

Функціональні гастроінтестинальні розлади: роль замісної ферментної терапії

М. В. Патратій, Д. О. Гонцарюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: функціональні інтестинальні розлади, функціональна диспепсія, синдром надлишкового бактеріального росту, класифікація, лікування.

Актуальність досліджень з приводу функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) зумовлена загальносвітовою поширеністю, що становить 40%. Важливість проблеми підтверджується тим, що, за даними останнього метааналізу, у середньому 21% усього населення має симптоми диспепсії, яка вважається недослідженою. Поширеність диспепсії в різних популяціях сильно варіює, що пов'язано з різною інтерпретацією та вираженістю симптомів, різними діагностичними критеріями, факторами навколишнього середовища, локальною поширеністю органічних захворювань, таких як виразки або рак шлунка. У пацієнтів з диспепсією сильно знижується якість життя, що пов'язано з емоційним дистресом внаслідок постійної наявності симптомів, з витратами на придбання ліків та зниженням працездатності [22]. Диспепсію частіше виявляють у жінок, курців, пацієнтів, що використовують нестероїдні протизапальні препарати, та осіб, інфікованих *Helicobacter pylori*. У жінок вона є поширенішою, ніж у чоловіків, хоча з віком ця розбіжність нівелюється [21]. Крім того, на частку ФГІР припадає 12% усіх консультацій на первинній ланці медичної допомоги та 30% усіх гастроентерологічних амбулаторних консультацій. За оцінками дослідників, у цих хворих спостерігається дуже низька якість життя, гірша за аналогічний показник в осіб із застійною серцевою недостатністю III функціонального класу чи ревматоїдним артритом. Низька якість життя та значні витрати зумовлюють потребу в швидкій діагностиці та своєчасному лікуванні у разі ФГІР. Якщо розглядати клінічні прояви, то ця патологія супроводжується хронічним боєм, іншими функціональними розладами: синдромом хронічної втоми, у $\frac{2}{3}$ пацієнтів розвивається тривожність або депресія [17, 18].

В Україні поширеність функціональної диспепсії (ФД) сягає 30–40%, однак реальна кількість пацієнтів може бути більшою, оскільки значна частина населення з подібними скаргами до спеціаліста не звертається, а у звітах лікарів первинної медичної допомоги домінує діагноз «хронічний гастрит», який є неправомірним без гістологічного дослідження, яке здебільшого не проводять. Відтак, слід очікувати, що поширеність диспепсії в Україні значно

перевищує дані офіційної статистики. Приблизно 50% пацієнтів практикують самолікування, у більшості випадків, користуючись порадами фармацевта місцевої аптеки, і лише 1 із 4 хворих звертається за консультацією до лікаря. Отже, профілактика та лікування при ФД є актуальними медичними проблемами [22].

Стосовно визначення ФД, то вважається, що про розлад травлення / диспепсію вперше згадували у своїх працях Гіппократ і Гален [11]. Вони надали таку характеристику ФД: «Функціональною диспепсією можна вважати епізодично рецидивуючий або постійний біль у животі або дискомфорт, або будь-які інші симптоми, що відносяться до верхньої частини шлунково-кишкового тракту (ШКТ), крім кровотечі або жовтяниці, тривалістю 4 тижні або довше. Функціональна диспепсія може включати кілька симптомів: біль у животі / дискомфорт, печію або інші прояви шлунково-стравохідного рефлюксу, анорексію, нудоту та блювання, метеоризм або відрижки повітрям, раннє насичення або надмірне переповнення після їди, здуття живота або флатуленцію».

Симптоми ФД залишалися надто невизначеними і тяжкими для сприйняття пацієнтами, що знайшло своє відображення і в художній літературі. У ній ця проблема висвітлювалася здавна. Наприклад, Вільям Шекспір у «Коріолані» написав про диспепсію так: «Якщо ти захворів на морі або на суші, якщо ти за пазухою спочатку відчуваєш перенасичення та розлад шлунка, необхідно відігнати нудьгу». Джеймс Джойс у романі «Улісс» надав таку характеристику симптому печії: «Том Рочфорд висипав порошок зі згорнутого в трубочку паперу у воду, поставлену перед ним. — Ця проклята диспепсія, — сказав він, перш ніж випити. — Хлібна сода дуже добре допомагає, Деві» [24].

І вже у наш час головним медичним документом стали рекомендації, викладені в Римських критеріях. У Римських критеріях IV рекомендується розглядати ФД як широке поняття, яке охоплює: пацієнтів з післяпрандіальним дистрес-синдромом (ПДС), що характеризується виникненням диспепсичної симптоматики, індукованої вживанням їжі; хворих з епігастральним больовим синдромом

(ЕБС), при якому епігастральний біль або епігастральне печіння не виникають виключно відразу після прийому їжі, а можуть розвиватися і під час їди або навіть їх вираженість зменшується при прийомі їжі; а також осіб з перехрещенням симптомів ПДС та ЕБС (оверлап ЕБС та ПДС), при якому відзначаються як диспепсичні симптоми, індуковані прийомом їжі, так і епігастральний біль та / або печіння [23].

