



С. М. Ткач¹, А. Е. Дорофеев², Н. В. Харченко²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ

Сучасні погляди на механізми патогенезу і тактику ведення хворих із перехрестом симптомів функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. Огляд літератури

Такі поширені функціональні шлунково-кишкові розлади, як синдром подразненого кишечника (СПК) і функціональна диспепсія (ФД), хоча і не представлені будь-якими очевидними структурними ураженнями шлунково-кишкового тракту, але значною мірою впливають на якість життя численних пацієнтів. За епідеміологічними даними, 26,7—48,7 % хворих на СПК і 20,0—42,1 % пацієнтів із ФД мають перехрест симптомів (оверлеп-синдром СПК/ФД). Синдром перехресту зазвичай призводить до серйозніших клінічних виявів, погіршення якості життя і виникнення ускладнень. У патогенезі як СПК, так і ФД велику роль відіграють хронічне низькоінтенсивне постінфекційне запалення або неінфекційне мікрозапалення та імунна відповідь, що призводять до вісцеральної гіперчутливості, порушення функції осі «мозок — кишечник» та слизового кишкового бар'єра, що зазвичай є причиною симптоматики СПК або ФД. Однак не зрозуміло, чи має запалення такий самий механізм при синдромі перехресту СПК/ФД. Висвітлено останні досягнення у вивченні механізмів запалення при оверлеп-синдромі СПК/ФД і запропоновано нову тактику лікування. Представлено сучасні дані щодо ролі перенесеної гастроінтестинальної інфекції, вторинного хронічного запалення, імунної відповіді, пошкодження кишкового слизового бар'єра, асоційованого з інфекцією шлунково-кишкового тракту, впливу шлунково-кишкових інфекцій на ентеричну нервову систему та вісь «мозок — кишечник», можливої ролі інфекції *Helicobacter pylori* при перехресті симптомів СПК/ФД. Також розглянуто роль неінфекційного запалення, зокрема синдрому надмірного бактеріального росту, харчової алергії, психологічного або ментального стресу у патогенезі СПК, ФД та оверлеп-синдрому СПК/ФД. Висвітлено сучасну тактику лікування та ведення таких хворих, в основі якої лежить вплив на запальні механізми.

Ключові слова: функціональна диспепсія, синдром подразненої кишки, оверлеп-синдром.

Такі поширені функціональні шлунково-кишкові розлади (ФШКР), як синдром подразненого кишечника (СПК) і функціональна диспепсія (ФД), хоча і не представлені будь-якими очевидними структурними ураженнями шлунково-кишкового тракту (ШКТ), але значною мірою впливають на якість життя пацієнтів. За епідеміологічними даними, 26,7—48,7 % хворих на СПК і 20,0—42,1 % пацієнтів із ФД мають перехрест симптомів (оверлеп-синдром СПК/

ФД) [13, 40, 56]. Синдром перехресту зазвичай призводить до серйозніших клінічних виявів, погіршення якості життя і виникнення ускладнень [50]. Симптоми СПК або ФД індукуються недотриманням дієти, шлунково-кишковими інфекціями, змінами кишкової мікробіоти (КМ), стресом, психологічними розладами та іншими невідомими чинниками. Хронічне постінфекційне запалення або неінфекційне мікрозапалення, пов'язане із зазначеними чинниками, та імунна відповідь призводять до вісцеральної гіперчутливості, порушення функції осі «мозок — кишечник» та слизового кишкового

бар'єра, що зазвичай спричиняє симптоматику СПК або ФД [29, 59]. Однак чи має запалення такий самий механізм при оверлеп-синдромі СПК/ФД, точно не з'ясовано. Є кілька досліджень, які підтверджують це.

Роль шлунково-кишкової інфекції в патогенезі синдрому подразненого кишечника, функціональної диспепсії та оверлеп-синдрому

Серед пацієнтів, які перенесли гостру шлунково-кишкову інфекцію, поширеність постінфекційного СПК (ПІ-СПК) та постінфекційної ФД (ПІ-ФД) становить відповідно 12,7 і 9,5%, а відношення шансів (ВШ) розвитку СПК та ФД після шлунково-кишкової інфекції — 3,5 та 2,5 відповідно [24]. Згідно з даними попередніх досліджень, такі патогени, як *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile*, *norovirus*, *Giardia lamblia*, *Trichinella spiralis*, вважали пов'язаними із СПК, тоді як патогенами, які корелювали з розвитком ФД, були *Helicobacter pylori*, *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, норовірус та *G. lamblia* [24, 37, 45]. Недавнє проспективне когортне дослідження показало, що частота ПІ-СПК, ПІ-ФД і оверлеп-синдрому СПК/ФД через 1 рік після гострої шлунково-кишкової інфекції становила 16,5, 7,4 та 4,7% відповідно, а різниця була статистично значущою порівняно зі здоровими особами без інфекційного анамнезу [45]. F. Mearin та співавт. виявили, що 36% пацієнтів з ПІ-ФД або ПІ-СПК через 1 рік після спалаху гострого салмонельозного гастроентериту мали симптоми перехресту СПК і ФД [37]. Окрім того, захворюваність на оверлеп-синдром СПК/ФД через 3 роки після гострої інфекції *G. lamblia* була вищою, ніж у контрольній групі без інфекції (44 та 29% відповідно) [60]. R. C. Spiller одним з перших висунув гіпотезу про те, що переважна локалізація гострої інфекції може бути пов'язана з маніфестацією симптомів постінфекційних ФШКР. Якщо інфекція обмежується проксимальним відділом тонкої кишки, то у пацієнтів найчастіше розвиваються симптоми ФД, якщо уражений дистальний відділ тонкої кишки або товста кишка, то можуть виникнути симптоми СПК. Якщо уражені як проксимальний, так і дистальний відділ кишечника, то у пацієнтів більша ймовірність розвитку оверлеп-синдрому СПК/ФД [47]. Однак не проведено відповідних проспективних досліджень для підтвердження цієї гіпотези.

