

ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА В ПРЕОДОЛЯВАНЕТО НА НАРУШЕНИЯТА НА **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕТО ЧЕРВА-МОЗЪК** В БЪЛГАРИЯ ПРЕЗ 2022 Г.



г-р **Даниела
Стоянова**

Клиника по
гастроентерология,
ВМА-София

Въведение

През 2021 г. бяха публикувани резултатите от първото глобално изследване на епидемиологията на функционалните заболявания на ГИТ, наречени по новата терминология нарушения на взаимодействието черва-мозък (DGBI) (без участие на България)^[1]. Авторите установяват, че повече от 40% от хората имат поне 1 от 22 съществуващи диагнози по Римските критерии IV, като преваляращи са функционалните заболявания на червата^[2]. Според честотата си те се разпределят както следва, на база данните от интернет-базирано или домашно интервю:

- Функционална констипация 11.7%/6.6%.
- Функционална диспепсия (FD) 7.2%/4.8%.
- Функционална анална болка 5.6%/1.5%.
- Функционална диария 4.7%/1.2%.
- Синдром на раздразненото черво (IBS) 4.1%/1.5%.
- Функционално подуване 3.5%/1.2%.
- Функционална дисфагия 3.2%/1.2%.

Авторите предсказват предстоящия глобален товар върху медицинския и немедицинския персонал, ангажиран с лечението на тези пациенти като огромен, като се има предвид хроничният ход на заболяванията, флукуиращата клинична тежест (от леки до инвалидизиращи), припокриващите се психологически проблеми (допълнително влошени на фона на пандемията и други глобални заплахи), както и потенциални отклонения във функциите на други органи и системи. В следващите раздели ще разгледаме диагностичните и терапевтични проблеми, свързани с най-честите нарушения в контекста на възможностите за решаването им в България.

Актуални проблеми

Ключова стъпка при снемането на анамнезата на пациентите с потенциално функционално заболяване е изключването на алармиращи симптоми (въпреки че в различните анатомични области те имат променлива тежест на предсказване на сериозен проблем). Непосредствено след това, особено в младата въз-

раст (<40 год.), гастроентерологът трябва да насочва пациентите към активно поставяне на диагнозата DGBI, а не да предлага всевъзможни тестове за отхвърлянето ѝ. Често внимателното разпитване на пациента намира история на други заболявания от същата група, но с друга локализация или от други органи/системи, които пациентът не свързва смислено с актуалния проблем. Идентифицирането на потенциален стресогенен фактор също е важна стъпка в поставянето на диагнозата, както и в уверяването на пациента за позитивната връзка между стреса като начален тригер или като периодичен провокатор за отключването на симптомите на заболяването. Установяването на психологически или психиатрични проблеми (депресия, генерализирана тревожност, хипохондрия, соматоформно разстройство) или наследственост за такива е важно с оглед ранно насочване към специализиран психолог/психиатър, особено в случаите на рефрактерни на стандартната терапия пациенти.

Много често на пациентите на възраст до 40 год., без алармиращи симптоми, се предлага извършване

на горна и/или долна ендоскопия (завършваща в >95-98% с напълно нормална находка), което води до грешната концепция и за двете страни, че проблем не съществува и се прави опит за игнориране на функционалните оплаквания вместо характерът и генезата им внимателно да бъдат разяснени на пациента и да се постави адекватен на проблема план за лечение. Нерядко пациентите с тези заболявания обикалят между гастроентеролозите и други свързани специалисти (пулмолози, кардиолози, ревматолози, невролози) и се прилага безплодно лечение, на дъното на което стои комплексно неразбиране на проблема на пациента или нежелание за ангажиране с хроничния му ход.