Отже, Римський комітет запропонував деталізувати визначення ФД шляхом докладнішої характеристики симптомів. А саме: діагноз «функціональна диспепсія» рекомендується застосовувати для визначення захворювання неорганічної природи, що характеризується перебігом з типовим переліком диспепсичних скарг (*епігастральний біль, раннє насичення, відчуття переповнення після їди, епігастральна печія*), які турбують пацієнта не менше, ніж 12 тижнів (не обов'язково послідовних) протягом останніх 6 місяців, і які не є проявом органічної патології, що могла б спричинити вказані диспепсичні симптоми.

Слід відмітити, що вже згідно з IV Римськими критеріями виокремлюють ФГП дорослих і ФГП дітей. Вони класифікуються таким чином: *функціональні гастроінтестинальні порушення* (диспепсія; хронічні нудота і блювання; здуття; румінація); *функціональні порушення стравоходу* (функціональний загруднинний біль; функціональна печія; рефлюкс-езофагіт, гіперчутливість; комок у горлі; функціональна дисфагія); *функціональні кишкові розлади* (синдром подразненого кишечника; функціональне здуття; функціональний закреп; функціональний пронос); *функціональні аноректальні розлади* (аноректальний біль; функціональні порушення дефекації). При цьому відповідно до IV Римських критеріїв ФД характеризується наявністю ≥ 1 з таких симптомів: *постпрандіальне відчуття переповнення, раннє насичення, біль та печія в епігастральній ділянці*. Ці симптоми мають бути наявними впродовж попередніх 3 міс і розпочинатися щонайменше за 6 міс до встановлення діагнозу.

З етіологічної точки зору всі пацієнти з диспепсичними симптомами можуть бути розділені на дві основні групи: хворі з органічними, системними або метаболічними причинами диспепсичної симптоматики, які можуть бути ідентифіковані під час проведення традиційних діагностичних процедур (наприклад пептичні виразки, злоякісні пухлини, панкреатобіліарна патологія, ендокринні розлади, прийом гастроотоксичних медикаментів). За відповідного лікування чи якщо вираженість симптомів диспепсії внаслідок терапії зменшується, або ж вони зникають, то такий стан трактується як вторинна диспепсія через відомі причини, включаючи інфекцію *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori*-асоційована диспепсія, згідно з Кіотським глобальним консенсусом, розглядається як підгрупа вторинної диспепсії, симптоми котрої протягом 6–12 міс зникають або значно зменшуються після ерадикаційної терапії. *Helicobacter pylori*-негативним хворим на диспепсію віком до 50 років за відсутності симптомів тривоги

рекомендується емпірична терапія інгібіторами протонної помпи (ІПП) або призначення комбінації ІПП і прокінетика (сильна рекомендація, докази високої якості) [16].

Пацієнти, у яких наявна симптоматика не може бути пояснена за допомогою проведення традиційних діагностичних методів, розглядаються як особи, що мають ФД, яка є своєрідною термінологічною «парасолькою» [18].

Лікар у першу чергу звертає увагу на постійне або таке, що систематично виникає протягом 3 місяців і більше, відчуття важкості чи переповнення шлунка, що з'являється після їди, нудоту, біль або дискомфорт в епігастрії, здуття верхнього відділу живота. На жаль, ці ознаки характерні для багатьох інших захворювань, і для їх виключення призначаються додаткові дослідження: загальний аналіз крові і сечі, біохімія крові (визначення вмісту глюкози в крові; визначення наявності глюкози в сечі; протеїнограма; дослідження електrolітів крові; визначення вмісту білірубину в крові та його фракцій; визначення активності амінотрансфераз (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза)); копрограма; езофагогастродуоденоскопія, яка за необхідності супроводжується взяттям шматочка тканини на гістологічне дослідження; тестування на наявність хелікобактерної інфекції; глютенної недостатності; призначення ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (печінки, жовчовивідних шляхів / підшлункової залози) тощо [13, 15]. Відсутність відхилень від норми за результатами всіх проведених досліджень та огляду хворого змушує замислитися саме про один з варіантів ФД.

