чувство раннего насыщения, боль в животе перед опорожнением, вздутие живота, нарушение частоты и консистенции стула, а также приводит к достоверному снижению уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование анкеты «7 симптомов за 7 дней» помогает выявлять симптомы функциональной диспепсии у больных синдромом раздраженного кишечника, а также оценивать их выраженность (степень тяжести заболевания), что имеет большое значение в клинической практике.

2. У больных сочетанными функциональными заболеваниями органов пищеварения в обязательном порядке следует выявлять признаки личностных расстройств, участвующих в поддержании соматических симптомов, используя общедоступные методики (опросник 4 ДДТС), особенно при выраженных и тяжелых функциональных соматических симптомах (более 19 баллов по опроснику «7x7»).

3. Использование метода газовой хроматографии-масс-спектрометрии позволяет выявить нарушения баланса микробиоты кишечника, получить индивидуальный развернутый «микробиологический паспорт» в условиях недостаточной информативности рутинного бактериологического исследования больных сочетанными функциональными заболеваниями органов пищеварения.

4. В целях повышения эффективности терапии больных с сочетанием синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии дополнительно к традиционно проводимой терапии следует назначать релаксационные препараты комплексного патогенетического действия.

**СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- ГХГ-МС – газовая хроматография-масс-спектрометрия
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЖК – жирные кислоты
- ИФА– иммуноферментный анализ
- КЖ – качество жизни
- КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
- ММ – микробные маркеры
- ММК – мигрирующий моторный комплекс
- ПИ-СРК – постинфекционный синдром раздраженного кишечника
- РНГА – реакция непрямой гемагглютинации
- СРК – синдром раздраженного кишечника
- СРК–З – синдром раздраженного кишечника с запорами
- СРК–Д – синдром раздраженного кишечника с диареей
- СРК–СМ – синдром раздраженного кишечника смешанный
- СФЗ – сочетанные функциональные заболевания
- ТТГ– тиреотропный гормон
- ТТГ2 – тканевая транскляминаза 2
- ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
- ФД – функциональная диспепсия
- ФД–ПДС – функциональная диспепсия (постпрандиальный дистресс-синдром)
- ФД–СЭБ – функциональная диспепсия (синдром эпигастральной боли)
- ФД–СМ – функциональная диспепсия смешанная
- ФЗОП – функциональные заболевания органов пищеварения
- ФКС – фиброколоноскопия
- ЭНС – энтеральная нервная система
- 4 ДДТС – четырехмерный опросник симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации.
- SF-36 – опросник качества жизни
- «7x7» – опросник семи основных функциональных симптомов за 7 дней

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аверина, О.В. Микробиота кишечника человека: Роль в становлении и функционировании нервной системы / О.В. Аверина, В.Н. Даниленко // Микробиология. – 2017. – Т. 86, № 1. С. 5-24.
2. Автандилов, Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфологии / Г.Г. Автандилов – М.: Медицина, 1984. – 288 с.
3. Албертс, Б. Молекулярная биология клетки / Б. Албертс, Д. Брей, Дж. Льюис, М. Рэфф, К. Робертс, Дж. Уотсон: пер. с англ. – М.: Мир, 1994. – 517 с.
4. Александровский, Ю.А. Пограничные психические расстройства при соматических заболеваниях / Ю.А. Александровский // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 4-7.
5. Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение / Ю.А. Александровский. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 240 с.
6. Андреев, Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта / Д.Н. Андреев // Consilium Medicum. 2019. – № 21 (8). – С. 29-34.
7. Ардатская, М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Д. Ардатская. – М., 2003. – 230 с.
8. Аруин, Л.И. Клиническая морфология энтеропатий / Л.И. Аруин // Вестник РАМН. – 1994. – № 2. – С. 31-38.
9. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: Триада-Х, 1998. – 483 с.
10. Аруин, Л.И. Состояние процесса регенерации слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии взрослых (глютеновой энтеропатии) /

Л.И. Аруин, И.А. Смотрова, Н.И. Екисенина, О.К. Курочкина // Архив патологии. – 1983. – Т. 45, № 9. – С. 54-60.

11. Баранов, А. А. Оценка качества жизни: новый инструмент комплексного обследования гастроэнтерологического больного / А.А. Баранов, А.С. Потапов, Е.С. Дублина, Е.В. Комарова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 38-42

12. Барановский, А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина. – СПб: Питер, 2000. – 224 с.

13. Баринов, Э.Ф. Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта / Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 2. – С. 4-13.

14. Бельмер С.В. Короткоцепочечные жирные кислоты в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей / С.В. Бельмер, М.Д. Ардатская, А.Н. Акопян // Теоретическое обоснование и практическое применение. – М.: Прима Принт, 2015. – 48 с.

15. Бельмер, С. В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV) / С.В. Бельмер, А.И. Хавкин, Д.В. Печкуров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 160 с.

16. Беляева, Ю.Н. Болезни органов пищеварения как медико-социальная проблема / Ю.Н. Беляева // Бюллетень медицинских Интернет конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 566-568.

17. Боровиков, В.В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере (с CD-ROM) / В.В. Боровиков. 2 изд. – СПб.: Питер, 2003.

