

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

АЛЪЯНОВА ТЕТЯНА СЕРГІЇВНА

УДК 616.33-002-008-092-036.1-085

ДИСЕРТАЦІЯ

ФУНКЦІОНАЛЬНА ДИСПЕПСІЯ:

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ

22 Охорона здоров'я

222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____Альянова Т.С.

Науковий керівник: Соловйова Галина Анатоліївна, доктор медичних наук,
професор

Київ-2020

АНОТАЦІЯ

Альянова Т.С. Функціональна диспепсія: клініко-патогенетичні особливості перебігу та диференційований підхід до лікування. – Кваліфікаційна праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2020.

Зміст анотації

Дана дисертаційна робота присвячена діагностиці та лікуванню постпрандіального дистрес-синдрому (ПДС) та епігастрального больового синдрому (ЕБС). Функціональна диспепсія (ФД) негативно впливає на якість життя пацієнтів та має значний вплив з економічної точки зору, збільшуючи витрати на діагностику та лікування пацієнтів, а також зменшуючи їх залучення на роботі та збільшуючи кількість неробочих днів через хворобу. Стандартні підходи лікування хворих на постпрандіальний дистрес-синдром та епігастральний больовий синдром є ефективними лише в 15-30% випадків.

Метою даної роботи є удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування шляхом вивчення клінічних особливостей, морфологічних особливостей гастро-дуоденальної зони та психологічного статусу пацієнтів з постпрандіальним дистрес-синдромом та епігастральним больовим синдромом.

Завдання дослідження:

1. Вивчити та порівняти особливості клінічних проявів у пацієнтів з ПДС та ЕБС.

2. Оцінити фактори ризику та частоту супутньої патології у пацієнтів з ПДС та ЕБС та їх вплив на ступінь вираженості симптомів функціональної диспепсії.
3. Провести порівняльний аналіз гістологічних змін тіла шлунку та антрального відділу шлунку у пацієнтів з ПДС та ЕБС.
4. Провести підрахунок кількості еозинофілів у слизовій оболонці шлунку та ДПК у пацієнтів з ПДС та ЕБС.
5. Оцінити та порівняти психологічний статус пацієнтів з ПДС та ЕБС.
6. Оцінити ефективність різних варіантів лікування у пацієнтів з ПДС та ЕБС за клінічними критеріями, результатами оцінки якості життя, рівня тривоги та депресії та розробити рекомендації до лікування.

В цілому в дослідженні проаналізовані дані 245 пацієнтів з різними типами ФД – ПДС та ЕБС, 30 хворих на хронічний гастрит без диспептичних проявів та 30 здорових добровольців. Результати лікування ФД залежно від обраної схеми оцінені у проспективному аналізі, що включав 58 хворих на ПДС (29 пацієнтів отримувало ерадикаційну терапію з анксиолітиком, 29 – лише ерадикаційну терапію), 37 хворих на ЕБС (20 пацієнтів отримувало ерадикаційну терапію з анксиолітиком, 17 – лише ерадикаційну терапію). Групи були співставними за віком, статтю, індексом маси тіла. Група пацієнтів з ПДС не відрізнялась від групи пацієнтів з ЕБС за тривалістю симптомів.

Дизайн дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Застосовувались наступні методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг, анамнезу захворювання та життя, даних об'єктивного дослідження), антропометричні (зріст, маса тіла, ІМТ), лабораторні (загальний аналіз крові, визначення антигенів *Helicobacter pylori* за допомогою моноклональних антитіл в калі, ПЛР), інструментальні (ЕГДС з проксимальною еюноскопією,

хромоскопією та забором біоптатів відповідно до Houston рекомендацій, електрокардіографія, за показаннями – КТ, УЗД органів черевної порожнини), морфологічні (мікроскопія, гістологічний метод визначення *Helicobacter pylori*, оцінка морфологічних змін за OLGA та OLGIM, підрахунок кількості еозинофілів у біоптатах гастро-дуоденальної зони), анкетування (шкалами ступеню вираженості гастроентерологічних симптомів типу Лайкерта, SF-36 та HADS), статистичний аналіз.

У пацієнтів з ПДС вираженість симптомів диспепсії за шкалою Лайкерта – переповнення після їжі та раннє насичення – становили 5,6 балів та 5,8 балів відповідно. Серед пацієнтів з ЕБС вираженість симптомів функціональної диспепсії – біль в епігастрії та печіння в епігастрії – становили 5,9 балів та 4,9 балів відповідно.

Серед потенційних факторів ризику розглядалися куріння, вживання алкоголю, наявність розладів сну, наявність працевлаштування, та особливості сімейного статусу (наявність постійного партнера). Статистичний аналіз показав, що куріння, вживання алкоголю та сімейний статус не пов'язані із ризиком виникнення ФД незалежно від типу захворювання. Факторами ризику як для ПДС, так і ЕБС, відповідно до отриманих результатів, є відсутність працевлаштування ($p < 0,001$) та наявність розладів сну ($p = 0,026$).

У ході виконання роботи був проведений аналіз супутньої патології за наявною медичною документацією. Серед виявлених супутніх хвороб зафіксовані випадки ГЕРХ, СПК, неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), бронхіальної астми, тривожних розладів, депресивних розладів, аутоімунного тиреоїдиту (АІТ), артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця (ІХС). Частота ГЕРХ (OR 3,4 (95% ДІ 1,50-7,9); $p = 0,002$), СПК (OR 7,0 (95% ДІ 3,35-14,5); $p < 0,0001$), бронхіальної астми (OR 1,41 (95% ДІ 1,06-2,78); $p = 0,048$), тривожних розладів (OR 24,0 (95% ДІ 10,6-54,3); $p < 0,0001$) та депресивних розладів (OR 19,3 (95% ДІ 8,1-45,9); $p < 0,0001$) була вищою серед

хворих на ФД порівняно зі здоровими добровольцями. У пацієнтів з ПДС достовірно частіше фіксувалась наявність супутнього СПК порівняно з пацієнтами з ЕБС (OR 1,8 (95% ДІ 1,05-3,1); $p=0,031$). При цьому частота виявлення НАЖХП, АІТ, артеріальної гіпертензії та ІХС серед пацієнтів із ФД не відрізнялась від показників в групі здорових осіб ($p > 0,05$).

Окремо був виконаний аналіз впливу наявної супутньої патології на ступінь вираженості симптомів ФД. Так, серед пацієнтів із ПДС наявність супутнього ГЕРХ призводив до посилення ступеню вираженості відчуття переповнення після їжі до 6,4 балів, відчуття раннього насичення – до 6,7 балів. За наявності супутнього СПК у хворих на ПДС достовірно зростали відчуття переповнення після їжі та відчуття раннього насичення до 6,3 та 6,5 балів відповідно. Наявність тривожних та депресивних розладів також призводили до зростання середнього балу: відчуття переповнення після їжі – до 6,5 та 6,1 балів; відчуття раннього насичення – до 6,2 та 6,3 балів. Наявність супутніх НАЖХП, АІТ, артеріальної гіпертензії та ІХС не впливали на клінічні прояви ПДС.

Серед хворих на ЕБС наявність супутнього ГЕРХ призводив до посилення ступеню вираженості епігастрального печіння до 5,9 балів. За наявності супутнього СПК у хворих на ЕБС зростав показник вираженості епігастрального болю – до 6,9 балів. За наявності тривожних розладів у хворих на ЕБС ступінь вираженості болю в епігастрії та епігастрального печіння були достовірно вищими – 6,8 та 6,1 балів відповідно – порівняно із хворими на ЕБС без супутнього стану. Наявність супутніх НАЖХП, АІТ, артеріальної гіпертензії та ІХС та депресивних розладів не впливали на клінічні прояви ЕБС.

Оцінка гістологічних змін тіла шлунку та антрального відділу шлунку при функціональній диспепсії та інвазії Н. рулогі та проведений порівняльний аналіз із змінами при хронічному гастриті без диспептичних скарг дозволив встановити, що у пацієнтів з ФД та ХГ без диспептичних скарг статистично не відрізняються ступені запалення, активності та метаплазії в тілі шлунку. У

пацієнтів із ХГ без диспептичних скарг показник атрофії був достовірно вищий за такий у хворих на ФД. Відмінностей за типом ФД не виявлено. Встановлено, що у пацієнтів з ФД та ХГ без диспептичних скарг статистично не відрізняються ступені запалення та активності в антральному відділі шлунку. У пацієнтів із ХГ без диспептичних скарг показники атрофії та метаплазії були достовірно вищими за такі у хворих на ФД. Відмінностей за типом ФД не виявлено. Залежності ступеню вираженості скарг та морфологічних змін у тілі та антральному відділі шлунку не відзначалось.

Проведений морфометричний аналіз ступеню вираженості еозинофілії гастро-дуоденальної зони показав, що ступінь еозинофільної інфільтрації ДПК статистично переважає у пацієнтів з ПДС порівняно з пацієнтами з ЕБС ($p=0,0042$) і становить $31,4\pm 5,3$ та $22,9\pm 6,8$ клітин відповідно. Ступінь еозинофільної інфільтрації шлунку не відрізнявся залежно від типу ФД: $12,1\pm 2,9$ та $11,3\pm 3,4$ клітин відповідно.

Оцінка якості життя хворих на ФД оцінювалась із використанням шкали SF-36. Наявність ФД, не залежно від типу захворювання, призводить до зниження якості життя за показниками за показниками PF, RP, BP, GH, VT. Серед пацієнтів із ФД – ПДС додатково спостерігається зниження оцінки за доменом SF. Ступінь зниження якості життя відрізняється, залежно від типу ФД, і є більш вираженим серед хворих на ФД – ПДС, порівняно із пацієнтами з ФД – ЕБС, за доменами GH та SF.

У пацієнтів з ФД частота тривоги та депресії за шкалою HADS порівняно зі здоровими особами є статистично вищою ($p<0,05$). Пацієнти із постпрандіальним дистрес-синдромом статистично переважають за рівнем депресії ($p=0,023$) та не відрізняються за рівнем тривоги порівняно з пацієнтами з епігастральним больовим синдромом ($p=0,637$).

З метою вибору оптимальної схеми лікування ФД, пацієнти з ПДС та ЕБС отримували один із варіантів терапії: комбіноване лікування, що включало

ерадикаційну терапію та анксиолітик буспірон у дозі 10 мг тричі на добу, або лише ерадикаційну терапію. Тривалість лікування становила 14 днів. Оцінка ефективності лікування проводилась за динамікою клінічних проявів, показників якості життя пацієнтів, зміною рівнів тривоги та депресії. Включення до ерадикаційної терапії анксиолітика буспірона сприяє зменшенню клінічних проявів у пацієнтів з ПДС у 86,2% пацієнтів та ЕБС у 65% пацієнтів на 15-ий день та зберігає клінічне покращення на 30-ий день спостереження порівняно з лише ерадикаційною терапією у 75,7% хворих на ПДС та 55% хворих на ЕБС. У пацієнтів з ПДС лікування з анксиолітиком буспіроном демонструє більш виражену позитивну динаміку порівняно з пацієнтами з ЕБС ($p < 0,05$). Лікування з включенням до ерадикаційної терапії анксиолітика буспірона сприяє достовірному зменшенню тривоги та недостовірному – депресії у пацієнтів з ПДС та ЕБС на 15-ий та 30-ий день спостереження ($p < 0,05$). У пацієнтів з ПДС спостерігається більш виражене зменшення тривоги (з 72,4% до 29,7%) порівняно з пацієнтами з ЕБС (70% до 35%).

Серед хворих на ФД – ПДС при лікуванні комбінованої схемою динаміка покращення якості життя була більш вираженою і включала більш широкий спектр доменів – PF, RP, BP, GH, VT та SF, в порівнянні із групою хворих на ФД – ЕБС, серед яких покращення спостерігалось лише за субшкалами PF та BP. Не залежно від типу ФД сама лише ерадикаційна терапія не призводила до покращення якості життя за 30-денний період спостереження.

Окремо проаналізовано залежність відповіді на різні типи лікування від ступеню дуоденальної еозинофілії. Різниця за вираженістю еозинофілії в ДПК між групами з позитивною динамікою ($31,3 \pm 6,6$) та без динаміки ($23,4 \pm 7,3$) є статистично значима ($p = 0,007$). Співставлення частоти позитивної динаміки симптомів за шкалою Лайкерта в групах пацієнтів з кількістю еозинофілів в біоптаті менше 27 та більше 27 показало, що частота позитивних результатів лікування в групі більше 27 складає 28-35 – 80,0%. В групі менше 27 клітин в

полі зору частота позитивної динаміки суттєво нижча і склала 10 з 26 – 38,5%. Оцінка співвідношення вказаних груп визначає підвищення вірогідності позитивної динаміки за шкалою Лайкерта у 6,4 рази – OR=6,4 (1,8-23,7), p=0,0009.

Наукова новизна отриманих результатів

Проведено поглиблений порівняльний аналіз клінічних проявів ПДС та ЕБС з використанням психометричної шкали Лайкерта та встановлено, що у пацієнтів з ПДС вираженість симптомів (переповнення після їжі, раннє насичення, тяжкість в епігастрії) за шкалою Лайкерта статистично не відрізнялось від вираженості симптомів (біль в епігастрії, печіння в епігастрії) у пацієнтів із ЕБС.

Розширено наявні дані щодо факторів ризику та частоти супутньої патології у пацієнтів з ПДС та ЕБС та встановлено, що серед факторів ризику у пацієнтів з ПДС та ЕБС статистично переважає відсутність працевлаштування та наявність розладів сну. У пацієнтів з ФД достовірно частіше серед супутньої патології діагностуються ГЕРХ, СПК, бронхіальна астма, тривога та депресія порівняно зі здоровими добровольцями. Встановлено, що у пацієнтів з ПДС достовірно частіше фіксується СПК, порівняно з хворими на ЕБС.

Проведений аналіз морфологічних особливостей тіла шлунку та антрального відділу шлунку у пацієнтів з ПДС та ЕБС дозволив не надавати переваги при проведенні ерадикаційної терапії при різних типах ФД.

Виконаний порівняльний аналіз кількості еозинофілів у слизовій оболонці шлунку та ДПК та виявлення збільшення ефективності лікування при кількості еозинофілів більше 27 у слизовій оболонці ДПК дозволяє додавати до схеми лікування анксиолітик буспірон.

Проведений порівняльний аналіз психологічного статусу пацієнтів за показниками якості життя, тривоги та депресії, що дозволило відокремити ПДС як більш тяжкий тип ФД, який потребує специфічного лікування.

Показано, що додавання буспірона до ерадикаційної терапії покращує клінічну ефективність лікування, достовірно зменшує тривогу та недостовірно депресію як при ПДС, так і при ЕБС після 14-денної терапії в дозуванні по 10 мг тричі на добу. У пацієнтів із ПДС буспірон є препаратом першої лінії терапії.

Практичне значення одержаних результатів. Проведене дослідження дозволяє удосконалити діагностику та підвищити ефективність лікування пацієнтів з ПДС та ЕБС, розширити існуючі уявлення про морфологічні особливості тіла шлунку та антрального відділу шлунку у пацієнтів з ПДС та ЕБС, еозинофільної інфільтрації слизової оболонки шлунку та ДПК та характеристики психологічного статусу пацієнтів.

Оцінка факторів ризику дозволяє виокремити відсутність працевлаштування та наявність розладів сну як ведучі як для пацієнтів з ПДС, так і для пацієнтів з ЕБС, що потребує їх оцінки при аналізі хворих з ФД.

Проведена порівняльна оцінка за супутніми захворюваннями та шкалами SF-36 та HADS дозволяє оцінювати пацієнтів з ПДС як більш тяжких, у порівнянні з пацієнтами з ЕБС.

Виявлена різна ефективність лікування із включенням анксиолітика буспірона, залежно від кількості еозинофілів у слизовій оболонці ДПК, дозволяє використовувати цей морфологічний показник як прогностичний.

Виконаний порівняльний аналіз за критеріями якості життя, тривоги та депресії дозволяє використовувати їх як прогностичні критерії та критерії оцінки ефективності лікування.

Проведений порівняльний аналіз різних видів лікування (із додаванням буспірона до ерадикаційної терапії та лише ерадикаційної терапії) дозволив рекомендувати включення буспірона в дозуванні 10 мг тричі на добу протягом 14 днів в першу лінію терапії пацієнтам з ПДС, та після використання ІПП – пацієнтам з ЕБС.

Результати проведених досліджень впроваджено в клінічну практику Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» (ТОВ «КАПИТАЛ») та Комунального некомерційного підприємства «Київський міський консультативно-діагностичний центр».

Висновки

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі щодо визначення, удосконалення діагностики та лікування ПДС та ЕБС, що дозволило встановити важливі ланки їх патогенезу та розробити раціональні підходи до лікування. Виявлені клініко-патогенетичні, морфологічні особливості тіла шлунку та антрального відділу шлунку та психологічного статусу пацієнтів з ПДС та ЕБС свідчать про те, що ПДС є більш тяжкою формою ФД, що вимагає відповідної корекції лікування.

1. У пацієнтів з ПДС вираженість симптомів (переповнення після їжі – 5,6 балів, раннє насичення – 5,8 балів, тяжкість в епігастрії – 4,7 балів) за шкалою Лайкерта статистично не відрізняється від вираженості симптомів (біль в епігастрії – 5,9 балів, печіння в епігастрії – 4,9 балів) у пацієнтів з ЕБС. У пацієнтів з ПДС недостовірно більше реєструється нудота, блювання, метеоризм, здуття, закрепи; у пацієнтів з ЕБС – діарея та біль у животі (окрім епігастрії) ($p>0,05$).

2. Серед факторів ризику у пацієнтів з ФД статистично переважає відсутність працевлаштування ($p<0,001$) та наявність розладів сну ($p=0,026$) порівняно зі здоровими добровольцями. За факторами ризику пацієнти з ПДС та ЕБС не відрізняються. У пацієнтів з ФД достовірно частіше серед супутньої патології діагностуються ГЕРХ (OR 3,4 (95% ДІ 1,50-7,9); $p=0,002$), СПК (OR 7,0 (95% ДІ 3,35-14,5); $p<0,0001$), бронхіальна астма (OR 1,41 (95% ДІ 1,06-2,78); $p=0,048$), тривожні розлади (OR 24,0 (95% ДІ 10,6-54,3); $p<0,0001$) та клінічна депресія (OR 19,3 (95% ДІ 8,1-45,9); $p<0,0001$) порівняно зі здоровими добровольцями. У пацієнтів з ПДС достовірно частіше фіксується СПК

порівняно з пацієнтами з ЕБС (OR 1,8 (95% ДІ 1,05-3,1); $p=0,031$). Серед пацієнтів із ПДС наявність супутнього GERX, СПК, тривожних та депресивних розладів призводила до посилення ступеню вираженості симптомів ($p<0,05$). Серед хворих на ЕБС наявність супутнього GERX, СПК та тривожних розладів посилювала клінічні прояви ЕБС ($p<0,05$).

3. Пацієнти з ПДС та ЕБС статистично не відрізняються за наявністю та ступенем змін у тілі шлунку та антрального відділу шлунку ($p>0,05$). Не виявлено залежності ступеню вираженості диспептичних скарг та гістологічних змін тіла та антрального відділу шлунку.

4. Ступінь еозинофільної інфільтрації шлунка статистично не відрізняється у пацієнтів з ПДС та ЕБС ($p=0,832$). Ступінь еозинофільної інфільтрації ДПК статистично переважає у пацієнтів з ПДС порівняно з пацієнтами з ЕБС ($p=0,0042$).

5. У пацієнтів з ФД спостерігається зниження якості життя за показниками PF, RP, BP, GH, VT порівняно зі здоровими особами ($p<0,05$). У пацієнтів з ПДС визначається зниження якості життя за доменами GH та SF порівняно з пацієнтами з ЕБС ($p=0,041$ та $p=0,048$ відповідно). У пацієнтів з ФД статистично переважає частота тривоги та депресії порівняно зі здоровими особами ($p<0,05$). Пацієнти із ПДС статистично переважають за рівнем депресії ($p=0,023$) та не відрізняються за рівнем тривоги порівняно з пацієнтами з ЕБС ($p=0,637$).

6. Включення до ерадикаційної терапії анксиолітика буспірона сприяє достовірно більш вираженому зменшенню клінічних проявів у пацієнтів з ПДС та ЕБС на 15-ий день та зберігає клінічне покращення на 30-ий день спостереження (15-ий день після відміни препарату) порівняно з лише ерадикаційною терапією. У пацієнтів з ПДС лікування з анксиолітиком буспіроном демонструє більш виражену позитивну динаміку (за шкалою Лайкерта) порівняно з пацієнтами з ЕБС ($p<0,05$). Лікування з включенням до

ерадикаційної терапії анксиолітика буспірона сприяє достовірному зменшенню тривоги та недостовірному – депресії у пацієнтів з ПДС та ЕБС на 15-ий та 30-ий день спостереження ($p < 0,05$). У пацієнтів з ПДС спостерігається більш виражене зменшення тривоги порівняно з пацієнтами з ЕБС. Лікування з включенням до ерадикаційної терапії анксиолітика буспірона є більш ефективним серед пацієнтів з числом еозинофілів у слизовій оболонці ДПК більше 27 ($OR=6,4 (1,8-23,7), p=0,0009$).

Практичні рекомендації

1. В клінічній практиці пацієнтів з ПДС слід розглядати як більш тяжких, тому цю категорію хворих слід обстежувати з включенням опитувальників SF-36 та HADS.
2. При зборі анамнезу пацієнтів із ФД слід опитувати на наявність працевлаштування та розладів сну як факторів ризику, оскільки вони є статистично значущими у формуванні ФД.
3. При виконанні морфологічного дослідження пацієнтам з ФД слід проводити підрахунок кількості еозинофілів в слизовій оболонці ДПК, так як від цього показника залежить ефективність додаткового призначення анксиолітика буспірона.
4. При наявності *Helicobacter pylori* у пацієнтів з ФД ерадикаційну терапію слід призначати незалежно від типу ФД, враховуючи відсутність статистичних відмінностей в морфологічній структурі тіла шлунку та антрального відділу шлунку при ПДС та ЕБС.
5. Враховуючи достовірно більшу частоту депресії у пацієнтів з ПДС рекомендовано включати в діагностичний алгоритм консультацію психіатра.
6. У лікування пацієнтів з ПДС анксиолітик буспірон рекомендовано включати в терапію першої лінії в дозуванні 10 мг тричі на добу протягом

14 днів. Пацієнтам з ЕБС анксиолітик буспірон слід включати в терапію другої лінії після ІПП в тому ж дозуванні.

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

- 1) Функціональна диспепсія та імунна дисфункція: сучасні уявлення про патогенетичні механізми розвитку / О. Ю. Губська, Т. С. Альянова // Сучасна гастроентерологія. - 2018. - № 1. - С. 94-101. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2018_1_15
- 2) Svintsitskyu A., et al. "Peculiarities of psychological status in patients with functional dyspepsia: postprandial distress syndrome". *Wiadomosci Lekarskie* 2019, tom LXXII, Nr 10: pp. 1872-1877
- 3) Solovyova G., et al. "Morphological peculiarities of chronic gastritis in patients with functional dyspepsia". *Georgian Medical News*, #4 (289), 2019: pp. 102-107
- 4) Alianova T., Solovyova G., Taran A., Aleksieieva V. Efficacy of combined treatment using *Helicobacter pylori* eradication therapy with anxiolytic in comparison with eradication therapy alone in patients with functional dyspepsia: a randomized trial. *The scientific heritage* #48 (2020), P. 2, pp. 3-5.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

- 1) Альянова Т. С. Зміни клітинного складу гастродуоденальної зони при захворюваннях із синдромом диспепсії: обґрунтування необхідності підрахунку еозинофілів у біоптатах слизової оболонки дванадцятипалої кишки / Т. С. Альянова, І. О. Лавренчук. // Матеріали Науково-практичної конференції до 150-річчя кафедри гістології та ембріології НМУ імені О.О. Богомольця. – 2018.
- 2) Morphological peculiarities of chronic gastritis in patients with functional dyspepsia / [G. Solovyova, T. Alianova, et al.]. // VIII International Eurasian Congress of Surgery and Hepatogastroenterology. – 2019.
- 3) Efficacy of combined treatment using *Helicobacter pylori* eradication therapy with anxiolytic in comparison with eradication therapy alone in patients with

postprandial distress syndrome: a randomized trial / [G. Solovyova, T. Alianova, S. Maliarov et al.]. // World Congress of Gastroenterology. – 2019.