Через місяці або навіть роки після перенесеної гострої шлунково-кишкової інфекції в ШКТ може зберігатися низькоінтенсивне хронічне запалення, переважно у вигляді збільшення активності та кількості прозапальних клітин, таких як опасисті клітини (ОК), еозинофіли і макрофаги слизової оболонки, що важко виявити за допомогою звичайних аналізів крові та рутинної ендоскопії [5, 35]. Доведено, що місцева і системна імунна відповідь, супутня або вторинна щодо запалення, може призвести до пошкодження шлунково-кишкового бар'єра, порушення функції ШКТ, гастроінтестинальної нервової системи й осі «мозок—кишечник», вісцеральної гіперчутливості та порушення моторної функції ШКТ [29]. Ці зміни спричиняють розвиток епігастрального больового синдрому і постпрандального дистрес-синдрому при ФД (відповідно ФД-ЕБС та ФД-ПДС), а також абдомінального болю та порушень випорожнення при СПК [59].

Хронічне запалення та імунна відповідь, вторинні щодо інфекції ШКТ

Після того, як організм людини очищується від збудника гострої інфекції, а гостре пошкодження слизової оболонки загоюється, здатність імунної системи повністю припинити запалення порушується, тому низькоінтенсивне хронічне запалення в слизовій оболонці ШКТ хворих на ПІ-СПК та ПІ-ФД зберігається. Таким чином, стійка імунна відповідь на легке запалення слизової оболонки ШКТ може брати участь у патогенезі як ПІ-СПК, так і ПІ-ФД [59]. Попередні дослідження показали, що кількість ОК у слизовій оболонці термінального відділу клубової кишки у пацієнтів із ПІ-СПК було статистично значущо збільшено порівняно з такою в осіб контрольної групи [5]. Кількість внутрішньоепітеліальних Т-лімфоцитів у прямій кишці пацієнтів з ПІ-СПК залишалася підвищеною навіть через 1 рік після ентериту, спричиненого *Campylobacter* [11]. Збільшення вмісту ОК, розташованих на відстані до 5 мкм від кишкових нервових волокон, сильно корелювало з тяжкістю і частотою болю та дискомфортом у животі у пацієнтів із СПК [5]. Порівняно зі здоровими особами гістологічна сума балів хронічного запалення слизової шлунка та кількості активованих ОК на відстані до 5 мкм від нервових волокон в антральному відділі шлунка у пацієнтів із ПІ-ФД також були значно більшими [35]. Підтверджено, що має місце персистенція вогнищевих CD8⁺-Т-лімфоцитів і агрегатів еозинофілів, а також зниження кількості CD4⁺-Т-лімфоцитів та збільшення кількості макрофагів, що оточують крипти в дванадцятипалій кишці (ДПК) пацієнтів

з ПП-ФД [11, 59]. Також доведено, що дуоденальна еозинофілія асоціюється з раннім насиченням та існує сильна кореляція між печінням в епігастрії та ступенем дуоденіту у пацієнтів із ПП-ФД [59]. Відомо, що запальні клітини вивільняють про-запальні (фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерферон- γ (ІФН- γ), інтерлейкін (ІЛ)-6, ІЛ-8, ІЛ-18) і протизапальні (ІЛ-10 та ІЛ-13) цитокіни, які є маркерами імунної відповіді та відіграють важливу роль у регуляції запального каскаду. Рівні експресії ІЛ-6, ІЛ-18, ФНП- α та ІФН- γ у слизовій оболонці товстої та прямої кишки пацієнтів із ПП-СПК були вищими, ніж у контрольній групі та пацієнтів без ПП-СПК, тоді як рівень експресії ІЛ-10 був нижчим [44, 59]. Не проведено порівняльних досліджень рівня запальних чинників у пацієнтів із ПП-ФД, без ПП-ФД та здорових осіб.

Пошкодження кишкового слизового бар'єра, асоційоване з інфекцією ШКТ

Слизовий кишковий бар'єр складається із симбіотичних бактерій, шару слизу, епітеліальних клітин і міжклітинних з'єднань, а також власної пластинки, що містить сполучну тканину [1]. У пацієнтів з постінфекційними ФШКР патогенів зазвичай усунуено, а пошкодження слизового кишкового бар'єра спричинено переважно постінфекційним дисбіозом КМ і хронічним запаленням. Toll-like рецептори (TLR) є типом рецепторних білків, які беруть участь у розпізнаванні мікробних продуктів, що опосередковують імунну відповідь, пов'язану з відповідною інфекцією та передачею запальних сигналів. Гомологічні ліганди, наприклад, флагелін і ліпополісахарид, зв'язуються з TLR та опосередковують активацію зрілих ОК і вивільнення таких медіаторів запалення, як гістамін, триптаза та простагландин E_2 , що може бути основним механізмом, який підтримує кишечний дисбіоз та спричиняє низькоінтенсивне запалення [1, 7, 29].

Кишечний дисбіоз також впливає на нормальний обмін амінокислот, що призводить до зміни складу слизового шару та пошкодження слизового бар'єра. Треонін, що надходить з їжею, використовується для синтезу секреторного муцину, а брак треоніну в дієті може зменшити синтез секреторного муцину в епітеліальних клітинах кишечника. Метаболізм гліцину, серину і треоніну тісно пов'язаний зі збільшенням вмісту деяких видів *Bacteroides* (наприклад, *Bacteroides thetaiotaomicron*) і *Firmicutes* (наприклад, *Faecalibacterium prausnitzii*) [62]. Однак збільшення кількості *Faecalibacterium*, зокрема *F. Prausnitzii*, у пацієнтів із СПК було значно меншим, ніж у здорових осіб. Мікробне різноманіття слизової

оболонки товстої кишки та фекалій у пацієнтів із ПП-СПК було знижене, а індекс кишкового дисбіозу корелював зі ступенем болю в животі та посиленням діарейного синдрому [30, 42, 51]. У пацієнтів з ФД кількість анаеробних бактерій, зокрема *Prevotella*, *Veillonella*, *Actinomyces*, у слизовій оболонці ДПК була нижчою, ніж у здорових осіб, але недостатня кількість досліджень не дає змоги зробити висновки щодо ролі зміни чисельності *Bacteroides* і *Firmicutes* у пацієнтів з ФД [65].