18. Взаимоотношения хеликобактерной инфекции и функциональной диспепсии с позиций доказательной медицины / О.Н. Родионова, Н.В. Трубина, Э.Ю. Реутова [и др.] // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2008. – № 4. – С. 44-46.

19. Возможности применения Опросника «7x7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин,

Е.А. Полуэктова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 26(3). – С. 24-33.

20. Возможности терапии сочетанной функциональной гастроэнтерологической патологии: итоги открытого исследования / Ю.П. Успенский, О.С. Мирзоев, Ю.А. Фоминых [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – № 30. – С. 30-41.

21. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 6. – С. 661-688.

22. Вуколов, Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и Excel / Э.А. Вуколов. – М.: Форум, 2004. – 464 с.

23. Голованова, Е.В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: подходы к коррекции психосоматических нарушений / Е.В. Голованова // Русский медицинский журнал. Гастроэнтерология. – 2019. – № 5. – С. 24-29.

24. Григорьев, П.Я. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии: метод. пособие / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко. – М., 2000. – 16 с.

25. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция / М.Д. Ардатская, С.В. Бельмер, В.П. Добрица [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015. – № 117 (5). – С. 13–50.

26. Дмитриева, В.А. Энтеральная нервная система и психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта / В.А. Дмитриева, В.В. Одинцова // Медицинский альманах. – 2011. – Т. 14, № 1. – С. 166-169.

27. Дорофеев, А.Э. Функциональная диспепсия: современные представления, механизмы и тактика ведения пациентов / А.Э. Дорофеев, Н.Н. Руденко, О.В. Томаш // Новости медицины и фармации (Гастроэнтерология). – 2012. – № 407. – С. 21-27.

28. Звягинцева, Т.Д. Функциональная диспепсия: современные представления и новые возможности коррекции / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Сучасна гастроентерологія. – 2013. -№ 4 (72). – С. 73-81.
29. Звягинцева, Т.Д. Функциональные заболевания органов пищеварения и их сочетание в свете современных представлений: от патогенеза до лечения / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – Т. 83, № 3. – С. 61-72.
30. Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под. ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – Гл. 3. – С. 54-83.
31. Ивашкин, В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, Т.Л. Лапина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 3. – С. 80-92.
32. Ивашкин, В.Т. Нервные механизмы болевой чувствительности / В.Т. Ивашкин, Ю.О. Шульпекова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 16-21.
33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Колофорт ЛП-N (000027) — (РГ-RU).
34. Кашеварова, С.С. Клиническая картина, личностные особенности, психологический статус и качество жизни больных с функциональной диспепсией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Станислава Сергеевна Кашеварова. – М., 2011.
35. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, Е.К. Баранская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 24 (2). – С. 101.
36. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии /

В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.А. Шептулин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. – 2017. – № 27.

37. Колбасников, С.В. Возможна ли эффективная монотерапия функциональных заболеваний органов пищеварения? / С.В. Колбасников // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 13. – С. 738-742.

38. Краюшкин, С.И. Отдельные аспекты постинфекционного синдрома раздраженного кишечника / С.И. Краюшкин, О.Н. Родионова, И.Ю. Колесникова, Т.Ю. Кузнецова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 45. – С. 71-74.

39. Лечебное питание в гастроэнтерологии / Под. ред. В.Б. Гриневича. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. – 144 с.

40. Лоранская, И. Д. Функциональные расстройства билиарного тракта / И. Д. Лоранская. – М.: Форте принт, 2013. – 92 с.

41. Лоранская, И.Д. Состояние микробиоценоза желудочно-кишечного тракта в норме и при синдроме раздраженного кишечника / И.Д. Лоранская, М.Н. Болдырева, О.А. Лаврентьева // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2011. – № 3. – С. 136-139.

42. Лоранская, И.Д. Пристеночная микрофлора кишечника / И.Д. Лоранская, М.Н. Болдырева, О.А. Лаврентьева, Э.В. Мулухова. – М.: Прима Принт, 2015. – 100 с.

43. Лященко, Ю.Н. Основы энтерального питания / Ю.Н. Лященко, А.Б. Петухов. – М.: Вега Интел XXI, 2001. – 343 с.

44. Маев, И.В. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев, С.А. Кочетов // Медицинский совет. – 2012. – № 9. – С. 13-20.

45. Маев, И.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV / И.В. Маев, С.В. Черемушкин, Ю.А. Кучерявый, Н.В. Черемушкина // Consilium Medicum. – 2016. – № 18(8). – С. 79-85.

46. Малкоч, А.В. Функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и кишечная микрофлора / А.В. Малкоч, С.В. Бельмер,

М.Д. Ардатская // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6; 2011. – № 3. – С. 70-75.

47. Марилов, В.В. Личностные особенности и характер психических нарушений при синдроме раздраженной толстой кишки / В.В. Марилов, М.В. Коркина, В.И. Есаулов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2000. – Т. 10, № 4. – С. 21-27.

48. Махнева, А.Ф. Морфологическая диагностика целиакии / А.Ф. Махнева, А.Н. Бекишева // Medicine (Almaty). 2017. № 9.