4) Comorbidity in functional dyspepsia: retrospective cohort analysis / [G. Solovyova, T. Alianova, et al.]. // Международная научно-практическая конференция (67-ая годовичная), посвященная 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Medical Science of the XXI century – looking towards the future». – 2019.

Ключові слова: функціональна диспепсія, постпрандіальний дистрес синдром, епігастральний больовий синдром, фактори ризику, супутня патологія, гастрит, дуоденальна еозинофілія, якість життя, тривога, депресія

ABSTRACT

Alianova T.S. Functional Dyspepsia: Clinical and Pathogenetic Features of the Course and Differentiated Approach to Treatment. - Qualifying paper, manuscript copyright.

Thesis for a Doctor of Philosophy degree in the field of expertise 22 “Healthcare”, speciality 222 “Medicine”. - National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, 2020.

Contents of the abstract

The following dissertation paper deals with the diagnosis and treatment of postprandial distress syndrome (PDS) and epigastric pain syndrome (EPS). Functional dyspepsia (FD) negatively affects patients’ quality of life and is economically demanding due to the increased spending on diagnostic and treatment measures, and the increased number of sick days at work. Standard approaches to the treatment of patients with postprandial distress syndrome and epigastric pain are only effective in 15-30% of cases.

The aim of this work is to improve the diagnostics and increase the effectiveness of treatment by studying the clinical features, morphological features of the gastroduodenal area and the psychological status of patients with postprandial distress syndrome and epigastric pain.

Research objectives:

1. To study and compare the features of clinical manifestations in patients with PDS and EPS.
2. To assess risk factors and the frequency of concomitant pathology in patients with PDS and EPS and their impact on the severity of symptoms of functional dyspepsia.
3. Carry out a comparative analysis of histological changes in the body of stomach and stomach antrum in patients with PDS and EPS.

4. Calculate the number of eosinophils in the gastric mucosa and duodenum in patients with PDS and EPS.
5. Assess and compare the psychological status of patients with PDS and EPS.
6. Evaluate the effectiveness of different treatment options in patients with PDS and EPS according to clinical criteria, to the results of quality of life, to the levels of anxiety and depression and develop recommendations for treatment.

In total, the study analysed data from 245 patients with different types of FD (PDS and EPS), 30 patients with chronic gastritis without dyspeptic manifestations, and 30 healthy volunteers.

The results of FD treatment, depending on the chosen treatment regimen, were evaluated in a prospective analysis, which included 58 patients with PDS (29 patients received eradication therapy with anxiolytics, 29 - only eradication therapy), 37 patients with EPS (20 patients received eradication therapy with anxiolytics, 17 - only eradication therapy).

The design of the study was approved by the Committee of Bioethic Expertise and the Ethics of Scientific Research at the National Medical University named after O.O. Bohomolets.

The following research methods were used: general clinical methods (collection of complaints, medical history and life, data of objective research), anthropometric (height, body weight, BMI), laboratory (general blood test, testing for antigens of *Helicobacter pylori* using monoclonal antibodies in feces, PCR), instrumental (EGD with proximal jejunoscopy, chromoscopy, and biopsy in accordance with Houston recommendations, electrocardiography according to the indications of CT, ultrasound of the abdominal cavity), morphological (microscopy, histological method for testing for *Helicobacter pylori*, assessment of morphological changes according to OLGA and OLGIM, the number of eosinophils in biopsies of

the gastro-duodenal area), questionnaires and surveys (scales of the severity of gastrointestinal symptoms such as Likert, SF-36 and HADS), statistical analysis.

In patients with PDS, the severity of symptoms of dyspepsia on the Likert scale - overflow after meals and early satiety - was 5.6 points and 5.8 points, respectively. Among the patients with EPS, the severity of symptoms of functional dyspepsia - epigastric pain and burning in the epigastrium - was 5.9 points and 4.9 points, respectively.

The considered potential risk factors were smoking, alcohol use, sleep disorders, unemployment, and peculiarities of the marital status (permanent partner). Statistical analysis showed that smoking, alcohol use, and marital status were not associated with a risk of developing FD regardless of the type of disease. Risk factors for both PDS and EPS, according to the obtained results, are lack of employment ($p < 0.001$) and the presence of sleep disorders ($p = 0.026$).

Completing this research paper included analysing the concomitant pathology, according to the available medical documentation. Among the identified comorbidities were cases of GERD, IBS, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), bronchial asthma, anxiety disorders, depressive disorders, autoimmune thyroiditis (AIT), hypertension, coronary heart disease (CHD). Frequency of GERD (OR 3.4 (95% CI 1.50-7.9); $p = 0.002$), IBS (OR 7.0 (95% CI 3.35-14.5); $p < 0.0001$), bronchial asthma (OR 1.41 (95% CI 1.06-2.78); $p = 0.048$), anxiety disorders (OR 24.0 (95% CI 10.6-54.3); $p < 0, 0001$) and depressive disorders (OR 19.3 (95% CI 8.1-45.9); $p < 0.0001$) was higher among patients with FD compared to healthy volunteers. Patients with PDS were significantly more likely to have concomitant IBS compared with patients with EPS (OR 1.8 (95% CI 1.05-3.1); $p = 0.031$). The frequency of detection of NAFLD, AIT, hypertension and coronary heart disease among patients with FD did not differ from those in the group of healthy individuals ($p > 0.05$).

The effect of the existing concomitant pathology on the severity of FD symptoms was analysed separately. Among the patients with PDS, the presence of

concomitant GERD led to an increase in the severity of the feeling of fullness after a meal up to 6.4 points, the feeling of early satiety - up to 6.7 points.

Patients with PDS with concomitant IBS experienced significant increases in the feeling of fullness after eating and the feeling of early satiety to 6.3 and 6.5 points, respectively. Anxiety and depressive disorders also led to an increase in the average score: a feeling of fullness after eating - up to 6.5 and 6.1 points; feeling of early satiety - up to 6.2 and 6.3 points. The presence of concomitant NAFLD, AIT, hypertension and coronary heart disease did not affect the clinical manifestations of PDS.

Among patients with EPS, the presence of concomitant GERD led to an increase in the severity of epigastric burning to 5.9 points. In the presence of concomitant IBS in patients with ES increased the severity of epigastric pain - up to 6.9 points. Anxiety disorders in patients with EPS increased the severity of epigastric pain and epigastric burning - 6.8 and 6.1 points, respectively - compared with patients with EPS without concomitant condition. The presence of concomitant NAFLD, AIT, hypertension and coronary heart disease and depressive disorders did not affect the clinical manifestations of EPS.

The evaluation of histological changes in the body of the stomach and stomach antrum affected by functional dyspepsia and *H. pylori* invasion, and a comparative analysis with changes under chronic gastritis (CG) without dyspeptic complaints revealed that patients with FD and CG without dyspeptic complaints did not have statistically different degrees of inflammation, activity and metaplasia in the body of the stomach.

In patients with CG without dyspeptic complaints, the rate of atrophy was significantly higher than in patients with FD. No differences in the type of FD were detected. In patients with FD and CG without dyspeptic complaints, the degree of inflammation and activity in the antrum of the stomach did not differ statistically. In patients with CG without dyspeptic complaints, the rates of atrophy and metaplasia

were significantly higher than in patients with FD. No differences in the type of FD were found. There was no observable difference between the severity of complaints and the morphological changes in the body and antrum of the stomach.

The morphometric analysis of the severity of eosinophilia of the gastroduodenal area showed that the degree of eosinophilic infiltration of the duodenum is statistically predominant in patients with PDS compared with patients with EPS ($p = 0.0042$) and is 31.4 ± 5.3 and $22.9 \pm 6, 8$ cells, respectively. The degree of eosinophilic infiltration of the stomach did not differ depending on the type of FD: 12.1 ± 2.9 and 11.3 ± 3.4 cells, respectively.

The quality of life of patients with FD was assessed using the SF-36 scale. The presence of FD, regardless of the type of disease, leads to a decrease in the quality of life in terms of PF, RP, BP, GH, VT. Among the patients with FD - PDS, there is an additional decrease in the evaluation of the SF domain. The degree of decline in quality of life varies depending on the type of FD and is more pronounced among patients with FD - PDS, compared with patients with FD - EPS, in the GH and SF domains.

In patients with FD, the frequency of anxiety and depression according to the HADS scale compared to healthy individuals is statistically higher ($p < 0.05$). Patients with postprandial distress syndrome statistically prevailed in the level of depression ($p = 0.023$) and did not differ in the level of anxiety compared with patients with epigastric pain syndrome ($p = 0.637$).

In order to select the optimal treatment regimen for FD, the patients with PDS and EPS received one of the treatment options: combination therapy, which included eradication therapy and the anxiolytic buspirone at a dose of 10 mg three times a day, or eradication therapy alone. The duration of treatment was 14 days. The effectiveness of treatment was assessed by the dynamics of clinical manifestations, patients' quality of life, changes in the levels of anxiety and depression. The inclusion of buspirone anxiolytic in eradication therapy reduces clinical manifestations in patients with PDS

in 86.2% of patients and EPS in 65% of patients on Day 15 and maintains follow-up clinical improvement on Day 30 of compared with eradication therapy alone in 75.7 % of patients with PDS and 55% of patients with EPS. In patients with PDS, treatment with the anxiolytic buspirone shows a more pronounced positive trend compared with patients with EPS ($p < 0.05$). Treatment with the inclusion of buspirone anxiolytic in eradication therapy contributes to a significant and reliable decrease in anxiety and an unreliable decrease of depression in patients with PDS and EPS on the 15th and 30th day of observation ($p < 0.05$). Patients with PDS have a more pronounced reduction in anxiety (from 72.4% to 29.7%) compared with patients with EPS (70% to 35%).

Among patients with FD - PDS while being treated with the combined regimen, the quality-of-life dynamics was more pronounced and included a wider range of domains - PF, RP, BP, GH, VT and SF, compared with the group of patients with FD - EPS, among whom improvement was observed only on PF and BP subscales. Regardless of the type of FD, eradication therapy alone did not improve the quality of life during the 30-day follow-up period.

The dependence of the response to different types of treatment on the degree of duodenal eosinophilia was analysed separately. The difference in the severity of eosinophilia in the duodenum between groups with positive dynamics (31.3 ± 6.6) and without dynamics (23.4 ± 7.3) is statistically significant ($p = 0.007$). Comparison of the frequency of positive dynamics of symptoms on the Likert scale in groups of patients with the number of eosinophils in the biopsy less than 27 and more than 27 showed that the frequency of positive treatment results in the group more than 27 is 28-35 - 80.0%. In the group of less than 27 cells in the field of view, the frequency of positive dynamics is significantly lower and amounted to 10 out of 26 - 38.5%. Estimation of the ratio of these groups determines an increase in the probability of positive dynamics on the Likert scale in 6.4 times - OR = 6.4 (1.8-23.7), $p = 0.0009$.

Scientific novelty of the obtained results

The present study carried out an in-depth comparative analysis of clinical manifestations of PDS and EPS using the Likert psychometric scale and found that in patients with PDS the severity of symptoms (overflow after meals, early satiety, heaviness in the epigastrium) did not differ statistically on the Likert scale from the severity of symptoms in patients with EPS (epigastric pain, burning in the epigastrium).

The available data on risk factors and frequency of concomitant pathology in patients with PDS and EPS were expanded, and it was determined that the lack of employment and the presence of sleep disorders are statistically predominant among the risk factors in patients with PDS and EPS. Patients with FD are significantly more likely to be diagnosed with GERD, IBS, bronchial asthma, anxiety, and depression among healthy comorbidities compared to healthy volunteers. Patients with PDS were found to have significantly more recorded IBS, compared with patients with EPS.

The analysis of morphological features of the body and antral part of the stomach in patients with PDS and EPS made it possible not to give preference in eradication therapy for different types of FD.

A comparative analysis of the number of eosinophils in the gastric mucosa and duodenum and the detection of increased treatment efficiency when the number of eosinophils is more than 27 in the duodenal mucosa allows adding anxiolytic buspirone to the treatment regimen.

A comparative analysis of the psychological status of patients in terms of quality of life, anxiety and depression allowed to distinguish PDS as a more severe type of FD that requires specific treatment.

It has been shown that the addition of buspirone to eradication therapy improves the clinical treatment efficacy, significantly reduces anxiety and insignificantly depression in both PDS and EPS after 14 days of therapy at a dosage of 10 mg three times a day. In patients with PDS, buspirone is a first-line drug.

The practical significance of the obtained results

The study allows to improve the diagnostics and increase the effectiveness of treatment of patients with PDS and EPS, to expand existing understanding of the morphological features of the stomach and the antrum in patients with PDS and EPS, as well as eosinophilic infiltration of the gastric mucosa and duodenum and the psychological status of patients.

The assessment of risk factors allows to recognize the lack of employment and the presence of sleep disorders as main factors for both patients with PDS and for patients with EPS, which requires their assessment in the analysis of patients with FD.

A comparative assessment of comorbidities and the SF-36 and HADS scales allows patients with PDS to be assessed as more severe than patients with EPS.

The shown difference in the effectiveness of treatment with the inclusion of the anxiolytic buspirone, depending on the number of eosinophils in the mucous membrane of the duodenum, allows the use of this morphological indicator as a prognostic.

The performed comparative analysis on the criteria of quality of life, anxiety and depression allows to use them as prognostic criteria and the criteria for assessing the treatment effectiveness.

A comparative analysis of different treatments (adding buspirone to eradication therapy and eradication therapy only) allowed to recommend the inclusion of buspirone at a dose of 10 mg three times a day for 14 days in the first line of therapy for patients with PDS, and after PPIs - for patients with EPS.

The results of the study were introduced into the clinical practice of the Medical Centre "Universal Clinic" Oberig "(LLC" CAPITAL) and the Municipal Non-profit Enterprise "Kyiv City Consulting and Diagnostic Centre".

Conclusions

The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to the scientific problem of determining, improving the diagnostics and treatment options of PDS and EPS, which enabled establishing important links in their pathogenesis and

developing rational approaches to treatment. The revealed clinical and pathogenetic, morphological features of the body of the stomach and antrum of the stomach and the psychological status of patients with PDS and EPS indicate that PDS is a more severe form of FD, which requires appropriate correction of treatment.

1. In patients with PDS, the severity of symptoms on the Likert scale (overflow after eating - 5.6 points, early satiety - 5.8 points, severity in the epigastrium - 4.7 points) does not differ statistically from the severity of symptoms (epigastric pain - 5.9 points, burning in the epigastrium - 4.9 points) in patients with EPS. In patients with PDS, nausea, vomiting, flatulence, bloating, constipation are observed as more unreliable; in patients with EPS - diarrhea and abdominal pain (except epigastrium) ($p > 0.05$).

2. Among the risk factors in patients with FD, unemployment ($p < 0.001$) and the presence of sleep disorders ($p = 0.026$) were statistically predominant compared to healthy volunteers. Patients with PDS and EPS do not differ in risk factors. In patients with FD with GERD (OR 3.4 (95% CI 1.50-7.9); $p = 0.002$), IBS (OR 7.0 (95% CI 3.35-14, 5); $p < 0.0001$), bronchial asthma (OR 1.41 (95% CI 1.06-2.78); $p = 0.048$), anxiety disorders (OR 24.0 (95% CI 10.6- 54.3); $p < 0.0001$) and clinical depression (OR 19.3 (95% CI 8.1-45.9); $p < 0.0001$) as comorbidities are diagnosed significantly more often compared to healthy volunteers. In patients with PDS significantly more often recorded SCC compared with patients with EPS (OR 1.8 (95% CI 1.05-3.1); $p = 0.031$). Among patients with PDS, the presence of concomitant GERD, IBS, anxiety, and depressive disorders led to an increase in the severity of symptoms ($p < 0.05$). Among the patients with EPS, the presence of concomitant GERD, IBS and anxiety disorders was exacerbated by clinical manifestations of EPS ($p < 0.05$).

3. The patients with PDS and EPS do not differ statistically depending on the presence and degree of changes in the body of the stomach and antrum of the

stomach ($p>0.05$). No dependence of the severity of dyspeptic complaints and histological changes of the body and antrum of the stomach was found.

4. The degree of eosinophilic infiltration of the stomach is not statistically different in patients with PDS and EPS ($p = 0.832$). The degree of eosinophilic infiltration of the duodenum is statistically prevalent in patients with PDS compared with patients with EPS ($p = 0.0042$).

5. In patients with FD there is a decrease in quality of life in terms of PF, RP, BP, GH, VT compared with healthy individuals ($p<0.05$). Patients with PDS have a decrease in quality of life in the GH and SF domains compared with patients with EPS ($p = 0.041$ and $p = 0.048$, respectively). Patients with FD have a statistically higher frequency of anxiety and depression compared to healthy individuals ($p<0.05$). Levels of depression in patients with PDS were statistically predominant ($p = 0.023$) and did not differ in the level of anxiety compared with patients with EPS ($p = 0.637$).

6. The inclusion of buspirone anxiolytic in eradication therapy contributes to a significantly more pronounced reduction in clinical manifestations in patients with PDS and EPS on Day 15 and maintains clinical improvement on Day 30 of observation (the 15th day after the drug withdrawal) compared with eradication therapy alone. In patients with PDS, treatment with the anxiolytic buspirone shows more pronounced positive dynamics (on the Likert scale) compared with patients with EPS ($p<0.05$). Treatment with the inclusion of buspirone anxiolytic in eradication therapy contributes to a significant decrease in anxiety and unreliable depression in patients with PDS and EPS on the 15th and 30th day of observation ($p<0.05$). Patients with PDS have a more pronounced reduction in anxiety compared with patients with EPS. Treatment with the inclusion of buspirone anxiolytic in eradication therapy is more effective among patients with the number of eosinophils in the duodenal mucosa greater than 27 (OR = 6.4 (1.8-23.7), $p = 0.0009$).

Practical recommendations

1. In clinical practice, patients with PDS should be considered as more severe, so this category of patients should be examined with the inclusion of questionnaires SF-36 and HADS.

2. While taking history from patients with FD, employment status and sleep disorders should be surveyed as risk factors, as they are statistically significant in the formation of FD.

3. When performing a morphological study on patients with FD, the number of eosinophils in the mucous membrane of the duodenum should be calculated, as this indicator depends on the effectiveness of the additional appointment of the anxiolytic buspirone.

4. In the presence of *Helicobacter pylori* in patients with FD, eradication therapy should be prescribed regardless of the type of FD, given the lack of statistical differences in the morphological structure of the gastric body and the stomach antrum in PDS and EPS.

5. Given the significantly higher frequency of depression in patients with PDS, it is recommended to include a psychiatrist in the diagnostic algorithm.

6. In the treatment of patients with PDS, the anxiolytic buspirone is recommended to be included in first-line therapy at a dosage of 10 mg three times a day for 14 days. In patients with EPS, the anxiolytic buspirone should be included in second-line therapy after PPIs at the same dosage.

Keywords: postprandial distress syndrome, epigastric pain syndrome, risk factors, comorbidities, gastritis, duodenal eosinophilia, quality of life, anxiety, depression

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	29
ВСТУП	30
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ	38
1.1. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез функціональної диспепсії	38
1.1.1. Загальні уявлення про функціональну диспепсію	38
1.1.2. <i>Helicobacter pylori</i> , хронічний гастрит та функціональна диспепсія	42
1.1.3. Дуоденальна еозинофілія та функціональна диспепсія	45
1.1.4. Роль тривоги та депресії у формуванні ФД	49
1.2. Функціональна диспепсія: класифікація та особливості клінічних проявів	51
1.3. Сучасні підходи до діагностики та лікування функціональної диспепсії	55
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	64
2.1. Клінічна характеристика учасників дослідження	64
2.2. Методи дослідження	68
2.2.1. Езофагогастродуоденоскопія	68
2.2.2. Морфологічні дослідження	72
2.2.3. Методи діагностики <i>Helicobacter pylori</i>	75
2.2.4. Визначення ступеня вираженості гастроентерологічних симптомів	79
2.2.5. Оцінка якості життя	80
2.2.6. Оцінка вираженості тривоги та депресії	83
2.2.7. Методи лікування хворих на функціональну диспепсію та	84

наявною інвазією <i>H. pylori</i>	
2.2.8. Методи статистичного аналізу	85
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ ПДС ТА ЕБС	87
3.1. Ступінь вираженості гастроентерологічних симптомів у пацієнтів із ПДС та ЕБС	87
3.2. Визначення факторів ризику ПДС та ЕБС	90
3.3. Оцінка супутньої патології серед пацієнтів з ПДС та ЕБС та її впливу на вираженість ПДС та ЕБС	92
РОЗДІЛ 4. МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГАСТРО-ДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ ПРИ ПДС ТА ЕБС	99
4.1. Морфологічні особливості тіла шлунку та антрального відділу шлунку у пацієнтів з ПДС та ЕБС	99
4.2. Ступінь еозинофільної інфільтрації гастро-дуоденальної зони у пацієнтів з ПДС та ЕБС	111
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ З ПДС ТА ЕБС	114
5.1. Особливості якості життя пацієнтів з ПДС та ЕБС	114
5.2. Ступінь вираженості тривоги та депресії у пацієнтів з ПДС та ЕБС	117
РОЗДІЛ 6. ПОРІВНЯННЯ ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ	122
6.1. Динаміка клінічних проявів функціональної диспепсії при лікуванні різними схемами терапії	122
6.2. Динаміка показників якості життя пацієнтів з ПДС та ЕБС при лікуванні різними схемами терапії	130
6.3. Динаміка рівнів тривоги та депресії у пацієнтів з ПДС та ЕБС при лікуванні різними схемами терапії	135

6.4. Залежність відповіді на різні типи лікування від ступеню дуоденальної еозинофілії	143
6.5. Ефективність ерадикаційної терапії та аналіз побічних явищ у пацієнтів із ПДС та ЕБС при різних видах лікування	145
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	149
ВИСНОВКИ	164
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	167
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- BP (Bodily pain) – інтенсивність болю
- GH (General Health) – загальний стан здоров'я
- HADS (The hospital Anxiety and Depression) – госпітальна шкала тривоги та депресії
- MH (Mental Health) – психічне здоров'я
- PF (Physical Functioning) – фізичне функціонування
- RE (Role Emotional) – рольове функціонування, визначене емоційним станом
- RP (Role-Physical Functioning) – рольове функціонування, визначене фізичним станом
- SF (Social Functioning) – соціальне функціонування
- VT (Vitality) – життєва активність
- AIT – аутоімунний тиреоїдит
- ГЕРХ – гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба
- ДПК – дванадцятипала кишка
- ЕБС – епігастральний больовий синдром
- ЕГДС – езофагогастродуоденоскопія
- ІПП – інгібітор протонної помпи
- ІХС – ішемічна хвороба серця
- КРГ – кортикотропін-рилізинг-гормон
- НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки
- ПДС – постпрандіальний дистрес-синдром
- СПК – синдром подразненої кишки
- ФГІР – функціональні гастроінтестинальні розлади
- ФД – функціональна диспепсія
- ХГ – хронічний гастрит
- ЦНС – центральна нервова система
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Найчастішою причиною звернення пацієнтів до лікарів загальної практики – сімейної медицини, терапевтів та гастроентерологів є диспепсія (Nisreen O. Asraf, 2020; Anne Mounsey, 2020), що суттєво збільшує навантаження на системи охорони здоров'я всіх країн світу. Функціональна диспепсія (ФД) складає 70% усіх випадків диспепсії, в той час як на органічну припадає лише 30% (Ford, A.C., 2010; Anne Mounsey, 2020).