Подход в терапията на функционалните заболявания в България е предписването на поредици от медикаменти с билков произход, хранителни добавки и пробиотици, с противоречлива ефективност, същевременно малко или неизписване на психотропни агенти (невромодулатори). За това се разчита на психиатри или психотерапевти, които в огромната си част не са добре запознати със специфичната патология на DGBI, в резултат на което предписваните медикаменти са неадекватни или в дози за психиатрични заболявания; пациентите нерядко ги спират поради странични ефекти и така ефектът от консултирането се обезсмисля. Това обуславя огромна нужда от специализирани в тази област психотерапевти. С цел избягване на стигмата, свързана с някои от фармакологичните препарати като например антигенпресанти или други психотропни агенти, доклад на работен екип на Rome Foundation въвежда термина невромодулатори.

Не на последно място в България липсват базисни възможности за разгръщане на специализирана диагностика на заболяванията на ГИТ в т.нар. неврогастроентерологична лаборатория на база високорезонансна манометрия (HRM), оценяваща мотилитетните нарушения на горния и долния храносмилателен тракт. Липсват достъпни възможности за тестване на храносмилателния тракт с радионуклидни и рентгенови методи (сцинтиграфия за оценка на стомашното изпразване, тест за малабсорбция на жлъчни киселини, рентгенов тест за транзитно време на дебелото черво, дихателни тестове за диагностика на бактериален свърхрастеж и дизахариден нетолеранс, използващи глюкоза, лактулоза, фруктоза и др.).

Заболявания на хранопровода

Най-честото заболяване според епидемиологичното проучване е функционалната дисфагия, следвана от функционалната гърдна болка, свърхчувствителността към рефлукс, функционалното парене и глобусът, като всички те се срещат по-често при жени. Симптомите са близки до тези на органичните заболявания на хранопровода, като ГЕРБ: типични – парене зад гърдната кост, кисели оригвания, или атипични симптоми (глобус), мотилитетни нарушения (езофагеален хипомотилитет, спастични нарушения на хранопровода, уточнени в Chicago Classification of esophageal motor disorders). Нерядко анамнезата установява провокиращ медикамент като причина за появата на оплакванията (статини, ACE инхибитори, антигенпресанти – SSRI, калциеви

антагонисти, нитрати, клопидогрел, ацетилсалицилова киселина и НСПВС, антибиотици, желязни препарати, фосфодиестеразни инхибитори, бифосфонати). Спирането или замената на медикамента може да преустанови оплакванията.

Първата стъпка е изключването на алармиращи симптоми – кървене от горния тракт, бързо прогресираща дисфагия за течни и твърди храни, засядане на храна в хранопровода, консумация на тегло, анемия; уточняване на коморбидности (колагенози, обезитет, известна хиатална херния). Важно е снемане на анамнеза за поведенчески нарушения в храносмилателния акт като руминация и надстомашно оригване, които се преодоляват с психотерапия, а не медикаментозно. При наличието на гърдна болка е препоръчителна консултация с кардиолог и рентгенография на гърден кош. Анамнезата за алергия към храни може да насочи към еозинофилен езофагит, който се потвърждава с множествени биопсии от хранопровода. Глобусът изисква стартова консултация с УНГ специалист и евентуално ендокринолог.

Основните диагностични методи за изключване на органично заболяване са горна ендоскопия с поетажни биопсии; златен стандарт за оценка на мотилитетни нарушения е високорезонансната манометрия, с възможност за изследване на импеданс и топографиране на хранопровода; 24-часовото мултиканално интралуменно импеданс рН мониториране е златен стандарт за доказване на рефлукс и свързани с него усложнения, заедно с безжична рН капсула, позволяваща амбулаторно мониториране до 96 ч. Поради липса на апаратура тези тестове понастоящем

не могат да бъдат извършени в България. За оценка на мотилитетните нарушения единствено е налична рентгенографията на хранопровод и стомах, извършена с течна и пастообразна контрастна материя, която трябва да коментира анатомичните особености в горния отдел на хранопровода, да оцени мотилитета на тялото на хранопровода и ДЕС, наличие или отсъствие на хиатална херния и да даде оценка на формата, тонуса и мотилитета на стомаха. Ключови за крайния резултат са опитът и знанията на изследващия рентгенолог.