Так звані щільні з'єднання (щільні контакти) і адгезивні з'єднання є важливими компонентами кишкового слизового бар'єра. Це білкові комплекси, що містять трансмембранні білки (клаудини і оклюдин), молекули адгезії з'єднань і внутрішньоклітинний білок *zonula occludens* (ZO) [2, 53]. До складу адгезивних з'єднань переважно входять E-кадгерин, катенін і актин. Підтверджено, що активація ОК у слизовій оболонці тонкої кишки пацієнтів із СПК корелювала зі зниженням експресії ZO-1 та ступенем тяжкості діарейного синдрому [21, 53]. Активовані ОК вивільняють триптазу, яка зв'язується з рецептором, активованим протеазою (PAR) на базолатеральному боці епітеліальних клітин кишечника. Поєднання PAR з PAR1 призводить до підвищення проникності епітеліальних клітин кишечника через такі механізми, як апоптоз і активація кінази легкого ланцюга міозину (MLCK), що супроводжується перерозподілом білків щільних з'єднань [12]. Прозапальні цитокіни, зокрема ФНП- α , що вивільняються запальними клітинами, можуть спричинити скорочення актиноміозинового кільця у верхній частині епітеліальних клітин кишечника, перерозподіл ZO-1 та оклюдину, зниження трансепітеліального електричного опору і підвищення проникності епітеліальних клітин кишечника для макромолекул шляхом індукції фосфорилування MLCK [53, 59]. У пацієнтів з ФД з інфільтрацією слизової оболонки еозинофілами і ОК трансепітеліальний електричний опір слизової оболонки ДПК зменшується, що також свідчить про порушення цілісності слизового бар'єра [54]. Дослідження показали, що експресія ZO-1 та оклюдину була аномальною, а фосфорилування серинових/треонінових залишків оклюдину — зниженим, що може бути причиною пошкодження цілісності слизової оболонки ДПК [54, 59].

Вплив шлунково-кишкових інфекцій на ентеричну нервову систему

У слизовій оболонці ШКТ існує велика кількість ОК, що прилягають до нейрон-специфічних енолаза-, речовина P (SP)- і 5-гідрокситриптамін

(5-НТ)-позитивних нервових волокон [58]. Контакт між клітинною мембраною ОК і аксонів сусідніх нервових волокон є структурною основою нейроімунних взаємодій слизової оболонки кишечника. Порівняно зі здоровими особами кількість ОК навколо нервових волокон товстої і термінального відділу клубової кишки у пацієнтів з ПІ-СПК значно більша [35]. Експерименти на тваринах і дослідження пацієнтів із СПК з діареєю (СПК-Д) виявили, що фактор росту нервів (NGF) вивільняється ОК, зв'язаними з рецептором тирозинкінази А на сенсорних нервових закінченнях, що сприяє розростанню нервових волокон, які експресують пептид, споріднений гену кальцитоніну (CGRP), і SP. За цих обставин чутливі нервові волокна при стимуляції виділяють більше нейропептидів, пов'язаних з болем (наприклад, CGRP і SP), що призводить до збільшення вісцеральної чутливості [63]. Активовані ОК також вивільняють аденозинтрифосфат, простагландини та інші медіатори запалення, що збуджують холінергічні мотонейрони і стимулюють моторну функцію кишечника [3].

Запальні клітини, такі як ОК та еозинофіли, виробляють і вивільняють NGF та нейротрофіні, що призводить до локальної гіперіннервації тканин (нейронного проростання, нейронної і гангліонарної гіпертрофії), що також спричиняє вісцеральну гіперчутливість у пацієнтів із ФД. Крім того, агрегація та дегрануляція дуоденальних еозинофілів у пацієнтів із ФД корелює з підвищенням щільності та проростанням тонких нервових волокон у слизовій оболонці ДПК, більше — у пацієнтів з ФД-ЕБС [17, 33]. Також показано, що еозинофільна дуоденальна інфільтрація у пацієнтів з ФД корелювала зі структурними змінами (порушенням структури гангліїв та гліозом) і функціональними порушеннями (зниження реакції кальцію на деполяризацію та електричну стимуляцію) підслизового нервового сплетіння, що може впливати на нейронну і м'язову функцію та призводити до появи клінічних симптомів у пацієнтів з ФД [14].

Ентерохромафінні клітини (ЕХК) концентруються навколо аферентних нервових закінчень слизової оболонки, синтезують і вивільняють його до власної пластинки 5-НТ, що регулює моторику ШКТ шляхом зв'язування з рецепторами 5-НТ₂ і 5-НТ₄, впливаючи на вісцеральне відчуття через зв'язування з рецептором 5-НТ₃ [49]. Підвищення кількості ЕХК — одна з характерних гострих змін після ентериту, спричиненого *Campylobacter*, що може тривати більше року і розглядається як важливий незалежний предиктор розвитку ПІ-СПК. Кількість ЕХК

у слизовій оболонці шлунка хворих із ПІ-ФД також була значно більшою, ніж у пацієнтів без ПІ-ФД і здорових осіб, а також корелювала зі ступенем запалення слизової оболонки [20].

Вплив шлунково-кишкової інфекції на вісь «мозок — кишечник»