Однак існує ряд ознак, за наявності яких діагноз ФД виключений і слід шукати іншу хворобу. Це — «симптоми тривоги», що сигналізують про наявність невиявленої органічної патології (втрата маси тіла без видимих причин; виникнення симптомів переважно в нічний час; постійний сильний біль у животі, який стає головним симптомом розладу; підвищення температури тіла; збільшення печінки та селезінки; зміна лейкоформули, ознаки анемії, зміни в біохімії крові). У такому разі рентгенологічне дослідження має включати оглядову рентгеноскопію / рентгенографію органів грудної та черевної порожнини, рентген-дослідження стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, пневмогастрографію. Ендоскопічне дослідження спрямовується не тільки на візуалізацію слизової оболонки шлунка, дванадцятипалої кишки, але й на виявлення її морфологічних змін (шляхом біопсії) [7].

Певне значення для діагностики і тактики лікування мають чинники ризику розвитку ФД. У багатьох дослідженнях було ідентифіковано різні фактори ризику виникнення диспепсії, які включали: жіночу стать, вік, високий соціально-економічний статус, використання нестероїдних протизапальних препаратів, інфікування *Helicobacter pylori*, інші (зниження рівня урбанізації, низький освітній рівень, життєві труднощі, виплачування кредитів, відсутність центрального опалення та ін.). Цікаво, що куріння лише частково асоціювалося з диспепсією, тоді як вживання алкоголю та кави — ні.

Не виключено, що синдром надмірного бактеріального росту (СНБР), який персистує, у хворих на ФД може визначати рефрактерність стандартних підходів до фармакотерапії при цьому функціональному захворюванні ШКТ [8, 25].

Патофізіологічними механізмами ФД вважають випорожнення шлунка. Уповільнене випорожнення шлунка відзначається у середньому у 25–35% усіх пацієнтів із ФД, тоді як швидке його випорожнення спостерігається лише у 5% хворих. Кореляція між швидкістю випорожнення шлунка та виникненням симптоматики залишається невизначеною. Виразене уповільнення швидкості спорожнення шлунка, що діагностується як гастропарез, частіше проявляється нудотою та блюванням, а також втратою апетиту, хоча може бути й асимптомним. *Погіршення шлункової акомодатії* є іншою складовою. Шлункова акомодатія контролюється ваго-вагальним рефлексом, що виникає внаслідок вживання їжі та опосередкованим шляхом активації нервових закінчень у стінці шлунка. Для хворих на ФД характерним є ненормальний розподіл спожитої їжі з переважним накопиченням хімусу в антральному відділі та зменшенням заповнення проксимальних відділів шлунка. Редування релаксації шлунка у відповідь на вживання їжі відзначається приблизно у 30–35% хворих на ФД, причому частіше виникає після перенесених інфекційних гастроентеритів.

Одним з механізмів ФД вважається *шлункова та дуоденальна гіперсенситивність до розтягування, кислоти та інших інтралюмінальних стимулів*. Гіперсенситивність шлунка та дванадцятипалої кишки до механічних стимулів у хворих на ФД відзначається часто, хоча взаємозв'язок між гіперсенситивністю натще та появою симптомів залишається неясним. Хворі на ФД також демонструють гіперсенситивність до хімічних стимулів, таких як інтралюмінальна кислота або ліпіди. Використання ІПП незалежно від кислотозалежних ефектів може зменшувати дуоденальну еозинофілію, а блокатори H_2 -гістамінових рецепторів можуть працювати завдяки антигістамінним ефектам (зменшення надходження опастистих клітин та їх дегрануляції у частини хворих на ФД). У пацієнтів із ФД нерідко відмічають дуоденальну еозинофілію, причому вона явно пов'язана з відчуттям раннього насичення [27]. У патогенезі запалення дуоденальної слизової оболонки та підвищення її проникності беруть участь такі провокувальні фактори, як інфекції, стреси, кислота, паління та харчова алергія. До того ж певну роль у патологічних процесах відіграє і такий механізм, як *низькоінтенсивне дуоденальне запалення, підвищення проникності слизової оболонки та харчові антигени*. Слизовий бар'єр гастродуоденальної зони виступає першою лінією захисту від патогенів та подразнювальних субстанцій, що надходять у просвіт шлунка, і тому він може порушуватися.

Стосовно інфекції *Helicobacter pylori*. Вона розглядається як можливий фактор розвитку ФД тільки за умови успішної ерадикації інфекції, що супроводжується зникненням усіх симптомів [12].