За даними Міністерства охорони здоров'я України, частота ФД становить 30-40%. Експерти вважають, що реальний показник частоти ФД є вищим – близько 50% – адже значна частина хворих не звертається за медичною допомогою, а отже не може бути включеною в офіційну статистику (Хобзей М.К., 2012).

Відповідно до сучасних уявлень, ФД має мультифакторіальну природу: порушення спорожнення шлунку, порушення шлункової акомодатії, підвищена чутливість шлунку та дванадцятипалої кишки (ДПК) до перерозтягу, кислоти та інших інтралюмінальних стимулів, підвищена проникність слизової оболонки гастродуоденальної зони, харчові антигени, вплив зовнішнього середовища, запалення ДПК низької активності, психологічні фактори, інфекція *Helicobacter pylori*. Експерти Римського консенсусу IV наголошують на тому, що фактори ризику і частота супутньої патології досі залишаються недостатньо вивченими (Drossman, D.A., William L.H., 2016).

Зв'язок між ФД та гістологічними знахідками не з'ясований (Max J.Schmulson, Douglas A. Drossman, 2017). Постінфекційний гастроентерит є фактором ризику ФД (Nicholas J.Talley, 2017). Однак, згідно з Кіотським глобальним консенсусом, *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит є причиною диспептичних проявів лише у невеликої частини пацієнтів і успішна ерадикація

призводить до покращення лише в 7-12% (NNT=14, а в дослідженнях 2011 р. – 8) (J. Tack, 2015). Особливості шістологічної структури гастро-дуоденальної зони у пацієнтів із різними типами диспепсії оцінювались у невеликих групах та отримані результати були суперечливими (Du Li-Jun, 2016; А.С. Свінціцький, 2014; F. Tanaka, 2019).

У попередніх роботах було встановлено, що інфільтрація слизової оболонки шлунку та ДПК еозинофілами призводить до збільшення проникності і може бути фактором патогенезу ФД (Vanheel H., 2014; Lijun Du, 2016). Однак вони включали нечисленні групи пацієнтів і не аналізували окремо результати у пацієнтів з постпрандіальним-дистрес синдромом (ПДС) та епігастральним больовим синдромом (ЕБС).

У пацієнтів з ФД значно знижуються показники якості життя. Рівень тривоги та депресії, за даними різних авторів, зростає у хворих на ФД (Natasha A. Koloski, 2012). J. E. Richter 1991 року зробив висновок, що психологічний фактор є одним із чинників патогенезу захворювання. У літературі наведено мало порівняльних даних про психологічний статус у пацієнтів з ПДС та ЕБС.

Для функціональних розладів, у тому числі і для ФД, якість життя пацієнтів є одним із найбільш важливих способів оцінки ефективності лікування (Nicholas J. Talley, 2003). При цьому, в попередніх роботах якість життя оцінювалась не залежно від типу ФД.

Стандартні підходи лікування хворих на ФД є ефективними лише в 15-30% випадків (Drossman, D.A., J. Tack, 2016).

Тому вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу, морфологічних особливостей гастриту та психологічного статусу пацієнтів із постпрандіальним дистрес-синдромом та епігастральним больовим синдромом та розробка на основі цих знань певних підходів до терапії дозволить покращити діагностики та лікування у великого контингенту пацієнтів, які

звертаються до лікарів загальної практики – сімейної медицини, терапевтів та гастроентерологів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Мета дослідження: удосконалити діагностику та підвищити ефективність лікування шляхом вивчення клінічних особливостей, морфологічних особливостей гастриту та психологічного статусу пацієнтів з постпрандіальним дистрес-синдромом та епігастральним больовим синдромом.

Завдання дослідження:

7. Вивчити та порівняти особливості клінічних проявів у пацієнтів з ПДС та ЕБС.
8. Оцінити фактори ризику та частоту супутньої патології у пацієнтів з ПДС та ЕБС та їх вплив на ступінь вираженості симптомів функціональної диспепсії.
9. Провести порівняльний аналіз гістологічних змін тіла шлунку та антрального відділу шлунку у пацієнтів з ПДС та ЕБС.
10. Провести підрахунок кількості еозинофілів у слизовій оболонці шлунку та ДПК у пацієнтів з ПДС та ЕБС.
11. Оцінити та порівняти психологічний статус пацієнтів з ПДС та ЕБС.
12. Оцінити ефективність різних варіантів лікування у пацієнтів з ПДС та ЕБС за клінічними критеріями, результатами оцінки якості життя, рівня тривоги та депресії та розробити рекомендації до лікування.

Об'єкт дослідження: функціональна диспепсія, постпрандіальний дистрес-синдром, епігастральний больовий синдром.

Предмет дослідження: клінічні прояви, ЕГДС-картина, гістологічні зміни, якість життя, рівень тривоги, рівень депресії.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг, анамнезу захворювання та життя, даних об'єктивного дослідження), антропометричні (зріст, маса тіла, ІМТ), лабораторні (загальний аналіз крові, визначення антигенів *Helicobacter pylori* за допомогою моноклональних антитіл в калі, ПЛР), інструментальні (ЕГДС з проксимальною еюноскопією, хромоскопією та забором біоптатів відповідно до Houston рекомендацій, електрокардіографія, за показаннями – КТ, УЗД органів черевної порожнини), морфологічні (мікроскопія, гістологічний метод визначення *Helicobacter pylori*, оцінка морфологічних змін за OLGA та OLGIM, підрахунок кількості еозинофілів у біоптатах гастро-дуоденальної зони), анкетування (шкалами ступеню вираженості гастроентерологічних симптомів типу Лайкерта, SF-36 та HADS), статистичний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів

Проведено поглиблений порівняльний аналіз клінічних проявів ПДС та ЕБС з використанням психометричної шкали Лайкерта та встановлено, що у пацієнтів з ПДС вираженість симптомів (переповнення після їжі, раннє насичення, тяжкість в епігастрії) за шкалою Лайкерта статистично не відрізнялось від вираженості симптомів (біль в епігастрії, печіння в епігастрії) у пацієнтів із ЕБС.

Розширено наявні дані щодо факторів ризику та частоти супутньої патології у пацієнтів з ПДС та ЕБС та встановлено, що серед факторів ризику у пацієнтів з ПДС та ЕБС статистично переважає відсутність працевлаштування та наявність розладів сну. У пацієнтів з ПДС достовірно частіше серед супутньої патології діагностуються ГЕРХ, СПК, бронхіальна астма, тривога та депресія порівняно зі здоровими добровольцями. Встановлено, що у пацієнтів з ПДС достовірно частіше фіксується СПК, порівняно з хворими на ЕБС.

Проведений аналіз морфологічних особливостей тіла шлунку та антрального відділу шлунку у пацієнтів з ПДС та ЕБС дозволив не надавати переваги при проведенні ерадикаційної терапії при різних типах ФД.

Виконаний порівняльний аналіз кількості еозинофілів у слизовій оболонці шлунку та ДПК та виявлення збільшення ефективності лікування при кількості еозинофілів більше 27 у слизовій оболонці ДПК дозволяє додавати до схеми лікування анксиолітик буспірон.

Проведений порівняльний аналіз психологічного статусу пацієнтів за показниками якості життя, тривоги та депресії, що дозволило відокремити ПДС як більш тяжкий тип ФД, який потребує специфічного лікування.

Показано, що додавання буспірона до ерадикаційної терапії покращує клінічну ефективність лікування, достовірно зменшує тривогу та недостовірно депресію як при ПДС, так і при ЕБС після 14-денної терапії в дозуванні по 10 мг тричі на добу. У пацієнтів із ПДС буспірон є препаратом першої лінії терапії.

Практичне значення одержаних результатів. Проведене дослідження дозволяє удосконалити діагностику та підвищити ефективність лікування пацієнтів з ПДС та ЕБС, розширити існуючі уявлення про морфологічні особливості тіла шлунку та антрального відділу шлунку у пацієнтів з ПДС та ЕБС, еозинофільної інфільтрації слизової оболонки шлунку та ДПК та характеристики психологічного статусу пацієнтів.

Оцінка факторів ризику дозволяє виокремити відсутність працевлаштування та наявність розладів сну як ведучі як для пацієнтів з ПДС, так і для пацієнтів з ЕБС, що потребує їх оцінки при аналізі хворих з ФД.

Проведена порівняльна оцінка за супутніми захворюваннями та шкалами SF-36 та HADS дозволяє оцінювати пацієнтів з ПДС як більш тяжких, у порівнянні з пацієнтами з ЕБС.

Виявлена різна ефективність лікування із включенням анксиолітика буспірона, залежно від кількості еозинофілів у слизовій оболонці ДПК, дозволяє використовувати цей морфологічний показник як прогностичний.

Виконаний порівняльний аналіз за критеріями якості життя, тривоги та депресії дозволяє використовувати їх як прогностичні критерії та критерії оцінки ефективності лікування.

Проведений порівняльний аналіз різних видів лікування (із додаванням буспірона до ерадикаційної терапії та лише ерадикаційної терапії) дозволив рекомендувати включення буспірона в дозуванні 10 мг тричі на добу протягом 14 днів в першу лінію терапії пацієнтам з ПДС, та після використання ІПП – пацієнтам з ЕБС.

Результати проведених досліджень впроваджено в клінічну практику Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» (ТОВ «КАПІТАЛ») та Комунального некомерційного підприємства «Київський міський консультативно-діагностичний центр».

Особистий внесок здобувача. Дисертантом сумісно с науковим керівником обрано тему дисертаційного дослідження, складено план та розроблено основну стратегію виконання роботи. Дисертантом проведений аналіз літератури з досліджуваної проблеми, визначено актуальність, мету та задачі дослідження, розроблено його дизайн, сформовано групи спостереження, виконано весь обсяг клінічного обстеження, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів.

Дисертант брала участь у постановці діагнозу, обстеженні пацієнтів та веденні їх протягом періоду дослідження.

Здобувачем самостійно написано всі розділи дисертації, зроблена систематизація, інтерпретація одержаних результатів, аналіз та узагальнення результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Дисертантом забезпечено впровадження розробок наукових досліджень у клінічну практику.

Дисертантом за матеріалами дисертаційної роботи підготовлено виступи на конгресах та конференціях, опубліковано наукові статті та тези, самостійно оформлена дисертаційна робота.

Робота виконувалася на кафедрі внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри: д.мед.н., професор Яременко О.Б.), клінічна база – Київська міська клінічна лікарня №3 (головний лікар: Іващенко П.Б.). Здійснювалася наукова співпраця з Медичним центром «Універсальна клініка «Оберіг» (ТОВ «КАПИТАЛ») та Комунальним некомерційним підприємством «Київський міський консультативно-діагностичний центр».

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались на семінарі «Складний гастроентерологічний діагноз. Міжнародний консиліум», (Київ, 21.04.2018); Науково-практичній конференції до 150-річчя кафедри гістології та ембріології НМУ імені О.О. Богомольця, (Київ, 05.10.2018); XXV Гастростудії «Функціональна диспепсія: коли варто підключатись психіатру?» в Універсальній клініці «Оберіг», (Київ, 24.04.2019); П'ятих Наукових читаннях пам'яті заслуженого діяча науки УРСР, лауреата Державної премії УРСР, доктора медичних наук, професора А. П. Пелешука на тему: “Мультидисциплінарні підходи до ведення пацієнтів у сучасній клініці внутрішньої медицини”, (Київ, 07.11.2019); VIII International Eurasian Congress of Surgery and Hepatogastroenterology (Баку, Азербайджан, 11.09.2019); World Congress of Gastroenterology (Стамбул, Туреччина, 24.09.2019); Международной научно-практической конференции (67-ая годовичная), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Medical Science of the XXI century – looking towards the future» (Душанбе, Таджикистан, 29.11.2019); он-лайн конференція з міжнародною участю «Современная панкреатология. Муковисцидоз: клинические проявления. Коморбидность в панкреатологии. Персонафицированная диетология» (25.06.2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових робіт, у тому числі 3 закордонні статті англійською мовою у виданнях, що індексовані в наукометричних базах Scopus, PubMed, MEDLINE, 1 стаття українською мовою у фаховому виданні, затвердженому МОН України, 4 тези.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 182 сторінках і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (138 найменувань).

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ

1.1. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез функціональної диспепсії

1.1.1. Загальні уявлення про функціональну диспепсію

Диспепсія – стан, при якому визначається наявність одного чи більше з наступних симптомів: епігастральний біль, епігастральне печіння, відчуття раннього насичення після їжі, переповнення після прийому їжі. Диспептичні скарги є одними із найбільш частих причин звернення пацієнтів до лікарів загальної практики – сімейної медицини, терапевтів та гастроентерологів і становить в середньому близько 30-40% [28,86].

У 70 % випадків причиною диспепсії є функціональна диспепсія (ФД) [86]. Так поширеність ФД становить 14-27,5% у Європі, 12-28% – у США та Канаді, 18-28% – в Азії, до 45% – в Африці та 24-39% – в Австралії [29], із середнім показником 11%-29,2% у світі [37, 77]. В Україні цей показник за даними Міністерства охорони здоров'я становив 30-40% станом на 2012 рік. Експерти вважають, що реальний показник частоти ФД є вищим – близько 50% – адже значна частина хворих не звертається за медичною допомогою, отже не може бути включеною в офіційну статистику [9].

Відповідно до визначення експертів Американського коледжу гастроентерології (American College of Gastroenterology, ACG) та Канадської гастроентерологічної асоціації (Canadian Association of Gastroenterology, CAG), ФД – стан, що характеризується епігастральним дискомфортом без ознак органічної патології за результатами ендоскопічного дослідження [82].

Більш деталізованим є визначення в рамках Римських критеріїв IV перегляду (2016): ФД – це будь-яка комбінація наступних чотирьох симптомів:

відчуття тяжкості після їжі, раннє насичення, епігастральний біль, епігастральне печіння, що є достатньо вираженими, щоб впливати на повсякденну діяльність, та виникають щонайменше протягом 3 днів на тиждень за останні 3 місяці з моменту появи симптомів, та за умови сумарної тривалості симптомів не менше 6 місяців. При цьому діагноз ФД є діагнозом виключення і встановлюється лише за відсутності будь-яких органічних (у тому числі за результатами проведення ендоскопічних досліджень), системних або метаболічних змін, які могли б пояснити вищеперераховані симптоми [42].

Уявлення про природу ФД зазнало суттєвих змін з 1916 року, коли вперше термін «функціональна диспепсія» був вжитий Walter Alvarez у клініці Mayo для описання захворювання, при якому у пацієнта із диспепсичними скаргами, характерними для пептичної виразки, не було виявлено патологічних змін при проведенні рентгенографічного дослідження [24].

Більш активне вивчення патогенезу розладів, які зараз об'єднані у групу функціональних захворювань, розпочалось в 1960-х роках із розвитком технічних можливостей. Однією з ключових подій, яка вплинула на комплексне дослідження функціональних розладів, стала робота George Engel, що запропонував новий підхід до розгляду захворювань – біопсихосоціальну модель [50, 51].

Отримані результати попередніх досліджень дозволили в 1980-х роках виокремити групу функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР), які стали темою глибокого дослідження спеціально створеної громадської організації – Римським фондом. Її основною метою стало вивчення патогенезу ФГІР, розробка класифікації, критеріїв діагностики та алгоритмів ведення пацієнтів [8]. Результати роботи Римського фонду відображені у Римських консенсусах. До тепер їх було 4: Римські критерії I 1994 року, Римські критерії II 1999-2000 років, Римські критерії III 2006 року та чинні Римські критерії IV 2016 року [42].

Відповідно до Римських критеріїв IV, патогенез ФГР представлений у вигляді концептуальної біопсихосоціальної – системної – моделі, модифікованої з моменту виходу попередніх Римських критеріїв III, – див. Рис. 1.

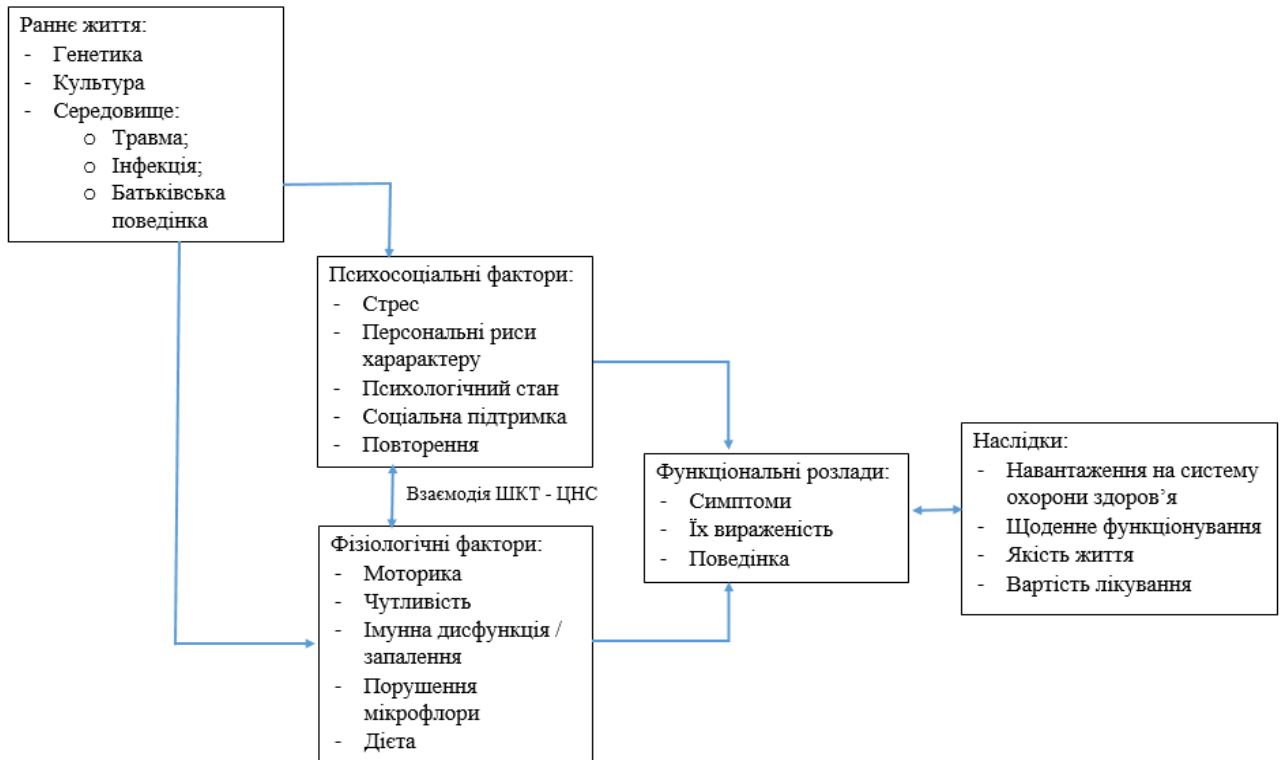


Рис. 1. Системна біопсихосоціальна модель ФГР (Римські критерії IV, 2016)

Відповідно до системної біопсихосоціальної моделі патогенезу ФГР (рис.1), у тому числі і ФД, чітко прописаний зв'язок із факторами раннього життя, що в подальшому впливають на психологічні та фізіологічні аспекти формування ФГР, а також взаємодію психологічного та фізіологічного ланок патогенезу через систему шлунково-кишковий тракт (ШКТ) – центральна нервова система (ЦНС) (gut-brain interaction). Поєднання вказаних факторів призводить до конкретних проявів захворювання [42].

ФД як один із варіантів ФГР є одним із розладів взаємодії ШКТ – ЦНС. При цьому окремий акцент робиться на впливі множинних факторів, які сукупно призводять до формування захворювання. Це нейрогастроентерологічні порушення регуляції моторики шлунка та ДПК, генетична схильність,

шлунковий дисбіоз (у тому числі – інвазія *Helicobacter pylori*), вісцеральна гіперчутливість, підвищення проникності слизової ДПК і т. і. Тому Римським консенсусом IV перегляду (2016 рік) пропонується максимально вилучити дефініцію «функціональний» при описанні розладів взаємодії між ШКТ – ЦНС [117].

Так, відповідно до сучасних уявлень, патогенез ФД можна представити у вигляді узагальнюючої моделі, запропонованої Nicholas J. Talley 2016 року (рис. 2) [112].

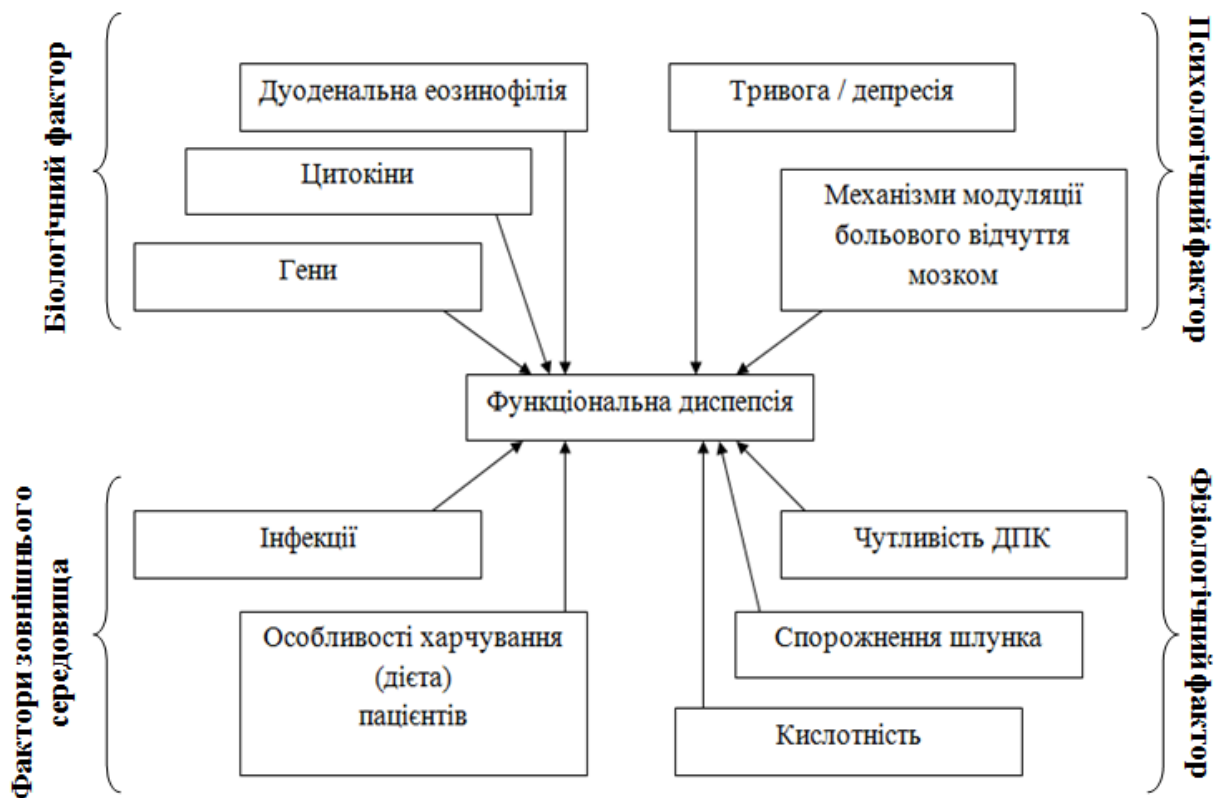


Рис.2. Узагальнююча модель патогенезу ФД (за Nicholas J. Talley, 2016)

Як видно з рис. 2, Nicholas J. Talley запропонував представити патогенез ФД у вигляді 4 ключових факторів, які додатково розподіляються на складові:

1. біологічний фактор – представлений наявністю у пацієнтів із ФД дуоденальної еозинофілії, прозапальною роллю цитокінів та генетичною схильністю;

2. психологічний фактор – вплив емоційного статусу (рівня тривоги та/або депресії), особливості особистісної модуляції мозком больового відчуття;
3. фізіологічний фактор – включає особливості чутливості слизової оболонки ДПК, механізмів спорожнення та кислотоутворюючої функції шлунку;
4. фактори зовнішнього середовища – наявність інфекційних захворювань та особливості харчування пацієнтів.