Стъпките в терапията на функционалната дисфагия, функционалното парене, гърдната болка и свръхчувствителността към рефлукс обичайно стартират емпирично с антисекретор (H2 блокер или инхибитор на протонната помпа (ИПП)) за период от 8 седмици. Важно е пациентите да приемат медикаментите поне 30 мин. преди хранене сутрин и вечер. При ефект терапията постепенно се намалява и спира според симптомите. При липса на ефективност може да бъде добавен прокинетици (единствено tegaserod е установен като ефективен за тази подгрупа заболявания). Липсата на подобрение изисква извършване на диагностични процедури за изясняване на причината. За отбелязване е, че пациентите могат да имат органично заболяване на хранопровода паралелно с функционално такова (например ерозивен ГЕРБ, който се купира добре с терапия, и глобус). Глобусът може да бъде овладян с антисекретори или антиациди, спиране на тютюнопушенето, антидепресанти или психотерапия; citalopram е противопоказан за това състояние, тъй като повишава тонуса на горния езофагеален сфинк-

тер. Свръхчувствителността към рефлукс може да бъде купирана с психотропни агенти като трициклични антидепресанти (TCAs), селективни инхибитори на серотонина (SSRI) и норадреналина (SNRI) или trazodone 100-150 mg/g. Препоръчителните дози са citalopram 20 mg/гн, venlafaxine 75 mg/гн, fluoxetine 20 mg/гн и sertraline до 200 mg/гн. Функционалната гърдна болка се повлиява отлично с venlafaxine или добавяне на ниска доза amitriptyline (10-25 mg) към стандартната доза ИПП.

Gabapentin (до 900 mg/гн) и pregabalin (до 150 mg/гн) намаляват висцералната хиперсензитивност и биха могли да бъдат използвани при функционалната гърдна болка, въпреки че липсват клинични проучвания за момента. Има проучвания с позитивен ефект при приложение на theophylline (100-400 mg/гн) и melatonin (6-12 mg) в продължение на 3 месеца при функционална гърдна болка и висцерална хиперсензитивност, засягаща хранопровода.

Допълнителни и алтернативни медицински методи включват акупунктура, биофийдбек и психотерапия. Поведенческите терапии включват когнитивна бихейвиорална терапия (CBT), хипнотерапия, техники за релаксация и техники за диафрагмално дишане (налични като курсове в интернет).

Гастрогенерални заболявания

Най-честото заболяване е функционалната диспепсия с превалиращ подвид – постпрандиален дистрес синдром (PDS), следван от синдром на епигастрална болка (EPS) и припокриващ се тип. Много по-рядко се

срещат руминацията, хроничното оригване, синдрома на циклично повръщане. Женският пол отново превалява в тази подгрупа, а честотата на заболяването е много високо при младите и намалява прогресивно с възрастта. Генерализираната тревожност или депресията, както и инфекциите на горния ГИТ (Norovirus, Giardia lamblia, Salmonella spp., Escherichia coli O157 и Campylobacter spp) могат да бъдат триггер за появата на FD (по аналогия с постинфекциозния IBS). Нерядко симптомите на FD се допълват от хронично гаене, подуване в горния етаж на корема или оригвания, типични рефлуксни симптоми, а също и симптоми на IBS. Изразените симптоми на PDS могат да доведат от отказ от храна и вторична загуба на тегло. При съмнения за мотилитетно нарушение (гастропареза) е необходимо съответно специализирано изследване.

Изследването на хеликобактер пилори е начална точка в оценката на диспептичните оплаквания, въпреки че мненията дали ерадикацията може да елиминира оплакванията, са противоречиви. Все пак препоръчително е наличната инфекция да се изчисти, а доказването ѝ може да се извърши със серологично изследване, антигенен фекален тест или гастроскопия с биопсия; фекалният тест е диагностичен маркер и за ефективност на ерадикационната терапия. Горната ендоскопия е втората стъпка в диагнозата, но при липсата на алармиращи симптоми и млади пациенти (до 50 год.) може да бъде прескочена в амбулаторни условия. Абдоминалната ехография е препоръчителна в случаите на нетипична локализация на болката след хранене, кризисен характер, при съмнение за холелитиаза или заболявания на панкреаса.