Передбачається, що після успішної ерадикації може нормалізуватися шлункова секреція та гормональний статус, хоча не слід виключати й такі механізми, як запобігання раніше не діагностованим пептичним виразкам або модифікація кишкового мікробіому. До причин і механізмів, які спричиняють розвиток і персистування симптомів, належить і *вплив чинників довкілля*. Гострі інфекції можуть викликати верхні гастроінтестинальні симптоми у 10–20% інфікованих пацієнтів, тим не менш, перебіг постінфекційної диспепсії є значно коротшим та легшим, ніж постінфекційного синдрому подразненого кишечника. Розвиток постінфекційної диспепсії зазвичай пов'язаний з особливостями інфекційних агентів та генетичною схильністю інфікованого пацієнта. Вважається, що СНБР частіше виникає у зв'язку з постінфекційною диспепсією. Він має важливе клінічне значення, оскільки спричиняє тісно взаємопов'язані місцеві та системні патологічні процеси. Кількість досліджень клінічної ролі СНБР останніми роками значно збільшилася. Крім того, ряд авторів підкреслює значення СНБР у розвитку рефрактерної ФД [19, 20].

Психосоціальні чинники часто погіршують якість життя таких пацієнтів. Добре відомою є досить часта асоціація між диспепсією та психічними розладами, особливо тривожністю, депресією та невротизацією. Це обумовлено психоемоційною перенапругою та нездатністю справлятися з життєвими труднощами. Дослідження із застосуванням нейровізуалізації показали, що пізнавальна здатність та емоції можуть впливати на сприйняття симптомів пацієнтом [7].

Однак складний, мультифакторний *патофізіологічний механізм ФД залишається* недостатньо вивченим. Ключовими факторами вважають: моторну та сенсорну гастродуоденальну дисфункцію, погіршення цілісності слизової оболонки, низькоінтенсивну імунну активацію та запалення, дисрегуляцію осі «ШКТ — центральна нервова система (ЦНС)» [18].

Відтак, відповідно до IV Римських критеріїв, ФД характеризується наявністю ≥ 1 з таких симптомів: *постпрандіальне відчуття переповнення, раннє насичення, біль та печія в епігастральній ділянці*. Крім того, значення для діагностики мають відповідні *діагностичні критерії ФД та її субтипів*, які визначені в Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду:

В 1. Функціональна диспепсія. Діагностичні критерії.

Діагноз може бути виставлений, якщо є один або більше з наступних симптомів:

- Набридливе відчуття переповнення після їди
- Набридливе відчуття раннього насичення
- Набридливий епігастральний біль
- Набридливе епігастральне печіння

Відсутність доказу структурної патології (у тому числі при проведенні верхньої ендоскопії) дозволяє пояснити наявні симптоми.

а — критерії визначаються протягом останніх 3 міс при початку симптоматики не менше ніж за 6 міс до встановлення діагнозу.

В1а. Постпрандіальний дистрес-синдром. Діагностичні критерії

Повинні включати один або обидва наступні симптоми щонайменше 3 рази на тиждень:

а. Набридливе відчуття переповнення після їди (що впливає на повсякденну активність)

б. Набридливе відчуття раннього насичення (включаючи нездатність з'їсти звичайний обсяг їжі)

Відсутність доказів органічних, системних чи метаболічних захворювань, що дозволяють пояснити симптоми під час проведення традиційних діагностичних тестів, включаючи езофагогастродуоденоскопію.

а — критерії визначаються протягом останніх 3 міс у разі початку симптоматики не менше ніж за 6 міс до встановлення діагнозу.

Підтримувальні ознаки:

а. Постпрандіальний епігастральний біль або печіння, здуття в епігастрії, надмірні відрижки та нудота також можуть мати місце. Біль не відповідає критеріям функціонального біліарного болю

б. Симптоми, що зменшуються після дефекації або відходження газів, не розглядаються як частина диспепсії

В1в. Епігастральний больовий синдром. Діагностичні критерії

Повинні включати один або більше наступних симптомів щонайменше 1 раз на тиждень:

а. Набридливий епігастральний біль (що впливає на повсякденну активність)

I / АБО

б. Набридливе епігастральне печіння (що впливає на повсякденну активність)

Відсутність доказів органічних, системних чи метаболічних захворювань, що дозволяють пояснити симптоми під час проведення традиційних діагностичних тестів, включаючи езофагогастродуоденоскопію.

а — критерії визначаються протягом останніх 3 міс у разі початку симптоматики не менше ніж за 6 міс до встановлення діагнозу.

Підтримувальні ознаки:

Біль може бути індукований вживанням їжі, полегшуватися під час їди або відзначатися протягом усього прийому їжі.

Можуть також відзначатися постпрандіальне здуття в епігастрії, відрижки та нудота.

Персистуюче блювання передбачає наявність інших розладів.

Печія не є диспепсичним симптомом, хоча часто є скаргою.

Біль не відповідає критеріям функціонального біліарного болю.

Симптоми, що зменшуються після дефекації або відходження газів, не розглядаються як частина диспепсії.

