

С.М. Ткач, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Визначення, патогенез та ведення диспепсії: що нового?

Диспепсія – загальний термін, яким традиційно позначають симптоми, що, ймовірно, походять із верхніх відділів травного тракту. Ці симптоми є відносно неспецифічними, тож не дивно, що вони можуть бути пов'язані з безліччю патологічних станів. У цьому полягає перший виклик для лікаря: з-поміж хворих із симптомами функціонального походження виявити пацієнтів із потенційно небезпечними для життя хворобами, як-от рак шлунка. Другим, не менш серйозним викликом є власне визначення і ведення функціональної диспепсії (ФД); цьому питанню присвячено представлений огляд.

Визначення

На відміну від Римських критеріїв для синдрому подразненого кишечнику (СПК), які майже не змінювалися протягом понад 30 років, критерії ФД зазнали дуже значних змін.

Римські критерії III відрізняються від попередніх версій двома ключовими моментами. По-перше, замість поділу диспепсії на рефлюксоподібну, виразкоподібну, дискінетичну і неспецифічну ФД класифікували на два окремі синдроми – постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС), що характеризується пов'язаними з прийомом їжі відчуттям переповнення і раннім насиченням, і синдром епігастрального болю (СЕБ), за якого симптоми з'являються між прийомами їжі. По-друге, з діагнозу ФД були виключені пацієнти з вираженою печією або такі, хто задовольняє критеріям СПК. Попри ці зміни, Римські критерії III діагностують ФД із чутливістю і специфічністю лише 60,7 та 68,7% відповідно, що не надто відрізняється від попередньої редакції документа.

Римські критерії IV, опубліковані у 2016 р., характеризуються значно ширшим підходом до визначення і потенційної патофізіології функціональних гастроінтенінальних розладів, визнаючи потенційну роль таких феноменів, як низькорівневе запалення, зміни кишкової мікробіоти та порушення роботи всіх «головний мозок – травний тракт». Крім того, ФД тепер вважається не окремим захворюванням, а радше спектром, що має багато спільного з гастро-зофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРБ) та СПК. Синдром функціональної нудоти та блювання був виділений в окремий розлад. Поділ ФД на ПДС та СЕБ зберігся, хоча дещо змінилося визначення ПДС. Тепер, крім відчуття переповнення і раннього насичення, воно також включає біль і відчуття печеніння в епігастрії, пов'язані з прийомом їжі. Отже, пацієнти слід класифікувати не на підставі наявних симптомів як таких, а передусім залежно від зв'язку між погіршеннем симптомів та прийомом їжі.

Інші зміни, уведені Римськими критеріями IV, полягали в намаганні точніше визначити мінімальні пороги для частоти і тяжкості симптомів диспепсії. Симптоми мають бути достатньо тяжкими, щоб турбувати пацієнта (відволікати від звичайної діяльності), і з'являтися частіше, ніж у загальній популяції (принаймні 3 дні на тиждень для ПДС і 1 день на тиждень для СЕБ). Лише час покаже, чи допоможуть ці нові критерії більш точно діагностувати ФД.

Епідеміологія

Поширеність ФД варіює від 10 до 30% у різних дослідженнях і в середньому становить 21%. ФД частіше зустрічається в жінок, курців, *Helicobacter pylori*-позитивних осіб та людей, які приймають нестероїдні протизапальні препарати. Крім того, поширеність ФД є нижчою при використанні Римських критеріїв III (7,6%), ніж у разі застосування Римських критеріїв IV (29%).



С.М. Ткач

Диспепсія є глобальною проблемою, проте її розповсюдженість суттєво різничається залежно від географічного регіону. Загалом захворюваність на ФД є вищою в західних популяціях порівняно зі східними. Виразко- та рефлюксоподібні симптоми частіше зустрічаються на Заході, а диспепсія з типом порушення моторики – на Сході. У західних популяціях ФД асоціюється з нижчим соціально-економічним класом, а в східних – навпаки. Ці відмінності можуть бути зумовлені численними факторами, зокрема дієтою, особливостями способу життя, розповсюдженістю *H. pylori* та ін.