Ентерична нервова система взаємодіє з центральною нервовою системою, що маніфестує емоційним і фізіологічним стресом, який може впливати на секреторну та бар'єрну функцію слизової оболонки, підвищувати вісцеральну чутливість, змінювати швидкість спорожнення шлунка та кишковий транзит і, навпаки, дисмоторика ШКТ, вісцеральне запалення і пошкодження посилюють сигнали висхідного вісцерального аферентного шляху та впливають на мозкову активність, збільшуючи інтенсивність болю та емоційні/психічні розлади, зокрема тривожність і депресію [25]. Існують два основних нервових регуляторних шляхи, які беруть участь у вісцеральних відчуттях. Перший — збуджувальний шлях регуляції болю, до складу якого входять сенсорні нерви спинного та головного мозку (передня поясна кора, островець, гіпокамп, мигдалина тощо). Функція цього шляху полягає в полегшенні стану вісцеральної гіперчутливості. Другий — гальмівний шлях регуляції болю, до якого належить переважно вагусний аферентний шлях. Він перебуває у пригніченому стані, коли має місце вісцеральна гіперчутливість [32]. Під час хронічного запального процесу збільшення кількості ОК вивільняє ноцицептивні молекули, такі як протаза, гістамін, фактор активації тромбоцитів, лейкотрієни, цитокіни (ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-1 β , ІЛ-6), що впливають на сусідні ноцицептивні нейрони, змінюють їх збудливість і сенсорний поріг та спричиняють вісцеральну гіперчутливість [6]. 5-НТ, що вивільняється при дегрануляції ОК, є важливою сигнальною молекулою слизової оболонки, яка значною мірою впливає на функції осі «мозок — кишечник» [22, 26]. Хронічна висока концентрація 5-НТ, зв'язаного з 5-НТ₃-рецепторами на ноцицептивних нейронах блукаючого нерва у колоректальній слизовій оболонці, може посилювати сприйняття болю, спричиненого колоректальним розтягненням, яке блокується ваготомією або 5-НТ₃-антагоністами [25].

Можлива роль інфекції *Helicobacter pylori* при оверлеп-синдромі СПК/ФД

Хоча метааналіз не виявив асоціації між СПК та інфекцією *H. pylori*, деякі дані свідчать про її

можливу патогенетичну роль [38]. Так, наявність *H. pylori*, цитотоксично-асоційованого гена А та алелей вакуолізуючого цитотоксину А (s1 і s2) у пацієнтів із СПК-Д зустрічались набагато частіше, ніж у контрольній групі [64]. Вакуолізуючий цитотоксин А і білок, що активує нейтрофіли, значно активували ОК та збільшували вивільнення прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6. Перехресне обсерваційне дослідження показало, що лімфоцитоз ДПК значною мірою пов'язаний зі здуттям живота у пацієнтів з ФД, а одночасна наявність лімфоцитозу ДПК та інфекції *H. pylori* значно частіше траплялися у пацієнтів із ФД, ніж у здорових осіб. Багатофакторний аналіз показав, що ймовірність виникнення серйозних симптомів у пацієнтів з тяжким мікроскопічним дуоденітом була в 2,2 разу вищою, ніж у осіб з дуже легким, легким або помірним дуоденітом [19]. Запалення ДПК, спричинене інфекцією *H. pylori*, може відігравати певну роль у патогенезі ПП-ФД, що має бути підтверджено в дослідженнях у пацієнтів з перехрестом симптомів СПК/ФД.

Ерадикація *H. pylori* поліпшує симптоми у деяких пацієнтів із ФД. Тому Римські критерії IV рекомендують ерадикаційне лікування для хворих на ФД із *H. pylori* [19]. У низці досліджень вивчено ефективність ерадикації *H. pylori* у пацієнтів із СПК, але однозначних висновків не отримано. Немає даних щодо інфікованості *H. pylori* у пацієнтів з оверлеп-синдромом СПК/ФД і користі ерадикації *H. pylori* у таких пацієнтів.

Роль неінфекційного запалення у патогенезі синдрому подразненого кишечника, функціональної диспепсії та оверлеп-синдрому

Синдром надмірного бактеріального росту

У пацієнтів із СПК та ФД без інфекцій ШКТ в анамнезі тривале слабке запалення слизової оболонки кишечника також може бути пов'язане з надмірним бактеріальним ростом у тонкій кишці. Останніми роками вважають, що синдром надмірного бактеріального росту (СНБР) значною мірою пов'язаний із СПК та іншими функціональними захворюваннями ШКТ. Недавній метааналіз показав, що частота СНБР у пацієнтів із СПК становить 36,7% (95% довірчий інтервал — 24,2–44,6), і наявність СНБР тісно пов'язана із запаленням кишечника [27]. Є кілька досліджень, присвячених вивченню зв'язку між СНБР та ФД. У невеликому бразильському дослідженні СНБР було виявлено у 56,5% (13/23) пацієнтів з ФД і в жодній здоровій особи

($p = 0,005$). Японські дослідники перевірили наявність СНБР у 38 пацієнтів з рефрактерними функціональними захворюваннями ШКТ (11 хворих з ФД, 10 — із СПК та 17 — з оверлеп-синдромом). Хоча СНБР виявлено лише у 2 (5,3%) пацієнтів (в 1 із ФД та 1 із СПК/ФД), його симптоми після застосування левофлоксацину протягом 7 днів значно поліпшилися, а рівень водню в дихальному тесті знизився до норми, що може свідчити про зв'язок між виникненням симптомів ФД і СНБР [28, 46].

Унаслідок надмірного бактеріального росту шкідливих бактерій продукуються різноманітні токсичні речовини (аміак, лактат, ендогенний бактеріальний пептидоглікан тощо). Ці речовини, а також самі бактерії стимулюють імунні клітини кишечника виробляти прозапальні цитокіни, що призводить до стійкого неінтенсивного кишкового запалення, імунної активації, порушення роботи кишечника, бар'єрної функції слизової оболонки та підвищення вісцеральної чутливості. Підтверджено, що збільшення вмісту ІЛ-1 α та ІЛ-1 β у слизових оболонках верхніх відділів ШКТ у пацієнтів із СПК асоціюється із СНБР [48]. Бактеріальна транслокація була пов'язана з посиленням місцевої імунної відповіді у слизовій оболонці тонкої кишки, зокрема зі збільшенням кількості плазматичних клітин, що секретують ІgА і ІgМ у власній пластинці [61]. Клінічні дослідження продемонстрували, що рифаксимін, який є селективним кишковим антибіотиком широкого спектра дії щодо грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів, анаеробних і аеробних бактерій, ефективно полегшує симптоми здуття живота у пацієнтів із СПК або ФД. Ефективність рифаксими́ну найчастіше пов'язують з його здатністю ефективно усувати надмірний бактеріальний ріст, причому частота побічних реакцій під час тривалого спостереження була дуже низькою [34, 43, 52].