Лечението на FD е комплексно, като се стартира с диетичен режим и препоръка за промени в стила на живот. Глутенът, млечният протеин, плодовият сок, лютиите и пикантни храни, кафето и алкохолът влияят на мотилитета и сензитивността на храносмилателния тракт и могат да индуцират диспептични симптоми. Медикаментозното лечение на PDS включва антисекретори и прокинетици (itopride, trimebutine и нерегистрирания в България acotiamide), а при рефрактерните случаи – mirtazapine (15 mg/гн), особено в случаите със загуба на тегло поради въздържане от хранене, в комбинация с хронично гадене/повръщане, както и при паралелни нарушения в съня; недостатъчно потвърден е ефектът на SSRI, TCAs. Азапироните (buspirone) са нова алтернатива за рефрактерно ранно засищане, подгубване и гадене.

Медикаментозното лечение на EPS е основно с ИПП. При рефрактерни оплаквания към терапията се добавят антидепресанти или прокинетици (с противоречива ефективност), но основно СВТ, хипнотерапия. Нагстомашното оригване и руминацията като поведенчески отклонения са приоритет на психиатрична помощ, ако самообучението в прекратяване на навика не помага.

Заболявания на червата

Тази група заболявания преваляват над всички останали органи локализации, а най-честото сред тях е функционална констипация, следвана от неклассифицирано функционално заболяване на червата, функционалната диария, IBS с трите си

подвида, функционалното подгубване и опиоид-индуцираната констипация. Честотата при IBS е по-висока при жените, като при тях е по-често срещан и подвидът IBS-C, обратно – при мъжете е подвидът IBS-D.

В анамнезата е важно уточняване на давността на симптомите с оглед позитивно поставяне на диагнозата на функционалното заболяване. При пациентите с хронична диария, особено ако е рефрактерна на лечение, се препоръчва изследване на щитовидната функция, фекални възпалителни маркери, скрининг за чревни инфекции, както и серология за глутенова ентеропатия. Наличието на алармиращи симптоми – кръв в изпражненията, анемия, редукция на тегло, прояви на чревна непроходимост, фамилна анамнеза за аденоми или колоректален карцином, изисква извършването на допълнителни диагностични изследвания (окултни кръвоизливи, фекални и туморни маркери, ултразвук, колоноскопия и образни изследвания). При пациентите с водещ симптом констипация и липса на алармиращи симптоми на възраст под 45-50 г., изследването на дебелото черво се смята за ненужно. При първичния преглед се препоръчва уточняване на вида на констипацията – с бавен транзит или дисинергична, тъй като това е ключова отправна точка за лечението. Ректалното туширане (digital rectal examination) за оценка на тонуса и целостта на аналните сфинктери е силно препоръчително да бъде практикувано при преглед на тези пациенти. Тестовите за т.нар. нетолерантност към храни, напоследък популярни в диагностичното търсене на функционалното подгубване, се смятат за диагностично ненадеждни според европейските експерти.

Диета, съответна на оплакванията, намаляване на стреса, физическите упражнения са първите стъпки за преодоляване на симптомите. Много пациенти се повлияват от изключване на млечните продукти, нискохистаминова или безглутенова диета дори и при липса на съответен ензимен дефицит. Дълготрайното им използване обаче може да доведе до дефицит на минерали и витамини и изисква проследяване от диетолог. За най-успешна в проучванията се смята диетата FODMAP. Важно е да се отбележи, че диетите се въвеждат за период от 6-8 седмици и/или до повлияване на симптомите, а при стабилизиране на състоянието пациентите могат плавно да се върнат към пълноценното си хранене.