49. Махов, В.М. Факторы, влияющие на формирование клинической симптоматики функциональной диспепсии / В.М. Махов, Л.В. Ромасенко, Т.В. Турко, С.С. Кашеварова // Лечение и профилактика. В помощь практикующему врачу. – 2013. – № 3. – С. 103-109.

50. Мацулевич, Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых / Т.В. В.М. Мацулевич, Н.М. Бондаренко, В.М. Грачева. – М.: КМК Scientific Press, 2003. – 220 с.

51. Междисциплинарный подход к синдрому раздраженного кишечника / В.М. Махов, Л.В. Ромасенко, Т.В. Турко [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 13. – С. 702-704.

52. Минушкин, О.Н. Сочетанные функциональные расстройства (заболевания) желудочно-кишечного тракта их диагностика и лечебные подходы / О.Н. Минушкин // Медицинский совет. – 2015. – № 13. – С. 20-25.

53. Митрук, Б.М. Применение газовой хроматографии в микробиологии и медицине / Б.М. Митрук. – М.: Медицина, 1978. – 600 с.

54. Многоцентровая неинтервенционная проспективная наблюдательная программа изучения практики назначения препарата тералиджен у больных с диагнозом вегетативного расстройства (СТАРТ-2: российский опыт применения русскоязычной валидированной версии опросника 4DSQ. Промежуточный анализ) / Н.Н. Яхно, В.А. Парфенов, Д.В. Рейхарт [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – № 5. – С. 27-33.

55. Морозова, М.А. Психологический дистресс и его значение для практикующего врача (на примере неврологической практики) / М.А. Морозова, А.А. Алексеев, Г.Е. Рупчев // *Consilium Medicum. Неврология и ревматология* (Прил.). – 2016. – № 1.

56. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб.: Издательский Дом «Нева»; М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 320 с.

57. Новик, А.А. Концепция исследования качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова, П. Кайнд. – СПб.: ЭЛБИ, 1999. – 140 с.

58. Нуллер, Ю.Л. Тревога и ее терапия / Ю.Л. Нуллер // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 4-6.

59. Нураденов, Х.П. Медико-социальное изучение здоровья подростков с заболеваниями органов пищеварения и разработка путей его улучшения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Хайрат Пастенович Нураденов. – Астрахань, 2017. – 24 с.

60. Орешко, Л.С. Психоэмоциональный статус и качество жизни больных с различными формами целиакии / Л.С. Орешко, Ю.А. Фоминых: материалы II Санкт-Петербургской медицинской ассамблеи-2004 «Врач-Провизор-Пациент». – СПб., 2004. – С. 65-66.

61. Осадчук, А.М. Функциональные гастродуоденальные расстройства: Обзор положений римского консенсуса IV / А.М. Осадчук, И.Л. Давыдкин, Т.А. Гриценко, Р.К. Хайрапетдинов // *Наука и инновации в медицине*. – 2018. – № 3. – С. 11-16.

62. Осадчук, М.А. Колофорт — новый препарат в терапии функциональных расстройств кишечника / А.М. Осадчук // *Медицинский Альманах*. – 2015. – № 1. – С. 7–9.

63. Осипов, Г.А. Определение состава и количества микроорганизмов кишечной стенки методом хромато-масс-спектрометрии по клеточным жирным кислотам / Г.А. Осипов. – СПб., 2016.

64. Осипов, Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах / Г.А. Осипов // Химический анализ в медицинской диагностике. – М.: Наука, 2010. – С. 293-368.

65. Парфенов, А.И., Ручкина, И.Н. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. Избранные главы клинической гастроэнтерологии: сб. трудов / А.И. Парфенов, И.Н. Ручкина; под ред. Л.Б. Лазебника. – М.: Анахарсис, 2005. – № 3. – С. 277-279.

66. Планида, Я.Ю. Клинико-психологические особенности и качество жизни пациентов молодого возраста с синдромом раздраженного кишечника: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Яна Юрьевна Планида. – Уфа., 2004.

67. Погромов, А.П. Распространенность синдрома раздраженного кишечника / А.П. Погромов, М.Г. Мнацаканян, О.В. Тащян // Клиническая медицина. – 2016. – № 94. – С. 869-874.

68. Проблема пациента: тайные знаки нервной системы / Медицинский форум. Телеконференция с международным участием // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 23. – С. 88-96.

69. Разрешение ФС 2010/038. Оценка микроэкологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии / В.М. Баранов, Г.А. Осипов, Л.Н. Мухамедиева [и др.]; разрешение выд. на имя Учр. РАН Гос. науч. центра РФ – Института медико-биологических проблем РАН. – выд. 24.02.2010.

70. Райгородский, Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие / Д.Я. Райгородский – Самара: Издательский дом «Бахрам-М», 2006. – 672 с.

71. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002.

72. Родионова, О.Н. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: клинический полиморфизм, особенности нейрогумораль-

ной регуляции, цитокинового и тиреоидного статуса: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Ольга Николаевна Родионова. – Волгоград, 2011.

73. Руководство по клинической лабораторной диагностике / под ред. М.А. Базарновой. – Киев: Б.И., 1981. – 234 с.

74. Сас, Е.И., Возможности многоцелевой терапии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта / Е.И. Сас, Ю.П. Успенский // Медицинский совет. – 2016. – № 19. – С. 71-73.