Алгоритм ведення хворих із диспепсією полягає в тому, що на першому етапі спостереження важливим моментом є визначення причин, факторів ризику (чи пов'язаний диспепсичний синдром із системними або метаболічними причинами диспепсичної симптоматики, які можуть бути ідентифіковані під час проведення діагностичних процедур щодо таких захворювань, як патологія

панкреато-гепатобіліарної системи, злоякісні пухлини, ендокринні розлади, використання токсичних медичних препаратів, пептичні виразки. У таких випадках можна думати про органічну диспепсію (наприклад при хронічному панкреатиті) [4]. Крім того, необхідно з'ясувати, чи є у пацієнта симптоматика, яка не може бути пояснена в ході проведення діагностичних методів дослідження. Таким хворим можна встановити діагноз ФД.

Лікування при ФД починається з призначення дієти з обмеженням кофеїну, алкоголю, жирів та виробів з борошна. Слід уникати продуктів індивідуальної непереносимості. При цьому лікувати пропонується згідно з симптоматикою. Якщо домінує біль, то призначають дієту, антисекреторні препарати. Згідно з японськими рекомендаціями, препаратами 1-ї лінії лікування пацієнтів із ФД є антисекреторні засоби акотіамід та rikkunshito. До речі, вважається, що такі препарати є ефективними при будь-якому типі ФД. *Слід відмітити, що хоча антациди є дуже популярними для зменшення проявів ФД, ферментні препарати (ФП) мають низку переваг.* У 20% пацієнтів симптоми ФД полегшуються після ерадикації *Helicobacter pylori* [4]. Використовуються ІПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, езомепразол). ІПП у низьких та високих дозах настільки ж ефективні, як блокатори H_2 -гістамінових рецепторів та прокінетики.

За відсутності терапевтичного ефекту від ІПП слід додати прокінетики, які є ефективними в усуненні симптомів ФД. З прокінетиків рекомендується призначати домперидон, ітоприд, пруклоприд, макролід, каміцинал, рекомендується комбінація прокінетик + ІПП. При цьому деякі автори показали, що ефективність антисекреторної терапії становить 30–70% (її ефект полягає у прискоренні евакуаторної функції шлунка). Ряд дослідників вказує на ефективність прокінетиків / нейромодуляторів та ерадикації *Helicobacter pylori* (ерадикація *Helicobacter pylori* зменшує вираженість симптомів у близько 80% випадків, а прокінетики достовірно зменшують їх на 20%).

Якщо призначена терапія є малоефективною, то пропонується тривало призначати антидепресанти (у тому числі при гіперсенситивності слизової оболонки шлунка). Рекомендується використовувати трициклічні антидепресанти (нортриптилін, амітриптилін), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (пароксетин, циталопрам), канабіноїди (агоністи $5HT_{1A}$ -рецепторів), які вважаються препаратами 2–3-ї лінії. *Психотерапевтична допомога (на будь-якому етапі має бути обговорена з психотерапевтом).*

У разі порушення шлункової акомодатії ефективними є буспірон, суматриптан, ондансетрон, а також антидепресанти (амітриптилін). При підвищеному фундальному тонусі рекомендуються використовувати фундальні релаксанти фундальні релаксанти, акотіамід (інгібітор ацетилхоліністерази), реламорелін (агоніст греліну), буспірон (агоніст $5HT_{1A}$ -рецепторів), суматриптан ($5-HT_{1B/D}$ -агоніст). Стосовно супутнього дуоденального запалення,

то рекомендуються монтелукаст, блокатори H_2 -гістамінових рецепторів.

У літературі існують дані стосовно того, що диспепсія може бути атипичним проявом ураження підшлункової залози і її ферментної дисфункції, а також функціональним проявом захворювань підшлункової залози [3].

Так, у дослідженні М. Wakabayashi та співавторів (2018) у 50% пацієнтів з рефрактерною ФД до ІПП спостерігалися патологічні зміни рівня панкреатичних ферментів, а у випробуванні S. Hashimoto і співавторів (2017) у 76,2% учасників встановлено відхилення від норми вмісту трипсину [4]. Вважається, що таке поєднання обумовлює розлади спорожнення шлунка та запалення дванадцятипалої кишки [14]. Крім того, в одному обсерваційному дослідженні хворих із порушенням травлення різноманітного ґенезу (n=62) рандомізували для прийому прокінетика домперидону (n=19) або ФП нетваринного походження (n=43). Було доведено, що домперидон і нетваринний ФП однаково ефективно зменшували вираженість усіх патологічних симптомів (p < 0,05), але ФП краще нівелював абдомінальний біль, ніж домперидон (p=0,021). На підставі отриманих даних учені назвали нетваринний ФП цінною альтернативою гастропрокінетикам у полегшенні поширених симптомів з боку ШКТ. При ферментній дисфункції підшлункової залози обтяжуються прояви шлункової, кишкової, біліарної диспепсії, а застосування нетваринних ферментів з метою поліпшення травлення (поряд з базовою терапією) зменшує вираженість таких симптомів, як переповнення шлунка, відчуття раннього насичення, відрижка, метеоризм, здуття живота. Слід відзначити, що ФП нетваринного походження мають ряд переваг. Важливим є збереження їх активності за рН від 3,0 до 9,0, тому вони не потребують надійної кислотостійкої оболонки. Навіть у шлунку ці препарати залишаються стійкими, стабільними та активними у кислому й лужному середовищі, можуть гідролізувати субстрати, які не здатні гідролізувати ФП тваринного походження (це свідчить про широку субстратну специфічність). Нетваринні ферменти не пригнічують панкреатичну секрецію, бо організм людини не сприймає їх як власні. Також важливим є те, що ФП нетваринного походження можуть застосовуватися у хворих із гіперчутливістю до панкреатину [1].