Харчова алергія

Дієтичні чинники відіграють важливу роль в етіології та патофізіології СПК і ФД. Крім прямого впливу на чутливі рецептори слизової оболонки, компоненти їжі беруть участь у патогенезі СПК і ФД, спричиняючи імунну відповідь слизової оболонки. У хворих на СПК з харчовою алергією гостра еозинофільна дегрануляція у ДПК та проникність слизової оболонки кишечника підсилюються, у них відзначено 4-разове збільшення частоти атопічних розладів порівняно з контрольною групою. У дослідженні А. Fritscher-Ravens та співавт. розведені харчові антигени вводили безпосередньо в слизову

оболонку ДПК, що відразу спричиняло її ушкодження, збільшення міжворсинкових проміжків і кількості внутрішньоепітеліальних лімфоцитів у хворих на СПК з підозрою на харчову непереносність [23]. Еозинофілія ДПК у хворих на ФД часто пов'язана з алергією в анамнезі (зокрема харчовою) та раннім насиченням [57].

При анафілаксії I типу комбінація антитіл IgE і харчових алергенів індукує дегрануляцію ОК та рекрутинг еозинофілів, базофілів і Т-лімфоцитів у слизовій оболонці кишечника. Ці клітини проліферують та виділяють цитокини (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13). Триптаза, що вивільняється з ОК, активує еозинофіли через рецептор PAR-2, експресований на еозинофілах. Активовані еозинофіли дегранулюють і вивільняють основні білки, що посилює скорочення гладенької мускулатури. Ранні дослідження показали, що у хворих на СПК підвищені титри IgG4 для певних харчових антигенів (пшениця, яловичина, свинина та баранина) порівняно з контрольною групою, а елімінаційна дієта в цілому поліпшує симптоми у таких пацієнтів [15]. У пацієнтів з ФД зареєстрували значно вищі титри антитіл IgG до яєць і соєвих бобів, ніж у контрольній групі [66]. Можна припустити, що симптоми СПК або ФД, спричинені дієтичними антигенами, можуть бути зумовлені сенсibilізацією ОК, опосередкованою IgG.

Психічний або ментальний стрес

Дослідження на тваринах і людях продемонстрували, що стрес тісно корелював з активацією запалення та імунної відповіді, а її можливим механізмом є еферентний холінергічний шлях блукаючого нерва і прозапальна та протизапальна дія центральних і периферичних сигнальних шляхів [39]. Порівняно зі щурами контрольної групи кількість CD4⁺-Т-лімфоцитів та експресія оклюдину і ZO-1 у слизовій оболонці ДПК у стресованих щурів значно зменшувалися. Результати досліджень показали, що гострий стрес може призвести до порушення імунної функції слизової оболонки ДПК, пошкодження слизового бар'єра і підвищення проникності кишечника. Крім того, виділення гіпоталамусом кортикотропін-рилізинг фактора під час стресу збільшується, що спричиняє дегрануляцію ОК у клубовій кишці та вивільнення ФНП-α і триптази та підвищує проникність кишечника [55]. Інші дослідження підтвердили наявність зв'язку між запаленням і психічними розладами та показали, що пацієнти з тривожністю і депресією мали імунну дисфункцію, про що свідчило підвищення вмісту сироваткового С-реактивного білка, ІЛ-6,

ІЛ-5, ІЛ-13, ФНП-α та інших медіаторів запалення [9]. Пацієнти з оверлеп-синдромом СПК/ФД мали серйозніші психологічні проблеми, ніж особи без симптомів перехресту. Багатовимірний логістичний регресійний аналіз показав, що тривожність була незалежним чинником, що впливав на перехрест симптомів СПК і ФД [41]. Тому на практиці у пацієнтів із ФКШР та болем в епігастрії або внизу живота часто використовують антидепресанти, причому їхня ефективність набагато більша при СПК, ніж при ФД [18].

Таким чином, СНБР, харчова алергія і психологічний стрес при оверлеп-синдромі СПК/ФД беруть участь у локальному або системному хронічному запаленні та імунній дисфункції як стимулятори. Зміни з боку ОК, еозинофілів і лімфоцитів, а також збільшення вивільнених ними прозапальних цитокинів призводять до підвищення кишкової проникності та розладу осі «мозок—кишечник», що спричиняє появу гастроінтестинальних симптомів за механізмами, подібними до ПІ-СПК/ПІ-ФД.

Вплив на запальні механізми як один з ефективних методів лікування при оверлеп-синдромі

Різні методи лікування, такі як елімінаційна дієта, ерадикація *H. pylori*, антибіотики (насамперед рифаксимін) та антидепресанти/анксиолітики (нейромодулятори), здатні усувати ініціувальні чинники запальної реакції, нині розглядають як потенційні ефективні терапевтичні опції у пацієнтів з оверлеп-синдромом СПК/ФД [8].

Найбільша кількість літературних даних щодо ефективності при ПІ-СПК та ФД стосується рифаксиміну. Як відомо, рифаксимін-α («Альфа Нормікс®») є селективним кишковим антибіотиком широкого спектра дії щодо грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів, анаеробних і аеробних бактерій, чия ефективність доведена у великих рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях (особливо у дослідженнях TARGET 1, 2, 3) при лікуванні надлишкового бактеріального росту, діареї і здуття живота у хворих на СПК [34, 43, 52]. Препарат має порівнянний з плацебо високий профіль безпеки, зумовлений низькою абсорбцією, і не спричиняє системних побічних ефектів. Рифаксимін діє лише в просвіті кишечника та виводиться переважно з фекаліями. Препарат не метаболізується в печінці, тому при його застосуванні система цитохрому P450 не задіяна і будь-яких клінічно значущих взаємодій з іншими препаратами не відбувається. Його дія на нормальну КМ обмежується періодом застосування, він не спричиняє

розвитку резистентності, тому ефективний при кожному повторному застосуванні. Крім того, останніми роками встановлено, що рифаксимін має пробіотичні властивості, зокрема збільшує кількість корисних *Lactobacillus*. З огляду на це рифаксимін- α розглядають як селективний кишковий антибіотик та кишковий еубіотик [43, 59].

