

**УДК 616.3:616-008-053.2**

## РИМСЬКІ КРИТЕРІЇ IV (2016): ЩО НОВОГО?

**В.Г. Майданник****Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ****Римские критерии IV (2016): Что нового?****Майданник В.Г.****Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев**

В статье рассматривается содержание новых Римских критериев IV функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей, анализируются их отличия от Римских критериев III, оценивается диагностическое значение. Представленные новые Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей рекомендуются для использования в педиатрической практике, однако необходимо дальнейшее изучение их диагностической ценности, а также широкое и всестороннее обсуждение специалистами, которые занимаются обследованием и лечением детей с данной патологией.

**Ключевые слова:** функциональные гастроинтестинальные расстройства, дети, Римские критерии IV.

**Rome IV (2016) criteria: What is new?****Maidannyk V.G.****National O. Bohomolets Medical University, Kyiv, Ukraine**

The contents of new version of Rome IV criteria of functional gastrointestinal disorders in children is considered in article. Was lead analysis of their difference from the Rome III criteria, and also estimation of diagnostic value. The submitted new Rome IV criteria of functional gastrointes-tinal disorders in children are recommended for use in pediatric practice. However are necessary the further studying their diagnostic value, and also wide and all-round discussion by experts which are engaged in inspection and treatment of children with pathology of digestive system.

**Keywords:** functional gastrointestinal disorders, children, Rome IV criteria.

**Адреса для кореспонденції:**

**Майданник Віталій Григорович** – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

Досить швидко пролетіли десять років з моменту обговорення та публікації так званих Римських критеріїв III діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГР) [Drossman, 2006], які були також обговорені і в інших країнах [С.І. Пиманов, Н.Н. Силивончик, 2006; В.Г. Майданник, 2007; 2010]. Незважаючи на результати проведених численних досліджень, проблема ФГР залишається актуальною і до теперішнього часу [Drossman, Hasler, 2016]. Нещодавно відбулася довгоочікувана подія - в рамках Американського тижня гастроентерології (Digestive Disease Week), яку спонсировала Американська асоціація гастроентерологів (American Gastroenterological Association), в Сан-Дієго 22 травня 2016 року були прийняті та озвучені не тільки нові критерії діагностики функціональних порушень (Римські критерії IV – Rome IV), а й внесені суттєві зміни та доповнення. В роботі конференції прийняли участь 117 міжнародних дослідників і експертів з 23 країн світу. Очолював цю досить складну роботу професор Douglas Arnold Drossman (Adjunct Professor of Gastroenterology and Psychiatry, Center for Functional GI and Motility, University of North Carolina at Chapel Hill).



**Douglas Arnold Drossman**

Мета даної статті – ознайомити широке коло лікарів, зокрема лікарів-педіатрів та лікарів-гастроентерологів, з сучасним станом розуміння такої складної патології як функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (ФР ШКТ).

Як відомо, історія розробки критеріїв для діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГР) бере свій початок в Римі 30 років тому, коли Aldo Torsoli, професор гастроентерології в Римському університеті, займався створенням робочих груп для між-

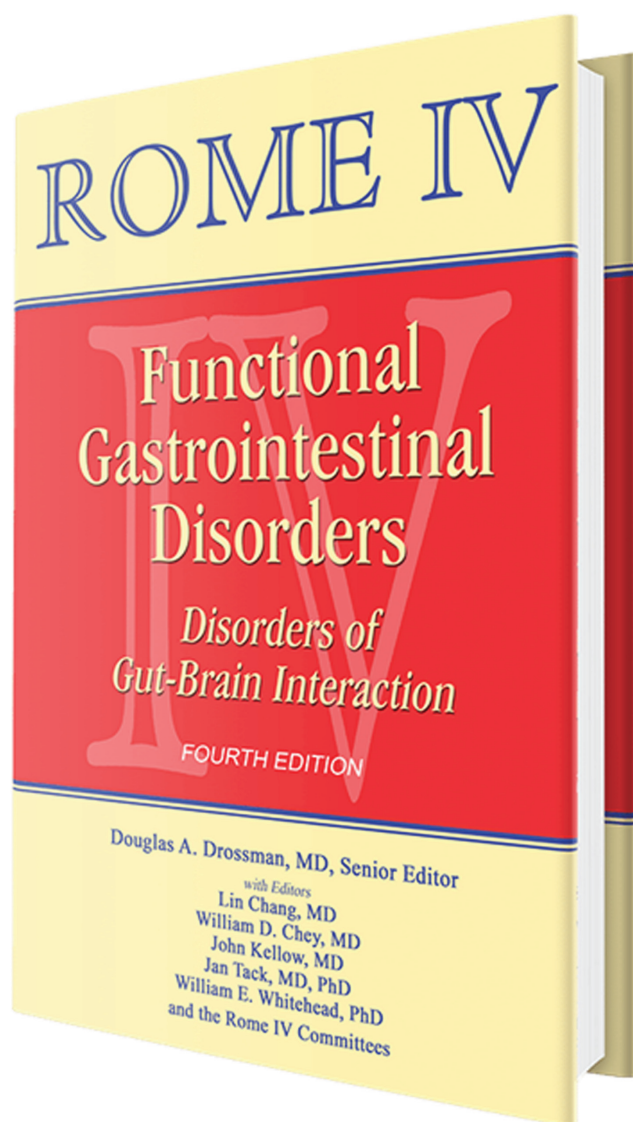
народних нарад з гастроентерології, що проходила в Римі в 1988 році. Було вибрано експертів з усього світу, щоб працювати на основі консенсусу і відповіді на складні клінічні питання, на які не можна знайти відповідь за допомогою наукових доказів, і представити свої результати на цій зустрічі [Milholland et al., 1973; Torsoli, Corazziari, 1991]. Torsoli співпрацював з В. Грант Томпсоном (W. Grant Thompson), доктором медицини з Оттави, шановним гастроентерологом, який вивчав нову область ФР ШКТ, щоб сформувати робочу групу з розробки критеріїв консенсусу для діагностики синдрому подразненого кишечника (СПК). Томпсон і ін. [Thompson et al., 1989] були одними з небагатьох експертів, які працювали з епідеміологічними, клінічними і психосоціальними дослідженнями СПК в той час. Потім вони опублікували перші діагностичні критерії для СПК на основі консенсусу.

Ця робоча команда з СПК продовжила подальший Римський процес шляхом створення критеріїв діагностики на основі консенсусу між експертами у всьому світі. Проте СПК не був єдиним ФР ШКТ. В 1980-х роках були вивчені публікації про інші неструктурні симптоми на основі розладів: некардіальний функціональний біль в грудях [Richter et al., 1986]; невиразкова диспепсія [Talley, Piper, 1985]; постхолецистектомічний біль [Funch-Jensen et al., 1982]; кишкові розлади, пов'язані зі здуттям живота, діареєю, запорами і аноректальними розладами, включаючи нетримання калу, важку дефекацію і ректальний біль [Whitehead et al., 1985; Whitehead, Schuster, 1987]. Тим не менш, для них не було загального робочого визначення або класифікації.