75. Семичов, С.Б. Предболезненные психические расстройства / С.Б. Семичов. – Л.: Медицина. 1987. – 181 с.

76. Симаненков, В.И. Как помочь больному с функциональным оверлап-синдромом / В.И. Симаненков // Медицинский совет. – 2016. – № 14. – С. 20-24.

77. Симаненков, В.И. От теории психосоматической медицины – к терапевтической практике/ В.И. Симаненков // Медлайн-экспресс. – 2006. – № 4. – С. 3-7.

78. Симаненков, В.И. Психосоматические аспекты депрессии в общетерапевтической практике / В.И. Симаненков // Клиническое питание. – 2005. – № 4. – С. 27-30.

79. Скрипченко, Н.В. Научные перспективы изучения причинно-следственной связи микробиоты кишечника и состояния нервной системы / Н.В. Скрипченко, С.Е. Украинцев, Е.Г. Макарова, Е.Ю. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2018. – № 10. – С. 41-44.

80. Смулевич, А.Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей / А.Б. Смулевич. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 256 с.

81. Старостина, Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике / Е. Г. Старостина // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 22. – С. 2-7.

82. Современные подходы к лечению перекреста функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта / А.А. Самсонов, Е.Г. Лобанова, О.М. Михеева [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – № 19 – С. 17-26.

83. Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – № 4. – С. 15-22.

84. Успенский, Ю.П. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2010. – № 1. – С. 48-52.

85. Успенский, Ю.П. Функциональная диспепсия и синдром раздраженной кишки: особенности комплексного лечения / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, Н.В. Барышникова, Н.В. // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 27. – С. 11-14.

86. Фадеенко, Г.Д. «Синдром перекреста» функциональных заболеваний органов пищеварения: некоторые вопросы патогенеза и коррекции / Г.Д. Фадеенко, О.В. Чирва // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – Т. 77, № 3. – С. 9-15.

87. Фоминых, Ю.А. Синдром раздраженного кишечника: актуальность проблемы, клиничко-патогенетические особенности, подходы к терапии / Ю.А. Фоминых, Ю.П. Успенский // Фарматека. – 2014. – № 2. – С. 43-46.

88. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) / И.В. Маев, Д.Т. Дичева, М.П. Щегланова [и др.] // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2016. – № 2. – С. 5-10.

89. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян. – М.: Бином-Пресс, 2007. – 512 с.

90. Целиакия: болезнь и образ жизни / Д.С. Михалик, Г.В. Жуков, Л.И. Николаенкова [и др.] // Земский врач. – 2012. – № 4. – С. 35-38.

91. Циммерман, Я.С. Синдром раздраженной кишки : какова его истинная сущность? / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2014. – № 7. – С.19-29.
92. Шендеров, Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. I: Микрофлора человека и животных и ее функции / Б.А. Шендеров. – М.: ГРАНТЪ, 1998. – 288 с.
93. Шендеров, Б.А. Микробиоценоз человека и функциональное питание / Б.А. Шендеров // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 4. – С. 78-90.
94. Шептулин, А.А. Алгоритм диагностики и лечения при синдроме функциональной диспепсии / А.А. Шептулин // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 28. – С. 1-8.
95. Шептулин, А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: есть ли какая-то связь? / А.А. Шептулин, М.А. Визе-Хрипунова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 5. – С. 44-48.
96. Шитиков, В.К. Классификация, регрессия и другие алгоритмы Data Mining с использованием R / В.К. Шитиков, С.Э. Мастицкий. – М., 2017. – 351 с.
97. Шульпекова, Ю.О. Патогенетическое обоснование лечебного воздействия на микробиоту при синдроме раздраженного кишечника / Ю.О. Шульпекова, Г.Г. Бабаева, В.Ю. Русяев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – № 29. – С. 7-14.
98. Щербатых, Ю.В. Психология стресса и методы коррекции / Ю.В. Щербатых. – СПб.: Питер, 2007.
99. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) / Д.Н. Андреев, А.В. Заборовский, А.С. Трухманов и [др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 4-11.

100. Эпштейн, О.И. Релиз-активность — от феномена до создания новых лекарственных средств / О.И. Эпштейн // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – № 154. – С. 62-67.

101. Эффективность Колофорта в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника / В.В. Цуканов, О.С. Ржавичева, А.В. Васютин [и др.] // Терапевтический архив. 2016. Т. 88, № 8. С. 40-45.

102. Эффективность препаратов, наиболее часто назначаемых пациентам с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (синдром функциональной диспепсии и синдром раздраженного кишечника) / В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова, Д.В. Рейхарт [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 26(4). – С. 14-23.

103. Осипенко, М.Ф. Патофизиологические основы нарушений моторики ЖКТ. Механизмы восстановления / М.Ф. Осипенко / XXV Всероссийская Образовательная Интернет Сессия «Проблемы интерниста. Семинары по внутренним болезням». 1 марта 2011 года: <https://internist.ru/video/detail/5805/> (дата посещения – 14.01.2018 г.)

104. Ahmed, A.B. Rome III subgroups of functional dyspepsia exhibit different characteristics of antral contractions measured by strain rate imaging – a pilot study / A.B. Ahmed, K. Matre, T. Hausken // *Ultraschall in der Medizin*. – 2012. – № 33. – P. E233-240.