Патофізіологія

ФД, хоча й не зменшує тривалість життя, суттєво знижує його якість. Поза сумнівом, ФД має складу природу, тож різноманітні симптоми, асоційовані з цим захворюванням, можуть виникати або погіршуватися внаслідок різних патофізіологічних механізмів (рис. 1). Протягом багатьох десятиліть вважалося, що головним джерелом симптомів ФД є шлунок; у дослідженнях останніх років були отримані свідчення, що симптоми також можуть виникати через порушення функції дванадцятипалої кишки (ДПК) та інших органів.

Словільнене спорожнення шлунка

Традиційно сповільнене спорожнення шлунка (ССШ) розглядали як один із провідних механізмів патофізіології ФД. За даними різних досліджень, розповсюдженість ССШ серед пацієнтів із ФД становить від 20 до 50%. Загалом

спорожнення шлунка від твердої їжі в цій когорті подовжується в 1,5 раза порівняно з контролем. З клінічного погляду важливо розрізняти ПДС як підтип ФД і так званий ідіопатичний гастропарез, які мають спільні симптоми. Крім того, взаємозв'язок між ССШ і більшістю інших симптомів ФД залишається не до кінця вивченим, оскільки ті самі симптоми можуть спостерігатися і в пацієнтів з нормальним спорожненням шлунка. Ймовірно, єдиним винятком є відчуття переповнення після їди, яке стабільно асоціюється із ССШ.

Порушення акомодації шлунка

Акомодація шлунка опосередковується vagovagalним рефлексом, що запускається прийомом їжі та генерується шляхом активації NO-ергічними нервами, які розслаблюють дно і верхню частину тіла шлунка. В акомодації також бере участь антрофундальний рефлекс – розслаблення дна шлунка у відповідь на розтягнення антруму. У дослідженні Tack і співавт. (1998) порушена акомодація реєструвалася у 40% пацієнтів з ФД, причому достовірним її предиктором було раннє насичення (спостерігалося в 90% пацієнтів).

Золотим стандартом дослідження акомодації є баростат-тест, який передбачає розташування поліетиленового балона в дні шлунка під флюорографічним контролем. Хоча цей тест має відмінну відтворюваність, у рутинній клінічній практиці він не використовується, оскільки має інвазивну природу і змінює нормальну фізіологію шлунка. Більш

простою та фізіологічно альтернативною є тест із навантаженням водою, коли пацієнт п'є воду до появи відчуття заповненого шлунка, а об'єм випитої води слугує сурогатним маркером акомодації. Під час цього тесту пацієнти з ФД випивають значно менше води і повідомляють про більш тяжкі симптоми. Такий же тест із вживанням нутрієнтів замість води надає аналогічні результати стосовно вживого об'єму та симптомів ФД; це є свідченням того, що карорійність не визначає максимально переносимий об'єм. Утім, результати навантажувальних проб і дослідження з баростатом не завжди корелюють одне з одним.

Ще один неінвазивний метод оцінки акомодації – ультрасонографія, додатково перевагою якої є можливість одночасно вивчити інші параметри шлункової моторики, як-от спорожнення. Зрештою, акомодацію шлунка також можна оцінювати за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії, проте зі зрозумілих причин ці методи в клінічній практиці майже не використовуються.

Гіперчутливість шлунка

Дослідження з використанням баростату засвідчили, що пацієнти з ФД мають знижені пороги до першого відчуття, дискомфорту та болю під час розтягнення проксимального відділу шлунка. Загалом гіперчутливість присутня в 34% пацієнтів з ФД і поєднується з постпрандіальним болем в епігастрії, відрижкою та зниженням маси тіла. Гіперчутливість у постпрандіальному періоді є особливо характерною для ФД. Взаємозв'язок між гіперчутливістю шлунка та симптомами ФД, імовірно, пояснюється надмірною активацією мульти modalних аферентних шляхів.