У 1989 році Torsoli і Corazziari, співробітник з Римського університету шлунково-кишкової групи, приєдналися до D.A. Drossman, щоб продовжити роботу в команді. D.A. Drossman запропонував розробити систему класифікації для всіх ФР ШКТ і створити для них критерії діагностики. За підтримки журналу «Gastroenterology International» був розпочатий процес створення системи класифікації з критеріями діагностики для всіх ФР ШКТ [Drossman, 2016]. У 1994 році статті були зібрані в книгу «The Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment» («Функціональні шлунково-кишкові розлади: діагностика, патофізіологія та лікування») [Drossman et al., 1994], і зараз це вважається Римськими критеріями I.

Таким чином з'явилися Римські критерії I [Drossman et al., 1994], а згодом були запропоновані Римські критерії II [Drossman et al., 1999] і III [Drossman, 2006], які були також обговорені і в нашій країні [В.Г. Майданник, 2007; 2010].

Причиною внесення змін до Римських критеріїв IV стали результати численних досліджень, що проводилися протягом десяти останніх років.



### Обкладинка книги, в якій опубліковані статті Римського консенсусу IV (2016)

**Визначення.** Протягом всього періоду вивчення визначення ФР ШКТ змінювалося в залежності від соціальних перспектив хвороби, наукових даних, а також підготовки клініцистів і особистої упередженості. Навіть сьогодні ФР ШКТ розглядаються багатьма як менш підтверджений діагноз, ніж діагноз з патологічною основою, а також пацієнти з ФР ШКТ можуть бути визначені за симптоми, які вони вважають дуже реальними. Це виникло після попередніх обговорень про вплив дуалістичних принципів, які відокремлюють органічні та функціональні розлади, які часто вважаються психіатричними або залишаються без визначення [Drossman, 2005]. Однак, з плином часу і з кожною публікацією нової статті визначення змінилося від відсутнього органічного захворювання до психічного розладу через стрес і до розладу моторики, а з Римськими критеріями III - до розладу шлунково-кишкового функціонування [Drossman et al., 2006].

Але все ще існує необхідність в конструктивному робочому визначенні, щоб підійти до цих розладів з наукової точки зору і без упередженості. Щоб досягти цього в

Римських критеріях IV, нове визначення було створено Радою директорів і розповсюджене між головами і співголовами комітетів Римських критеріїв IV, щоб отримати відгуки для редагування і остаточного схвалення. Узгоджене визначення виглядає наступним чином:

**Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту** є розладами взаємодії між кишечником і головним мозком [Drossman, 2016]. Ця група захворювань, класифікованих за шлунково-кишковими симптомами, пов'язана з будь-якою комбінацією наступних функцій: моторика, порушення вісцеральної гіперчутливості, змінена слизова оболонка і імунні функції, зміна кишкової мікробіоти, і змінена робота центральної нервової системи (ЦНС).

На думку експертів, це визначення найбільш відповідає сучасному розумінню кількох патофізіологічних процесів, які окремо або разом визначають особливості симптомів, які характеризують Римську класифікацію розладів. На думку Drossman [2016], наведене визначення легко зрозуміти і прийняти лікарям, науковцям, регулюючим органам та фармацевтичній промисловості, а також пацієнтам.

Для повноти розуміння необхідно навести визначення ФР ШКТ, яке було узгоджене Римськими критеріями III [Drossman, 2006]. Відповідно до цього визначення, «функціональні гастроінтестинальні розлади – це різноманітна комбінація гастроінтестинальних симптомів без структурних або біохімічних порушень». При цьому раніше Drossman [2005] визначив «функціональні гастроінтестинальні розлади як психологічні порушення або просту відсутність органічних хвороб». Відповідно до цього визначення до функціональних захворювань відносять ті стани, коли не вдається виявити морфологічних, генетичних, метаболічних та інших змін, якими можна було б пояснити клінічні симптоми, що спостерігаються. Відчуваєте різницю між наведеними визначеннями?

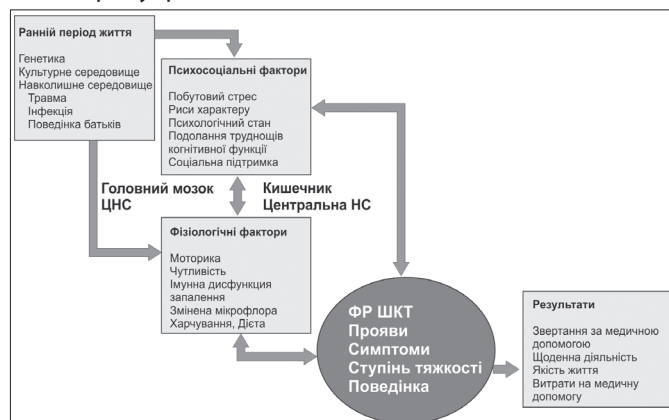
Таким чином, нова система класифікації є важливим компонентом для впорядкування цих розладів, але ефективно управління вимагає біопсихосоціального підходу, що враховує мінливість і складність пацієнтів з такими розладами.

**Етіологія і патогенез.** Функціональні розлади ШКТ (ФР ШКТ) визнані самостійною нозологічною формою і розглядаються як психосоціальні захворювання. Однак це визначення, прийняте Римськими критеріями в 1999 і 2006 рр., входить в протиріччя з високою коморбідністю, що має місце не тільки у дорослих, але і у дітей [Д.В. Печкуров та співавт., 2014]. В даний час сформована нова біопсихосоціальна модель ФР ШКТ, що включає кілька детермінант: порушення моторики, вісцеральна гіперчутливість, зміна мукозального імунітету і запального потенціалу. Принципово новим у цій концепції є фактор мукозального гомеостазу, під яким розуміється здатність слизової оболонки забезпечувати свою стабільність [Д.В. Печкуров та співавт., 2014]. У зв'язку з цим змінюється



визначення ФР ШКТ, підходи до їх діагностики та лікування. Біопсихосоціальна модель розглядає деякі інфекційні та неінфекційні фактори як коморбідні ФР ШКТ, тому важливим компонентом лікування розладів буде виявлення і усунення цих чинників [Д.В. Печкуров та співавт., 2014]. Не викликає сумнівів поліетіологічність ФР ШКТ у дітей. Основними в їх патогенезі вважаються порушення моторної функції і вісцеральної чутливості, проте до них часто приєднуються зміни секреторної, всмоктуючої функцій, мікрофлори шлунково-кишкового тракту і запального потенціалу слизової оболонки.