105. Allescher, H.D. Quality of life in functional dyspepsia long term epidemiology and impact of management / H.D. Allescher. – Brussels, 2000. – Abstracts // *Gut*. – 2000. – Vol. 32, suppl. 1. – P. A45.

106. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies / B.K. Rodiño-Janeiro, M. Vicario, C.R. Alonso-Cotoner [et al.] // *Advances in therapy*. – 2018. – № 35. – P. 289-310.

107. Associations between gastric sensorimotor function, depression, somatization, and symptom-based subgroups in functional gastroduodenal disor-

ders: are all symptoms equal? / N. Clauwaert, M. Jones, L. Holvoet [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2012. – № 24. – P. 1088-1565.

108. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community / C.E. Camilleri, P.J. Carlson, M. Camilleri [et al.] // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 101. – P. 581-592.

109. Atypical antipsychotics as a possible treatment option for irritable bowel syndrome / C.U. Pae, S.J. Lee, C. Han [et al.] // *Expert Opin Investig Drugs*. – 2013. – № 22. – P. 565-572.

110. Blackshaw, L.A. The pharmacology of gastrointestinal nociceptive pathways / L.A. Blackshaw, G.F. Gebhart // *Current opinion in pharmacology*. – 2009. – Vol. 2. – P. 642-649.

111. Bliss, E.S. The gut-brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity / E.S. Bliss, E. Whiteside // *Front Physiol*. – 2018. – № 9. – P. 900.

112. Brain functional connectivity is associated with visceral sensitivity in women with Irritable Bowel Syndrome / A. Icenhour, S.T. Witt, S. Elsenbruch [et al.] // *Neuroimage Clinical*. – 2017. – Vol .15. – P. 449-457.

113. Bueno, L. Visceral perception: inflammatory and non-inflammatory mediators / L. Bueno, J. Fioramonti // *Gut*. – 2002. – Vol. 51. – Suppl. I. – P. 19–23.

114. Burton, C. Beyond somatisation: a review of the understanding and treatment of medically unexplained physical symptoms (MUPS) / C.Burton. // *Br. Journ. Gen. Pract.* – 2003. – № 53. – P. 231-239.

115. Camillery, M. Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges/ M. Camillery, B. Coulie, J.F. Tack // *Gut*. – 2001. – Vol. 48. – P. 125-131.

116. Chen, T.S. Psychosocial-spiritual factors in patients with functional dyspepsia: a comparative study with normal individuals having the same endoscopic features / T.S. Chen, J.C. Luo, F.Y. Chang // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 75-80.

117. Clark, L.A. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications / L.A. Clark, D. Watson // *J. Abnorm Psychol.* – 1991. – № 100. – P. 316-336.

118. Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: a review / A. Garakani, T. Win, S. Virk [et al.] // *Am J. Ther.* – 2003. – № 10. – P. 61-67.

119. Daniela, M.S. An enteric signal regulates putative gastrointestinal presympathetic vasomotor neurons in rats / M.S. Daniela, A. Shulkes, J.M. Anthony // *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology* – 2006. – P. 625–633.

120. Dohrenwend B.P. Nonspecific psychological distress and other dimensions of psychopathology: measures for use in the general population / B.P. Dohrenwend, P.E. Shrout, G. Egri, F.S. Mendelsohn // *Arch Gen Psychiatry.* – 1980. – № 37. – P. 1229-1236.

121. Drossman, D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV / D.A. Drossman // *Gastroenterology.* – 2016. – № 150. – P. 1262-1279.

122. Drossman, D.A. Further validation of the IBS-QOL: A disease specific Quality-of-Life Questionnaire / D.A. Drossman // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 999-1007.

123. Drossman, D.A. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction / D.A. Drossman, W.L. Hasler // *Gastroenterology.* – 2016. – № 150. – P. 1257-1261.

124. Drossman, D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D.A. Drossman // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1377-1390.

125. Economic burden of irritable bowel syndrome in China / F. Zhang, W. Xiang, C.Y. Li [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 47. – P. 10450-10460.

126. Economic Burden of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: Retrospective Analysis of a U.S. Commercially Insured Population / J.L. Buono, K. Mathur, A.J. Averitt [et al.] // *J Manag Care Spec Pharm.* – 2017. – Vol. 23, № 4. – P. 453-460.

127. Ekblad, E. Innervation of the gastric mucosa / E. Ekblad, Q. Mei, F. Sundler // *Microsc. Res. Tech.* – 2010. – Vol. 58. – P. 241-257.

128. El-Salhy, M. Fecal microbiota transplantation for managing irritable bowel syndrome / M. El-Salhy, T. Mazzawi // *Expert review of gastroenterology & hepatology.* – 2018. – № 12. – P. 439-445.

129. El-Serag, H.B. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review / H.B. El-Serag, K. Olden, D. Bjorkman // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2002. – № 16. – P. 1171-1185.

130. Eriksen, H.R., Sensitization and subjective health complaints / H.R. Eriksen, H. Ursin // *Scand. Jurn. Psychol.* – 2002. – № 43. – P. 189-196.

131. Farré, R. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders / R. Farré, M. Vicario // *Handb Exp. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 239. – P. 193-217.