Гіперчутливість ДПК до кислоти та ліпідів

Можливість зачленення ДПК до патогенезу ФД уперше було встановлено в дослідженні, у якому в 59% пацієнтів з ФД розвивалася нудота протягом короткочасного періоду перфузії ДПК кислотою; у здорових добровольців той же стимул не зумовлював жодних симптомів (Schwartz et al., 2001). Як було продемонстровано в подальших дослідженнях, пацієнти з ФД мають порушену моторну відповідь ДПК на кислотне середовище, що призводить до зниженого кліренсу екзогенної кислоти з цибулини ДПК. Це пояснює підвищений розповсюдженість спонтанної експозиції ДПК до кислоти в денний час і після їди в пацієнтів з тяжкими симптомами ФД. З більш низьким рівнем pH у ДПК корелює нездатність достигти порцію їжі.

Симптоми диспепсії часто виникають після вживання жирної їжі. На відміну від здорових осіб у пацієнтів з ФД інtraduodenальна інфузія ліпідів підвищує чутливість шлунка до розтягнення і спричиняє відчуття переповнення,

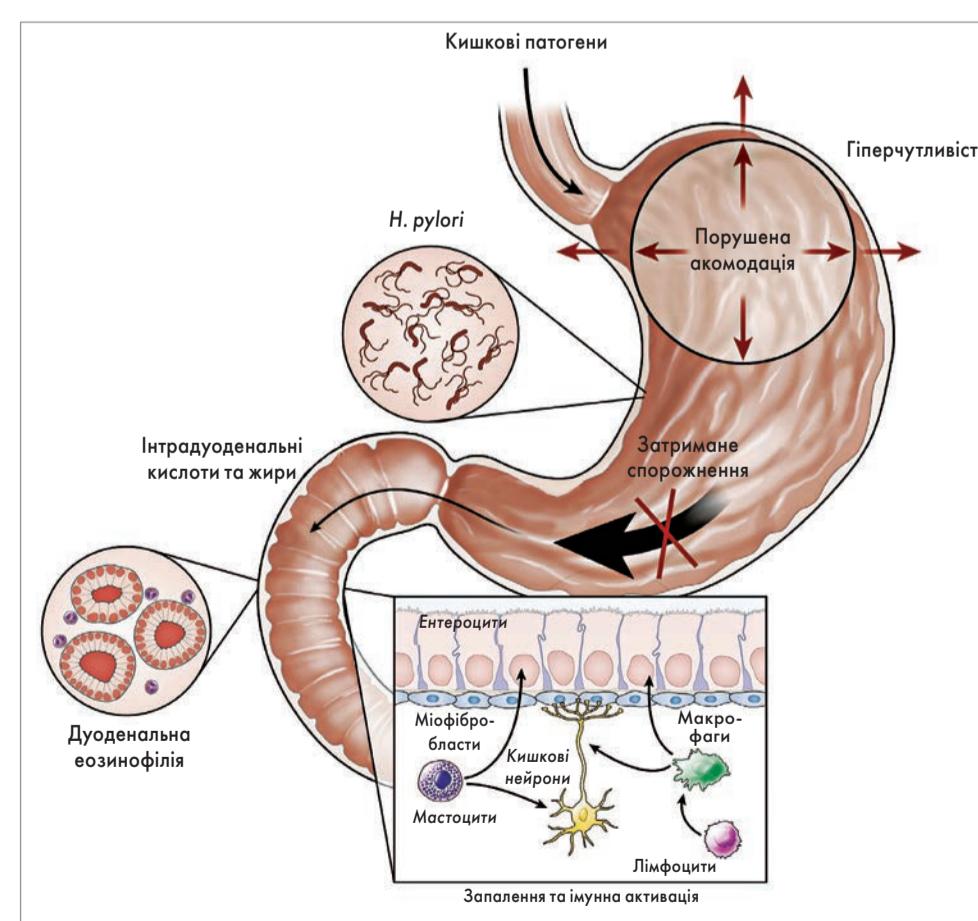


Рис. 1. Схематичне зображення факторів ризику, зачленених у патофізіологію ФД

Примітка: на рисунку не представлені такі фактори ризику, як дієта, куріння, вживання алкоголю, застосування лікарських препаратів, стрес, тривога, депресія.