**Біопсихосоціальна модель (система) розвитку ФР ШКТ.** Що стосується патогенезу ФР ШКТ, то ключова подія, яка об'єднала здоров'я і хворобу в єдине ціле, відбулася в 1977 році, коли були опубліковані роботи George Engel [1977]. Ці статті вплинули на багатьох дослідників і клініцистів, спрямувавши їх пошук подалі від конкретних основних біологічних причин до більш інтегрованої, біопсихосоціальної моделі розвитку хвороби [1977]. G. Engel, терапевт і психоаналітик, запропонував сучасний виклад холистичної теорії (зараз називається «системи»), припустивши, що хвороба є результатом біологічних, психологічних і соціальних підсистем, що взаємодіють на різних рівнях, а поєднання цих взаємодіючих підсистем визначає хворобу (рис.1) [Drossman, 2016].



**Рис. 1. Біопсихосоціальна концептуальна модель ФР ШКТ [Drossman, 2016]**

Пізніше, наприкінці 1990-х років, з'явилися новіші клінічні та трансляційні методи, що мали відношення до аферентної сигналізації кишечника, нервового збудження і реєстрації, оцінки сприйняття болю, оцінки зв'язку між нервовими клітинами і функціями імунної системи, а також візуалізації мозку, поліпшили наше розуміння про взаємодію головного мозку і кишечника, що привело до поняття «осі кишечника-головний мозок». Термін «нейрогастроентерологія» був згаданий в Римських критеріях II в 1999 році в розділах про фундаментальну науку і фізіологію [Kellow et al., 1999; Wood et al., 1999], як засіб для відображення нової галузі досліджень. По суті, нейрогастроентерологія відображає структурні і фізіологічні компоненти біопсихосоціальної моделі, а пізніше представляла собою клінічні дослідження і їх застосування. Використання нейрогастроентерології в проведе-

них дослідженнях забезпечує закономірність дослідження взаємодії кишечника з головним мозком. За останні два десятиліття цей термін використовувався багатьма науково-дослідними товариствами, а також в журналах і книжкових виданнях.

У ранньому віці генетика, соціокультурні і фактори зовнішнього середовища можуть негативно вплинути на психосоціальний розвиток з точки зору особистісних якостей, схильності до життєвих стресів, психологічного стану, а також пізнання і навичок подолання труднощів. Ці фактори також впливають на сприйнятливості до дисфункції кишечника: ненормальна моторика або чутливість, змінена імунна дисфункція слизової оболонки або запалення, мікробне середовища, а також вплив їжі і поживних речовин. Крім того, ці змінні зв'язку головного мозку і кишечника взаємно впливають на експресію ЦНС.

Таким чином, вважають, що ФР ШКТ є продуктом взаємодії між психологічними факторами і зміненою кишковою фізіологією через вісь «головний мозок-кишечник» [Mayer et al., 2014]. Генетика людини і взаємодії з навколишнім середовищем пізніше впливають на сприйнятливості до захворювань, їх фенотипічну експресію, а також на ставлення і поведінку пацієнта (в тому числі звертання за медичною допомогою). Дослідження сімей і близнюків показали, що генетичний компонент до СРК і інших ймовірних ФР ШКТ з декількома поліморфізмами і генами-кандидатами може впливати на фізіологічні функції, включаючи моторні функції, проникність мембрани і вісцеральну чутливість [Camilleri et al., 2011].

Хоча психосоціальні фактори не потрібні для діагностики, вони впливають на фізіологічне функціонування ШКТ через вісь «головний мозок – кишечник» (моторика, чутливість, бар'єрна функція), і є модуляторами болю і симптомів поведінки пацієнта, і, в кінцевому рахунку, впливають на вибір лікування і клінічні результати. При оцінці психосоціальних чинників клініцисти повинні розглянути чотири загальних зауваження:

1. Психологічний стрес або емоційна відповідь на стрес підсилює шлунково-кишкові симптоми і може сприяти розвитку ФР ШКТ. Це відбувається у здорових людей і пацієнтів із структурними діагнозами і добре продемонстровано у пацієнтів з розвитком функціональних шлунково-кишкових розладів, а загальним прикладом є постінфекційний СРК або диспепсія [Collins et al., 2012]. Дослідники також бачать високу кореляцію психосоціальних супутніх захворювань, життєвих стресів і зловживань серед пацієнтів з ФР ШКТ, які призводять до гірших результатів.

2. Психосоціальні чинники змінюють перебіг хвороби і поведінки, зокрема звертання за медичною допомогою. Пацієнти з ФР ШКТ показують більш клінічно значимі психологічні розлади. Це пояснюється тим, що психосоціальні травми (наприклад, пережите сексуальне або фізичне насильство) частіше зустрічаються в спеціалізованих медичних центрах, ніж в невідкладній медичній допомозі, що

може знизити поріг болю в симптомах, а також асоціюється з гіршими клінічними результатами [Drossman et al., 1996]. Ці фактори можуть бути ослаблені або пом'якшені адаптивними навичками подолання труднощів і соціальної підтримки. Таким чином, це означає, що психосоціальна реакція сім'ї, суспільства і культури також може мати паліативний ефект на перебіг хвороби.

3. Функціональні шлунково-кишкові розлади можуть мати психосоціальні наслідки. Будь-яке хронічне захворювання має психосоціальні наслідки на загальне гарне почуття, щоденний статус функції і відчуття контролю над симптомами, а також наслідки хвороби з точки зору майбутнього функціонування на роботі і вдома. Це зрозуміло з точки зору якості життя, пов'язаного зі здоров'ям.

4. Психосоціальні наслідки хвороби, а саме емоційний стрес і недостатньо адаптовані когнітивні функції, можуть повернутися назад, щоб закріпити і посилити симптоми. У пацієнтів з важкими симптомами може розвиватися хворобливий песимізм і безпорадність, а також вибіркова стурбованість і надпильність до своїх симптомів, що призводить до вісцеральної тривоги, зниження порогу відчуття і викликають почуття поганої власної гідності. У цих випадках необхідне поведінкове втручання, щоб допомогти відновити психологічний субстрат поліпшеного стану здоров'я.

Необхідно також звернути увагу, що різноманітні фізіологічні процеси можуть призвести до шлунково-кишкових симптомів, а якщо вони переважають, то до функціональних шлунково-кишкових розладів.

**Патологічна моторика.** Порушена шлунково-кишкова моторика може викликати симптоми нудоти, блювоти, діареї, гострий абдомінальний біль, нетримання сечі та інше. Крім того, у здорових людей, і тим більше у пацієнтів з ФР ШКТ, сильні емоції або екологічний стрес через вісь головного мозку і кишечника можуть призвести до розладу моторики в усьому шлунково-кишковому тракті. Пацієнти з ФР ШКТ мають ще більшу реакцію моторики на стресові фактори в порівнянні зі здоровими людьми [Camilleri, 2012]. Проте ці моторні реакції тільки частково корелюють з симптомами, і не є достатніми для того, щоб пояснити скарги про хронічний або рецидивуючий абдомінальний біль.