У дослідженні A. Lembo та співавт., що охопило 2438 пацієнтів із СПК, у 1384 (56,8%) з них відзначено клінічну відповідь на лікування рифаксиміном щодо абдомінального болю (зменшення порівняно з вихідним рівнем на $\geq 30\%$ протягом ≥ 2 з перших 4 тиж спостереження після лікування) [34]. Після першого повторного курсу лікування рифаксиміном також відзначено статистично значущо більшу частку пацієнтів зі зменшенням больового синдрому порівняно з плацебо (53,9 та 44,4% відповідно, $p=0,02$). Схожі результати отримано після другого курсу лікування (52,9 і 44,7%, $p=0,047$). У групі пацієнтів, які отримували рифаксимін, також відзначено статистично значущо більшу кількість осіб з $\geq 50\%$ зменшенням абдомінального болю протягом 18 тиж спостереження (47,9 та 35,9%, $p=0,004$). Зроблено висновок, що рифаксимін є ефективним засобом для зменшення абдомінального болю у хворих на СПК-Д. Це єдиний антибіотик, офіційно рекомендований FDA для лікування хворих на СПК без запору. Вважають, що його клінічна ефективність при СПК безпосередньо пов'язана з високою ефективністю при СНБР. В одному з останніх метааналізів (32 дослідження, 1331 пацієнт) показано, що застосування рифаксиміну- α сприяло ефективному розрішенню СНБР у 72,9% (95% довірчий інтервал — 65,5–79,8) хворих [43]. Також варті уваги результати недавно опублікованого рандомізованого плацебоконтрольованого дослідження застосування рифаксиміну- α у 86 пацієнтів з ФД [52]. Пацієнтів було рандомізовано на дві групи: перша отримувала рифаксимін- α в дозі 400 мг тричі на добу, друга — плацебо протягом 2 тиж. Період спостереження становив 8 тиж. До кінця спостереження у групі, що приймала рифаксимін- α , кількість пацієнтів зі значним поліпшенням симптоматики (адекватне полегшення) була статистично значущо більшою, ніж у контрольній групі (78 і 52%; $p=0,02$).

Крім зазначених вище, методи лікування, які пригнічують проміжні ланки запалення, можуть

бути ефективними для пацієнтів із оверлеп-синдромом СПК/ФД. До таких препаратів належать 5-аміносаліцилова кислота (месалазин), стабілізатори ОК (динатрія хромоглікат), агоністи 5-НТ₄-рецепторів (тегасерод), антагоністи рецепторів 5-НТ₃ (алосетрон і силансетрон), інгібітори триптофан гідроксилази [4, 10, 31, 36]. Однак немає достатньої кількості клінічних досліджень, які б підтвердили ефективність цих методів лікування у пацієнтів з оверлеп-синдромом СПК/ФД.

Висновки

Аналіз субтипів перехресту симптомів СПК/ФД показав, що СПК із запором був найпоширенішим субтипом у групі перехресту із ФД-ПДС, тоді як СПК-Д — у групі ФД-ЕБС [13]. Це свідчить про те, що вісцеральна гіперчутливість або дисмоторика всього ШКТ, а також аномальне сприйняття та обробка болю у центральній нервовій системі можуть бути важливими патофізіологічними характеристиками оверлеп-синдрому СПК/ФД. Супутня патологія із психологічними або психічними розладами також підвищує ризик синдрому перехресту. Запалення може бути залученим у будь-яку ланку зазначеного патогенезу. Механізм запалення при оверлеп-синдромі СПК/ФД можна узагальнити як сукупність різних чинників (гостра шлунково-кишкова інфекція, порушення КМ, харчова алергія або стрес), які призводять до пошкодження кишкового епітеліального бар'єра і презентації антигену, що спричиняє активацію запальних клітин та вивільнення прозапальних цитокінів і хемокінів. Це супроводжується запаленням слизової оболонки ШКТ різного ступеня та імунною відповіддю, що призводить до вісцеральної гіперчутливості, дисфункції моторики, чутливості та секреції ШКТ. Порівняно із пацієнтами лише із СПК або ФД системне або місцеве запалення ШКТ, спричинене інфекцією, дієтою, зміною мікробіоти, психічними чи психологічними чинниками, у пацієнтів із перехрестом симптомів СПК/ФД може бути очевиднішим. Необхідно провести дослідження, спрямовані на підтвердження патогенезу оверлеп-синдрому СПК/ФД, а також якісніші багатоцентрові та з великою вибіркою клінічні дослідження способів оптимізації лікування цієї когорти пацієнтів.

С. М. Ткач, А. Е. Дорофеев читали лекції для компанії «Сона-Фармаксім».

Участь авторів: збір матеріалу — С. Т., Н. Х., А. Д.; опрацювання матеріалу — А. Д.; написання тексту — С. Т.; редагування — Н. Х., А. Д.