Медикаментозното лечение използва различни групи препарати според водещото оплакване. При функционалната констипация златният стандарт са лаксативите (всички групи), но при дисинергия на тазовото дъно те често са неефективни и се препоръчват биофийдбек техники за контрол и ефективна евакуация (и тук в страната липсва достъпна база за клинична оценка и практическо приложение). Терапията се припокрива с тази при IBS-C, като за последната се препоръчва опит с разтворими фибри, съдържащи се в овесените ядки, киви, сини сливи, манго и смокини, псилиум; прилагат се също спазмолитици в комбинация със стимулиращи или осмотични лаксативи. Много актуални гастроентерологични консенсуси обаче отхвърлят лаксативите като неефективни при IBS-C, защото въпреки че повлияват нарушения ритъм на дефекация, почти не се отразяват на подгубването и коремната болка (вкл. ПЕГ базираните). В тези стра-

ни се използват медикаменти като секретазога (lubiprostone, linaclotide, prucalopride, tenapanor) и прокинетици като tegaserod, които все още не са регистрирани в България.

IBS-D изисква лечение със спазмолитици, опиоидни агонисти (loperamide), жлъчни секвестранти (cholestyramine, colestipol, colesevelam), селективни антибиотици (metronidazole, rifaximine), алтернатива са пробиотиците, TCA, iberogast; ментово масло, мелатонин; 5-HT₃-рецепторните блокери (alosetron) все още не са регистрирани в България. SSRI могат да повлияят неблагоприятно мотилитета.

Безспорно една от най-трудните за повлияване групи е функционалното подуване. Често се комбинира със симптоми на функционалната диспепсия. Ключови патогенетични механизми са възлехидратна нетолерантност, бактериален свръхрастеж, както и абдоминофреничната дисинергия, променена чревна флора, интестинален дисмотилитет. На първо място трябва да се оцени дали наличието на подуването е свързано с промяна в ритъма на дефекация, ако да – то този проблем трябва да се адресира на първо място. Диагностичните методи често се налагат поради рефрактерността на оплакванията. Въпреки че 70% от пациентите, доказани с нецелиачна глутенова свръхчувствителност съобщават за подуване, в допълнение е проучено, че не безглутеновата, а low FODMAP диетата е най-удачна за това състояние. Медикаментозното лечение включва симетикон, пробиотици, селективни антибиотици (rifaximin например 400 mg два пъти дневно за 10 дни), спазмолитици (mebeverine), прокинетици (tegaserod), секретазога (linaclotide,

prucalopride, lubiprostone), невромодулатори (SSRI, TCA, buspirone). Ограничен е ефектът на класическите прокинетици (metoclopramide). В допълнение се използва биофийдбек, комплементарни и алтернативни терапии, обучение в диафрагмално дишане, хипнотерапия.

Аноректални заболявания

Най-често срещаното заболяване е proctalgia fugax (функционална анална болка), следван от синдрома на леватор ани и фекалната инконтиненция. Ключово изследване е аноректалната манометрия, която рутинно не се извършва в страната. Оценка на тазовото дъно може да се направи с дигитален преглед, ректална ехоендоскопия или МРТ. Предлаганите медикаменти са спазмолитици, невромодулатори, в съчетание с аноректален биофийдбек и психотерапия.

Централно медиран коремно-болков синдром

При изключване на други причини за коремна болка това е поставяната диагноза, като честотата е извънредно ниска в проучването. Ключова роля имат невромодулаторите с доминиращ централен ефект, а изборът на препарат зависи от съпътстващите коморбидности и психостатус. При предимно болков синдром първи избор са TCA. При странични ефекти или неефективност, вариант са SNRI (duloxetine, venlafaxine). SSRI се препоръчват при комбинация с безпокойство, ге-

пресия, фобии. Тези групи могат да бъдат допълнени от:

- Атипични антипсихотици (olanzapine, quetiapine) отличен избор при коремна болка, асоциирана с фибромиалгия, мигрена или друго хронично главоболие; също така водят до анксиолиза и индуцират сънотворен ефект, при намален риск от екстрапирамидни странични ефекти. Възможно е комбиниране на quetiapine с SNRI или TCA при рефрактерна болка от ГИТ.
- Gabapentin, pregabalin (в съчетание с фибромиалгия, болка от коремната стена).
- Virgorion (при преваляващи умора и сънливост). Паралелно или като алтернатива могат да се използват и психологични терапии и похвати (CBT при маладаптивни състояния, катастрофизирани), хипнотерапия, техники за релаксация.