**Вісцеральна гіперчутливість.** Слабкий зв'язок болю з шлунково-кишковою моторикою і великою кількістю ФР ШКТ (наприклад, функціональний біль в грудній клітці, функціональна диспепсія – епігастральний больовий синдром, СРК і т.д.) пояснюється концепцією вісцеральної гіперчутливості [Maier, Gebhart, 1994]. Ці пацієнти мають більш низький поріг больової чутливості через балонне розтягання кишечника (вісцеральна гіпералгезія) або вони мають підвищену чутливість навіть за нормальної функції кишечника (наприклад, аллодінія). Вісцеральна гіперчутливість може бути посилена у пацієнтів з ФР ШКТ: багаторазове повторення балонного здуття в товстій кишці призводить до прогресуючого, хоча і короточасного підвищення інтенсивності болю у здорових людей і протягом більш три-

валого періоду у хворих з ФР ШКТ. Гіперчутливість і сенсibiliзація можуть бути посилені на всіх рівнях осі «головного мозку-кишечника» через фактори, перераховані нижче.

**Імунна дерегуляція, запалення і бар'єрна дисфункція.** Робота над постінфекційним СРК і диспепсією була пов'язана з підвищеним інтересом до проникності мембрани слизової оболонки через зміни щільних контактів [Piche, 2014], кишкову флору і змінену імунну функцію слизової оболонки. Ці зв'язки розширюють доступ до внутрішньопросвітних антигенів в підслизовій оболонці, пов'язаної зі слабо вираженою активацією мастоцитів і збільшеним вивільненням запальних цитокінів [Ohman, Simren, 2010]. Ці дії змінюють чутливість рецепторів у слизовій оболонці кишечника і мієнтерічному сплетінні, забезпечуючи вісцеральну гіперчутливість. Фактори сприяння включають генетику, психологічний стрес через активацію мастоцитів, а також змінену чутливість рецепторів у слизовій оболонці кишечника і мієнтерічному сплетінні. Це посилюється за рахунок зміни бактеріального середовища або прямої інфекції.

**Мікробіома.** Мікробіома являє собою сукупність мікроорганізмів, яка утворюється за допомогою таких факторів хазяїна, як генетика і поживні речовини, але в свою чергу, може впливати на його здоров'я і хвороби. Вона стала одним з основних напрямків досліджень в області функціонування кишечника з ФР ШКТ, крім того, виникає концепція осі «мікробіома-кишечник-головний мозок» [Pigrau et al., 2016]. Відмінності серед пацієнтів з СРК в бактеріальній композиції кишечника (наприклад, збільшення *firmicutes* і зменшення *bacteroidetes* і *bifidobacter*) і в зниженій фекальній мікробній різноманітності в порівнянні зі здоровими особами свідчать про причинну роль у виникненні і підтримці СРК. Це підтверджується невеликим ефектом пробіотиків і більш істотною користю періодичного лікування антибіотиками в поліпшенні симптомів СРК. Проте необхідні подальші дослідження, щоб повністю зрозуміти місце бактеріальної флори в патогенезі ФР ШКТ.

**Продукти харчування, раціон і внутрішньопросвітні чинники.** Недавнє доповнення щодо розуміння ФР ШКТ стосується продуктів харчування і дієти, а також їх зв'язку з кишковою мікробіотою [Rajilic-Stojanovic et al., 2015]. Деякі специфічні зміни в раціоні, такі як оліго-, ди- і моносахариди і поліоли з низьким рівнем ферментації або обмеження клейковини у деяких пацієнтів, можуть принести користь в результаті зниження осмотичних ефектів або змін в слизовій оболонці кишечника. Тим не менш, жодна дієта не має особливого значення і лікування повинно бути індивідуальним. Крім того, дієта забезпечує субстрати для мікробної ферментації, і через те, що склад кишкової мікробіоти змінюється при СРК, зв'язок між їжею і раціоном, складом мікробіоти і продуктами ферментації може відігравати важливу роль у патогенезі СРК. Це варто уваги, бо існує невідповідність між думкою пацієнтів і лікарів про вплив їжі на симптоми ФР ШКТ, при тому пацієнти вважають ефект більш актуальним [Halpert et al., 2007].

**Вісь «головний мозок-кишечник».** Вісь «головний мозок-кишечник» є нервово-анатомічним субстратом, в якому щойно описані психосоціальні чинники впливають на ШКТ, і навпаки. Зв'язок між головним мозком і кишечником є складною інтегральною схемою, яка передає інформацію від емоційних і когнітивних центрів (що сприяють думкам, почуттям, спогадам і регуляції болю) головного мозку за допомогою нейромедіаторів (програмне забезпечення) для периферійного функціонування ШКТ, і навпаки [Gaman, Kuo, 2008]. За структурою існують прямі зв'язки між ЦНС і м'якими тканинами до вісцеральних м'язів і інших структур кінцевих органів, які впливають на сенсорні, моторні, ендокринні, вегетативні, імунні та запальні функції [Jones et al., 2006]. Отже, такі емоції, як страх, гнів, тривога, больові стимули і фізичний стрес можуть сповільнити спорожнення шлунку і кишкового транзиту. Вони можуть також стимулювати ободову моторну функцію через зниження тривалості ободового транзиту, підвищену скоротливу активність, індукцію дефекації і симптоми діареї. Крім того, психологічний стрес може порушити поріг кишкового болю і погіршити секреторні і бар'єрні функції слизової оболонки, що пов'язано з переміщенням продуктів бактеріальних клітин, призводячи до шлунково-кишкового болю і діареї, як і при СРК. З іншого боку, посилена моторика, вісцеральне запалення і пошкодження можуть посилити висхідний вісцеральний шлях і вплинути на ділянки мозку, що призводить до більшого болю і сприяє зміні психічного функціонування, включаючи тривогу і депресію. По суті справи, взаємні відносини, які називаються віссю «головний мозок-кишечник» є нервово-анатомічним і нейрофізіологічним субстратом для клінічного застосування систем або біопсихосоціальної моделі [Mayer et al., 2015].

Таким чином, в біопсихосоціальній моделі розвитку ФР ШКТ виділяються два тісно взаємодіючих функціональних рівня, кожен з яких по-своєму знаходиться в контакт з зовнішнім середовищем: ЦНС і психічна сфера з одного боку і ШКТ - з іншого [А.Н. Акоюн та співавт., 2014]. Нервова система через психічну сферу знаходиться під впливом соціальних факторів, а ШКТ - аліментарних. На рівні психіки в значній мірі визначається, які саме аліментарні фактори будуть представлені органам травлення, а стан ШКТ формує не тільки характер інформації, що надходить до нервової системи, але і потік нутрієнтів, необхідних для її функціонування, як, втім, і для існування організму в цілому [А.Н. Акоюн та співавт., 2014].