Отже, якщо підшлункова залоза затримує виділення ферментів для повноцінного гідролізу хімусу, тобто не справляється з вимогами, що висуваються до неї, то необхідно додати травні ферменти ззовні. Цілком очевидно, що краще використовувати ферменти нетваринного походження.

В Україні нову генерацію ФП нетваринного походження презентує АТ «Фармак» під торговою назвою Панжест. Він відтворює процес фізіологічного травлення. Його прототипом є засіб Enzymax Dual Release, розроблений і синтезований іспанською компанією «Aora Health». Нині зазначене підприємство продовжує виробляти цей продукт на замовлення АТ «Фармак». Найважливішими його компонентами є ліполітичні, амілолітичні, протеолітичні ферменти нетваринного походження, що мають цілу низку істотних переваг порівняно з ферментами тваринного походження (панкреатином) [2, 5, 9]. Біотехнологія, що стоїть за амілазою, глюкоамілазою та -галактозидазою у складі Панжесту, стандартизована для забезпечення активності в широкому діапазоні значень рН (а саме стабільність при різних значеннях рН шлунка та тонкого кишечника) [26].

Панжест володіє такою інноваційною характеристикою, як унікальна система доставки, що отримала назву «капсули в капсулі». Вона використовується не тільки для захисту ферментів, а й для забезпечення поступового вивільнення ензимів у певних відділах ШКТ. Зовнішня капсула розчиняється після потрапляння в шлунок, і травні ферменти тут розщеплюють їжу, залишаючись активними й стабільними в умовах кислого рН, перешкоджаючи розвитку пілороспазму і відчуттю переповнення в епігастрії, а також сприяючи гідролізу компонентів хімусу в дуоденальному просвіті, що нівелює дуоденопілоричний запірний рефлекс. Це спрямовано на профілактику дуоденостазу, спазму воротаря і гастроезофагеального рефлюксу та відрижки й печії. Але якщо у просвіті дванадцятипалої кишки буде не вистачати жовчних кислот для їх участі в гідролізі жирів (з різних причин), то призначення Панжесту може бути доцільним (завдяки тому, що відсутня необхідність активації бактеріальної ліпази жовчними кислотами) [6, 10].

Таким чином, аналіз літературних джерел дозволив з'ясувати ряд механізмів формування та прогресування ФД у плані порушень моторної та сенсорної гастродуоденальної функції (з урахуванням наявності шлункової та дуоденальної гіперсенситивності до розтягування, кислоти та інших інтралюмінальних стимулів), погіршення цілісності слизової оболонки верхніх відділів травної трубки, розвитку та персистування низькоінтенсивної імунної активації (що сприяє хронічному системному запаленню низьких градацій) і у дисрегуляції осі «ШКТ — ЦНС». При цьому підкреслюється значення ферментної дисфункції підшлункової залози при певних механізмах формування ФД та значення використання у таких випадках ферментів нетваринного походження з інноваційною формою доставки та наявністю ферментів нетваринного походження.

Список літератури:

1. Анохіна Г. А., Лопух І. Я., Коруля І. А. Хронічний панкреатит, коморбідний із захворюваннями тонкої кишки. Який ферментний препарат обрати? Здоров'я України 21 сторіччя. 2021; 22: 36–37.
2. Гріднев О. Є. Сучасні можливості замісної терапії за допомогою травних ферментів мікробного походження. Здоров'я України. 2022; 1: 12–16.
3. Губергіц Н. Б. Диспепсія при функціональних та органічних захворюваннях органів травлення: між