Продовження на стор. 46.



С.М. Ткач, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Визначення, патогенез та ведення диспепсії: що нового?

Продовження. Початок на стор. 45.

дискомфорт і нудоту. Ця відповідь, імовірно, опосередковується холецистокініном (ХЦК), оскільки призначення антагоніста рецепторів ХЦК дезлоксиглумібу запобігає симптомам диспепсії, індукованім ліпідами або розтягненням.

Післяінфекційна ФД

Як і СПК, ФД може розвиватися *de novo* після кишкової інфекції. Наприклад, у дослідженні Tack i співавт. (2002) 17% пацієнтів з ФД вважали, що безпосередньою причиною їхніх симптомів є кишкова інфекція. У цих хворих частіше зустрічалися раннє насичення, нудота та зниження маси тіла, пов'язані з порушенням акомодацією внаслідок дисфункції шлункових NO-ергічних нейронів. У проспективному дослідженні харчова інфекція, зумовлена кишковою сальмонелою, підвищувала імовірність розвитку ФД у понад 5 разів протягом року, при цьому предикторами розвитку ФД були біль у животі та бліювання в гострому періоді токсикоінфекції. Інфекція *Giardia lamblia* також може провокувати вісцеральну гіперчутливість і затримувати спорожнення шлунка.

Запалення та імунна активація

Порівняно із загальною популяцією пацієнтів з ФД у хворих на післяінфекційну ФД (ПІ-ФД) частіше виявляються фокальні агрегати Т-лімфоцитів, зокрема CD8+ клітин (цитотоксичних Т-лімфоцитів), у ДПК, що асоціюється із ССШ. Крім того, в пацієнтів з ПІ-ФД відзначають знижену кількість CD4+ клітин (T-хелперів, моноцитів і дендритних клітин) на 1 крипту та підвищеною кількістю макрофагів, що оточують крипти. Також у цих хворих частіше виявляють гістологічні ознаки дуоденіту, з яким корелює такий симптом, як відчуття печіння в епігастрії.

Запалення не обмежується лише ПІ-ФД. Так, у пацієнтів з ФД загалом спостерігається підвищення експресії гістаміну, серотоніну й триптази в слизовій оболонці шлунка, системна імунна активація з підвищеним рівнем моноцитів, фактора некрозу пухлини, інтерлейкінів 1 β і 10, а також кишково-спеціфічних Т-лімфоцитів у периферичній крові. Кожен із цих факторів корелює з різними симптомами ФД.

Еозинофілія ДПК

У дослідженні за участю 51 пацієнта з ФД і 48 здорових добровольців підвищена кількість еозинофілів у цибулині ДПК асоціювалася зі збільшенням імовірності ФД у 11,7 раза (Talley et al., 2007). Варто зазначити, що еозинофілія шлунка в цих пацієнтах не спостерігалася, а дуоденальна еозинофілія після поправки на вік, стать і статус інфекції *Hp* корелювала з раннім насиченням. В інших дослідженнях дуоденальна еозинофілія асоціювалася з ПІ-ФД, інфільтрацією ДПК мастоцитами, алергією та ФД за типом ПДС.