Отже, мукозальний гомеостаз сам по собі є необхідною умовою забезпечення гомеостазу системного, хоча і знаходиться під контролем вищих нервових і гуморальних факторів. У той же час порушення регуляторного ланцюжка може призводити до ФР ШКТ, причому ці порушення іноді розвиваються як на центральному, так і на периферичному рівні. Наприклад, їх причиною може бути вісцеральна гіперчутливість, обумовлена дисфункцією кишкової мікробіоти, що призводить до відповідної реакції нер-

вової системи з розвитком гіпермоторіки [А.Н. Акоюн та співавт., 2014]. Можлива також неадекватна реакція нервової системи на інформацію, що надходить з периферії про стан органів травлення з розвитком такої ж гіпермоторної реакції і неадекватним її відображенням в психоемоційній сфері.

Таким чином, результатом біопсихосоціальної моделі, як обговорювалося, є те, що психосоціальні чинники є сильними факторами, що визначають використання ліків, візити в лікарню, функціональну здатність, втрату робочого часу, а також витрати на медичну допомогу. Всі ці фактори можуть бути розглянуті і потенційно змінені здатністю лікаря слухати, брати участь і ефективно володіти навичками спілкування, як описано нижче, незалежно від діагностичного стану. Представлена модель визначає необхідність комплексного підходу до корекції ФР ШКТ з обов'язковим урахуванням соціальних факторів, характеру харчування, психоемоційної сфери, вегетативного статусу і власне стану органів травлення та порушення мукозального гомеостазу. З даної концепції випливає також очевидність генералізованого характеру патологічного процесу, тобто залучення всіх відділів ШКТ, хоча і в різному ступені.

**Класифікація ФР ШКТ та Римські критерії IV.** Класифікація ФР ШКТ, розробка якої була ініційована організацією «Rome Foundation», ґрунтується головним чином на симптомах, а не фізіологічних критеріях [Drossman et al., 1990]. Цьому сприяла її корисність в медичній допомозі, а обмежені дані про фізіологічні порушення (наприклад, моторика) в повній мірі пояснювали симптоми пацієнта, крім того, симптоматика змушувала пацієнтів звертатися за медичною допомогою. Проте фізіологічні критерії до сих пір дозволені, як і для аноректальних розладів, якщо вони підвищують точність діагностики. Drossman [2016] вважає, що в майбутньому в критерії будуть включені біомаркери, якщо вони зможуть підвищити їх прогностичну цінність.

Класифікація розладів за анатомічними областями (стравохідна, гастродуоденальна, кишкова, жовчовивідна і аноректальна) передбачає поєднання функцій, що лежать в основі діагностики і терапії, і мають відношення до місцезнаходження цих органів. Таким чином, функціональна печія відноситься до стравоходу, нетримання калу до аноректальної частини, а розлад сфінктера Одді (РСО) до біліарної системи. Проте локалізації симптомів недостатньо, особливо не так легко локалізувати ФР ШКТ з болем (наприклад, синдром подразненого кишечника, функціональна диспепсія і центрально опосередкований больовий абдомінальний синдром), на які більше впливають загальні ефекти, зумовлені дерегуляцією шляхів контролю над симптомами ентєральної нервової системи ЦНС.

У табл. 1 перераховані 33 дорослих і 20 дитячих ФР ШКТ для Римських критеріїв IV. В даній роботі ми переважно зупинимось на обговоренні діагностичних ознак (включаючи Римські критерії IV) і деяких аспектах лікування.



**Функціональні шлунково-кишкові розлади: розлади взаємодії кишечника з головним мозком**

A. Стравохідні розлади	
A1 Функціональний біль в грудній клітці A2 Функціональна печія A3 Рефлюксна гіперчутливість	A4 Ком в горлі A5 Функціональна дисфагія
B. Гастроуденальні розлади	
B1 Функціональна диспепсія B1a Постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС) B1b Епігастральний больовий синдром (ЕБС) B2 Розлад відрижки B2a Надмірна супрагастральна відрижка B2b Надмірна гастральна відрижка	B3 Розлади нудоти і блювоти B3a Хронічний синдром нудоти і блювоти B3b Синдром циклічного блювання B3c Синдром канабіноїдного нестримного блювання B4 Синдром відрижки
C. Розлади кишечника	
C1 Синдром подразненого кишечника (СПК) СПК з переважанням запорів (СПК-З) СПК з переважанням діареї (СПК-Д) СПК зі змішаними ритмами дефекації (СПК-ЗМ) СПК без класифікації	C2 Функціональний запор C3 Функціональна діарея C4 Функціональне здуття живота C5 Невизначений розлад кишечника C6 Опіоїдно індукований запор
D. Центральню опосередкований розлад шлунково-кишкового болю	
D1 Центральню опосередкований больовий абдомінальний синдром (ЦОБАС) D2 Опіоїдна дисфункція кишечника (ОДК)/опіоїдно індукована шлунково-кишкова гіпералгезія	
E. Розлади жовчного міхура і сфінктера Одді (СО)	
E1 Біліарний біль E1a Функціональний розлад жовчного міхура E1b Функціональний біліарний розлад СО E2 Функціональний панкреатичний розлад СО	
F. Аноректальні розлади	
F1 Фекальне нетримання F2 Функціональний аноректальний біль F2a Синдром леватора заднього проходу F2b Невизначений функціональний аноректальний біль	F2c Швидкоплинна прокталгія F3 Функціональний розлад дефекації F3a Порушена дефекаторна перистальтика F3b Асінергічна дефекація
G. Дитячі шлунково-шлункові розлади: новонароджені/малюки	
G1 Відрижка у немовлят G2 Синдром відрижки G3 Синдром циклічної блювоти (СЦБ) G4 Дитяча коліка	G5 Функціональна діарея G6 Дитяча дисхезія G7 Функціональний запор
H. Дитячі шлунково-шлункові розлади: дитина/підліток	
H1 Функціональний розлад нудоти і блювоти H1a Синдром циклічної блювоти (СЦБ) H1b Функціональна нудота і функціональна блювота H1b1 Функціональна нудота H1b2 Функціональна блювота H1b Синдром румінації (відрижки) H1d Аерофагія H2 Функціональні розлади абдомінального болю H2a Функціональна диспепсія	H2a1 Постпрандіальний дистрес-синдром H2a2 Епігастральний больовий синдром H2b Синдром подразненого кишечника (СПК) H2c Абдомінальна мігрень H2d Функціональний абдомінальний біль – органонеспецифічний H3 Функціональні розлади дефекації H3a Функціональний запор H3b Фекальне нетримання без закріплення

**Зміни в Римських критеріях IV.** Після широкого всебічного обговорення до Римських критеріїв IV було внесено цілий ряд доповнень та уточнень.