- Сцілою і Харібдою. Вісник клубу панкреатологів. 2022; 2–3(55–56): 6–15.
4. Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В., Супрун О. О. Купірування проявів шлункової та кишкової диспепсії при хронічному панкреатиті. Вісник клубу панкреатологів. 2023; 3(60): 45–50.
 5. Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В. Обміркований вибір ферментного препарату: як зробити? Вісник Клубу панкреатологів. 2023; 4: 39–48.
 6. Губергріц Н. Б. «Ів би очима, та живіт не приймає!» — Панжест допоможе». Вісник клубу панкреатологів. 2024; 4(65): 4–7.
 7. Ткач С. М., Харченко Н. В., Дорофєєв А. Е. Ерадикація надмірного бактеріального росту як метод лікування функціональної диспепсії. Сучасна гастроентерологія. 2021; 5–6(121–122): 12–20.
 8. Ткач С. М. Сучасні підходи до ведення хворих із синдромом надмірного бактеріального росту. Здоров'я України. 2021; 1(59): 8–9.
 9. Хайтович М. В. Екзокринна недостатність підшлункової залози: сучасні можливості замісної терапії. Здоров'я України. 2021; 22: 68–69.
 10. Beger H. G., Buchler M., Hruban R. H. et al. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery. Oxford: Willey-Blackwell. 2023. 1360 p.
 11. Crean G. P., Holden R. J., Knill-Jones R. P. et al. A database on dyspepsia. Gut. 1994; 35: 191–202.
 12. Darwin E., Murni A. W., Nurdin A. E. The Effect of psychological stress on mucosal IL-6 and Helicobacter pylori activity in functional dyspepsia. Acta Med. Indones. 2017; 49(2): 99–104.
 13. De Bortoli N., Tolone S., Frazzoni M. et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. Ann. Gastroenterol. 2018; 31(6): 639–648.
 14. Drossman D. A. Functional gastrointestinal disorder history, pathophysiology, clinical features and Rome I. Gastroenterology. 2016; 150: 1262–1279.
 15. Du L., Shen J., Kim J. J. et al. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. J. Gastroenterol. Hepatol. 2018; 33(1): 128–133. <http://doi.org/10.1111/jgh.13813>.
 16. Emara M. H., Salama R. I., Salem A. A. Demographic, endoscopic and histopathologic features among stool H. pylori positive and stool H. pylori negative patients with dyspepsia. Gastroenterology Res. 2017; 10(5): 305–310.
 17. Hortmann G., Shah A., Morrison M. Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: a holistic overview. Dig. Dis. 2017; 35: 5–13.
 18. Ford A. C., Marwaha A., Sood R. et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. Gut. 2015; 64(7): 1049–1057.
 19. 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; 116: 935–942.
 20. Losurdo G., Salvatore D'Abramo F. et al. The influence of small intestinal bacterial overgrowth in digestive and extra-intestinal disorders. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(10):3531. <http://doi.org/10.3390/ijms21103531>.
 21. Mahadeva S., Goh K. L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. World J. Gastroenterol. 2006; 12(17): 2661–2666. <http://doi.org/10.3748/wjg.v12.i17.2661>.
 22. Mahadeva S., Ford A. C. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. Neurogastroenterol. Motil. 2016; 28(2): 167–174.
 23. 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; 64(2): 480–486.
 24. Shanahan F., Quigley E. M. James Joyce and gastroenterology. Clin. Med. (Lond) 2008; 8: 632–633.
 25. Shimura S., Ishimura N., Mikami H. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with refractory functional gastrointestinal disorders. J. Neurogastroenterol. Motil. 2016; 22(1): 60–68. <http://doi.org/10.5056/jnm15116>.
 26. Whitcomb D. C., Lowe M. E. Human Pancreatic Digestive Enzymes. Dig. Sci. 2007; 52: 1–17.
 27. Wang X., Li X., Ge W. et al. Quantitative evaluation of duodenal eosinophils and mast cells in adult patients with functional dyspepsia. Ann. Diagn. Pathol. 2015; 19(2): 50–56.

УДК 616.34-008.1:616.342-008.1:615.356

doi: 10.33149/vkr.2025.02.02

UA Функціональні гастроінтестинальні розлади: роль замісної ферментної терапії

М. В. Патратій, Д. О. Гонцарюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: функціональні інтестинальні розлади, функціональна диспепсія, синдром надлишкового бактеріального росту, класифікація, лікування.

У статті надається характеристика функціональним гастроінтестинальним розладам, вказується їх поширеність. Розповсюдженість диспепсії в різних популяціях

сильно варіює, що пов'язано з різною інтерпретацією та вираженістю симптомів, різними діагностичними критеріями, факторами навколишнього середовища, локальною поширеністю органічних захворювань, таких як виразки або рак шлунка. Увага звертається на класифікацію таких розладів, як функціональні гастроінтестинальні порушення (диспепсія; хронічні нудота і блювання; здуття; румінація); функціональні порушення стравоходу (функціональний загроудинний біль; функціональна печія; рефлюкс-езофагіт, гіперчутливість; відчуття грудки в горлі; функціональна дисфагія); функціональні кишкові розлади (синдром подразненого кишечника; функціональне здуття; функціональний закреп; функціональний пронос); функціональні аноректальні розлади (аноректальний біль; функціональні порушення дефекації).