Таким чином, вивчення патогенезу ФД дозволяє оптимізувати ведення пацієнтів та профілактику захворювання в популяції.

1.1.2. *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та функціональна диспепсія

Наявність інфекційних захворювань як патогенетичний фактор формування ФД у більшості випадків пояснюється наявністю *Helicobacter pylori*. Роль *Helicobacter pylori* у формуванні диспептичних проявів детально проаналізована і сформульована Кіотським міжнародним консенсусом (2014), результати якого були опубліковані у 2015 році [105].

У другому розділі документу відзначається, що наявність інфекції *Helicobacter pylori* може самостійно призводити до формування диспепсії у частині випадків. Аналіз даних епідеміологічних досліджень демонструє, що є чітка асоціація між інвазією *Helicobacter pylori* та недослідженою диспепсією. При цьому, ерадикація призводить лише до незначного стабільного покращення стану у деяких із них – одного із 8-12 пролікованих пацієнтів [17, 105]. Оскільки на даний час не існує критеріїв, які б могли передбачити ефективність ерадикаційної терапії, в клінічній практиці Кіотським консенсусом рекомендується наступна стратегія: динаміка симптомів диспепсії оцінюється протягом 6 місяців. Це термін, який у середньому необхідний для відновлення пошкодженої слизової оболонки шлунка.

Оцінка наявності скарг у динаміці за 6 місяців також дозволяє віддиференціювати *H. pylori*-асоційовану диспепсію і ФД. Так, якщо у пацієнтів спостерігається стабільна позитивна відповідь на ерадикаційну терапію через 6-

12 місяців, а також доведена відсутність у них структурних змін слизової оболонки шлунка після лікування, їх рекомендовано вносити до групи хворих на *H. pylori*-асоційовану диспепсію. У пацієнтів, в яких не спостерігалась первинна відповідь на ерадикаційну терапію, або виникали рецидиви симптоматики, має бути діагностована ФД [105] – див. Рис. 3.

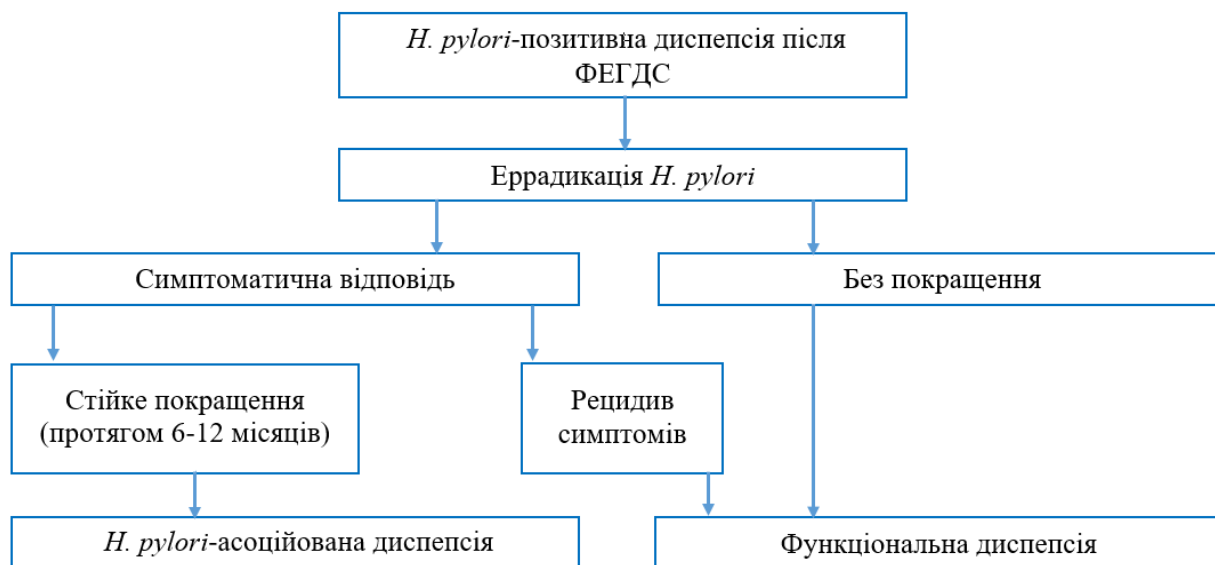


Рис. 3. Роль *Helicobacter pylori* інфекції при функціональній диспепсії (Київський консенсус, 2014)

Взаємозв'язок *Helicobacter pylori*-асоційованого хронічного гастриту та диспептичних проявів також досі характеризується неоднозначно.

Одним із перших великих метааналізів стала робота S J Veldhuyzen van Zanten, P M Sherman, які проаналізували 96 англійських статей на цю тему за період із 1983 по 1992 роки. За їх висновками не було продемонстровано зв'язку між *H. pylori*-асоційованим гастритом та симптомами невиразкової диспепсії (як називали функціональну диспепсію та той час) [123]. Варто зазначити, що в усіх проаналізованих роботах невиразкова диспепсія визначалась без певного «золотого стандарту» діагностики. Діагноз встановлювався при відсутності очевидної гастроентерологічної патології верхніх відділів каналу травлення у пацієнтів із хронічними диспептичними скаргами.

Nicholas J. Talley та співавтори 1999 року провели багатоцентрове рандомізоване подвійно осліплене плацебо-контрольоване дослідження, в якому взяло участь 278 пацієнтів із *H pylori*-інфекцією з ознаками ФД, встановленими за критеріями Римського консенсусу II. Їх висновки засвідчили, що близько 50% пацієнтів мали ознаки хронічного гастриту (ХГ) [118].

Масштабне рандомізоване подвійно осліплене контрольоване дослідження було проведене Р. Malfertheiner та співавторами 2003 року. В нього було включено 800 хворих на ФД із *H. pylori*-інфекцією. За результатами аналізу було показано, що хронічне запалення могло спричинювати формування ФД у частини пацієнтів [79].

Шептулін А.А. 2010 року опублікував експертну точку зору на основі оцінки попередніх робіт щодо наявності у більшості хворих на ФД коморбідного ХГ. На думку дослідника, поєднання ФД та ХГ варто сприймати як доведений факт [21].

Проблематика поєднання ФД та морфологічних змін шлунка, у тому числі і причинених *H. pylori*-інфекцією, досліджувалась також і українськими вченими. Так Свінціцький А.С. спільно із співавторами провів крос-секційне дослідження за участю 75 пацієнтів із ФД, в якому в 84% випадків було доведено наявність морфологічних змін гастро-дуоденальної зони. При цьому не було продемонстровано зв'язку між їх ступенем і вираженістю диспептичних симптомів [13].

Найбільш масштабним мета-аналізом, що включав 25 рандомізованих контрольованих досліджень, стала робота Du Li-Jun та співавторів. Вони проаналізували дані 5 555 пацієнтів із ФД, які були висвітлені у статтях за період з 1988 по 2016 роки. Діагнози в усіх статтях встановлювались на основі Римських критеріїв I-III. Відповідно до отриманих висновків, у більшості пацієнтів спостерігались ознаки безсимптомного *H. pylori*-асоційованого

гастриту. При цьому вираженість ХГ найбільше була пов'язана із клінічними ознаками порушення моторики шлунка [44].

Найбільшим дослідження, яке проводилось із урахуванням діагностичних критеріїв Римського консенсусу IV перегляду, є робота Ф. Такака та співавторів. Це – крос-секційне дослідження за участю 456 добровольців, яким рутинно було виконано езофагогастродуоденоскопію (ЕГДС) як частини планового профілактичного огляду. Відсоток встановлення діагнозу ФД становив 5,5%. Із наявністю диспептичних симптомів були пов'язані тільки ерозії шлунка. При цьому ознаки атрофічного гастриту не корелювали із ступенем вираженості диспептичних скарг [120].

Таким чином, зберігається актуальність вивчення взаємозв'язку *H pylori*, спричиненого нею морфологічних змін гастро-дуоденальної зони та ФД.

1.1.3. Дуоденальна еозинофілія та функціональна диспепсія

На сьогоднішній день до біомаркерів імунної дисфункції при ФД деякі дослідники відносять дуоденальну еозинофілію та запалення дванадцятипалої кишки (ДПК) низького ступеня активності [45, 121]. Вважається, що близько в 40% пацієнтів із ФД наявні вищевказані зміни [111].

Важливим кроком у виявленні дуоденальної еозинофілії стало привернення уваги до необхідності виконання якісного ендоскопічного обстеження хворих із забором біоптатів слизової оболонки та чітким підрахунком кількості еозинофілів, що не входить в стандартну програму дослідження. Було показано, що наявність більше 22 еозинофілів у 5 полях зору повинна вважатися аномальною, хоча, звичайно, існує і географічна мінливість цього показника [114]. Так, 2009 року Walker M.M. та співавтори на прикладі аналізу шведської популяції показали, що наявність мастоцитозу ДПК асоціюється із СПК, тоді як еозинофілія корелює із наявністю ФД. Вони навіть запропонували використовувати цю відмінність у якості диференціального критерію [126].

Vanheel H. та співавтори на невеликій вибірці (15 пацієнтів) встановили наявність кореляції ФД та запалення ДПК низької активності. Про це свідчила виявлена інфільтрація слизової оболонки ДПК тучними клітинами та еозинофілами [124].

Подібні результати були отримані в дослідженні Lijun Du та співавторів 2016 року. У дослідженні взяли участь 96 пацієнтів із ФД та 24 здорові особи. Було показано, що при оцінці ступеню інфільтрації гастродуоденальної зони еозинофілами статистично значимої різниці у групі пацієнтів із ФД та здоровими особами виявлено не було, однак при цілеспрямованому аналізі ступеню еозинофільної інфільтрації слизової оболонки ДПК встановлено вірогідне підвищення її у групі хворих на ФД. Дослідниками були виявлені зв'язки між ступенем еозинофільної інфільтрації та вираженістю симптомів ФД. Встановлено позитивний зв'язок між кількістю еозинофілів та відчуттям переповненості після їжі ($\beta = 0,11$, $se = 0,05$, $p < 0,05$). Також виявлено негативний зв'язок між частотою виникнення болю в епігастрії та ступенем еозинофільної інфільтрації тіла шлунка ($\beta = -0,09$, $se = 0,04$, $p < 0,05$) [46].

Роль *Helicobacter pylori* у спричиненні еозинофільної інфільтрації слизової оболонки гастродуоденальної зони залишається нез'ясованою. Так, в дослідженні Eun Hye Lee та співавтори виявили залежність між наявністю інфікування *Helicobacter pylori* та ступенем еозинофільної інфільтрації слизової оболонки гастродуоденальної зони у 105 дітей. Відповідно до їх результатів, ступінь еозинофільної інфільтрації вірогідно зростав в антральній ділянці шлунка. Загальна кількість еозинофілів також була вищою у групі інфікованих *Helicobacter pylori*, хоча й статистично не значимою ($p = 0,127$) [74]. За результатами дослідження Lijun Du та співавторів не було виявлено зв'язку ступеня еозинофільної інфільтрації із інфікуванням *Helicobacter pylori* ($p > 0,05$). Також встановлено, що ступінь інфікування у групах пацієнтів із ФД та здорових осіб вірогідно не відрізнявся [46]. Отже, визначення ролі *Helicobacter*

руlori у спричиненні еозинофільної інфільтрації гастродуоденальної зони потребує подальшого вивчення.

Роль еозинофілів та тучних клітин у патогенезі ФД можна представити у вигляді схеми, запропонованої Craig A. Friesen та співавторами (рис.4) [56]:

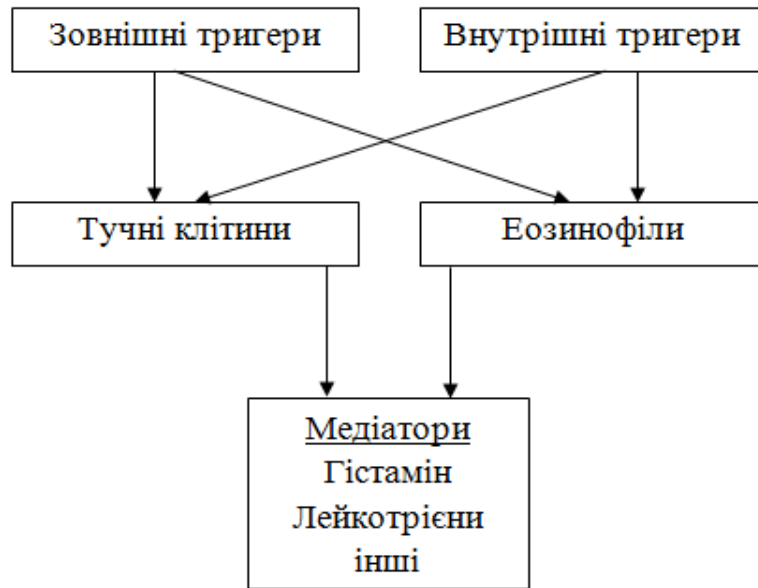


Рис.4. Роль тучних клітин та еозинофілів у патогенезі ФД (за Craig A. Friesen та співавт., 2013)

Згідно схеми, у виникненні ФД виділяють 2 типи тригерів – внутрішні та зовнішні. До внутрішніх тригерів відносять еозинофільну інфільтрацію, рівень якої корелює з проявами тривоги та депресії (відповідає психологічним факторам моделі патогенезу ФД Nicholas J. Talley, рис. 2). Досліджуючи причини виникнення ФД у педіатричній практиці, Schurman J.V. та співавтори встановили, що рівень інфільтрації слизової оболонки еозинофілами та антральної ділянки шлунка тучними клітинами корелює із ступенем тривоги, що також підтримує модель Nicholas J. Talley. Автори спробували пояснити виявлені зміни з точки зору біопсихосоціальної концепції патогенезу ФД. На їх думку, клінічні прояви ФД є частиною фізіологічної реакції на стрес, першою ланкою якого є стимуляція вивільнення кортикотропін-рилізинг-гормону (КРГ) (продукується гіпоталамусом, а також деякими імунними клітинами, у тому

числі тучними). Ефекти КРГ спричиняють активацію системи гіпоталамус – гіпофіз – наднирники. Рецептори до КРГ виявляються як у ШКТ, так і на поверхні імунних клітин. Тучні клітини експресують рецептори до КРГ підтипів 1 та 2 на своїй поверхні – КРГ1 та КРГ2. Більшість реакцій запалення за участі імунних клітин відбуваються через взаємодію із рецепторами КРГ2 [130]. Після активації рецепторів на поверхні тучної клітини, останні виділяють медіатори, які й активують еозинофіли. Обидва типи клітин взаємодіють також із Т-хелперами, при чому ця взаємодія є двонаправленою [97].

До зовнішніх тригерних факторів, відповідно до моделі (рис. 4), належать інфекції та харчові алергії.

Роль інфекції, спричиненої *Helicobacter pylori*, була розглянута нами вище. До інших інфекційних агентів відносять *Salmonella*, *Escherichia coli*, лямбліоз.

Метааналіз 19 окремих досліджень, проведений S. Futagami та співавторами дозволив встановити, що перенесений інфекційний гастроентерит підвищує ризик виникнення не лише СПК, але і ФД [58]. Явище постінфекційної дуоденальної еозинофілії описують у вигляді складової кишкової осі еозинофіли – тучні клітини – нерви (eosinophil-mast cell-nerve gut axis) [138]. Вивільнення фактору росту нервів (NGF – nerve growth factor) чинить прямий вплив на чутливі нерви, а головний основний білок (MBP – major basic protein) може призводити до дисфункції мускаринових рецепторів блукаючого нерва, обумовлюючи клінічні прояви ФД [128].

Враховуючи неоднозначні результати досліджень, а також відсутність аналогічних досліджень з урахуванням рекомендацій Римського консенсусу IV, необхідне подальше, більш глибоке вивчення особливостей місцевого клітинного імунітету слизової оболонки гастродуоденальної зони при постінфекційній ФД.

1.1.4. Роль тривоги та депресії у формуванні ФД

Вивчення впливу ролі психологічних факторів у формуванні ФД розпочалось разом із детальним аналізом факторів патогенезу захворювання.

Так, за результатами дослідження психологічних особливостей хворих на ФД Richter J. E. 1991 року зробив висновок, що психологічний фактор є одним із чинників патогенезу захворювання. Однак, на його думку, не може бути розроблено загального психологічного профілю пацієнтів із ФД. При цьому було продемонстровано, що у групі хворих на ФД частіше спотерігаються тривога, невротизм та депресія, у порівнянні із здоровими особами [93].

Велике популяційне дослідження DIGEST, що включало 7 міжнародних дослідницьких центрів та 5581 пацієнтів, дозволило довести, що у осіб, які мають підвищені прояви психологічного стресу, захворювання ШКТ діагностуються частіше, аніж в популяції. При цьому переважна більшість їх має функціональну природу [102].

Пізніше Natasha A. Koloski та співавторами був виконаний аналіз публікацій, в яких вивчався зв'язок психологічних факторів та ФД. До аналізу увійшло 44 статті, опубліковані у системах MEDLINE та Current Contents в період з 1966 по 2000 роки. Авторами було зроблено висновок, що серед хворих на ФД, що звернулись за медичною допомогою, відсоток психологічних розладів був вищим за середній у популяції. Однак за результатами аналізу не вдалось вирізнити, чи є психологічний аспект фактором формування ФД, а чи він впливає лише на бажання хворих отримати медичну допомогу. Таким чином, було анонсовано подальші поглиблені вивчення вказаного питання [69].

2003 року Budavari A. I. та Olden K. W. Опублікували результати дослідження психологічних аспектів та їх ролі у формуванні ФГПР. Психосоціальні фактори, такі як стрес, історія зловживань, наявність попередніх психіатричних розладів, стиль подолання хвороби, відіграють важливу роль у формуванні ФГПР з точки зору суб'єктивного переживання пацієнтами проявів

захворювання та клінічного результату. Дослідники наголошували, що при цьому вони отримали додаткові підтвердження патогенетичного значення системи «ШКТ – ЦНС» у формуванні функціональних розладів. Вони також запропонували глибоко впровадити біопсихосоціальну модель як основну при веденні пацієнтів із ФГПР [35].

До 2009 року вже було накопичено достатньо робіт, які підтверджували, що депресія та тривога мають вплив на вісцеральну чутливість. Однак вперше довести його вдалось S. J. Coen та співавторам, які продемонстрували вплив негативних емоцій та переживань на ноцицептивну чутливість стравоходу [39].

2012 року група авторів на чолі із Natasha A. Koloski опублікували результати 12-річного проспективного дослідження впливу депресії та тривоги на формування та перебіг ФД. Було показано, що рівні тривоги та депресії у пацієнтів із ФД є вищими за такі у популяції. При цьому, якщо у пацієнтів на етапі первинної точки спостерігався підвищений рівень тривоги, то в 12-річний період зростав ризик повторного виникнення ФД або формування іншого ФГПР. Навіть за умови нормальних рівнів депресії та тривоги, ймовірність виникнення депресії та тривоги достовірно зростала в групі хворих на ФД в 12-річний період подальшого спостереження [70].

Підсумовуючи попередньо отримані результати досліджень із вивчення патогенезу ФД, Nicholas J. Talley та Alexander C. Ford зазначили, що психологічний дистрес, що проявляється в найбільшій мірі тривогою, пов'язаний із ФД, а також у певній кількості випадків може передувати і спричинювати виникнення симптомів ФД. У інших випадках симптоми ФД передують підвищенню рівня тривоги, що підтверджує двонаправленість зв'язку ШКТ – ЦНС. При цьому автори рекомендували врахувати фактор тривоги як важливий патогенетичний елемент і розглядали лікування за допомогою анксиолітиків як один із можливих способів ведення пацієнтів із ФД [116].

Прицільно взаємозв'язок тривоги та депресії досліджували Reuman Adibi та співавтори, які показали, що тривога та депресія можуть впливати на виникнення, тривалість та вираженість симптомів ФД. Відповідно до отриманих результатів, показники тривоги та депресії були вищими у групі хворих на ФД, в порівнянні із здоровими добровольцями. При цьому вираженість тривоги та депресії серед жінок із ФД була найвищою [22].

За даними різних авторів, виражена депресія діагностується у 10,9-42,1% пацієнтів із ФД. Відсоток вираженого рівня тривоги серед пацієнтів із ФД становить 6,8-28,5% [68].

Відповідно до рекомендацій медичної школи Університету Мічиган (University of Michigan) 2020 року, тривогу та депресію визнано факторами патогенезу ФД, що є частиною двонаправленого зв'язку ШКТ – ЦНС [64].

При цьому досі дане питання розглядалось загальною для ФД, без урахування різних типів захворювання, а тому залишається актуальним подальше поглиблене вивчення зв'язку тривоги, депресії та окремих проявів захворювання.

1.2. Функціональна диспепсія: класифікація та особливості клінічних проявів

Оскільки попередні Римські критерії III, відповідно до яких ФД розглядалася як захворювання, що значно впливає на повсякденну активність пацієнтів і характеризується одним або більше з наступних симптомів: раннє насичення, епігастральний біль та/або епігастральне печіння, які не можна пояснити за допомогою рутинного клінічного обстеження, виявились занадто невизначеним і важким для сприйняття як пацієнтами, так і лікарями, класифікація ФД була переглянута у 2016 році в рамках Римського консенсусу IV. Іншою причиною внесення змін до класифікації захворювання стали

результати численних досліджень, що проводилися протягом останніх років [7, 18, 42]. При цьому зміни, внесені 2016 року, є незначними [107].

Виділяється два типи ФД – постпрандіальний дистрес-синдром та епігастральний больовий синдром.

Критеріями встановлення діагнозу ФД – ПДС є [18, 42]:

- наявність набридливого відчуття переповнення після їжі, що впливає на повсякденну активність та / або набридливе відчуття раннього насичення, включаючи неспроможність з'їсти звичайний об'єм їжі;
- вказаний симптом / симптоми виникають щонайменше 3 дні на тиждень;
- відсутні докази органічних, системних, метаболічних захворювань, які б дозволили пояснити наявні симптоми при проведенні традиційних методів дообстеження, включаючи ЕГДС;
- можуть бути присутні додаткові підтримуючі симптоми: постпрандіальний епігастральний біль або печіння, вздуття в епігастрії, надмірне зригування та нудота;
- наявність персистуючого блювання передбачає ймовірність інших розладів;
- печія не є диспептичним симптомом, однак часто наявна у пацієнтів;
- симптоми, інтенсивність яких зменшується після дефекації або відходження газів, не мають розглядатися як диспептичні;
- інші симптоми, у тому числі й характерні для гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та синдрому подразненого кишечника (СПК), часто можуть супроводжувати прояви ПДС;
- вищевказані критерії виявляються щонайменше за останні 3 місяці, за умови сумарної тривалості симптомів не менше 6 місяців.