1. Експерти вважають необхідним, по можливості, усунення терміну «функціональний» в назві патологічних станів [Drossman, 2016]. Слід зазначити, що дебати щодо зберігання або зміни терміну «функціональний» існували протягом багатьох десятиліть. Однак, термін «функціональний» став настільки вкоріненим в нозології, що зараз його неможливо легко замінити. Проте слово «функціональний» має обмеження, будучи неспецифічним. Таким чином, експерти надали більш точне визначення ФР ШКТ. На їх думку надалі коректною буде наступна термінологія: «порушення

церебро-інтестинальної взаємодії» («disorders of gut-brain interaction»), тобто порушення взаємодії кишечника і головного мозку [Drossman, 2016]. І хоч вимовляти дане словосполучення складніше, воно більш точно відображає суть патогенезу змін, що виникають в організмі. Крім того, експерти усунули слово «функціональний» із заголовків порушень (наприклад, розлади стравоходу, а не функціональні розлади стравоходу) і з деяких діагнозів (наприклад, фекальне нетримання замість функціональне фекальне нетримання), як це було в Римських критеріях III. Крім того, функціональний синдром абдомінального болю було замінено на центральню опосередкований синдром абдомінального болю, щоб більш адекватно вирішувати патогенез

розладу, мінімізувати таврування терміну «функціональний» і відобразити нову інформацію про взаємодію кишечника і головного мозку. Тим не менш, в деяких клінічних порушеннях (наприклад, функціональна діарея, функціональна печія) термін зберігся, щоб відрізнити їх від порушень, які мають подібні симптоми, але з чіткою структурною етіологією. Таким чином, більше не повинен звучати термін «функціональний».

2. До класифікації додані нові діагнози з відомою етіологією. Зокрема, було додано опіїдну дисфункцію кишечника («опіїдно індукована шлунково-кишкова гіпералгезія» - opioid-induced gastrointestinal hyperalgesia) до рубрики «Центрально опосередковані розлади шлунково-кишкового болю», «опіїдно індукований запор» був доданий до рубрики «Розлади кишечника», а «синдром канабіноїдного нестримного блювання» був доданий до рубрики «Гастроудоденальні розлади» [Drossman, 2016]. Ці діагнози відрізняються від інших ФР ШКТ наявністю речовини (опіати і канабіноїди), яка сприяє появі симптомів, і їх уникнення може привести до нормалізації. Оскільки ці діагнози є результатом відомих етіологічних чинників, то вони не є по-справжньому функціональними, але автори включили їх у Римські критерії IV, оскільки вони відповідають новому визначенню: розлади взаємодії кишечника і головного мозку [Drossman, 2016]. Вони також характеризуються зміненою функцією ЦНС або ентєральної нервової системи; їх клінічні прояви аналогічні ФР ШКТ [Drossman, 2016]. Таким чином, їх слід відрізнити один від одного і вони ще не були добре охарактеризовані або не досягли рівня розгляду в якості окремих розладів (такі як непереносимість лактози, мікроскопічний коліт). Але вони також були включені до списку нових термінів, незважаючи на те, що їх «функціональність походження» викликає деякі сумніви. З іншого ж боку, новий озвучений підхід «порушення цереброваскулярної взаємодії» набагато ближчий по змісту у випадку застосування наркотичних засобів, ніж «функціональні порушення».

3. Було здійснене доповнення та поправки до деяких рубрик. Наприклад, нова рубрика під назвою «Кишкове мікросередовище і функціональні розлади шлунково-кишкового тракту» («Intestinal Microenvironment and the Functional Gastrointestinal Disorders») об'єднує в собі знання про мікробіому, раціон та харчування для покращеного розуміння процесів внутрішньополосного (люмінального) шлунково-кишкового травлення [Drossman, 2016]. Фармакологічні і фармакокінетичні аспекти функціональних шлунково-кишкових розладів були змінені на фармакологічні, фармакокінетичні і фармакогеномні аспекти функціональних шлунково-кишкових розладів, щоб включити роль генетики в клінічну реакцію на фармацевтичне лікування. Стать, вік, суспільство, культура і точка зору пацієнта з Римських критеріїв III були розділені на 2 статті, щоб відобразити швидке зростання знань про вік, стать, здоров'я жінок, аспекти пацієнта і багатокультурні

аспекти ФР КШТ в цих областях. Психосоціальні аспекти ФР КШТ було змінені на біопсихосоціальні аспекти ФР КШТ, щоб відобразити багатозначний характер біопсихосоціальних процесів. Рубрика в Римських критеріях III «Синдром функціонального абдомінального болю» була змінена на «Центрально опосередковані розлади шлунково-кишкового болю», щоб відобразити домінуючий внесок ЦНС у розвиток симптомів.

4. Проведені зміни порогових величин для критеріїв діагностики. Через обмежену інформацію про частоту симптомів у здорового кишечника і недостатні дані в літературі щодо частоти шлунково-кишкових симптомів з використанням Римських критеріїв, організація провела дослідження з нормативних симптомів, тому комітети з розробки глав змогли включити порогові величини на основі фактичних даних для оцінки симптомів навіть за межами нормального діапазону. Комітет з анкетування організації «Rome Foundation» провів опитування про фізичні симптоми, включаючи симптоми ФР ШКТ в доклінічній загальнонаціональній вибірці в США. Використовуючи цю інформацію, були створені порогові величини частоти для критеріїв діагностики, які відрізнялися від загальних частот вибірки.

5. До класифікації доданий новий офіційний діагноз для хворих з порушеннями цереброваскулярної взаємодії «рефлюксної гіперчутливості» (або «гіперчутливий рефлюкс») [Drossman, 2016]. У Римських критеріях III функціональна печія визначала симптоми печії за відсутності доказів того, що печія пов'язана з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою. Проте існують також пацієнти, які мають рефлюкс при нормальних рівнях кислоти, але вони чутливі до фізіологічного рефлюксу, і таким чином розвивається печія. У Римських критеріях IV ця ситуація описана в розділі «Рефлюксна гіперчутливість» (A3) і її слід відрізнити від «функціональної печії» (A2) або хоча і фізіологічним. До того ж, тепер в медичній практиці можна використовувати такі назви синдромів, як «синдром хронічної нудоти» та «синдром хронічного блювання» [Drossman, 2016].