132. Ford, A.C. Irritable bowel syndrome / A.C. Ford, N.J. Talley // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345. – P. e5836.

133. Ford, A.C. Irritable Bowel Syndrome: A 10-yr Natural History of Symptoms and Factors That Influence Consultation Behavior / A.C. Ford, D. Forman, A.G. Bailey // *Am J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 103. – P. 1229-1239.

134. Ford, A.C. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia / A.C. Ford, A. Marwaha, A. Lim, P. Moayyedi // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. May. – № 8. – P. 401-409.

135. Fujiwara, Y. Overlap in Patients with Dyspepsia / Y. Fujiwara // *Neurogastroenterology and Motility.* – 2014. – Vol. 20. – № 4. – P. 447-457.

136. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders / J. Behar, E. Corraziari, M. Guelrud [et al.] // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. P. 1498-1509.

137. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia / A. Kourikou, G.P. Karamanolis, G.D. Dimitriadis [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 25. – P. 7672-7682.

138. Genetic polymorphisms of molecules associated with inflammation and immune response in Japanese subjects with functional dyspepsia / T. Arisawa, T. Tahara, T. Shibata [et al.] // *Int J Mol Med.* – 2007. – Vol. 20. – P. 717-723.

139. Genetic polymorphism of pri-microRNA 325, targeting SLC6A4 3'-UTR, is closely associated with the risk of functional dyspepsia in Japan / T. Arisawa, T. Tahara, T. Fukuyama [et al.] // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 47. – P. 1091-1098.

140. Genetic polymorphisms of SCN10A are associated with functional dyspepsia in Japanese subjects / T. Arisawa, T. Tahara, H. Shiroeda [et al.] // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 48, № 1. – P. 73-80.

141. Gershon, M.D. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs / M.D. Gershon // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 16. – P. 113-120.

142. Gershon, M.D. The serotonin signaling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders / M.D. Gershon, J. Task // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. 397-414.

143. Gill, R.K. Serotonin inhibits Na/H exchange activity via 5-HT<sub>4</sub> receptors and activation of PKC in human intestinal epithelial cells / R.K. Gill, S. Saxena, S. Tyagi // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 962-974.

144. Goldberg, D.P. Dimensions of neuroses seen in primary-care settings / D.P. Goldberg, K. Bridges, P. Duncan-Jones, D. Grayson // *Psychol Med.* – 1987. – № 17. – P. 461-470.

145. Gordon, N.M. Serotonin: a real blast for T cells / N.M. Gordon // *Blood.* – 2007. – Vol. 109, № 8. – P. 3130-3131.

146. Guy, W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.* Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. – 1976.

147. Gwee, K.A. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome are they different entities and does it matter? / K.A. Gwee // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 2708-2712.

148. Hadhazy, A. Think Twice: How the Gut's «Second Brain» Influences Mood and Well-Being / A. Hadhazy // *Scientific American.* – 2010. – № 12. URL: <https://www.scientificamerican.com/article/gut-second-brain/> (дата обращения — 20.03.2018).

149. Hausteiner-Wiehle, C. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders / C. Hausteiner-Wiehle, P. Henningsen // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – № 28. – P. 6024-6030.

150. Hori, K. Analysis of the gastrointestinal symptoms of uninvestigated dyspepsia and irritable bowel syndrome / K. Hori, T. Matsumoto, H. Miwa // *Gut Liver.* – 2009. – № 3. – P. 192-196.

151. 5-Hydroxytryptamine modulates cytokine and chemokine production in LPSprimed human monocytes via stimulation of different 5-HTR subtypes / T. Dürk, E. Panther, T. Müller [et al.] // *Intern. Immunol.* – 2005. – Vol. 17, № 5. – P. 599-606.

152. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia/ M. Corsetti, P. Caenepeel, B. Fischler [et al.] // *Gastroenterology.* – 2004. – № 99. – P. 1152–9.

153. Intra-gastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms / H. Piessevaux, J. Tack, S. Walrand [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*, 2003. – № 15. – P. 47-55.

154. Irritable bowel syndrome: Is it «irritable brain» or «irritable bowel»? / S.K. Padhy, S. Sahoo, S. Mahajan [et al.] // *J. Neurosci Rural Pract.* – 2015. – № 6. – P. 568-577.

155. Irritable bowel syndrome is strongly associated with generalized anxiety disorder: a community study / S. Lee, J. Wu, Y.L. Ma, [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. – № 30. – P. 643-651.

156. Jones, M.P. Symptoms, gastric function, and psychosocial factors in functional dyspepsia / M.P. Jones // *J. Clin Gastroenterol.* – 2004. – № 38. – P. 866-872.

157. Keohane, J., Quigley, E.M. Functional dyspepsia: the role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis / J. Keohane, E.M. Quigley // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 17. – P. 2672-2676.

158. Kibune Nagasako, C. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities / C. Kibune Nagasako, C. Garcia Montes, S.L. Silva Lorena, M.A. Mesquita // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2016. – № 108. – P. 59-64.

159. Kovacic, K. Current concepts in functional gastrointestinal disorders / K. Kovacic // *Curr Opin Pediatr.* 2015. – № 27. – P. 619-624.