Критеріями встановлення діагнозу ФД – ЕБС є:

- набридливий епігастральний біль, що впливає на повсякденну активність, та / або набридливе епігастральне печіння, що впливає на повсякденну активність;
- вказаний симптом / симптоми виникають щонайменше один раз на тиждень;
- біль може спричинюватись прийомом їжі, послаблюватись під час їжі або зберігатись протягом усього прийому їжі;
- можуть бути наявними постпрандіальне вздуття в епігастрії, зригування і нудота;
- наявність персистуючого блювання передбачає ймовірність інших розладів;
- печія не є диспептичним симптомом, однак часто наявна у пацієнтів;
- біль не відповідає критеріям функціонального біліарного болю;
- симптоми, інтенсивність яких зменшується після дефекації або відходження газів, не мають розглядатися як диспептичні;
- інші симптоми, у тому числі й характерні для гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та синдрому подразненого кишечника (СПК), часто можуть супроводжувати прояви ЕБС;
- вищевказані критерії виявляються щонайменше за останні 3 місяці, за умови сумарної тривалості симптомів не менше 6 місяців.

У 99% пацієнтів зустрічається 2 та більше симптомів, у 80% – 5 та більше симптомів (включно із додатковими підтримуючими симптомами) [19].

На відміну від попередніх критеріїв, на тепер додатково виділяють також варіант перехресту ПДС та ЕБС, коли неможливо виділити переважаючий синдром [42, 43, 49].

В рамках Римського консенсусу IV перегляду було зазначено, що серед усіх випадків ФД ПДС становить 38%, ЕБС – 27%, варіант перехресту ПДС – ЕБС – 35% [43].

За результатами крос-секційного популяційного дослідження серед 6300 жителів США, Канади та Великобританії середні показники розподілу ФД за типами були такими: ПДС – 61%, ЕБС – 18%, варіант перехресту ПДС – ЕБС – 21%. Аналіз розподілу в цих країнах виявив певні відмінності. У всіх трьох країнах найбільш частим типом ФД був ПДС (59% у США, 63% у Канаді та 63% у Великій Британії). При цьому у США та Великобританії другим за частотою типом ФД був варіант перехресту ПДС – ЕБС – 25% та 20% відповідно (ЕБС встановлювався у 16% та 17% відповідно). В Канаді частота ЕБС була вищою – 21%, в той час як перехрест ПДС – ЕБС діагностувався у 16% [30].

Серед хворих на ФД часто діагностують коморбідність із іншими функціональними розладами. Так, в дослідженні, виконаному Li Shou Xiong та співавторами, за участю 350 пацієнтів, у 50,3% випадків було діагностовано поєднання 2 та більше функціональних розладів [136]. Наявність коморбідності ФД з іншим ФГІР впливає на клінічні прояви ФД: такі пацієнти мають більшу вираженість симптомів захворювання, вищий рівень тривоги, нижчі показники якості життя. У них також відзначається більш виражений вплив захворювання на роботу [33]. Ці дані також підтверджуються результатами крос-секційного дослідження за участі 6 300 пацієнтів із США, Канади та Великобританії, в якому для постановки діагнозу використовувались діагностичні критерії Римського консенсусу IV. За даними авторів, наявність поєднаних ФГІР також частіше призводило до зниження ментальних показників, більшим об'ємом медикаментозної терапії та більш частими необґрунтованими хірургічними втручаннями [31].

Наявність у хворих на ФД супутньої соматичної патології за даними Sabrina Verens та співавторів, опублікованих 2020 року, не впливала на вираженість диспептичних проявів, якість життя та рівні тривоги [33].

Варто зазначити, що при проведенні переважної більшості попередніх масштабних досліджень клінічних проявів ФД використовувались Римські критерії III. Також раніше не проводилось роздільного аналізу із урахуванням типу ФД.

1.3. Сучасні підходи до діагностики та лікування функціональної диспепсії

ФД є клінічним діагнозом. Ведення пацієнтів, що первинно звернулись до спеціаліста через наявність у них диспептичних скарг, має ґрунтуватись на підходах діагностики та ведення пацієнтів із недослідженою диспепсією – див. Рис.5 [103].



Рис. 5. Ведення пацієнтів із недослідженою диспепсією (за Stanghellini V., Talley N. J., Chan F., Римські критерії IV, 2016)

Відповідно до рекомендованого алгоритму, важливими початковими кроками у веденні пацієнтів із наявними диспептичними скаргами є детальний збір анамнезу, включаючи виключення симптомів «червоних прапорів» та можливого ятрогенного фактору патогенезу.

Симптоми «червоних прапорів» – тривожні ознаки – ознаки, наявність яких у пацієнтів із високою вірогідністю може свідчити про недиагностовану онкологічну патологію, а тому за їх наявності обов’язково показане проведення ЕГДС [20, 25].

До симптомів «червоних прапорів» належать [20, 25, 62]:

- поява симптомів захворювання у віці старше 45 років;
- необгрунтована втрата ваги;
- дисфагія (особливо наростаюча) та/або одиофагія;
- стійке блювання;
- ознаки наявної шлунково-кишкової кровотечі (гематемезис, мелена);
- наявність даних про онкологічну патологію ШКТ в сімейному анамнезі.

2016 року експертами Римського фонду до цього переліку також було додано наявність ознак залізо-дефіцитної анемії за даними лабораторного дослідження. Окрім цього, вік появи симптомів захворювання, що мав кваліфікуватись як тривожна ознака, був змінений на 55 років та старше [103].

Провідні експерти Римського фонду Kimberly N. Harer та William L. Hasler при розробці рекомендацій медичної школи Університету Мічиган (University of Michigan) 2020 року визначили тривожний вік як 60 років та старше. Також до переліку симптомів «червоних прапорів» ними було рекомендовано додати наявність лімфаденопатії або пальпаторне виявлення об’ємних новоутворень при фізикальному огляді, а також даних, що дитинство

пацієнта проходило у країнах із високим ризиком гастроінтестинальної малігнізації (країни Південно-Східної Азії та частково – Південної Америки) [64].

Таким чином, за наявності виявлених симптомів «червоних прапорів» чи можливого ятрогенного генезу захворювання, пацієнтам із диспептичними скаргами має бути виконана ЕГДС із біопсією.

У відповідності до оновленої Сіднейської системи (2001 рік) мають бути взяті множинні біоптати: щонайменше з антрального відділу шлунку по малій і великій кривизнам, у куті шлунку, тілі шлунку по малій і великій кривизнам із визначенням *H. pylori* [104]. Додатково рекомендується виконувати біопсію ДПК пацієнтам, які отримують імуносупресивну терапію, що найчастіше показана при трансплантації кісткового мозку, з метою виключення реакцію «трансплантат проти хазяїна». Також, враховуючи зростаючі дані щодо ролі ДПК у патогенезі диспепсії, біопсія ДПК має поступово впроваджуватись у рутинну практику [64].

Відповідно до Maastricht V / Флорентійського консенсусу, щодо пацієнтів із диспептичними проявами за відсутності симптомів «червоних прапорів» варто застосовувати підхід «test-and-treat» («тестування – лікування»). При цьому перевага надається неінвазивним способам діагностики *H. pylori* шляхом виявлення антигенів *H. pylori* у калі, уреазного дихального тесту. Перед проведенням тестів лікар має переконатись, що пацієнт не приймав інгібіторів протонної помпи (ІПП) протягом щонайменше 4 тижнів, оскільки в іншому випадку зростає ризик отримання псевдо-негативних результатів [88, 90]. Якщо інвазія *H. pylori* підтверджується, пацієнтам показане проведення ерадикаційної терапії [80, 89].

Відповідно до попередніх даних, результати ЕГДС дозволяють встановити наявність органічної причини диспептичних симптомів лише у невеликій частині випадків [29, 37, 64, 77, 86], а тому подальший діагностичний

алгоритм будується з урахуванням факторів ризику та вираженості симптомів у пацієнта. За наявності у хворого супутнього цукрового діабету, попередньо встановленого діагнозу хвороби сполучної тканини чи проявів дифузного порушення моторики органів ШКТ, рекомендовано проведення вивчення моторної функції верхніх відділів ШКТ [64]. При підозрі на целиакію рекомендовано виконати біопсію тканин ДПК або серологічні тести – визначення концентрації антигліадинових антитіл, антитіл до компонентів сполучної тканини – ендомізію та тканинної трансглутамінази [94].

Таким чином, підтвердження діагнозу ФД проводиться за умови відсутності симптомів «червоних прапорів» у пацієнта.

Лікування хворих на ФД має розпочинатись із проведення ерадикаційної терапії у випадках, коли вона показана [80, 89]. Вибір схеми ерадикаційної терапії регламентується Maastricht V / Флорентійським консенсусом, узгодженому за участі 43 провідних експертів із 24 країн 2015 року, та Торонтським консенсусом 2016 року [52]. Алгоритм вибору терапевтичної схеми ґрунтується на визначенні резистентності збудника до кларитроміцину в регіоні. Варто пам'ятати, що резистентність до кларитроміцину зростає щороку. У випадку, якщо пацієнт попередньо приймав антибіотики, які входять до схеми ерадикаційної терапії, так до уваги береться індивідуальна резистентність [80]. Детально алгоритм підбору терапії наведено на рис. 6.

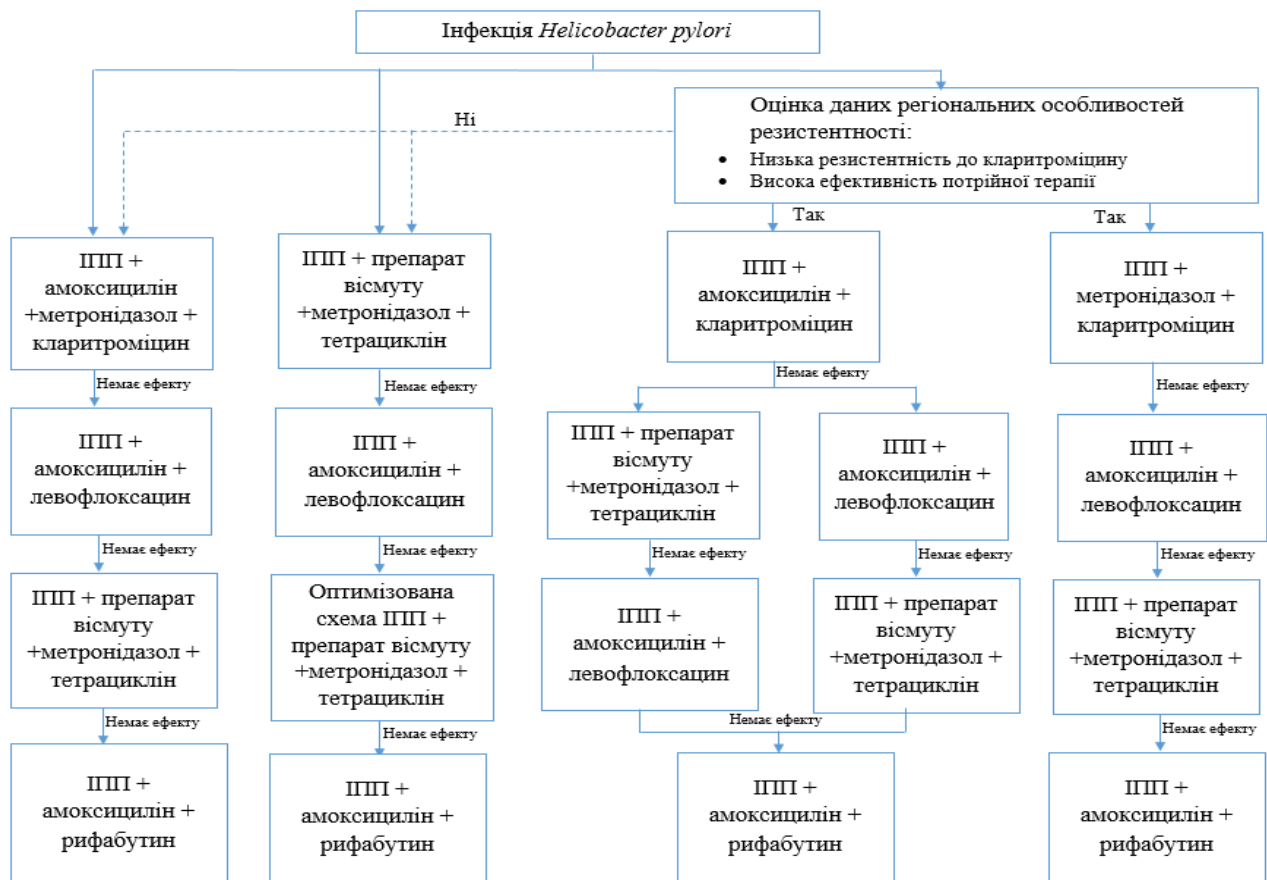


Рис. 6. Алгоритм вибору схеми ерадикаційної терапії відповідно до Торонтського консенсусу (Carlo A.Fallone та співавт., 2016)

Так, в регіонах, де резистентність до кларитроміцину становить вище 15%, не варто призначати потрійну терапію, що містить інгібітор протонної помпи (ІПП) та кларитроміцин, без попереднього тесту на чутливість до кларитроміцину. В регіонах з високим рівнем (> 15%) резистентності до кларитроміцину рекомендується призначати квадротерапію з вісмутом або квадротерапію без вісмуту (ІПП, амоксицилін, кларитроміцин та метронідазол). За умови високої подвійної резистентності *H. pylori* до кларитроміцину та метронідазолу, у якості першої лінії терапії варто призначати квадротерапію із вісмутом – див. рис. 6.

Тривалість кожного етапу лікування становить 14 днів [12, 52, 89].

Першим етапом лікування ФД за умови відсутності інфікування *H. pylori* або при збереженні диспептичних симптомів після успішної ерадикації є призначення ІПП [64, 131]. Ефективність цієї групи препаратів була доведена в мета-аналізі, що включав 23 рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження (сумарна кількість пацієнтів – 8759 осіб), що був проведений групою авторів на чолі із Maria Ines Pinto-Sanchez 2017 року. Відповідно до отриманих результатів, ІПП є більш ефективними при ФД, в порівнянні із плацебо, не залежно від дозування та тривалості призначення [91]. Варто враховувати, що попередні дослідження переважно базувались на попередніх діагностичних критеріях ФД, часто без визначення типу захворювання.

Експерти Дослідної групи з визначення функціональної диспепсії та розробки клінічних рекомендацій Корейського Товариства Нейрогастроентерології та Моторики (Functional Dyspepsia Research Group and Clinical Practice Guidelines Group Under the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility) на чолі із Jung Hwan Oh 2020 року окремо проаналізували ефективність ІПП залежно від типу ФД. Так, було показано, що в 4 контрольованих дослідженнях, в яких переважаючим симптомом у пацієнтів із ФД було епігастральне печіння або / та епігастральний біль, ІПП були більш ефективними за плацебо. В 2 контрольованих дослідженнях, в яких переважаючим симптомом у пацієнтів із ФД були постпрандіальна тяжкість або / та раннє насичення, не було продемонстровано достовірної різниці в ефективності ІПП у порівнянні із плацебо. При проведенні вказаних досліджень використовувались діагностичні критерії Римського консенсусу III [87]. Враховуючи обмежені дані, питання подальшого вивчення ефективності ІПП при ФД залежно від типу захворювання зберігає свою актуальність.

Іншою групою препаратів, які можуть призначатись із метою зниження продукції соляної кислоти, є антагоністи H_2 -рецепторів. Мета-аналіз 7 рандомізованих контрольованих досліджень за участі 2456 пацієнтів показав,

що в попередніх дослідженнях отримані неоднозначні результати порівняння ефективності антагоністів H₂-рецепторів та ІПП: в 4 дослідженнях статистично вищу ефективність продемонстрували ІПП, в 2 дослідженнях в обох групах не було статистичної розбіжності результатів, в 1 дослідженні ефективність лікування антагоністами H₂-рецепторів була статистично вищою, ніж ІПП. Автори мета-аналізу наголосили на тому, що якість проведених досліджень є досить низькою, при їх проведенні використовувались попередні критерії діагностики, не було розподілення пацієнтів на групи за типом ФД, а також є висока ймовірність системних помилок при аналізі отриманих результатів [84].

Враховуючи отримані раніше результати, експерти Американського коледжу гастроентерології та Канадської гастроентерологічної асоціації рекомендують групою препаратів вибору з метою зниження секреції соляної кислоти вважати ІПП [83].

На відміну від них, експерти Ейнштейнського медичного центру Філадельфії (Albert Einstein Healthcare Network) Pilin Francis та Stacey R. Zavala 2020 року опублікували свої рекомендації, в яких не виключали можливості призначення антагоністів H₂-рецепторів у якості альтернативи ІПП [55].

Експерти Дослідної групи з визначення функціональної диспепсії та розробки клінічних рекомендацій Корейського Товариства Нейрогастроентерології та Моторики розглядають антагоністи H₂-рецепторів як одну із груп препаратів вибору на рівні із ІПП, особливо при коротких термінах призначення (до 4 тижнів) [87].

Ще однією групою препаратів, які показали свою ефективність при лікування пацієнтів із ФД, є прокінетики. Мета-аналіз 29 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, виконаний Rapat Pittayanon та співавторами, продемонстрував, що використання прокінетиків дозволяє достовірно знизити прояви диспепсії, а наявність побічних ефектів не відрізнялась від плацебо. При цьому їх ефективність не залежала від типу ФД.

Однак варто зазначити, що на думку авторів, усі проаналізовані дослідження не були масштабними та потребується подальше вивчення проблеми у великих контрольованих дослідженнях [92].

Запропоновані Американським коледжем гастроентерології та Канадською гастроентерологічною асоціацією алгоритми ведення пацієнтів із ФД також включають можливість призначення трициклічних антидепресантів. Раніше дана група препаратів була успішно досліджена та її ефективність була доведена для пацієнтів з СПК [54, 81]. Попередні дослідження використання трициклічних антидепресантів при ФД дозволили статистично довести їх ефективність. Деякі експерти вважають, що дана група препаратів має застосовуватись у разі неефективності ІПП, хоча ця точка зору ще має бути обґрунтованою на основі масштабних клінічних досліджень [64, 75, 83, 86, 134].

До інших потенційних можливостей лікування належить психотерапія та призначення анксиолітиків. За умови невдачі цього етапу лікування варто розглядати можливість включення пацієнта до клінічних досліджень [64, 75, 83, 86, 134].

Узагальнений алгоритм лікування пацієнта, не залежно від типу ФД представлений на рис. 7.

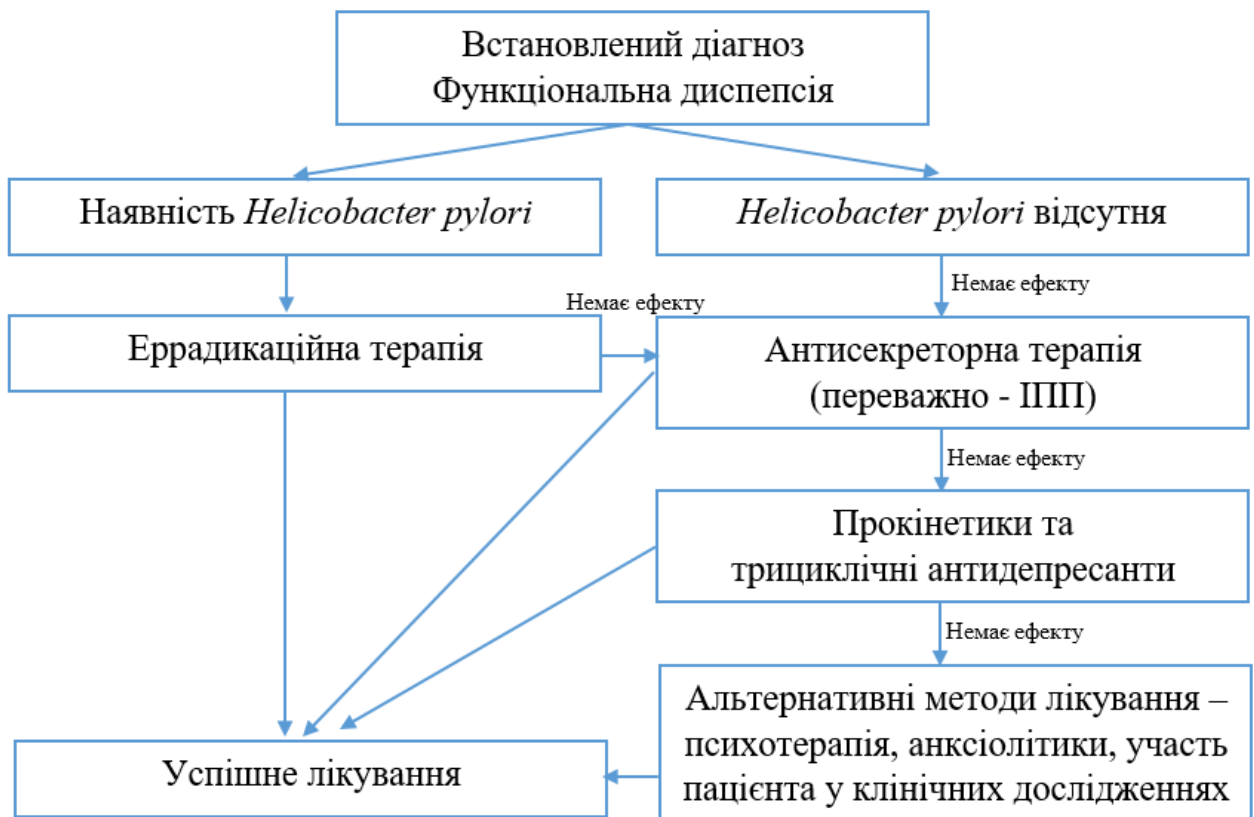


Рис. 7. Узагальнений алгоритм вибору лікування функціональної диспепсії

Варто зазначити, що перехід на кожний наступний етап залежить від ефективності попереднього лікування.

Враховуючи наведені вище дані, питання лікування ФД залишається актуальним. При цьому є значна необхідність у вивченні ефективності потенційно можливих варіантів лікування з урахуванням типу ФД.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика учасників дослідження

В основу роботи покладено результати ретельного аналізу результатів обстеження та лікування 245 хворих на ФД, 30 хворих на ХГ без диспептичних проявів та 30 добровольців без диспептичних скарг. Пацієнти проходили обстеження та лікування в Медичному центрі «Універсальна клініка «Оберіг» (ТОВ «КАПИТАЛ»), Комунальному некомерційному підприємстві «Київський міський консультативно-діагностичний центр». Дослідження проводилось в період із 2016 року по 2020 рік.

Учасників дослідження було розподілено на 3 групи за встановленим діагнозом. До Групи А було включено 158 хворих на ФД – ПДС, до Групи В – 87 хворих на ФД – ЕБС, Група С склалась із 30 волонтерів без диспептичних проявів. Таким чином, у дослідженні взяли участь 245 хворих на ФД (Група А+В) та 30 відносно здорових осіб (Група С).

В дослідження включались чоловіки та жінки старше 18 років, які попередньо надали свою інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз ФД та тип захворювання визначались на основі критеріїв Римського консенсусу ІV перегляду.

Критеріями виключення до Групи А та Групи В були: наявність симптомів «червоних прапорів» (поява симптомів захворювання у віці старше 45 років; необґрунтована втрата ваги; дисфагія та/або одиофагія; стійке блювання; ознаки наявної шлунково-кишкової кровотечі; наявність даних про онкологічну патологію ШКТ в сімейному анамнезі); дані на користь органічного, системного або метаболічного розладу, що могли б пояснити наявні диспептичні симптоми; імовірна алкогольна та / або наркотична

залежність; наявність попередніх даних на користь психіатричного захворювання та психотропне лікування в період до 5 років на момент включення; наявність даних про органічну природу симптомів при фізикальному огляді.