Інфекція *H. pylori*

Тривалий час вважалося, що хеліко-бактерний гастрит може зумовлювати диспепсію внаслідок порушення секреції кислоти, моторики та передачі нейроендокринних сигналів. В експериментальних дослідженнях *Hp*-інфекція асоціювалася з експресією

глюкагоноподібного пептиду-1 і прискорює гастроінтеншінальним транзитом. Натомість у пацієнтів з ФД наявність *Hp*, схоже, не змінює швидкість спорожнення шлунка. *Hp*-інфекція також не впливає на акомодацію шлунка, проте може спричиняти вісцеральну, зокрема шлункову, гіперчутливість, найімовірніше, внаслідок запалення.

Психосоціальні фактори

ФД тісно пов'язана з різноманітними психічними і психологічними порушеннями, зокрема з депресією та тривогою, які не лише беруть участь у патогенезі симптомів у деяких пацієнтів з ФД, а й стимулюють цих хворих звертатися по медичній допомозі. Роль емоцій, відповіді на стрес, психологічних процесів і психіатричних коморбідних станів при ФД пояснюється існуванням вісі «травний тракт – головний мозок», яка вивчається за допомогою функціональних візуалізаційних досліджень. Цікаво, що ступінь соматизації в пацієнтів з ФД є таким самим, як і у хворих з органічною диспепсією.

Ведення ФД

Ведення ФД починається з пояснень. Необхідно запевнити пацієнта в тому, що його захворювання не є смертельним, однак при цьому не слід применшувати серйозність його скарг, більше уваги варто приділити розумінню справжньої природи симптомів і їх впливу на повсякденне життя.

Дієта

З функціональною диспепсією асоціюються вісцеральне ожиріння, вживання консервів, алкоголю, а також дієта, багата на жири та сіль. Через спільну симптоматику СПК і ФД у розвитку симптомів останньої можуть брати участь поліоли, дисахариди та моносахариди, що ферментуються. Також є дослідження, що пов'язують диспепсичні симптоми з уживанням газованих напоїв і гострих спецій.

Антидепресанти

Висока розповсюдженість коморбідного психологічного дистресу серед пацієнтів з ФД стала підставою для дослідження антидепресантів при цьому розладі. Проте докази терапевтичної користі антидепресантів у разі ФД є недодатковими. Метааналіз показав, що в пацієнтів з ФД селективні інгібітори

зворотного захоплення серотоніну не-ефективні, натомість трициклічні антидепресанти й антипсихотики можуть полегшувати симптоми, особливо за наявності супутніх розладів настрою. В одному дослідженні пацієнти з виразкоподібним болем в епігастрії та нормальним спорожненням шлунка краще відповідали на амітроптилін (Talley et al., 2015), в іншому випробуванні нортроптилін не полегшував симптомів у пацієнтів з ідіопатичним гастропарезом (Parkman et al., 2013).

Ерадикація *H. pylori*

У низці досліджень ерадикація *Hp* мала наслідком слабке (10%), але клінічно значиме полегшення симптомів ФД. Метааналіз показав, що полегшення симптомів через 3 міс є предиктором ремісії через 1 рік. На ерадикаційну терапію краще відповідають чоловіки та пацієнти з підвищеним індексом маси тіла, натомість послідовна терапія не має переваг над стандартною потрійною терапією щодо симптомів (як і щодо частоти ерадикації). Доцільність додавання препаратів вісмуту до стандартної потрійної терапії при ФД не доведена. Якщо порівнювати стратегію test-and-treat та емпіричну терапію інгібіторами протонної помпи, остання має фармацевтомічні переваги в популяціях з низькою розповсюдженістю *Hp* (<10-20%).

Прокінетики

Широко застосовуваний прокінетик метоклопрамід не має надійних доказів ефективності при ФД. Метааналіз досліджень селективного антагоніста серотонінових receptorів 5-HT₄ мосаприду також не продемонстрував жодної користі цього препарату. У порівняльному дослідженні домперидону та цинітаприду (агоніст 5-HT₄ та антагоніст дофамінових receptorів D₂) частота полегшення симптомів становила 81,8 та 85,5% відповідно, при цьому цинітаприд ефективніше зменшував тяжкість відчуття перевнення після їди, раннього насичення та зуття.