160. Lea, R., New insights into the psychosocial aspects of irritable bowel syndrome / R. Lea, P.J. Whorwell // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2003. – № 5. – P. 343-350.

161. Lipowski, Z.J. Somatization: the concept and its clinical application / Z.J. Lipowski // *Am J. Psychiatry.* – 1988. – № 145. – P. 1358-1368.

162. Lydiard, R.B. Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links? / R.B. Lydiard // *J. Clin Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, № 8. – P. 38-45.

163. Matsuzaki, J. Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms / J. Matsuzaki, H. Suzuki // *Neurogastroenterology and Motility.* – 2012. – Vol. 24. – P. 325.

164. Mayou, R., Farmer, A. Functional somatic symptoms and syndromes / R. Mayou, A. Farmer // *BMJ.* – 2002. – № 325. – P. 265-268.

165. Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders / F. Azpiroz, M. Bouin, M. Camilleri [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility.* – 2007. – Vol. 19. – №. 1. – P. 62-88.

166. Mucosal pathobiology and molecular signature of epithelial barrier dysfunction in the small intestine in irritable bowel syndrome / A.M. González-

Castro, C. Martínez, E. Salvo-Romero [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. –2017. – Vol. 32, № 1. – P. 53-63.

167. Nam, S.Y. Irritable bowel syndrome is associated with gastroesophageal reflux symptom but not erosive esophagitis / S.Y. Nam // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2013. – Vol. 19. – P. 521-531.

168. Obata, Y. The effect of microbiota and the immune system on the development and organization of the enteric nervous system / Y. Obata, V. Pachnis // *Gastroenterology*. 2016. – № 151. – P. 836-844.

169. Oshima, T. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World / T. Oshima, H. Miwa // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 320-329.

170. Oshima, T. Genetic factors for functional dyspepsia / T. Oshima, F. Toyoshima, S. Nakajima, H. Fukui // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – № 26. – P. 83-87.

171. Oudenhove, L. Abuse History, Depression, and Somatization Are Associated With Gastric Sensitivity and Gastric Emptying in Functional Dyspepsia / L. Oudenhove, J. Vandenberghe, R. Vos, B. Fischler // *Psychosomatic Medicine*. – 2011. – № 73. – P. 648-655.

172. Park, H. Functional gastrointestinal disorders and overlap syndrome in Korea / H. Park // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 26. – Suppl. 3. – P. 12-14.

173. *Pathophysiology of the Enteric Nervous System: a Basis for Understanding Functional Diseases* / Ed. by R. Spiller, D. Grundy. – Blackwell Publishing, 2004. – 262 p.

174. Patrick, D.T. A quality of life measure for persons with Irritable Bowel Syndrome (IBS QOL) / D.T. Patrick // *User's manual and scoring diskeite*. – Seattle: University of Washington, 1997. – Vol. 1. – P. 237-243.

175. Postinfectious irritable bowel syndrome may occur after non-gastrointestinal and intestinal infection. E.S. McKeown, S.D. Parry, R. Stansfield [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2006. – Vol. 18. – P. 839-843.

176. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders / D.A. Drossman, F.H. Creed, K.W. Olden [et al.] // Gut. – 1999. – Vol. 45, suppl. 2. – P. 25-30.

177. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders / R.L. Levy, K.W. Olden, B.D. Naliboff [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – № 130. – P. 1447-1458.

178. Quality of life in managed care patients with irritable bowel syndrome / A. Wilson, G. Longstreth, K. Knight [et al.] // Manage Care Interface. – 2004. – № 17. – P. 24.

179. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure / D.L. Patrick, D.A. Drossman, I.O. Frederick [et al.] // Dig Dis Sci. – 1998. – № 43. – P. 400-411.

180. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia / B.E. Lacy, N.J. Talley, G.R. Locke [et al.] // Alim Pharmacol Ther. – 2012. – № 36. – P. 3-15.

181. Ridner, S.H. Psychological distress: concept analysis / S.H. Ridner // J. Adv. Nurs. – 2004. – № 45. – P. 536-545.

182. Role and clinical implications of atypical antipsychotics in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, traumarelated, and somatic symptom disorders: a systematized review / U. Albert, C. Carmassi, F. Cosci, [et al.] // Int. Clin Psychopharmacol. – 2016. – № 31. – P. 249-258.

183. Saito, Y.A. Genetic approaches to functional gastrointestinal disorders / Y.A. Saito, N. Mitra, E.A. Mayer // Gastroenterology. 2010. – № 138. – P. 1276-1285.

184. Schmulson, M.J. What Is New in Rome IV / M.J. Schmulson, D.A. Drossman // Neurogastroenterology and Motility. – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 151-163.

185. Sharpe, M. Medically unexplained symptoms and syndromes / M. Sharpe // Clin Med. – 2002. – № 2. – P. 501-504.

186. Sharpe, M. «Unexplained» somatic symptoms, functional syndromes and somatization: do we need a paradigm shift? / M. Sharpe, A. Carson // *Ann Intern Med.* – 2001. – № 134. – P. 926-930.