6. В нових рекомендаціях проведений перегляд критеріїв розладу сфінктера Одді (PCO) [Drossman, 2016]. Дисфункція сфінктера Одді тепер виключає органічну патологію, проте досі враховує вади розвитку та ферментативні порушення як основу патології. Внесені зміни і в терапевтичні підходи. Зокрема, рекомендації щодо проведення біліарної сфінктеротомії на підставі клінічних критеріїв (біліарної дилатації і підвищеної біохімії печінки або підвищених рівнів ферментів підшлункової залози) для передбачуваного болю сфінктера Одді не мали переконливої доказової бази [Geenen et al., 1989]. Таким чином, врівноваження переваг полегшення симптомів з потенційними ризиками панкреатиту, кровотечі і перфорації було складним завданням і Римські критерії III для цих розладів не були особливо корисні в якості належних рекомендацій. Тепер, на основі доказів, які розвіюють значення сфінктеротомії для PCO III типу [Cotton et al., 2014], комітет з розробки



критеріїв «Розлади жовчного міхура і сфінктера Одді» переніс ці порушення в іншу категорію, і вони забезпечили більш раціональний алгоритм лікування. Попередня категоризація PCO III типу згідно з Мілоуцькою класифікацією була видалена, тому пацієнтам без ознак обструкції жовчних проток не слід назначати ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію з вимірюванням тиску для можливої сфінктеротомії. Замість цього їх потрібно лікувати симптоматично. Крім того, при лікуванні функціонального розладу біліарного сфінктера Одді у пацієнтів тільки з помірними об'єктивними ознаками біліарної обструкції слід розглянути інші варіанти дослідження до прийняття рішення щодо сфінктеротомії [Drossman, 2016].

7. В даний час функціональні розлади кишечника перебувають в області симптоматичних проявів. Для позначення цих розладів найчастіше використовується діагноз «синдром подразненого кишечника (СПК) - Irritable bowel syndrome- IBS». Крім того, СПК має підтипи: запору, діареї, змішаних розладів і без класифікації. В новій класифікації вказані підтипи більше не розглядаються як різні. Замість цього вони існують у зв'язку з патофізіологічними функціями, які мінливо проявляються у відмінностях конкретного пацієнта, а саме в кількості, інтенсивності і тяжкості симптомів в клінічному аспекті. Цей перетин клінічних ознак добре спостерігається при СПК з переважанням запорів і хронічних запорів, при якому категорії можуть перетинатися в залежності від ступеня болю і підкласів СПК, пов'язаних зі зміною випорожнень протягом довгого часу [Drossman et al., 2005; 2008; Wong et al., 2010; Shekhar et al., 2013]. Це також може відбуватися при СПК з функціональною диспепсією або функціональними запорами з дисінергією діафрагми таза. В клінічних випробуваннях специфічні критерії діагностики необхідні для оцінки цільових ефектів препаратів, проте, в медичній допомозі пацієнтам можуть змінювати діагноз з одного на інший або на комбінацію діагнозів, за якої необхідне комплексне лікування (наприклад, антидепресанти від болю між декількома діагнозами).

8. Експертним комітетом внесені зміни в ідентифікацію підтипів СПК. Класифікація Римських критеріїв III для підтипів СПК необхідна для того, щоб кількісний показник від загального числа випорожнень з використанням Брістольської шкали форми калу застосовувався для класифікації СПК з переважанням діареї (>25% частий/водянистий, <25% твердий/кусковий), СПК з переважанням запорів (>25% твердий/кусковий, <25% частий/водянистий), СПК змішаного типу (>25% частий/водянистий, >25% твердий/кусковий) і СПК без класифікації (<25% частий/водянистий, <25% твердий/кусковий). Але у пацієнтів може бути тривалий період часу нормальна консистенція випорожнень, тому існує велика кількість пацієнтів з підтипом СПК без класифікації по відношенню до інших груп [Dorn et al., 2009; Engsbro et al., 2012]. Грунтуючись на цьому спостереженні і результатах дослідження з нормативних симптомів від організації «Rome Foundation», критерії підтипів СПК

були змінені і відносяться до кількісних показників симптоматичних випорожнень (тобто, частий/водянистий і твердий/кусковий), а не всіх випорожнень (в тому числі і нормальних). Внаслідок чого група без класифікації помітно зменшилася.

9. Експертна група вилучила термін «дискомфорт» з критеріїв СПК. В Римських критеріях III для СПК використовувалося поняття абдомінального болю або дискомфорту, припускаючи, що ці терміни існують в діапазоні від важкого ступеня (біль) до менш важкого (дискомфорт). Проте більш пізні дані [Spiegel et al., 2010] показали, що пацієнти вважають ці два терміни якісно іншими, і дискомфорт може включати в себе різні симптоми. Крім того, термін «дискомфорт» має різні значення і повідомляється про різні частоти в інших культурах [Shah et al., 2001]. Тому, щоб уникнути симптоматичної і культурної гетерогенності, використовується тільки термін «біль» в якості основного діагностичного критерію для СПК. Таким чином, із СПК вилучили поняття «дискомфорт», яке, на думку експертів, не має діагностично важливого значення і нерідко дезорієнтує хворих. Тепер дане поняття пояснює конкретно біль в момент дефекації.

10. Експерти також звернули увагу на комбінований розлад нудоти і блювоти як новий діагноз В3а в Римських критеріях IV для дорослих. Розділ «Хронічний синдром нудоти і блювоти» об'єднує попередні розділи з Римських критеріїв III, як «Хронічна ідіопатична нудота» і «Функціональна блювота». Це пояснюється відсутністю доказів розмежування різних діагностичних підходів і лікування нудоти в порівнянні з блювотою. Відповідно з клінічними спостереженнями вказані два симптоми зазвичай пов'язані. Хоча експерти визнають, що у пацієнтів може бути тільки нудота, клінічний підхід до діагностики та лікування залишається таким, як і раніше [Drossman, 2016]. У дітей, відповідно до класифікації, вказані стани залишилися розмежованими [Huams et al., 2016].

Що стосується дітей та підлітків, то зміни критеріїв будуть представлені дещо пізніше. Можна лише зазначити, що є дві статті, які охоплюють ФР ШКТ у новонароджених/малюків [Benninga et al., 2016] і дітей/підлітків [Huams et al., 2016]. При цьому Benninga et al. [2016] запропонували більше нейробіологічних доказів на підтримку розуміння шлунково-кишкового болю у немовлят і дітей ясельного віку, і надають систему класифікації для 7 ФР ШКТ. І, нарешті, Huams et al. [2016] переглянули існуючі діагностичні критерії, які тісніше наближаються до дорослих розладів, включаючи підтипи постпрандіального дистрес-синдрому і епігастрального больового синдрому функціональної диспепсії.

Отже, зважаючи на масштабність поправок, ми акцентували увагу на найбільш значимих змінах в Римських критеріях IV. Вважаємо, що клінічне використання нових запропонованих критеріїв дозволить суттєво покращити надання медичної допомоги хворим з патологією ШКТ.