Ітопрід – новий прокінетик, який інгібує ацетилхолінестеразу і є антагоністом D₂-receptorів. У метааналізі, що охопив 2620 пацієнтів, ітопрід полегшував симптоми диспепсії. Проте більш глибоке вивчення окремих досліджень показало, що перевага ітопріду спостерігається головним чином у пацієнтів з вираженою печію.

У японському дослідженні за участю пацієнтів з ФД за типом ПДС акотамід (антагоніст мускаринових receptorів і інгібітор ацетилхолінестераз) частіше зменшував 3 постпрандіальні симптоми (дистрес, зуття на раннє насичення) порівняно з плацебо (15,3 vs 9,0%). Наразі тривають дослідження цього препарату в Європі та США для вивчення його ефективності в інших етнічних популяціях.



Рис. 2. Пропонований підхід до ведення вперше виявленої диспепсії

Примітка: ІПП – інгібітори протонної помпи.

Покращення акомодації шлунка

Антидепресант буспірон, який є частковим агоністом серотонінових receptorів 5-HT_{1A}, може полегшувати розслаблення дна і тіла шлунка, в такий спосіб зменшуючи тяжкість відчуття перевнення після їди, раннього насичення і зуття верхньої частини живота без суттєвих побічних реакцій.

Інші методи

У короткосрочних (10 тиж) і довготривалих (6 міс) дослідженнях психотерапія підвищувала ефективність стандартного консервативного лікування ФД. Крім того, психодинамічна терапія може покращувати відповідь симптомів на ерадикацію *Hp*. Хоча ці методи є перспективними, доцільність їх застосування в аспекті співвідношення «вартість/ефективність» не оцінювалася. Доказова база акупунктури, гомеопатичних засобів, фітотерапії й інших подібних методів не є достатньою переконливою.

У невеликому дослідженні із застосуванням позитронно-емісійної томографії в пацієнтів з ФД було встановлено підвищено експресію канабінoidних receptorів 1 типу в регіонах головного мозку, залучених у вісцеральну і гомеостатичну регуляцію прийому їжі. Отже, ці receptorі можна розглядати як нову терапевтичну мішень при ФД.

Диспепсія: клінічний алгоритм

На рисунку 2 зображені спрощений алгоритм ведення пацієнта з уперше діагностованими симптомами диспепсії.

Першочерговим завданням є ідентифікація так званих червоних пропорцій; їх наявність у певному контексті (вік, етнічна належність, захворювання в анамнезі тощо) може свідчити про необхідність невідкладного пошуку органічної хвороби, який зазвичай починається з ендоскопії. За відсутності червоних пропорцій, а також у популяції чи в пацієнта з високою імовірністю *Hp*-інфекції фармацевтомічно вигідним підходом є стратегія test-and-treat. За низькою імовірністю *Hp*-інфекції та за наявності виражених симптомів рефлюксу доцільне емпіричне застосування інгібітора протонної помпи. У разі відсутності ефекту можна провести ендоскопію, хоча надто сподіватися на її інформативність не варто. Вичерпавши ці методи, часто доводиться призначати препарати «поза показаннями» – прокінетики короткими курсами, трициклічні антидепресанти або буспірон залежно від провідного симптому. Отже, в багатьох випадках доводиться спочатку призначати інгібітори протонної помпи, а потім – прокінетики. Тому, на наш погляд, коли в пацієнтів із симптомами диспепсії застосовується стратегія емпіричної терапії, доцільно відразу призначати дозофіковану комбінацію інгібітора протонної помпи та прокінетика, краще пролонгованого вивільнення, наприклад препарат Омез ДСР (омепразол 20 мг у кишковорозчинних пелетах + домперидон 30 мг з поступовим вивільненням протягом доби). Оскільки Омез ДСР приймається 1 раз на добу, це значно покращує прихильність до терапії в зазначеного контингенту хворих, що, своєю чергою, підвищує ефективність емпіричного лікування та має перевагу перед роздільним застосуванням інгібітора протонної помпи та прокінетика. Також слід приділити увагу коморбідним психопатологічним станам і симптомам, спільним для інших функціональних гастроінтеншінальних захворювань, зокрема СПК та закрепу; лікування останнього може значно полегшити симптоми з боку верхніх відділів травного тракту. У резистентних випадках і за наявності тяжких симптомів можна розглянути доцільність психотерапії.