До групи С були включені 30 добровольців старше 18 років без диспептичних скарг.

Отримані дані аналізувались в групах хворих із різними типами ФД (Група А із Групою В) та між пацієнтами із ФД і волонтерами без диспептичних проявів (Група А+В та Група С).

Середній вік учасників дослідження в Групі А становив $35,7 \pm 7,7$ років; в Групі В – $34,2 \pm 6,1$ років; в Групі С – $32,0 \pm 4,1$ років. Статистичних відмінностей за віком у групах хворих із різним типом ФД (Групи А та В) та при порівнянні хворих на ФД (Група А+В) із Групою С не було ($p_{A-B} = 0,119$; $p_{(A+B)-C} = 0,007$).

Розподіл учасників дослідження за статтю наведено в Таблиці 1.

Таблиця 1. Розподіл учасників дослідження за статтю

Стать	Група дослідження				p_{A-B}	$p_{(A+B)-C}$
	Група А (n = 158)	Група В (n = 87)	Група А+В (n = 245)	Група С (n = 30)	χ^2 -тест	χ^2 -тест
Жіноча (n; %)	98; 62%	54; 62%	152; 62%	18; 60%	0,995	0,828
Чоловіча (n; %)	60; 38%	33; 38%	93; 38%	12; 40%		

Статистичних відмінностей за статтю серед представників досліджуваних груп не було ($p_{A-B} = 0,995$; $p_{(A+B)-C} = 0,828$).

В усіх випадках детально аналізувались скарги пацієнтів, їх динаміка в процесі лікування, анамнез захворювання та життя, спадковий анамнез, проводилось об'єктивне обстеження, вивчалась медична документація.

Середня тривалість диспептичних симптомів в Групі А становила $94,5 \pm 11,9$ місяців, в Групі В – $93,6 \pm 10,9$ місяців. Достовірних відмінностей між пацієнтами із ФД за тривалістю захворювання не було ($p = 0,560$).

Для усіх учасників дослідження оцінювались демографічні показники – робочий статус, сімейне положення; характеристики способу життя – ІМТ, паління в поточний момент та в анамнезі, вживання алкоголю, наявність розладів сну.

Для усіх учасників дослідження проводився аналіз медичної документації з метою оцінки наявності супутньої патології. Супутня патологія істотно не впливала на перебіг основного захворювання та в період спостереження не потребувала активного лікування.

Комплекс обстеження для діагностики досліджуваної та супутньої патології складався для кожного хворого індивідуально, виходячи з даних клінічного обстеження, огляду та даних попередніх досліджень.

Оцінка морфологічних змін проводилась у пацієнтів, яким виконувалась ЕГДС та при підтвердженні інвазії *H. pylori*. Аналіз проводився морфологом професором, д. мед. н. Курик Оленою Георгіївною, засліпленим стосовно наявності та характеру диспептичних скарг та типу ФД у пацієнтів.

Серед пацієнтів із Групи А було проаналізовано 33 випадки, які сформували Групу 1. Серед пацієнтів із Групи В – 28 випадків, що сформували Групу 2. Пацієнти не відрізнялись за віком, статтю, ІМТ та тривалістю симптомів. Деталі клініко-анамнестичного аналізу відображені у таблиці 2.

Таблиця 2. Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів

Характеристика	Клінічна група		p
	Група 1 (n=33)	Група 2(n=28)	
Вік, роки *	$35,1 \pm 3,3$	$33,4 \pm 3,9$	0,074 *

Стать, жіноча/чоловіча*	21 / 12	19 / 9	0,729 **
ІМТ, кг/м ² *	21,1±1,8	20,8±1,7	0,506 *
Тривалість симптомів, місяці*	31,5±4,5	29,9±4,7	0,177 *

* – t-тест; ** – χ^2 -тест; немає статистичної різниці результатів, $p > 0,05$.

Отримані результати морфологічного аналізу порівнювались із результатами 30 хворих на ХГ без диспептичних скарг, що не відрізнялись за віком, статтю та ІМТ.

Оцінка якості життя була виконана у рамках проспективного когортного дослідження, в якому взяли участь наступні дослідні групи: із Групи А – 58 пацієнтів з ФД – ПДС та наявною інвазією *Helicobacter pylori*, що сформували Групу I, із Групи В – 37 пацієнтів з ФД – ЕБС та наявною інвазією *Helicobacter pylori*, що сформували Групу II. Групою контролю була Група С.

Усі три дослідні групи не відрізнялись за віком, статтю, ІМТ. Не було виявлено статистичних відмінностей між Групою I та Групою II за тривалістю диспептичних симптомів.

Детальна характеристика учасників дослідження наведена у таблиці 3.

Таблиця 3. Клінічна характеристика учасників дослідження

Характеристика	Група дослідження			χ^2 -тест	$p_{(I+II)-C}$ χ^2 -тест
	Група I (n = 58)	Група II (n = 37)	Група С (n = 30)		
Вік, роки (M±SD)	35,5±6,7	33,2±5,1	32,0±4,1	0,061*	0,006*
Жінки/чоловіки, n	38/20	24/13	18/12	0,948#	0,682#
ІМТ, кг/м ² (M±SD)	21,1±1,8	20,8±1,7	21,0±1,7	0,506*	1,0*
Тривалість диспептичних симптомів, місяці (M±SD)	42,5±11,7	41,6±10,9	-	0,704*	-

* – t-тест; # – χ^2 -тест; не виявлено статистичної різниці показників, $p > 0,05$

2.2. Методи дослідження

Усім учасникам дослідження виконувався загальноклінічний аналіз крові, визначався рівень глюкози крові, ТТГ, проводився аналіз калу. Загальноклінічний аналіз крові здійснювали на гематологічному аналізаторі Sysmex KX21N (Японія). Показники глюкози крові та ТТГ аналізувались на аналізаторі «Cobas Integra 400 plus» (Швейцарія) з застосуванням реагентів «Roche». Аналіз калу проводився за допомогою СИТО TEST Fecal Occult Blood (FOB) ТОВ «Фармаско» для швидкого аналізу калу на приховану кров.

З інструментальних досліджень використовували ЕКГ, УЗД органів черевної порожнини, в тому числі еластографію, для діагностики супутніх захворювань за необхідності КТ органів черевної порожнини, МРТ відповідних органів і систем, колоноскопію.

ЕКГ виконували на 12-канальному апараті ЕКГ фірми Mida (Польща).

УЗД органів черевної порожнини виконувалось на апараті Toshiba Diagnostic Ultrasound System XarioXG, Model SSA-660A виробництва Toshiba Medical Systems Corporation (Японія).

Ілеоколоноскопію, інверсію в прямій кишці, хромоскопію оцтовою кислотою, 0,2% водним розчином індигокарміну з біопсією за необхідності здійснювали апаратом Olympus CF-Q150L, сер. №2700049, репроцесор Olympus TD-20.

КТ виконувалась на 64-зрізовому комп'ютерному томографі Aquilion 64 фірми Toshiba Medical Systems Corporation (Японія).

МРТ виконувалась на 1,5Т МРТ-системі EXCELART Vantage виробництва Toshiba Medical Systems Corporation (Японія).

2.2.1. Езофагогастродуоденоскопія

Пацієнтам із Групи А та Групи В, старшим за 45 або за умови наявності даних про можливу органічну природу диспептичних симптомів, виконувалась ЕГДС з проксимальною еноскопією та хромоскопією за допомогою апарата

Olympus Evis Exera III з високою роздільною здатністю та вузькосмуговою візуалізацією, зумом до $\times 115$, з подальшим морфологічним вивченням біоптатів шлунка та ДПК.

Використовувались два відеогастродуоденоскопи:

- 1) Olympus Q-180 з високою роздільною здатністю та вузькосмуговою візуалізацією;
- 2) Olympus Q-160Z із функціями високої роздільної здатності, високим збільшенням (до $\times 115$), вузькосмуговою візуалізацією.

Напередодні виконання процедури ЕГДС пацієнт отримував повну інформацію щодо дослідження, ходу його виконання, тривалості, можливих ускладнень, альтернативних методів діагностики, типу анестезії та можливих наслідків анестезії. З'ясовували анамнез захворювання, результати попередніх досліджень, наявність алергічних реакцій, супутньої патології, оперативних втручань на органах верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. У разі згоди на дослідження, пацієнт заповнював і підписував бланки інформованих згод на виконання дослідження й анестезію (в разі її застосування). Хворого обов'язково оглядав анестезіолог.

Дослідження виконували зранку натще за наступним алгоритмом:

- 1) Виконання місцевої анестезії ротоглотки 10% розчином лідокаїн-спрею за допомогою одноразового шпателью. Маніпуляція проводиться спеціально навченою медичною сестрою.
- 2) Надання положення пацієнту для проведення ЕГДС: позиція хворого на лівому боці, голова на валику, нахилена уперед, ноги зігнуті в колінах і приведені до живота.
- 3) Премедикація і седація пропофолом провидить анестезіологічною бригадою.
- 4) Введення відеоезофагогастродуоденоскопа: Ендоскоп вводиться крізь пластиковий загубник, положення якого протягом дослідження

контролює ендоскопічна медична сестра – асистент. Проводиться огляд піднебінних дужок, язичка, мигдалин, задньої стінки глотки, надгортанника, кореня язика, правого і лівого грушоподібного синуса, гортані. По ходу просування ендоскопа виконується огляд слизової оболонки стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки. Слизові оболонки відмивають від піни та слизу розчином симетікону крізь інструментальний канал ендоскопа за допомогою одноразового шприца ємністю 20.0 мл. Промивні води відсмоктуються крізь інструментальний канал ендоскопічним відсмоктувачем.

- 5) Виконання огляду слизової оболонки стравоходу, шлунка, ДПК. Особлива увага приділяється ділянкам знебарвлення, почервоніння, потоншення та потовщення складок, локального піднесення та вдавнення, ангіонеогенезу. Проведення оцінки еластичності і рельєфу стінок органів. Для кращої візуалізації, за умови наявності значної кількості рідкого або пінистого вмісту, використовується одночасне натискання кнопок клапанів подачі повітря та відсмоктування на рукоятці ендоскопа. Для промивання окуляра та дослідної ділянки слизової оболонки застосовується подача деаерованої води натисканням кнопки клапану подачі води на рукоятці ендоскопа.
- 6) Огляд кардіального відділу шлунка в інверсії. Для цього дистальний кінець ендоскопа наближається впритул до слизової оболонки. Проводиться оцінка ямкового малюнка слизової оболонки шлунка та малюнка капілярної мережі із застосуванням функції вузькосмугової візуалізації та високого збільшення (зум $\times 115$). Для використання високого збільшення необхідно прилаштуватись до рухів перистальтики, дихання, серцебиття пацієнта. Найбільше збільшення (зум $\times 115$) досягається при фокусній відстані 2 мм між окуляром ендоскопа та поверхнею слизової оболонки. Для фіксації фокусної відстані на

дистальному кінці ендоскопу закріплюється спеціальний прозорий силіконовий ковпачок (D-201, Olympus Optical Co., Tokyo, Japan), що має дистально виступати на 2 мм. Керування функцією високого оптичного збільшення здійснюється великим пальцем лівої кисті натисканням «на себе» на спеціальний важіль на рукоятці ендоскопа. Для підтримки постійної різкості зображення в режимі високого збільшення необхідно здійснювати обережні плаваючі рухи «на себе» – «від себе». Для включення режиму вузькосмугової візуалізації натискається на відповідну кнопку на рукоятці ендоскопа для переходу від режиму білого світла без втрати часу.

- 7) Проведення хромоендоскопії: за допомогою шприца об'ємом 20 см³ крізь інструментальний канал ендоскопа на слизову оболонку наноситься розчини барвників об'ємом 10-20 мл. Залежно від способу хромоендоскопії для цього використовували такі розчини барвників: 1,5% розчин оцтової кислоти; 0,2% водний розчин індигокарміну; 1% водний розчин метиленового синього.
- 8) Оцінка ямкового малюнка поверхні слизової оболонки шлунка: окрема увага приділяється круглим, овальним, повздожнім, ворсинчастим, сітчастим та нечітким ямкам.
- 9) За наявності поверхневих неоплазій має бути оціненим їх тип за Паризькою ендоскопічною класифікацією поверхневих пухлинних уражень стравоходу, шлунка та товстої кишки, та межі, підкреслені комбінованим забарвленням 1,5% розчином оцтової кислоти і 0,2% водного розчину індигокарміну. Обов'язково береться прецизійну біопсію.
- 10) Політопна прецизійна біопсія: біоптати отримуються з усіх виявлених патологічних ділянок слизової оболонки шлунка (біопсійні щипці типу «крокодил + щурячий зуб», FB-55K-1; Olympus Optical Co

LTD, м. Токіо, Японія). Щонайменше обов'язково здійснюється біопсію в антральному відділі шлунка по малій і великій кривизнам, у куті шлунка, тілі шлунка по малій і великій кривизнам. Додатково отримували біоптати із цибулини ДПК. Проводиться окреме маркування усіх зразків тканин та фіксація тканин у 10% розчині нейтрального формаліну.

- 11) Виконання швидкого біопсійного уреазного тесту: біоптат слизової оболонки з великої кривизни антрального відділу шлунка попередньо розміщується на індикаторному диску тест-системи “Хелпіл®” (ТОВ “Асоціація Медицини и Аналітики”, м. Санкт-Петербург, Російська Федерація).

В якості контролю проводилась фото- та відеофіксація ходу дослідження на жорсткий диск персонального комп'ютера. Цифровий відеопотік передався з відепроцесору EVIS EXERA III через цифровий кабель IEEE 1394 (FireWire, i-Link) на жорсткий диск об'ємом 1 Тб персонального комп'ютеру. Відеозахоплення, відеомонтаж, редагування, архівація, створення фільмів, захоплення кадрів здійснювались за допомогою програми “Pinnacle Studio Plus, version 11.00.5082” на персональному комп'ютері “Intel Core 2 Duo” (процесор E 8200 2, 66 ГГц, оперативна пам'ять 2 Гб, відеоадаптер “Intel GMA 3100” 256 Мб, жорсткий диск “Western digital” 1 Тб, операційна система “Microsoft Windows XP Professional, service pack 2”).

2.2.2. Морфологічні дослідження

Під час ЕГДС у відповідності до оновленої Сіднейської системи (2001 рік) бралися множинні біоптати [104]. У кожному випадку забір біоптатів проводився із п'яти зон: з антрального відділу шлунка по малій і великій кривизнам, у куті шлунка, тілі шлунка по малій і великій кривизнам із визначенням *H. pylori*.

Оскільки ми мали можливість використовувати ендоскопію з функціями високої роздільної здатності, високим збільшенням (зум $\times 115$), вузькосмуговою

візуалізацією, хромоскопію, ендоскопічно оцінювали наявність ділянок атрофії, метаплазії, дисплазії та додатково брали біоптати з цих ділянок.

Отримані шматочки слизової з кожної зони маркувались окремо та фіксувались у 10% розчині нейтрального формаліну.

Фіксований у нейтральному формаліні матеріал проводили у гістопроесорі карусельного типу STP-120. Для заливки парафінових блоків використовували станцію ЕС-350, для нарізання парафінових блоків – ротаційний мікротом серії НМ-340Е, для фарбування гістологічних препаратів – автомат Robot-Stainer HMS-740 (усі вказані апарати фірми Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Hamburg, Німеччина).

Препарати зафарбовували гематоксиліном-еозином, альціановим синім. Використовувався мікроскоп Axioskop 40 з фотокамерою Axio Cam MRc5 (Carl Zeiss, Hamburg, Німеччина).

Оскільки зв'язок ФД та морфологічних змін гастро-дуоденальної зони, не зважаючи на численні дослідження, залишається неоднозначним, ми оцінювали гістологічні характеристики у пацієнтів із ФД, яким була виконана ЕГДС, та наявністю *H. pylori*. Серед хворих на ФД – ПДС таких було 33 випадки, серед пацієнтів із ФД – ЕБС – 28 випадків. Результати порівнювали із такими в групі хворих на хронічний гастрит (ХГ) без диспептичних проявів.

Оцінка проводилась за наступними характеристиками: активність запалення, атрофія слизової оболонки шлунка, наявність кишкової метаплазії, наявність дисплазії [5].

Відповідно до сучасних рекомендацій, оцінка проводилась за системами Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) та Operative link on gastric intestinal metaplasia assessment (OLGIM) [5, 99, 137].

2008 року групою експертів OLGA було запропоновано використовувати візуально-аналогову шкалу для оцінки атрофії слизової оболонки шлунка, за якою шляхом поетапних підрахунків кількості та відсотка атрофованих залоз у

шматочку слизової оболонки визначають ступінь атрофії [95]. Схема стадіювання атрофії наведена в таблиці 4.

Таблиця 4. Схема стадіювання атрофії

Показник атрофії		Тіло шлунка			
		Відсутність атрофії (бал 0)	Легка атрофія (бал 1)	Помірна атрофія (бал 2)	Виражена атрофія (бал 3)
Антральний відділ	Відсутність атрофії (бал 0) (включно із incisura angularis)	Стадія 0	Стадія I	Стадія II	Стадія II
	Легка атрофія (бал 1) (включно із incisura angularis)	Стадія I	Стадія I	Стадія II	Стадія III
	Помірна атрофія (бал 2) (включно із incisura angularis)	Стадія II	Стадія II	Стадія III	Стадія IV
	Виражена атрофія (бал 3) (включно із incisura angularis)	Стадія III	Стадія III	Стадія IV	Стадія IV

Оцінка проводиться за наступним алгоритмом [5]:

- 1) У кожному з 5 біоптатів (3 з антруму та 2 з тіла шлунка) оцінюють по 10 правильно орієнтованих залоз.
- 2) Відзначають кількість атрофованих залоз $\times 10$ (% атрофії слизової оболонки шлунка).
- 3) Визначають середній відсоток атрофії для антруму та тіла – суму відсотків, поділену на кількість біоптатів.
- 4) Переводять відсотки в бали.

Переведення відсотків атрофії в бали відбувається за схемою: немає атрофії – 0%, 0 балів; слабка атрофія – 1-30%, 1 бал; помірна атрофія – 31-60%, 2 бали; тяжка атрофія – більше 60%, 3 бали.

Оцінка за системою Operative link on gastric intestinal metaplasia assessment (OLGIM) була розроблена на основі класифікації OLGA, однак ключовою характеристикою стала наявність вираженості атрофії, а кишкова метаплазія [36]. Таким чином була досягнута більша об'єктивізація між різними патоморфологами [106].

На даний час не визначено «золотого стандарту» в процедурі підрахунку кількості еозинофілів у біоптатах шлунка та ДПК, тому ми використовували методику, яка описана у більшості попередніх робіт [119, 129, 127, 132]. Дотримуючись неї, підрахунок еозинофілів виконувався у 5 полях при збільшенні $\times 400$ разів.

Усі морфологічні дослідження були виконані еспертом професором, д. мед. н. Курик Оленою Георгіївною з досягненням умови засліплення щодо типу ФД.

2.2.3. Методи діагностики *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) – спіральна мікроаерофільна грамнегативна бактерія, яка колонізує слизову оболонку шлунка людини [72].

Її визначення може проводитись декількома способами.

Біохімічний метод. Біоптат слизової оболонки з великої кривизни антрального відділу шлунка попередньо розміщують на індикаторному диску тест-системи “Хелпіл®” (ТОВ “Асоціація Медицини и Аналітики”, Санкт-Петербург, Російська Федерація) для виконання швидкого біопсійного уреазного тесту. В основі дії тест-системи “Хелпіл®” лежить непрямий метод визначення збудника, заснований на біохімічному виявленні активності ферменту уреазу, властивої бактерії *H. pylori*. Тест-система “Хелпіл®” – індикаторний диск жовтого забарвлення, нанесений на картонну основу. Діаметр диску – 6 мм. Використовувався планшетний тип індикаторної системи з десятьма індикаторними дисками, фіксованими на одній картонній основі. Кожен диск захищений пластиковим язичком, який знімався перед

дослідженням. Біоптат розміщується в центрі індикаторного диску. На диску тканина перебуває 3 хвилини, після чого оцінюється результат тесту:

- Індикаторний диск не змінював колір: тест оцінювали як негативний (-)
- На індикаторному диску з'являлась синя пляма: тест розцінювали як позитивний. У залежності від розміру плями синього забарвлення на індикаторному диску тест розцінювався як:
 - а) слабо позитивний (+) – у випадку, коли синя пляма відповідала розміру біоптата;
 - б) позитивний (++) – у випадку, коли синя пляма була більша за розмір біоптата;
 - в) виражено позитивний (+++) – у випадку, коли спостерігали дифузне забарвлення всієї тест-смужки.

Морфологічний метод полягає у виявленні *H. pylori* при забарвленні за Романовським-Гімза, сріблом за Вартіном-Старрі, а також імуногістохімічним методом [5].

При проведенні дослідження зрізи з парафінових блоків забарвлювали реактивом Романовського-Гімза – див. рис. 8.

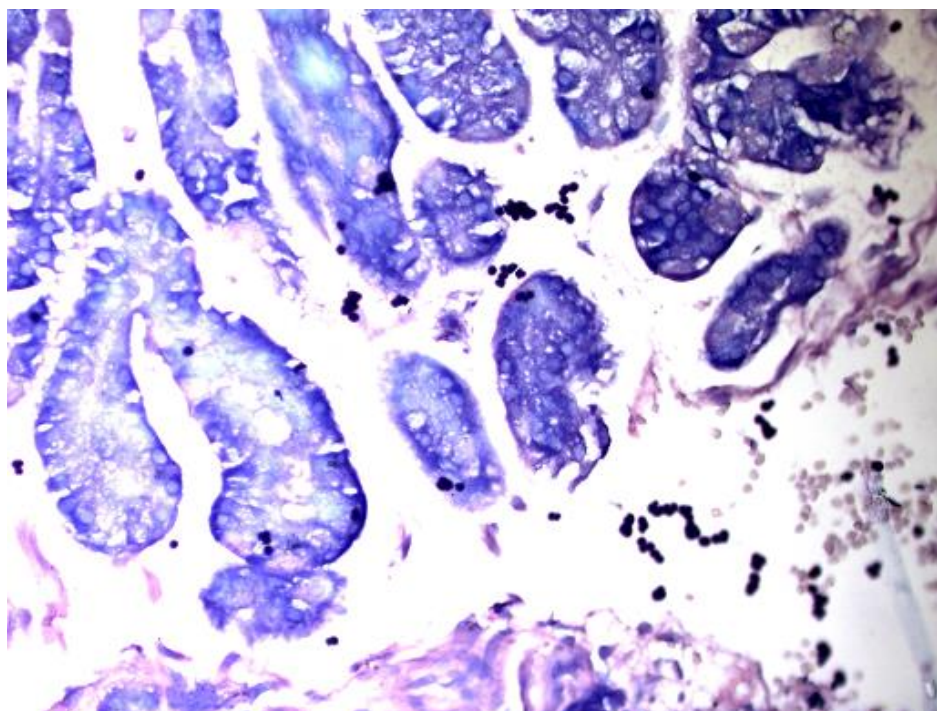


Рис. 8. Слизова фундального відділу шлунка – наявність *Helicobacter pylori* (у вегетативній кокковій формі), слабкий ступінь контамінації. Забарвлення по Романовському-Гімза; $\times 1000$

При використанні 20% реактиву час забарвлення становить до 5 хвилин. Оскільки сама слизова оболонка та муцин практично не змінюють свій колір під впливом барвника, досягається висока селективність забарвлення – *H. pylori* забарвлюються в темно-синій колір і добре візуалізуються як на поверхні епітелію, так і вглибині ямок. Гістологічні препарати переглядали на мікроскопі Axioskop 40 (Zeiss, Німеччина) при збільшенні $\times 200$. Морфологічно бактерії *H. pylori* являють собою короткі звивисті мікроорганізми довжиною 3-4 мкм, товщиною 0,5 мкм.