## Література / References

1. Акопян А.Н., Бельмер С. В., Выхристюк О.Ф. Гастроэзофагеальный рефлюкс и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. Педиатрия Гастроэнтерология. 2014; 11(99):45-49.
2. Майданник В.Г. Римські критерії III (2006) діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2007; (3):5-13.
3. Майданник В.Г. Болезни органов пищеварения у детей. - К.:СП «Интертехнодрук», 2010:1157.
4. Печкуров Д.В., Тяжева А.А., Алленова Ю.Е., Шахматова Е.А. Биопсихосоциальная модель функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта: что нового в этиологии, патогенезе, диагностике и лечении? Вопросы детской диетологии. 2014; 12(1):61-65.
5. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии. Пособие для врачей.- Витебск: Издательство ВГМУ, 2006:160.
6. Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2016;150:1443–1455.
7. Voeckxstaens G, Camilleri M, Sifrim D, et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/ Motility – Sensation. *Gastroenterology* 2016; 150(6):1292–1304.
8. Camilleri M, Carlson P, McKinzie S, et al. Genetic susceptibility to inflammation and colonic transit in lower functional gastrointestinal disorders: preliminary analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23: 935–e398.
9. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:1626–1635.
10. Collins SM, Chang C, Mearin F. Postinfectious chronic gut dysfunction: from bench to bedside. *Am J Gastroenterol Suppl* 2012;1:2–8.
11. Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy. *JAMA* 2014;311:2101–2109.
12. Dorn SD, Morris CB, Hu Y, et al. Irritable bowel syndrome subtypes defined by Rome II and Rome III criteria are similar. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:214–220.
13. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1262–1279.
14. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006; 130 (5): 1377–1390.
15. Drossman D.A., Corazziari E., Talley N.J. et al. Rome II: A multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; (45. Suppl 2,II):1-1181.
16. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257–1261.
17. Drossman DA, Li Z, Leserman J, et al. Health status by gastrointestinal diagnosis and abuse history. *Gastroenterology* 1996;110:999–1007.
18. Drossman DA, Morris CB, Hu Y, et al. A prospective assessment of bowel habit in irritable bowel syndrome in women: defining an alternator. *Gastroenterology.* 2005;128:580–589.
19. Drossman DA, Morris CB, Hu YJB, et al. Further characterization of painful constipation (PC): clinical features over one year and comparison with IBS. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:1080–1088.
20. Drossman DA, Richter JE, Talley NJ, et al. The functional gastrointestinal disorders: diagnosis, pathophysiology and treatment. McLean, VA: Degnon Associates, 1994.
21. Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ, et al. Identification of subgroups of functional bowel disorders. *Gastroenterol Int.* 1990; 3:159–172.
22. Drossman DA. Functional GI disorders: what's in a name? *Gastroenterology* 2005;128:1771–1772.
23. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. In: Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al, eds. Rome III: the functional gastrointestinal disorders. 3rd ed. McLean, VA: Degnon Associates, Inc, 2006:1–29.
24. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977;196:129–136.
25. Engsbro AL, Simren M, Bytzer P. Short-term stability of subtypes in the irritable bowel syndrome: prospective evaluation using the Rome III classification. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:350–359.
26. Funch-Jensen P, Kruse A, Csendes A, et al. Biliary manometry in patients with post-cholecystectomy syndrome. *Acta Chir Scand.* 1982;148:267–268.
27. Gaman A, Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis. *Neuromodulation* 2008;11:249–259.
28. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, et al. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunction. *N Engl J Med* 1989;320:82–87.
29. Halpert A, Dalton CB, Palsson O, et al. What patients know about irritable bowel syndrome (IBS) and what they would like to know. National survey on patient educational needs in IBS and development and validation of the patient educational needs questionnaire (PEQ). *Am J Gastroenterol* 2007;102:1972–1982.
30. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2016; 150:1456–1468.
31. Jones MP, Dilley JB, Drossman D, et al. Brain-gut con-

- nections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18:91–103.
32. Kellow JE, Delvaux M, Azpiroz F, et al. Principles of applied neurogastroenterology: physiology/motility-sensation. *Gut* 1999; 45:1117–1124.
33. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994; 107:271–293.
34. Mayer EA, Labus JS, Tillisch K, et al. Towards a systems view of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12:592–605.
35. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014; 146:1500–1512.
36. Milholland AV, Wheeler SG, Heieck JJ. Medical assessment by a delphi group opinion technic. *N Engl J Med*. 1973; 298:1272–1275.
37. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7:163–173.
38. Piche T. Tight junctions and IBS—the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:296–302.
39. Pigrau M, Rodino-Janeiro BK, Casado-Bedmar M, et al. The joint power of sex and stress to modulate brain-gut microbiota axis and intestinal barrier homeostasis: implications for irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil* 2016; 28:463–486.
40. Rajilic-Stojanovic M, Jonkers DM, Salonen A, et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol* 2015; 110:278–287.
41. Richter JE, Obrecht F, Bradley LA, et al. Psychological comparison of patients with nutcracker esophagus and irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 1986; 31:131–138.
42. Shah SS, Bhatia SJ, Mistry FP. Epidemiology of dyspepsia in the general population in Mumbai. *Indian J Gastroenterol*. 2001; 20:103–106.
43. Shekhar C, Monaghan PJ, Morris J, et al. Rome III functional constipation and irritable bowel syndrome with constipation are similar disorders within a spectrum of sensitization, regulated by serotonin. *Gastroenterology*. 2013; 145:749–757.
44. Spiegel BMR, Farid M, Esrailian E, et al. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion? A survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:848–858.
45. Talley NJ, Piper DW. The association between non-ulcer dyspepsia and other gastrointestinal disorders. *Scand J Gastroenterol*. 1985; 20:896–900.
46. Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, et al. Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int*. 1989; 2:92–95.
47. Torsoli A, Corazziari E. The WTR's, the delphic oracle and the Roman conclaves. *Gastroenterol Int*. 1991; 4:44–45.
48. Vanner SJ, Greenwood-Van Meerveld B, Mawe GM, et al. Fundamentals of neurogastroenterology—basic science. *Gastroenterology* 2016; 150(6):1280–1291.
49. Whitehead WE, Burgio KL, Engel BT. Biofeedback treatment of fecal incontinence in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc*. 1985; 33:320–324.
50. Whitehead WE, Schuster MM. Anorectal physiology and pathophysiology. *Am J Gastroenterol*. 1987; 82:487–497.
51. Wong RK, Palsson OS, Turner MJ, et al. Inability of the Rome III criteria to distinguish functional constipation from constipation-subtype irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:2228–2234.
52. Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR. Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut* 1999; 45:116–116.

**Відомості про автора:**

**Майданник Віталій Григорович** – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

© В.Г. Майданник, 2016