Список літератури

1. Alonso C, Vicario M, Pigrau M, Lobo B, Santos J. Intestinal barrier function and the brain-gut axis // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2014. — Vol. 817. — P. 73–113.
2. Anderson J. M. Molecular structure of tight junctions and their role in epithelial transport // *News Physiol. Sci.* — 2001. — Vol. 16. — P. 126–130.
3. Balestra B, Vicini R, Cremon C. et al. Colonic mucosal mediators from patients with irritable bowel syndrome excite enteric cholinergic motor neurons // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 24. — P. 1118–e570.
4. Barbara G, Cremon C, Annese V. et al. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS // *Gut.* — 2016. — Vol. 65. — P. 82–90.
5. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 126. — P. 693–702.
6. Barbara G, Wang B, Stanghellini V. et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 26–37.
7. Bhattarai Y, Muniz Pedrogo D. A., Kashyap P. C. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2017. — Vol. 312. — P. G52–G62.
8. Black C. J., Burr N. E., Camilleri M. et al. Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea or mixed stool pattern: systematic review and network meta-analysis // *Gut.* — 2020. — Vol. 69. — P. 74–82.
9. Blume J, Douglas S. D., Evans D. L. Immune suppression and immune activation in depression // *Brain Behav Immun.* — 2011. — Vol. 25. — P. 221–229.
10. Brown P. M., Drossman D. A., Wood A. J. et al. The tryptophan hydroxylase inhibitor LX1031 shows clinical benefit in patients with nonconstipating irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 141. — P. 507–516.
11. Chen J., Zhang Y., Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome // *BMC Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 91.
12. Chin A. C., Vergnolle N., MacNaughton W. K., Wallace J. L., Hollenberg M. D., Buret A. G. Proteinase-activated receptor 1 activation induces epithelial apoptosis and increases intestinal permeability // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 11104–11109.
13. Choi Y. J., Kim N., Yoon H. et al. Overlap between irritable bowel syndrome and functional dyspepsia including subtype analyses // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — Vol. 32. — P. 1553–1561.
14. Cirillo C., Bessisow T., Desmet A. S., Vanheel H., Tack J., Vanden Berghe P. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 110. — P. 1205–1215.
15. Cuomo R., Andreati P., Zito F. P., Passananti V., De Carlo G., Sarnelli G. Irritable bowel syndrome and food interaction // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 8837–8845.
16. David L., Babin A., Picos A., Dumitrascu D. L. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with intestinal inflammation in the irritable bowel syndrome // *Clujul Med.* — 2014. — Vol. 87. — P. 163–165.
17. Demir I. E., Schäfer K. H., Tieftrunk E., Friess H., Ceyhan G. O. Neural plasticity in the gastrointestinal tract: chronic inflammation, neurotrophic signals, and hypersensitivity // *Acta Neuropathol.* — 2013. — Vol. 125. — P. 491–509.
18. Drossman D. A., Tack J., Ford A. C., Szigethy E., Törnblom H., Van Oudenhove L. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a rome foundation working team report // *Gastroenterology.* — 2018. — Vol. 154. — P. 1140–1171, e1.
19. Du L. J., Chen B. R., Kim J. J., Kim S., Shen J. H., Dai N. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 22. — P. 3486–3495.
20. Dunlop S. P., Jenkins D., Neal K., Spiller R. C. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 125. — P. 1651–1659.
21. Farré R., Vicario M. Abnormal barrier function in gastrointestinal disorders // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2017. — Vol. 239. — P. 193–217.
22. Fichna J., Storr M. A. Brain-gut interactions in IBS // *Front Pharmacol.* — 2012. — Vol. 3. — P. 127.
23. Fritscher-Ravens A., Pflaum T., Mössinger M. et al. Many patients with irritable bowel syndrome have a typical food allergies not associated with immunoglobulin E // *Gastroenterology.* — 2019. — Vol. 157. — P. 109–118, e5.
24. Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2015. — Vol. 41. — P. 177–188.
25. Gaman A., Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis // *Neuromodulation.* — 2008. — Vol. 11. — P. 249–259.
26. Gershon M. D., Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 397–414.
27. Ghoshal U. C., Nehra A., Mathur A., Rai S. A meta-analysis on small intestinal bacterial overgrowth in patients with different subtypes of irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — Vol. 35. — P. 922–931.
28. Gurusamy S. R., Shah A., Talley N. J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2021. — Vol. 116. — P. 935–942.
29. Holtmann G., Shah A., Morrison M. Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: a holistic overview // *Dig. Dis.* — 2017. — Vol. 35. — P. 5–13.
30. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A. et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome // *Gut.* — 2014. — Vol. 63. — P. 1737–1745.
31. Jin M., Mo Y., Ye K., Chen M., Liu Y., He C. Efficacy of serotonin receptor agonists in the treatment of functional dyspepsia: a meta-analysis // *Arch. Med. Sci.* — 2019. — Vol. 15. — P. 23–32.
32. Jones M. P., Dille J. B., Drossman D., Crowell M. D. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2006. — Vol. 18. — P. 91–103.
33. Lee M. J., Jung H. K., Lee K. E., Mun Y. C., Park S. Degranulated eosinophils contain more fine nerve fibers in the duodenal mucosa of patients with functional dyspepsia // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2019. — Vol. 25. — P. 212–221.
34. Lembo A., Pimentel M., Rao S. S. et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2016. — Vol. 151. — P. 1113–1121.
35. Li X., Chen H., Lu H. et al. The study on the role of inflammatory cells and mediators in postinfectious functional dyspepsia // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 45. — P. 573–581.
36. Madia V. N., Messori A., Saccoliti F. et al. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome // *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* — 2020. — Vol. 19. — P. 342–369.
37. Mearin F., Pérez-Oliveras M., Perelló A. et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 129. — P. 98–104.
38. Ng Q. X., Foo N. X., Loke W. et al. Is there an association between Helicobacter pylori infection and irritable bowel syndrome? A meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* — 2019. — Vol. 25. — P. 5702–5710.
39. O'Malley D., Quigley E. M., Dinan T. G., Cryan J. F. Do interactions between stress and immune responses lead to symptom exacerbations in irritable bowel syndrome? // *Brain Behav Immun.* — 2011. — Vol. 25. — P. 1333–1341.
40. Perveen I., Rahman M. M., Saha M., Rahman M. M., Hasan M. Q. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh // *Indian J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 33. — P. 265–273.
41. Piacentino D., Cantarini R., Alfonsi M. et al. Psychopathological features of irritable bowel syndrome patients with and without functional dyspepsia: a cross sectional study // *BMC Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 11. — P. 94.