Список літератури знаходитьться в редакції.



ОМЕЗ® ДСР

наДійно уСуває пРоблеми*



сучасне лікування згідно
міжнародного протоколу¹



зручний режим
прийому – 1 раз на добу²



технологія модифікованого
вивільнення²

Інновація
всього
1
на добу



* Під «надійністю усунення проблем» мається на увазі ефективне усунення чи зменшення різного рівня симптомів ГЕРХ у пацієнтів з високою частотою супутніх симптомів диспепсії. В групі Оmez DSR® достовірно частіше порівняно з омепразолом спостерігали повне купірування рефлюксних симптомів через 8 тижнів лікування: 83,3 % порівняно з 43,3 % відповідно.

Мараховский К.Ю. и соавт. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: сопоставительная оценка эффективности и безопасности омепразола в комбинации с домперидоном в сравнении с омепразолом.

ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЛО, № 2 (42), 2015 г., с 7-16

¹ Stanghellini V., Chan F., Hasler W. et al. Gastroenterology. 2016 May;150(6):1380-92.

² Інструкція з медичного застосування ОМЕЗ® ДСР (OMEZ DSR)

Витяг з інструкції з медичного застосування ОМЕЗ® ДСР (OMEZDSR) Склад: діючі речовини: отерпразол, домперидон; 1 капсула містить омепразолу 20 мг (у вигляді кишковорозчинних пелет), домперидону 30 мг (у вигляді пелет пролонгованої дії). Лікарська форма. Капсули з модифікованим вивільненням, тверді. Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування кислотозалежних станів. Код ATX A02X. Показання. Короткосезонне лікування кислотозалежних захворювань, що супроводжуються нудотою; - Лікування гастриту або гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, що супроводжуються блюванням.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, підвищена чутливість до заміщенихベンзімідазолів.Період вагітності та годування груддю, дитячий вік до 12 років.

Способ застосування та дози. Оmez® DСР застосовувати внутрішньо по 1 капсулі на добу вранці, за 1 годину до прийому їжі. Капсули застосовувати цілими, не розламуючи і не розжувуючи.

Рекомендована максимальна доза для дорослих не повинна перевищувати 30 мг у розрахунку на домперидон (1 капсула). Курс лікування визначає лікар індивідуально залежно від характеру та перебігу захворювання.

Максимальна тривалість прийому препарату Оmez® DСР не повинна перевищувати один тиждень. Побічні реакції. З боку печінки та жовчовивідних шляхів; метаболізму; центральної та периферичної нервової систем; з боку органів слуху та лабіринту; опорно-рухового апарату; алергічні реакції; з боку шкіри та підшкірних тканин; зміни лабораторних показників; з боку печінки; ендокринної системи; імунної системи; шлунково-кишкового тракту; серцево-судинної системи; психічні розлади; з боку репродуктивної системи та молочних залоз; опорно-рухової системи та сполучної тканини; сечовидільної системи; загальні порушення; інші побічні дії.

Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Упаковка. По 10 капсул у блістері. По 3 блістери в картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептром.

Р.П. № UA/0235/02/01, Наказ МОЗ України №1313 від 13.07.2018 р.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді's Лабораторія», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції до медичного застосування.

Виробник. Д-р Редді's Лабораторія Лтд, Виробнича дільниця – II. OMDSR-05-03-2019/Rx2-7.1

Dr.Reddy's