Для оцінки ступеня колонізації *H. pylori* використовують шкалу Л.І. Аруїна: слабкий ступінь – до 20 бактерій в окремих полях зору; від 20 до 50 – середній ступінь, понад 50 бактерій – високий ступінь колонізації [1].

Визначення антигену *H. pylori* у калі – неінвазивна методика, яка дозволяє з високими ступенями специфічності та чутливості визначати наявність інвазії

H. pylori. Ми використовували тест виробництва фірми Cer Test Biotec. S.L. (Іспанія), представлений компанією “ФАРМАСКО” – Cito test *H. pylori* Ag.

За своєю суттю даний тест є однокроковою імунохроматографічною тест-системою для швидкого виявлення антигенів *H. pylori* у фекаліях людини. Фекалії, розведені та підготовані для проведення тесту вступають в реакцію з моноклональними антитілами до антигенів *H. pylori* у вигляді забарвлених червоних мікросфер. Моноклональні антитіла є заздалегідь нанесеними і висушеними на мембрані тесту.

Процедура дослідження проходить за наступним алгоритмом: суміш просувається вздовж мембрани під дією капілярної сили та, у разі позитивного результату, специфічні антитіла, присутні на тестовій ділянці, захоплюють забарвлений кон'югат. Суміш просувається по мембрані до іммобілізованих антитіл, розміщених на контрольній ділянці тесту. В кінці тесту має з'явитись контрольна зелена лінія (контрольна лінія) як підтвердження правильності виконання тесту.

Інтерпретація результатів ґрунтується на наступній схемі:

- якщо на білій центральній ділянці тесту (контрольна ділянка) сформувалась лише контрольна лінія – тест негативний;
- при появі на контрольній ділянці чіткої червоної лінії (лінії результату) в доповнення до контрольної лінії – тест позитивний;
- за відсутності контрольної лінії, незалежно від появи чи відсутності результативної лінії, тест вважається недійсним.

Молекулярний метод визначення *H. pylori* полягає у використанні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), в основі якого лежить ампліфікації певної ділянки ДНК збудника. Реакція проводиться у три етапи:

- 1) екстракція – виділення ДНК із біопрепарата та видалення і нейтралізація сторонніх домішок;

- 2) ампліфікація – багатократне збільшення кількості копій ДНК. Процедура проводиться у термостаті, який змінює свою температуру за заданою програмою. Використовувався 40 циклів на ампліфікаторі із функцією «гарячого старту», Touchdown ПЛР для досягнення максимальної ефективності 25-50 нг/мкл ампліконів з одної початкової молекули.
- 3) детекція продуктів ампліфікації – визначення наявності заданої ділянки ДНК з проведенням флюорисцентної гібридизації in situ (FISH). Для цього використовуються ДНК-зонди, які зв'язуються із комплементарними мішенями в зразку. Методика заснована на обробці зрізів міченими реагентами з подальшим визначенням бактерій при флюорисцентній мікроскопії.

Серологічний метод діагностики *H. pylori* дозволяє визначити наявність поточного або попереднього інфікування, тому його не рекомендують використовувати у якості контролю ефективності ерадикаційної терапії через можливість псевдо-позитивного результату, однак він доступний для проведення первинної діагностики.

Матеріал для дослідження – венозна кров пацієнта. Визначаються IgG до *H. pylori*, оскільки хелікобактеріоз є хронічною інфекцією. Антитіла визначаються «непрямим» твердофазним імуноферментним аналізом (ІФА). Використовується аналізатор ELISA, ІФА.

Оцінка отриманих значень відповідно до визначених показників IgG до *H. pylori*:

- менше 0,9 – результат негативний;
- від 0,9 до 1,1 – результат сумнівний;
- більше 1,1 – результат позитивний.

2.2.4. Визначення ступеня вираженості гастроентерологічних симптомів

Ступінь вираженості гастроентерологічних симптомів оцінювався за допомогою спеціально розробленого опитувальника, побудованого за типом семиступеневої психометричної шкали Лайкерта (Likert scale).

Оцінка проводилась за наступними симптомами: відчуття переповнення після їжі; раннє насичення; біль в епігастрії; печіння в епігастрії; наявність зригування; тяжкість в епігастрії; печія; нудота; блювання; метеоризм; здуття, вурчання; біль у інших ділянках живота, окрім епігастрії; закрепи; діарея.

Респонденти самостійно заповнювали опитувальник.

Ступінь вираженості кожного показника та його вплив на щоденне життя оцінювався за семибальною шкалою:

- 1- набридливий симптом зовсім не турбує;
- 2- незначний дискомфорт;
- 3- помірний дискомфорт;
- 4- дискомфорт середнього ступеню вираженості;
- 5- відносно сильний (але такий, що можна витерпіти) дискомфорт;
- 6- сильний дискомфорт;
- 7- дуже сильний дискомфорт.

Таким чином, чим більш високі значення відповідають більшій вираженості симптомів.

2.2.5. Оцінка якості життя

На сучасному етапі розвитку медицини виживаність вже не вважається єдиним важливим критерієм оцінки якості надання медичної допомоги і все більше уваги приділяється якості життя пацієнтів. Зростання інтересу до даної проблеми є показником прагнення до розвитку цілісного погляду на людину [41, 71].

Вперше словосполучення «якість життя» було використано у 1920 році А.Пігу в роботі «Економічна теорія добробуту» [2]. Однак, інтерес до вивчення якості життя виник за багато століть до того. Вважається, що вперше це питання

грунтовно вивчав Арістотель (384-322 рр. до н.е.), який у своїй праці «*Ἠθικὰ Νικομάχεια*» («Нікомахова етика») визначав «гарне життя» як «відчуття щастя» [16].

Та не зважаючи на тривалу історію дослідження цього питання, справжній сплеск досліджень почався на межі XIX та XX століть. Широкого використання термін набув після того, як 1946 року ВООЗ розширила визначення здоров'я як «стану фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не просто відсутності хвороб» [135].

Першим науковим дослідженням якості життя у медицині прийнято вважати роботу David A. Karnofsky та співавторів, яка була виконана у 40-х роках XX століття і вивчала деякі складові якості життя хворих на саркоїдоз [67]. Ця робота поклала початок всебічного вивчення особистості, що страждає на конкретне захворювання. На тепер оцінка якості життя увійшла до стандартів світових медичних досліджень і відображає біосоціальну основу різних аспектів життєдіяльності індивідуума [11].

Для функціональних розладів, у тому числі і для ФД, якість життя пацієнтів є однією із найбільш важливих способів оцінки ефективності лікування [27, 37, 48, 115]. При цьому, в попередніх роботах якість життя оцінювалась не залежно від типу ФД.

Для оцінки якості життя ми використовували опитувальник The Short Form (36) Health Survey – SF-36 – неспецифічний опитувальник якості життя, що розроблений для Європи та США [133].

Учасники дослідження відповідали на питання російськомовної версії опитувальника, розробленої та валідизованої Міжнародним центром дослідження якості життя (Международным центром исследования качества жизни, м. Санкт-Петербург, Росія) [10].

Опитувальник складається із 36 питань, згрупованих у 8 шкал:

- 1) Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF) – характеристика, що відображає ступінь, в якому фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах, перенесення ваги і т.п.). Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що фізична активність пацієнта значно обмежується станом його здоров'я.
- 2) Рольове функціонування, визначене фізичним станом (Role-Physical Functioning – RP) – показник, який відображає вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність (роботу, виконання повсякденних обов'язків). Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом пацієнта.
- 3) Інтенсивність болю (Bodily pain – BP) – характеристика, що відображає наявність болю та його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза домом. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що біль значно обмежує активність респондента.
- 4) Загальний стан здоров'я (General Health – GH) – суб'єктивна оцінка досліджуваною особою стану свого здоров'я на даний момент і майбутніх перспектив його зміни. Чим нижче бал за цією шкалою, тим нижчою є оцінка стану здоров'я.
- 5) Життєва активність (Vitality – VT) – показник, який відображає на скільки респондент відчуває себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленим. Низькі бали свідчать про стомленість досліджуваної особи, зниження життєвої активності.
- 6) Соціальне функціонування (Social Functioning – SF) – якість, що визначається ступенем, в якій фізичний та / або емоційний стан обмежує соціальну активність, спілкування. Низькі бали свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування в зв'язку з погіршенням фізичного та / або емоційного стану.

- 7) Рольове функціонування, визначене емоційним станом (Role Emotional – RE) – показник, що передбачає оцінку ступеня, в якому емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи великі витрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості і т.п.). Низькі показники за цією шкалою інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної роботи внаслідок погіршення емоційного стану респондента.
- 8) Психічне здоров'я (Mental Health – MH) – характеристика, яка оцінює настрій, наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій. Низькі бали за даним показником свідчать про наявність депресивних, тривожних переживань, психічного неблагополуччя.

Оцінка результатів тестування проводилась за допомогою онлайн-калькулятора <https://abdugaliyev.ru/proj/medcalc/sf36>. Для цього відповіді респондентів переносились в онлайн версію опитувальника з автоматичним розрахунком результатів за кожною із 8 шкал.

Інтерпретація результатів проводилась за участі лікар-психоневролога, керівника Центру психосоматики та депресій «Універсальної клініки «Оберіг», к. мед. н. Малярова С.О.

2.2.6. Оцінка вираженості тривоги та депресії

Рівень тривоги та депресії оцінювали кількісно за допомогою опитувальника The hospital Anxiety and Depression (HADS) – Госпітальної шкали тривоги та депресії.

Цей опитувальник був розроблений R. P. Snaith та A. S. Zigmond для первинного виявлення тривоги та депресії в умовах загальної практики [101]. На тепер вона була опробована серед здорових осіб та пацієнтів із різними захворюваннями [65, 85].

Опитувальник HADS заповнюється респондентами самостійно, без попереднього обговорювання з будь-ким із родичів, друзів чи медичними працівниками. Учасники дослідження відповідали на питання російськомовної версії опитувальника, розробленої та валідизованої Міжнаціональним центром дослідження якості життя (Международным центром исследования качества жизни, м. Санкт-Петербург, Росія) [10].

Анкета складається із 14 запитань, які розділені на дві під-шкали – шкалу тривоги та шкалу депресії – по 7 запитань до кожної. Кожне із запитань має по 4 варіанти відповіді. Респондент обирає той варіант, який, на його думку, найкраще підходить.

Оцінка результатів проводиться окремо за під-шкалами тривоги та депресії за наступною схемою:

- 0-7 балів – норма (ознаки достовірно вираженої тривоги / депресії відсутні);
- 8-10 балів – відповідає субклінічно вираженій, прихованій тривозі / депресії;
- 11 балів та вище – клінічно виражена тривога / депресія.

Інтерпретація результатів проводилась за участі лікар-психоневролога, керівника Центру психосоматики та депресій «Універсальної клініки «Оберіг», к. мед. н. Малярова С.О.

2.2.7. Методи лікування хворих на функціональну диспепсію та наявною інвазією *H. pylori*

Враховуючи наявність інвазії *H. pylori*, усі пацієнти із Групи I та Групи II отримували ерадикаційну терапію у вигляді потрійної або четвертої вісмуткової. Хворим призначались:

- ІПП (контролок 40 мг, або паріет 20 мг, або нексіум 20 мг) у стандартному дозуванні 2 рази на день + амоксицилін 1000 мг 2 рази на день + кларитроміцин 500 мг 2 рази на день
- або ІПП 2 рази на день у стандартному дозуванні + метронідазол 500 мг 3 рази на день + тетрациклін 500 мг 4 рази на день + де-нол 120 мг 4 рази на день.

Частина пацієнтів із Групи І та Групи ІІ додатково отримували анксиолітик буспірон 10 мг 3 рази на день.

Оцінювалась ефективність лікування різними схемами терапії за клінічними критеріями, показниками якості життя, рівнем тривоги та депресії в наступних групах:

- 1) Група Іа – хворі на ФД – ПДС, що отримують ерадикаційну терапію + анксиолітик;
- 2) Група Іб – хворі на ФД – ПДС, що отримують лише ерадикаційну терапію;
- 3) Група Іа – хворі на ФД – ЕБС, що отримують ерадикаційну терапію + анксиолітик;
- 4) Група Іб – хворі на ФД – ЕБС, що отримують лише ерадикаційну терапію.

Тривалість лікування складала 14 днів. Загальна тривалість спостереження – 30 днів. Стан учасників дослідження оцінювався на День 0, День 7, День 15 та День 30.

2.2.8. Методи статистичного аналізу

Для аналізу результатів дослідження використовувались методи варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик досліджуваних показників, середніх величин (середньої арифметичної – \bar{X}) та оцінки їх варіабельності. Зважаючи на те, що дане дослідження проведено на вибірковій сукупності, для характеристики статистичних параметрів і можливості їх оцінки

для генеральної сукупності пацієнтів розраховувалась середня похибка відповідного показника (m) та визначали довірчий інтервал.

Для оцінки статистичної значимості різниці між порівнюваними групами використовувались: критерій Хі-квадрат для порівняння частотних характеристик, t -критерій для порівняння середніх величин та критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні. У випадку малого числа пацієнтів у підгрупах за деякими клінічними параметрами (5 і менше) оцінка значимості міжгрупової різниці за частотними характеристиками проведена за критерієм Фішера.

Нами визначена діагностична (прогностична) значимість окремих діагностичних методів за основними їх параметрами. При цьому нами оцінювались чутливість, специфічність, діагностична точність (ефективність), прогностична значимість, відношення шансів. Для всіх діагностичних характеристик визначався довірчий інтервал і проведена оцінка їх статистичної значимості на рівні не нижче 95%.

Усі статистичні методи аналізу та розраховані показники оцінювались (порівнювались) при заданому граничному рівні похибки першого роду (α) не вище 5% – $p < 0,05$, та рівня похибки другого роду (β) не вище 20%. Такий методичний підхід і репрезентативний об'єм вибірки ($n=275$) забезпечили достатній рівень статистичної потужності дослідження (не нижче 80%).

Статистична обробка проводилась з використанням пакетів статистичних програм Stata 11 та Statistica 6.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ ПДС ТА ЕБС

3.1. Ступінь вираженості гастроентерологічних симптомів у пацієнтів із ПДС та ЕБС

Результати оцінювання наявності диспепсії та ступеню вираженості інших гастроентерологічних симптомів наведено у таблиці 5. Оцінка проводилась за наступними симптомами: відчуття переповнення після їжі; тяжкість в епігастрії; біль в епігастрії; печіння в епігастрії; наявність зригування; раннє насичення; печія; нудота; блювання; метеоризм; здуття, вурчання; біль у інших ділянках живота, окрім епігастрії; закрепи; діарея.

Таблиця 5. Ступінь вираженості проявів функціональної диспепсії та супутніх гастроентерологічних симптомів

Симптом	Група дослідження				p	
	Група А (n=158)	Група В (n=87)	Група А+В (n=245)	Група С (n=30)	p (A+B) -C	p (A-B)
Переповнення після їжі	5,6±1,1	1,5±0,4	4,1±1,0	1,0	<0,001*	<0,001*
Раннє насичення	5,8±0,9	1,6±0,6	4,3±0,8	1,0	<0,001*	<0,001*
Біль в епігастрії	1,8±0,5	5,9±0,9	3,3±0,8	1,0	<0,001*	<0,001*
Печіння в епігастрії	1,5±0,4	4,9±1,1	2,7±0,9	1,0	<0,001*	<0,001*
Наявність зригування	2,1±0,9	1,9±0,7	2,0±0,8	1,3±0,2	0,047*	0,657
Тяжкість в епігастрії	3,9±2,1	2,9±1,2	4,0±1,9	1,2±0,1	<0,001*	<0,001*

Печія	3,2±1,1	4,3±0,9	2,9±1,0	1,5±0,4	0,038*	0,542
Нудота	1,9±0,4	2,4±1,2	2,1±0,8	1,2±0,2	0,049*	0,232
Блювання	1,1±0,1	1,2±0,2	1,1±0,1	1,0	0,991	0,986
Метеоризм	2,3±0,9	1,9±0,9	2,2±0,9	1,6±0,4	0,079	0,767
Здуття, вурчання	2,7±1,7	1,9±0,5	2,4±1,2	1,6±0,5	0,142	0,423
Біль у животі (окрім епігастрії)	3,1±2,1	3,5±1,9	3,1±2,0	1,5±0,5	0,034*	0,923
Закрепи	3,2±1,7	2,3±1,0	2,9±1,5	1,6±0,5	0,041*	0,134
Діарея	2,1±0,5	3,3±1,2	2,5±0,7	1,7±0,5	0,049*	0,187

* встановлено статистичну різницю показників $p < 0,05$ (тест Манна-Уїтні)

Оцінюючи результати опитування, очікувано була виявлена статистична різниця в Групі (А+В) та Групі С за ступенем проявів диспептичних симптомів: переповнення після їжі, відчуття раннього насичення, біль в епігастрії та печіння в епігастрії ($p < 0,001$). Такі результати доводять правильність відбору учасників дослідження і відповідність їх критеріям включення.

Аналогічні результати були отримані при оцінці ступеня вираженості диспептичних симптомів у Групі А та Групі В: серед пацієнтів із Групи А достовірно більш інтенсивними були скарги на переповнення після їжі та тяжкість в епігастрії; серед пацієнтів із Групи В – на біль в епігастрії та печіння в епігастрії ($p < 0,001$). Такі результати підтверджують, що серед включених пацієнтів були лише такі, що мали ФД – ПДС та ФД – ЕБС і не було пацієнтів із «перехрестом» ПДС – ЕБС.

У пацієнтів з ПДС вираженість симптомів (переповнення після їжі – 5,6 балів, раннє насичення – 5,8 балів, тяжкість в епігастрії – 4,7 балів) за шкалою

Лайкерта статистично не відрізняється від вираженості симптомів (біль в епігастрії – 5,9 балів, печіння в епігастрії – 4,9 балів) у пацієнтів з ЕБС.

Аналіз за іншими гастроентерологічними симптомами дозволив встановити, що серед осіб із Групи (А+В) та Групи С з однаковою малою інтенсивністю фіксувались скарги на блювання, метеоризм, здуття / вурчання.

Серед пацієнтів із Групи (А+В) більш вираженими, у порівнянні із Групою С, були скарги на зригування, раннє насичення, печію, нудоту, біль у інших (окрім епігастрії) ділянках живота, закрепи та діарею – $p < 0,05$.

Детально ці відмінності зображені на рис. 9.

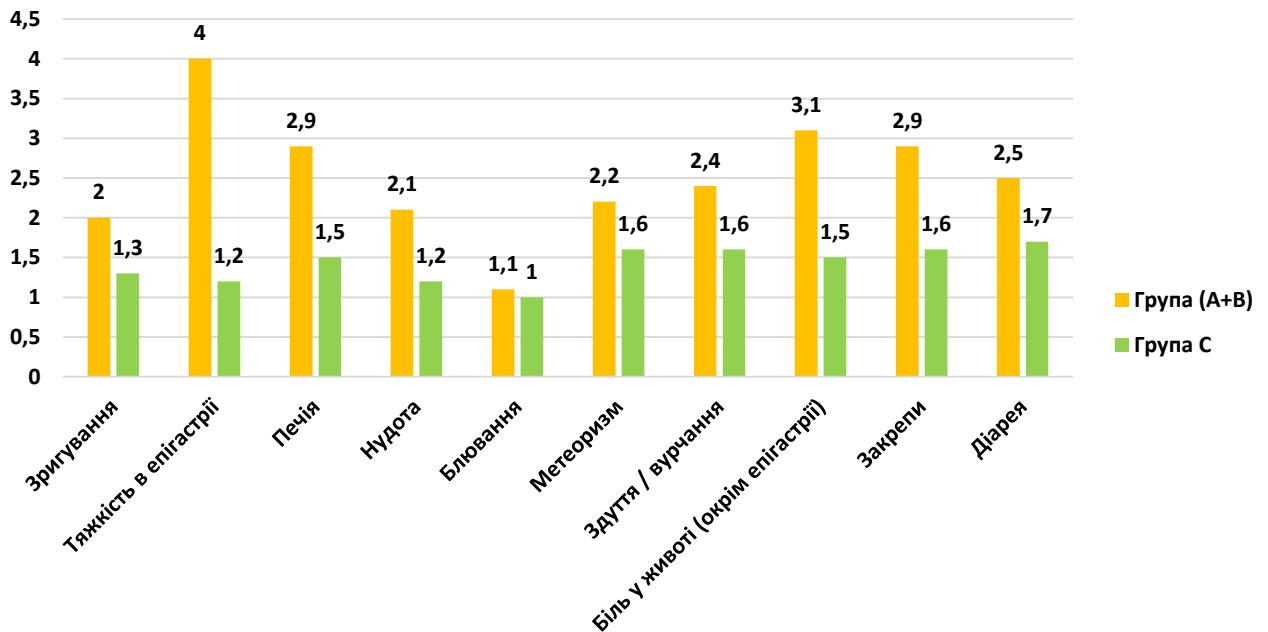


Рис. 9. Ступінь інтенсивності гастроентерологічних (окрім диспептичних) симптомів серед респондентів із Групи (А+В) та Групи С

Аналіз за іншими гастроентерологічними симптомами дозволив встановити, що серед пацієнтів із Групи А та Групи В з рівною інтенсивністю фіксувались скарги на наявність зригування, печію, нудоту, блювання, метеоризм, здуття / вурчання, біль у інших (окрім епігастрії) ділянках живота, закрепи, діарею – $p > 0,05$.

Серед пацієнтів із Групи А статистично достовірно більш вираженими були скарги на тяжкість в епігастрії – $p < 0,001$.

Детально ці відмінності зображені на рис. 10.

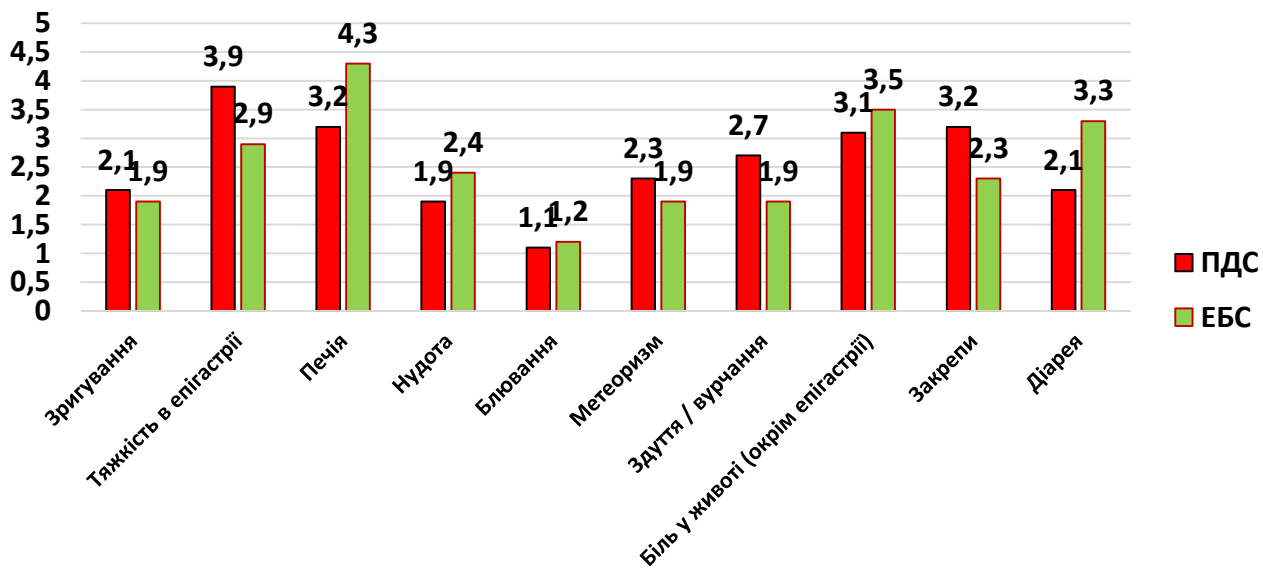


Рис. 10. Ступінь інтенсивності гастроентерологічних (окрім диспептичних) симптомів серед респондентів із Групи А та Групи В

Отже, аналіз ступеню вираженості гастроентерологічних симптомів дозволив підтвердити коректність набору досліджуваних осіб та встановити, що, в порівнянні із особами без диспептичних скарг у пацієнтів із ФД інтенсивність зригування, тяжкості в епігастрії, печії, нудоти, болю у інших (окрім епігастрії) ділянках живота, закрепів та діарею є вищою. Для пацієнтів із ФД – ПДС характерним є більша вираженість скарг на тяжкість в епігастрії, у порівнянні із хворими на ФД – ЕБС.