Интегрална грижа за пациентите

В последните години в някои държави се въвежда нова категория на лечение – поведенческа терапия за черва и мозък (BGBT), промотирана от Rome foundation. Терапията се прилага от клиницист и представлява краткотрайно, нефармакологично въздействие, което приоритизира овладяването на гастроинтестиналните симптоми над подобряването на психологическите коморбидности. Като такава тя е строго индивидуализирана и включва комбинация от ефективни техники на база бихейвиоризъм. Може да бъде комбинирана с използване на невромодулатори и представлява ключов детайл от интегралната грижа за пациентите с DGBI. Елементи на

тази терапия са когнитивно-бихейвиоралната терапия, програми за самолечение при DGBI, психообучение, диафрагмално дишане, техники за релаксация и управление на стреса. Идеални кандидати за тази терапия са пациенти, които са приели диагнозата си, разбират ролята на терапията в интегралната грижа, могат да инвестират достатъчно време в промяна на поведението си, съгласни са да подобрят техниката на справяне с проблемите или които изпитват изолация, дистрес от симптомите на ГИТ. Неподходящи кандидати са тези, които имат тежка психопатология, прекалено са фокусирани върху търсенето на „лек“, не разбират концепцията на заболяването си, не могат да инвестират време да се променят или активно използват забранени субстанции. Срединно положение заемат пациентите с хранителни разстройства, посттравматичен стрес, дефицит в мотивацията или други психологически коморбидности. ■

книгопис:

1. Sperber, AD. et al Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study Gastroenterology 2021;160:99–114.
2. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorder and the Rome IV process. In: Drossman DA, Chang L, Chey WD, et al, eds. Functional gastrointestinal disorders, disorders of brain-gut interaction. Volume 1, 4th ed. Raleigh, NC: Rome Foundation, 2016:1–32.
3. Fox M. Mistakes in clinical investigation of gastrointestinal motility and function. UEG Education 2018; 18: 15–20.
4. Valdivinos, M et al Esophageal Hypomotility and Spastic Motor Disorders: Current Diagnosis and Treatment Curr Gastroenterol Rep (2014) 16:421.
5. Wauters, L et al UEG and ESNM Consensus on functional dyspepsia UEGJ. 2021;9:307–331.
6. Rohow, W. Chicago Classification of esophageal motor disorders: Lessons learned Curr Gastroenterol Rep. 2017; 19(8): 37.
7. Tomita, T New Approaches to Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. Current Gastroenterology Reports (2018) 20: 55.
8. Rettura, F et al Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update Front. Med. 8:765061.
9. Bhardwaj, R et al. Functional Chest Pain and Esophageal Hypersensitivity A Clinical Approach Gastroenterol Clin N Am 50 (2021) 843–857.
10. Berry, S.B et al Integrated Care for Irritable Bowel Syndrome The Future Is Now Gastroenterol Clin N Am 50 (2021) 713–720.
11. Keefer, L. et al Rome Working Team Report on Brain-Gut Behavior Therapies for Disorders of Gut-Brain Interaction Gastroenterology Vol. 162, No. 1.
12. Liu, J. et al Focus on Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome with Constipation Gastroenterol Clin N Am 50 (2021) 639–653.
13. Tomblom, H, Drossman, D Psychotropics, Antidepressants, and Visceral Analgesics in Functional Gastrointestinal Disorders Current Gastroenterology Reports (2018) 20: 58.
14. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szegedy E, Tomblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a Rome foundation working team report. Gastroenterology. 2018;154(4):1140–71 et.
15. Lacy, B. et al Management of Chronic Abdominal Distension and Bloating Clinical Gastroenterology and Hepatology 2021;19:219–231.
16. Sayuk, G. Medical Therapies for Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Gastroenterol Clin N Am 50 (2021) 611–637.