Але у зв'язку з тим, що функціональна диспепсія (ФД) є одним з найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту, автори зупинилися на обговоренні її визначень, діагностики згідно з IV Римськими критеріями. Підкреслюється, що Римський комітет запропонував деталізувати визначення ФД шляхом докладнішої характеристики симптомів. Діагноз ФД рекомендується застосовувати для визначення захворювання неорганічної природи, перебіг якого характеризується типовим переліком диспепсичних скарг (епігастральний біль, раннє насичення, відчуття переповнення після їди, епігастральна печія), що турбують пацієнта не менше, ніж 12 тижнів (не обов'язково послідовних) протягом останніх 6 місяців і не є проявом органічної патології, що могла б спричинити вказані диспепсичні симптоми.

Акцентується увага на тому, що пропонується розглядати хворих з точки зору наявності післяпрандіального дистрес-синдрому (ПДС), епігастрального больового синдрому (ЕБС) та перехрещення симптомів ПДС та ЕБС (оверлап ЕБС та ПДС), що дуже важливо для призначення медикаментозної терапії. Увага звертається і на значення чинників ризику для індивідуального лікування хворих (особливо при синдромі надмірного бактеріального росту, який персистує, у хворих на ФД і може визначати рефрактерність до фармакотерапії (яка виникає при порушенні кишкового мікробіому, що потребує змін у алгоритмі лікування).

Підкреслюється, що інфекція *Helicobacter pylori* розглядається як можливий причинний фактор ФД тільки за умови успішної ерадикації інфекції. До причин і механізмів, які спричиняють розвиток і персистування симптомів, належить і вплив чинників довкілля, психосоціальні фактори, дисрегуляція осі «шлунково-кишковий тракт — центральна нервова система». Автори обговорюють значення таких патофізіологічних механізмів, як випорожнення шлунка, погіршення шлункової акомодатії, гіперсенситивність (шлункова та дуоденальна, що виникає на розтягування, кислоту тощо), персистування низькоінтенсивного дуоденального запалення, підвищення проникності слизової оболонки та харчові антигени.

EN Functional gastrointestinal disorders: the role of enzyme replacement therapy

M. V. Patratiy, D. O. Hontsariuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: functional intestinal disorders, functional dyspepsia, small intestinal bacterial overgrowth syndrome, classifications, treatment.

The article provides a characterization of functional gastrointestinal disorders and highlights their prevalence. The prevalence of dyspepsia varies significantly across populations, which is attributed to differences in symptom interpretation and severity, diagnostic criteria, environmental factors, and the local prevalence of organic diseases such as ulcers or stomach cancer. Attention is drawn to the classification of these disorders, including functional gastrointestinal disorders (dyspepsia, chronic nausea and vomiting, bloating, rumination); functional esophageal disorders (functional chest pain, functional heartburn, reflux esophagitis, hypersensitivity, globus, functional dysphagia); functional bowel disorders (irritable bowel disease, functional bloating, functional constipation, functional diarrhea); and functional anorectal disorders (anorectal pain, functional defecation disorders). Given that functional dyspepsia (FD) is one of the most common gastrointestinal conditions, the authors focus on the definitions and diagnosis of FD in accordance with the Rome IV criteria. It is emphasized that the Rome Committee proposed refining the definition of FD through more detailed symptom characterization. The diagnosis of "FD" is recommended for conditions of non-organic origin accompanied by a typical syndrome of dyspeptic complaints (epigastric pain, early satiety, postprandial fullness, epigastric burning) persisting for at least 12 weeks (not necessarily consecutive) over the last six months and not caused by an organic pathology that could explain these symptoms.

Attention is drawn to the classification of patients based on the presence of postprandial distress syndrome (PDS), epigastric pain syndrome (EPS), and the overlap of PDS and EPS symptoms, which is crucial for determining pharmacological treatment. The role of risk factors in tailoring individual treatments is also emphasized, particularly in cases of small intestinal bacterial overgrowth syndrome, which can persist in FD patients and contribute to pharmacotherapy resistance due to disruptions in the gut microbiome, necessitating changes in treatment algorithms.

The article underscores that *Helicobacter pylori* infection is considered a possible causative factor of FD only if eradication therapy is successful. Environmental influences, psychosocial factors, and gut-brain axis dysregulation are also discussed as contributing to the development and persistence of symptoms. The authors elaborate on pathophysiological mechanisms such as gastric emptying, impaired gastric accommodation, hypersensitivity (gastric and duodenal, triggered by distention, acid, etc.), persistent low-grade duodenal inflammation, increased mucosal permeability, and the role of dietary antigens.