42. Pittayanon R, Lau J.T, Yuan Y. et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome—a systematic review // *Gastroenterology*. — 2019. — Vol. 157. — P. 97—108.
43. Rivkin A, Rybalov S. Update on the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: focus on rifaximin and eluxadoline // *Pharmacotherapy*. — 2016. — Vol. 36. — P. 300—316.
44. Schmulson M., Pulido-London D., Rodriguez O. et al. Lower serum IL-10 is an independent predictor of IBS among volunteers in Mexico // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 747—753.
45. Shariati A., Fallah F., Pormohammad A. et al. The possible role of bacteria, viruses, and parasites in initiation and exacerbation of irritable bowel syndrome // *J. Cell. Physiol.* — 2019. — Vol. 234. — P. 8550—8569.
46. Shimura S., Ishimura N., Mikami H. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with refractory functional gastrointestinal disorders // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2016. — Vol. 22. — P. 60—68.
47. Spiller R.C. Postinfectious functional dyspepsia and postinfectious irritable bowel syndrome: different symptoms but similar risk factors // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138. — P. 1660—1663.
48. Srivastava D., Ghoshal U., Mittal R.D., Ghoshal U.C. Associations between IL-1RA polymorphisms and small intestinal bacterial overgrowth among patients with irritable bowel syndrome from India // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2014. — Vol. 26. — P. 1408—1416.
49. Stasi C., Bellini M., Bassotti G., Blandizzi C., Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome // *Tech Coloproctol.* — 2014. — Vol. 18. — P. 613—621.
50. Sun Y.F., Li Y.Q., Wang Y.P. The feature of clinical symptoms and health-related quality of life in patients with overlapping functional dyspepsia and irritable bowel syndrome // *Chin. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 11. — P. 492—494.
51. Sundin J., Rangel I., Fuentes S. et al. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2015. — Vol. 41. — P. 342—351.
52. Tan V.P., Liu K.S., Lam F.Y., Hung I.F., Yuen M.F., Leung W.K. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2017. — Vol. 45. — P. 767—776.
53. Tsukita S., Katsuno T., Yamazaki Y., Umeda K., Tamura A., Tsukita S. Roles of ZO-1 and ZO-2 in establishment of the belt-like adherens and tight junctions with paracellular permeable barrier function // *Ann. N Y Acad. Sci.* — 2009. — Vol. 1165. — P. 44—52.
54. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia // *Gut*. — 2014. — Vol. 63. — P. 262—271.
55. Vanuytsel T., van Wanrooy S., Vanheel H. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism // *Gut*. — 2014. — Vol. 63. — P. 1293—1299.
56. Von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J. et al. Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in the clinical setting: prevalence and risk factors // *Dig. Dis. Sci.* — 2019. — Vol. 64. — P. 480—486. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5343-6>.
57. Walker M.M., Salehian S.S., Murray C.E. et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy—an association with allergy and functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 31. — P. 1229—1236.
58. Wang L.H., Fang X.C., Pan G.Z. Relationship between mast cells and nerve fibers in the intestinal mucosa in patients with irritable bowel syndrome // *Chin. J. Dig.* — 2003. — Vol. 23. — P. 332—335.
59. Wang C., Fang X. Inflammation and overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2021. — Vol. 27. — P. 153—164.
60. Wensaas K.A., Hanevik K., Hausken T. et al. Postinfectious and sporadic functional gastrointestinal disorders have different prevalences and rates of overlap: results from a controlled cohort study 3 years after acute giardiasis // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2016. — Vol. 28. — P. 1561—1569.
61. Woodcock N.P., Robertson J., Morgan D.R., Gregg K.L., Mitchell C.J., MacFie J. Bacterial translocation and immunohistochemical measurement of gut immune function // *J. Clin. Pathol.* — 2001. — Vol. 54. — P. 619—623.
62. Wrzosek L., Miquel S., Noordine M.L. et al. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent // *BMC Biol.* — 2013. — Vol. 11. — P. 61.
63. Xu X.J., Zhang Y.L., Liu L., Pan L., Yao S.K. Increased expression of nerve growth factor correlates with visceral hypersensitivity and impaired gut barrier function in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a preliminary explorative study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2017. — Vol. 45. — P. 100—114.
64. Yakoob J., Abbas Z., Naz S., Islam M., Jafri W. Virulence markers of *Helicobacter pylori* in patients with diarrhoea-dominant irritable bowel syndrome // *Br. J. Biomed. Sci.* — 2012. — Vol. 69. — P. 6—10.
65. Zhong L., Shanahan E.R., Raj A. et al. Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine // *Gut*. — 2017. — Vol. 66. — P. 1168—1169.
66. Zuo X.L., Li Y.Q., Li W.J. et al. Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia // *Clin. Exp. Allergy*. — 2007. — Vol. 37. — P. 823—830.

S. M. Tkach¹, A. E. Dorofeev², N. V. Kharchenko²

¹ Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Modern views on the mechanisms of pathogenesis and tactics of management of patients with overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Review

Such widespread functional gastrointestinal disorders as irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD), although not represented by any obvious structural lesions of the gastrointestinal tract, but they seriously affect quality of life of many patients. According to epidemiological data, 26.7—48.7% of IBS patients and 20.0—42.1% of patients with FD have a crossover of symptoms, also known as overlap IBS/FD syndrome. Overlap syndrome usually leads to more serious clinical manifestations, deterioration of quality of life and complica-

tions. Chronic low-intensity post-infectious inflammation or non-infectious microinflammation and the immune response play an important role in the pathogenesis of both IBS and FD, leading to visceral hypersensitivity, dysfunction of «brain-gut» axis and intestinal mucosal barrier, which are usually the cause of IBS or FD. However, whether inflammation has the same mechanism in the syndrome of the overlap of IBS and FD (IBS/FD) remains unclear. The presented review considers the latest advances in the study of inflammatory mechanisms in IBS/FD and proposes new treatment tactics. Current data on the role of gastrointestinal infection, secondary chronic inflammation and immune response, intestinal mucosal barrier damage associated with gastrointestinal infection, effects of gastrointestinal infections on the enteric nervous system and the «gut-brain» axis, possible role of *Helicobacter pylori* infection at the overlap of IBS/FD are discussed. The role of non-infectious inflammation, in particular, bacterial overgrowth syndrome, food allergy, psychological or mental stress in the pathogenesis of IBS, FD and IBS/FD overlapping is also considered. The modern tactics of treatment and management of such patients, which is based on the impact on inflammatory mechanisms also are presented.

Keywords: functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, overlap syndrome.

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.,

гол. наук. співр. відділу профілактики та лікування цукрового діабету та його ускладнень

<http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>

E-mail: tkachsergio@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 17 січня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ткач С. М., Дорофеев А. Е., Харченко Н. В. Сучасні погляди на механізми патогенезу і тактику ведення хворих із перехрестом симптомів функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника // Сучасна гастроентерологія. – 2022. – № 1–2. – С. 63–72. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-63>.

Tkach SM, Dorofeev AE, Kharchenko NV. Modern views on the mechanisms of pathogenesis and tactics of management of patients with overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2022;1-2:63-72. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-63>.