187. Shekhovtsova, N.V. Analysis of lipid biomarkers in rocks of the Archean crystalline basement / N.V. Shekhovtsova, G.A. Osipov, N.V. Verkhovtseva, L.A. Pevzner // *Proceedings of SPIE.* – 2003. – Vol. 4939. – P. 160-168.

188. Sheng Liang Chen. A review of drug therapy for functional dyspepsia / Sheng Liang Chen // *Journal of Digestive Diseases.* – 2013. – № 14. – P. 623-625.

189. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats / S. Fukumoto, M. Tatewaki, T. Yamada [et al.] // *Am J Physiol. Regul. Integr. Comp Physiol.* – 2003. – № 284, is. 5. – P. R1269-R1276.

190. Sperber, A.D. Irritable Bowel Syndrome and Co-morbid Gastrointestinal and Extra-gastrointestinal Functional Syndromes / A.D. Sperber // *Neurogastroenterology and Motility.* – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 113-119.

191. Suzuki, H. Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome – Are Both Diseases Mutually Exclusive? / H. Suzuki, T. Hibi // *Neurogastroenterology and Motility.* – 2011. – Vol. 17. – P. 360-365.

192. Talley, N.J. Impact of functional dyspepsia on quality of life / N.J. Talley, A.L. Weaver, A.R. Zinsmeister // *Digestive diseases and sciences.* – 1995. – Vol. 40. – P. 584-589.

193. Talley, N.J. Indigestion: When is it Functional? / N.J. Talley // *The BMJ.* – 2001. – Vol. 323. – P. 1294-1297.

194. Talley, N.J. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on pathophysiology / N.J. Talley, G. Holtmann, M.W. Walker // *Gastroenterology.* – 2015. – № 50. – P. 6701-6713.

195. The association of SLC6A4 5-HTTLPR and TRPV1 945G > C with functional dyspepsia in Korea / S.W. Hwang, N. Kim, H.K. Jung [et al.] // *J. Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1770-1777.

196. The Effect of a Nonabsorbed Oral Antibiotic (Rifaximin) on the Symptoms of the Irritable Bowel Syndrome / M. Pimenyel, S. Park, J. Mirocha [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 145. – P. 557-563.

197. The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ): a validation study of a multidimensional self-report questionnaire to assess distress, depression, anxiety and somatization / B. Terluin, H.W. van Marwijk, H.J. Adèr [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2006. – № 6. – P. 34.

198. The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) in the general population: scale structure, reliability, measurement invariance and normative data: a cross-sectional survey / B. Terluin, N. Smits, E. P. Brouwers, H. C. de Vet // *Health Qual Life Outcomes*. – 2016. – № 15. – P. 130.

199. The gut microbiome and irritable bowel syndrome: State of art review / A.E. Salem, R. Singh, Y.K. Ayoub [et al.] // *Arab J. Gastroenterol*. – 2018. – № 19. – P. 136-141.

200. The relationship between schizophrenia and irritable bowel syndrome (IBS)/ S. Gupta, P. Masand, D. Kaplan [et al.] // *Schizophr Res*. – 1997. – № 23. – P. 265-268.

201. Thursby, E., Juge, N. Introduction to the human gut microbiota / E. Thursby, N. Juge // *Biochemical Journal*. – 2017. – № 474. – P. 1823-1836.

202. Tilburg, M.A. Which psychological factors exacerbate irritable bowel syndrome? Development of a comprehensive model / M.A. Tilburg, O.S. Palsson, W.E. Whitehead // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2013. – № 74. – P. 486-492.

203. Topping, D.I. Short-Chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides / D.I. Topping, P.M. Clifton // *Physiological Reviews*. – 2001. – V. 81, № 3. – P. 1031-1064.

204. Vanheel, H. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia / H. Vanheel, R. Farré // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2013. – № 10. – P. 142-149.

205. Wiklund, I. Does endoscopy have a positive impact on quality of life in dyspepsia? / I. Wiklund // *Gastrointest. Endosc.* – 1998. – Vol. 47. – P. 449-454.
206. Womble, M.N., Labbe, M., Cochran, C. Spirituality and personality: understanding their relationship to health resilience / Womble, M.N., Labbe, M., Cochran // *Psychol. Rep.* – 2013. – № 112. – P. 706-715.
207. Wong, H.Y. Stress and the gut: Central influences / H.Y. Wong, L. Chang // *A basis for understanding functional diseases* / Ed. by R. Spiller, D. Grundy. – Blackwell, 2004. – P. 45–51.
208. Wood, J.D. Neuropathophysiology of functional gastrointestinal disorders / J.D. Wood // *World J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, № 9. – P. 1313-1332.
209. World Gastroenterology Organization global guidelines irritable bowel syndrome: a global perspective update September 2015 / E.M. Quigley, M. Fried, K.-A. Gwee [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 50. – Iss. 9. – P. 704-713.
210. Yarandi, S. S. Functional Dyspepsia in Review: Pathophysiology and Challenges in the Diagnosis and Management due to Coexisting Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome / S. S. Yarandi // *Gastroenterol Res Pract.* – 2013. – Vol. 2013.
211. Yarandi, S.S. Overlapping gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: increased dysfunctional symptoms / S.S. Yarandi, S. Nasserimoghaddam, P. Mostajabi, R. Malekzadeh // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – № 14. – P. 1232-1238.