3.2. Визначення факторів ризику ПДС та ЕБС

Для усіх учасників дослідження оцінювались демографічні показники – робочий статус, сімейне положення; характеристики способу життя – ІМТ, паління в поточний момент та в анамнезі, вживання алкоголю, наявність

розладів сну. Детальні результати оцінки наведених показників відображено у таблиці 6.

Таблиця 6. Демографічні показники
та характеристики способу життя учасників дослідження

Показник		Група дослідження				p (χ^2)	
		Група А (n=158)	Група В (n=87)	Група А+В (n=245)	Група С (n=30)	p _{(A+B)-C}	p _(A-B)
Куріння	Курці	80 (50,6%)	39 (44,8%)	119 (48,6%)	14 (46,7%)	0,742	0,640
	Не палять	63 (39,9%)	40 (46%)	103 (42%)	12 (40%)		
	Колишні курці	15 (9,5%)	8 (9,2%)	23 (9,2%)	4 (13,3%)		
Вживання алкоголю ¹	Нормальне	119 (75,3%)	60 (69%)	179 (73,1%)	24 (80%)	0,194	0,284
	Вище нормального	39 (24,7%)	27 (31%)	66 (26,9%)	6 (20%)		
Наявність розладів сну	Наявні	38 (24,1%)	19 (21,8%)	57 (23,3%)	4 (13,3%)	0,026*	0.695
Працевлаштування	Мають роботу	103 (65,2%)	58 (66,7%)	161 (65,7%)	27 (90%)	<0.001*	0.816
	Безробітні	55 (34,8%)	29 (33,3%)	84 (34,3%)	3 (10%)		
Сімейний статус	Є партнер	78 (49,4%)	45 (51,7%)	123 (50,2%)	16 (53,3%)	0,491	0,724
	Самотній	80 (50,6%)	42 (48,3%)	122 (49,8%)	14 (46,7%)		

¹ Відповідно до нормативів Національного інституту зловживання алкоголем та алкоголізму (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA) США: тижнева норма алкоголю становить до 14 стандартних доз алкоголю для чоловіків та до 7 стандартних доз – для жінок [100]

* встановлено статистичну різницю показників

Статистичний аналіз показав, що куріння, вживання алкоголю та сімейний статус не пов'язані із ризиком виникнення ФД. При цьому, ризик ФД зростає в групі безробітних осіб ($p < 0,001$), а також серед тих, хто страждає на розлади сну ($p = 0,026$).

Порівняння факторів ризику в Групі А та Групі В дозволило зробити висновок, що статистичної різниці між факторами ризику формування у пацієнтів ПДС та ЕБС не виявлено – для всіх потенційних факторів ризику $p > 0,05$.

3.3. Оцінка супутньої патології серед пацієнтів з ПДС та ЕБС та її впливу на вираженість симптомів ПДС та ЕБС

У ході виконання роботи був проведений аналіз супутньої патології за наявною медичною документацією. Супутні захворювання були виявлені в представників усіх трьох дослідних груп. Серед них зафіксовані випадки ГЕРХ, СРК, неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), бронхіальної астми, тривожних розладів, клінічної депресії, аутоімунного тиреоїдиту (АІТ), артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця (ІХС). Їх частота та результати статистичного аналізу наведені в таблиці 7. З метою оцінки частоти депресивних та тривожних розладів, пацієнти були проконсультовані лікарем-психоневрологом, керівником Центру психосоматики та депресій «Універсальної клініки «Оберіг», к. мед. н. Маляровим С.О.

Таблиця 7. Супутні захворювання в дослідних групах

Супутнє захворювання	Дослідна група				Відношення шансів (OR)	
	Група А (n=158)	Група В (n=87)	Група А+В (n=245)	Група С (n=30)	OR _{(A+B)-C} (95% ДІ)	OR _{A-B} (95% ДІ)
ГЕРХ	40 (25,3%)	15 (17,2%)	55 (22,4%)	2 (6,7%)	3,4 (1,50-7,9); p=0.002*	1,6 (0,84-3,2); p=0,147
СПК	77 (48,7%)	30 (34,5%)	107 (43,7%)	3 (10,0%)	7,0 (3,35-14,5); p<0,0001*	1,8 (1,05-3,1); p=0,031*
НАЖХП	17 (10,8%)	10 (11,5%)	27 (11,0%)	4 (13,3%)	0,9 (0,16-2,5); p=0,615	0,8 (0,18-2,7); p=0,495
Бронхіальна астма	23 (14,6%)	13 (14,9%)	36 (14,7%)	3 (10,0%)	1,41 (1,06-2,78); p=0,048*	0,9 (0,55-1,9); p=0,543
Тривожні розлади	103 (65,2%)	61 (70,1%)	164 (66,9%)	2 (6,7%)	24,0 (10,6-54,3); p<0,0001*	0,8 (0,45-1,4); p=0,433
Депресивні розлади	104 (65,8%)	38 (43,7%)	142 (58,0%)	2 (6,7%)	19,3 (8,1-45,9); p<0,0001*	2,5 (1,45-4,2); p=0,001*
АІТ	7 (4,4%)	5 (5,7%)	12 (4,9%)	2 (6,7%)	0,7 (0,26-2,0); p=0,525	0,8 (0,23-2,5); p=0,648
Артеріальна гіпертензія	4 (2,5%)	2 (2,3%)	6 (2,4%)	1 (3,3%)	1,1 (0,22-5,6); p=0,904	1,1 (0,20-6,2); p=0,910
ІХС	5 (3,2%)	2 (2,3%)	7 (2,9%)	1 (3,3%)	0,9 (0,22-3,4); p=0,820	1,4 (0,26-7,3); p=0,697

* встановлено статистичну різницю показників

Відповідно до отриманих результатів, серед хворих на ФД частіше діагностувались супутні ГЕРХ, СПК, бронхіальна астма, тривожні розлади та клінічна депресія ($p \leq 0,05$). При цьому частота виявлення НАЖХП, АІТ, артеріальної гіпертензії та ІХС серед пацієнтів із ФД не відрізнялась від показників в Групі С ($p > 0,05$).

Найбільш виражений зв'язок був зафіксований між ФД та СРК (ОД 7,0; 0,95 ДІ 3,35-14,5), тривожними розладами (ОД 24,0; 0,95 ДІ 10,6-54,3) та клінічною депресією (ОД 19,3; 0,95 ДІ 8,1-45,9). Частота супутніх ГЕРХ та бронхіальної астми також була статистично вищою, хоча різниця і не була такою значною як в попередніх випадках: результати статистичного аналізу для ГЕРХ – це ОД 3,4; 0,95 ДІ 1,50-7,9; для бронхіальної астми – ОД 1,41; ДІ 1,06-2,78.

Порівняння результатів в Групі А та Групі В показали, що не було виявлено статистичної різниці між частотою супутніх ГЕРХ, НАЖХП, бронхіальної астми, тривоги, АІТ, артеріальної гіпертензії та ІХС ($p > 0,05$). Супутній СПК частіше діагностували в Групі А (ОД 1,8; 0,95 ДІ 1,05-3,1). Також у Групі А частіше, ніж в Групі В зустрічались випадки клінічної депресії – ОД 2,5; 0,95 ДІ 1,45-4,2.

Таким чином, у пацієнтів з ФД статистично достовірно частіше відзначається відсутність працевлаштування та наявність розладів сну. Пацієнти з ПДС та ЕБС статистично не відрізняються за факторами ризику.

У пацієнтів із ФД достовірно частіше діагностуються ГЕРХ, СПК, бронхіальна астма, тривога та депресія, порівняно із здоровими добровольцями. У пацієнтів з ПДС достовірно частіше фіксується серед пацієнтів СПК, у порівнянні із хворими на ФД – ЕБС.

Результати аналізу впливу супутньої патології на ступінь вираженості симптомів ПДС наведено у таблиці 8.

Таблиця 8. Ступінь вираженості симптомів ПДС, залежно від наявності супутньої патології

Супутнє захворювання		Відчуття переповнення після їжі	Раннє насичення
Група А (n=158)		5,6±1,1	5,8±0,9
В т.ч. при окремих захворюваннях			
ГЕРХ	так	6,4±1,1	6,7±1,1
	ні	4,6±1,2	4,7±1,2
	p	0,001*	0,001*
СПК	так	6,3±1,1	6,5±1,1
	ні	5,4±1,3	5,5±1,3
	p	0,013*	0,007*
НАЖХП	так	5,6±0,9	6±0,9
	ні	5,7±1	5,5±1,0
	p	0,742	0,511
Бронхіальна астма	так	5,8±1,1	6,1±1,0
	ні	5,3±1,0	5,5±1,0
	p	0,083	0,161
Тривожні розлади	так	6,5±0,9	6,2±0,8
	ні	5,3±1,1	5,2±1,2
	p	0,0012*	0,0021*
Депресивні розлади	так	6,1±1,3	6,3±1,2
	ні	5,1±1,0	5,2±0,9
	p	0,010*	0,005*
АІТ	так	6±1,1	6,1±1,1
	ні	5,3±1,3	5,3±1,3
	p	0,062	0,002
Артеріальна гіпертензія	так	5,6±1,3	5,8±1,3
	ні	5,5±1,0	5,7±1
	p	0,465	0,682
ІХС	так	5,9±1,2	6,1±1,2
	ні	5,3±1,0	5,6±1,0

	p	0,161	0,165
--	---	-------	-------

* встановлено статистично значиму різницю показників ($p < 0,05$) залежно від наявності чи відсутності окремих супутніх захворювань

Так, серед пацієнтів із ПДС наявність супутнього GERX призводив до достовірного посилення ступеню вираженості відчуття переповнення після їжі до 6,4 балів ($p=0,001$), відчуття раннього насичення – до 6,7 балів ($p=0,001$). За наявності супутнього СПК у хворих на ПДС достовірно зростали відчуття переповнення після їжі та відчуття раннього насичення до 6,3 ($p=0,013$) та 6,5 балів ($p=0,007$) відповідно. Наявність тривожних та депресивних розладів також призводили до зростання середнього балу: відчуття переповнення після їжі – до 6,5 ($p=0,0012$) та 6,1 балів ($p=0,001$); відчуття раннього насичення – до 6,2 ($p=0,0021$) та 6,3 балів ($p=0,005$). Наявність супутніх НАЖХП, АІТ, артеріальної гіпертензії та ІХС не впливали на клінічні прояви ПДС ($p > 0,05$).

Результати аналізу впливу супутньої патології на ступінь вираженості симптомів ЕБС наведено у таблиці 9.

Таблиця 9. Ступінь вираженості симптомів ЕБС, залежно від наявності супутньої патології

Супутнє захворювання		Епігастральний біль	Епігастральне печіння
Група В (n=87)		5,9±0,9	4,9±1,1
В т.ч. при окремих захворюваннях			
GERX	так	6,0±1,2	5,9±1
	ні	5,6±1,3	4,3±1,2
	p	0,113	0,009*
СПК	так	6,9±1,3	5,3±1
	ні	5,4±1,3	4,8±0,9
	p	0,001*	0,750
НАЖХП	так	6,0±1,4	5,4±0,9
	ні	5,7±1,2	4,2±0,9

	p	0,271	0,727
Бронхіальна астма	так	6,3±1,4	5,3±0,7
	ні	5,7±1,4	4,9±0,8
	p	0,480	0,177
Тривожні розлади	так	6,8±1,4	6,1±0,8
	ні	5,2±1,3	4,6±0,7
	p	0,007*	0,003*
Депресивні розлади	так	6,0±1,2	5,7±1,7
	ні	5,2±1,3	5,2±2,1
	p	0,633	0,620
АІТ	так	6,2±1,5	5,4±0,9
	ні	5,1±1,2	4,6±0,9
	p	0,270	0,517
Артеріальна гіпертензія	так	5,9±1,4	5,2±0,8
	ні	5,8±1,4	4,6±0,9
	p	0,887	0,461
ІХС	так	6,4±1,4	5,3±0,9
	ні	5,3±1,2	4,6±0,7
	p	0,262	0,128

* встановлено статистично значиму різницю показників ($p < 0,05$) залежно від наявності чи відсутності окремих супутніх захворювань

Серед хворих на ЕБС наявність супутнього GERX призводив до достовірного посилення ступеню вираженості епігастрального печіння до 5,9 балів ($p = 0,009$). За наявності супутнього СПК у хворих на ЕБС зростав показник вираженості епігастрального болю – до 6,9 балів ($p = 0,001$). За наявності тривожних розладів у хворих на ЕБС ступінь вираженості болю в епігастрії та епігастрального печіння були достовірно вищими – 6,8 ($p = 0,007$) та 6,1 балів ($p = 0,003$) відповідно – порівняно із хворими на ЕБС без супутнього стану. Наявність супутніх НАЖХП, АІТ, артеріальної гіпертензії та ІХС та депресивних розладів не впливали на клінічні прояви ЕБС ($p > 0,05$).

Таким чином характер супутньої патології може впливати на ступінь вираженості диспептичних симптомів за шкалою Лайкерт, залежно від типу ФД.

РОЗДІЛ 4

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГАСТРО-ДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ПАЦІЄНТІВ З ПДС ТА ЕБС

4.1. Морфологічні особливості тіла шлунку та антрального відділу шлунку у хворих на ФД в порівнянні із пацієнтами з ХГ без диспептичних скарг та залежно від типу ФД

Оскільки за результатами ЕГДС в усіх учасників дослідження не було виявлено змін, окремого порівняльного аналізу результатів не проводилось.

Оцінка морфологічних особливостей тіла шлунку та антрального відділу шлунку проводилась у пацієнтів, яким виконувалась ЕГДС та при підтвердженні інвазії *H. pylori*. Аналіз проводився морфологом професором, д. мед. н. Курик Оленою Георгіївною, засліпленим стосовно наявності чи відсутності диспептичних симптомів та типу ФД у пацієнтів.

Морфологічні зміни оцінювались окремо для тіла та антральної ділянки шлунку.

Порівняльна оцінка проводилась для пацієнтів із ФД та хворих на ХГ без диспептичних скарг, а також залежно від типу ФД.

Характеристика морфологічних змін в тілі шлунка серед пацієнтів із ФД та ХГ наведена у таблиці 10.

Таблиця 10. Характеристика морфологічних змін у тілі шлунку для пацієнтів із ФД та хворих на ХГ без диспептичних скарг

Характеристика	Клінічна група		p (χ^2)
	Група ФД (n=61)	Група ХГ (n=30)	
1) Ступінь запалення			

Запалення відсутнє, n (%)	38 (62,3)	18 (60,0)	$\chi^2 = 0,058$; df=1; p=0,827
I ступінь, n (%)	23 (37,7)	12 (40,0)	
II ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
III ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
2) Активність			
Відсутня, n (%)	55 (90,2)	26 (86,7)	$\chi^2 = 0,614$; df=1; p=0,715
I ступінь, n (%)	6 (9,8)	4 (13,3)	
II ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
III ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
3) Атрофія			
Відсутня, n (%)	61 (100,0)	28 (93,3)	$\chi^2 = 3,67$; df=1; p=0,018*
I ступінь, n (%)	0 (0)	2 (6,7)	
II ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
III ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
4) Метаплазія			
Відсутня, n (%)	61 (100,0)	30 (100,0)	p=1,00
Повна (тонкокишкова), n (%)	0 (0)	0 (0)	
Неповна (товстокишкова), n (%)	0 (0)	0 (0)	

p (χ^2) – χ^2 -тест (з поправкою Сїтса при $n < 5$); df – ступені свободи

Характеристика морфологічних змін в тілі шлунку серед пацієнтів із ФД залежно від типу захворювання наведена у таблиці 11.

Таблиця 11. Характеристика морфологічних змін у тілі шлунку для пацієнтів із ФД залежно від типу захворювання

Характеристика	Клінічна група		p (χ^2)
	Група 1 (n=33)	Група 2 (n=28)	

1) Ступінь запалення			
Запалення відсутнє, n (%)	21 (63,6)	17 (60,7)	$\chi^2 = 0,055$; df=1; p=0,815
I ступінь, n (%)	12 (36,4)	11 (39,3)	
II ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
III ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
2) Активність			
Відсутня, n (%)	30 (90,9)	25 (89,3)	$\chi^2 = 0,076$; df=1; p=0,782
I ступінь, n (%)	3 (9,1)	3 (10,7)	
II ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
III ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
3) Атрофія			
Відсутня, n (%)	33 (100,0)	28 (100,0)	p=1,00
I ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
II ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
III ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
4) Метаплазія			
Відсутня, n (%)	33 (100,0)	28 (100,0)	p=1,00
Повна (тонкокишкова), n (%)	0 (0)	0 (0)	
Неповна (товстокишкова), n (%)	0 (0)	0 (0)	

Запалення визначається за інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки шлунку. Переважно інфільтрація відбувається за рахунок плазматичних клітин. Серед лімфоцитів, які інфільтрують слизову оболонку, переважно визначаються Т-лімфоцити-хелпери, основною функцією яких є активація інших імунокомпетентних клітин і синтез імуноглобулінів. У відповідь на антигени *H. pylori* утворюються лімфоїдні фолікули – скупчення лімфоцитів. На початку лімфоїдні фолікули складаються виключно із малих

лімфоцитів, а у разі продовження антигенної стимуляції відбувається формування реактивних центрів. Розміри реактивних центрів визначаються вираженістю антигенної стимуляції [5].

Ступінь активності оцінюється за характером інфільтрату та його поширеністю. Відсутність нейтрофільної інфільтрації у всіх біоптатах оцінюється як відсутність активності; активність I ступеня характеризується помірною лейкоцитарною інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки; активності II ступеню – більш виражена інфільтрація із залученням епітелію; різко виражена нейтрофільна інфільтрація у всіх біоптатах із формуванням «внутрішньоямкових абсцесів» відповідає активності III ступеня [5, 14].

Атрофія слизової оболонки шлунку – заміщення шлункових залоз сполучною тканиною. При показнику атрофії 0% стан визначається як «атрофія відсутня»; атрофія I ступеня діагностується у разі наявності 1-30% атрофованих залоз, атрофія II ступеню – при 31-60% атрофованих залоз; атрофія III ступеня – при частці атрофованих залоз більше 60% [6].

Метаплазія визначається як заміщення нормальних клітин слизової оболонки шлунку. Вона поділяється на повну та неповну. При повній – тонкокишковій – метаплазії у слизовій оболонці шлунку виявляють клітини Панета та келихоподібні клітини, які продукують сіаломуцини, що є характерним для слизової оболонки тонкої кишки. При неповній – товстокишковій – метаплазії заміщення відбувається за рахунок призматичного епітелію та келихоподібних клітин, що продукують сіаломуцини та сульфомуцини [5].

Запалення у тілі шлунку було наявне в 23 (37,7%) пацієнтів із ФД та в 12 (40,0%) пацієнтів із ХГ без диспептичних скарг. В обох дослідних групах максимальний рівень запалення був I ступеню (див. рис. 11) та статистично не відрізнявся ($p=0,827$).

Серед пацієнтів із різними типами ФД рівень запалення достовірно не відрізнявся: запалення I ступеню спостерігалось у 12 (36,4%) осіб із Групи 1 та 11 (39,3%) пацієнтів із Групи 2 – $p=0,815$.

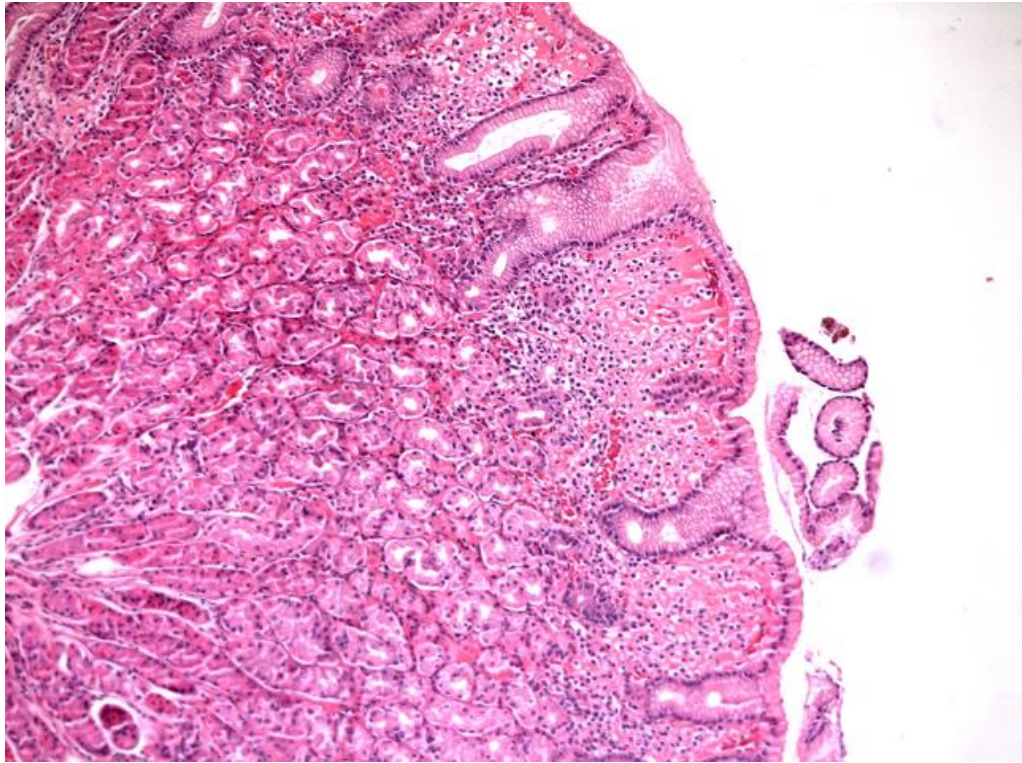


Рис. 11. Слизова фундального відділу шлунку – слабкий ступінь запалення, слабкий ступінь атрофії. Забарвлення гематоксиліном-еозином; $\times 100$

В інших випадках ознак запалення у біоптатах тіла шлунку виявлено не було.

У більшості проаналізованих випадків не було виявлено активного гастриту тіла шлунка (див. рис. 12). Активність I ступеня була зафіксована у 6 хворих на ФД (9,8%) та в 4 (13,3%) хворих на ХГ без диспептичних скарг. Статистичної різниці показників між групами виявлено не було – $p=0,715$.

Активність була відсутня у 30 (90,9%) пацієнтів з Групи 1 та в 25 (89,3%) – з Групи 2. I ступінь активності був наявним у 3 (9,1%) випадках із Групи 1 та в 3 (10,7%) випадках із Групи 2. Хоча гастрит I ступеня активності частіше

виявлявся серед хворих на ЕБС, статистичної різниці виявлено не було ($p=0,782$).

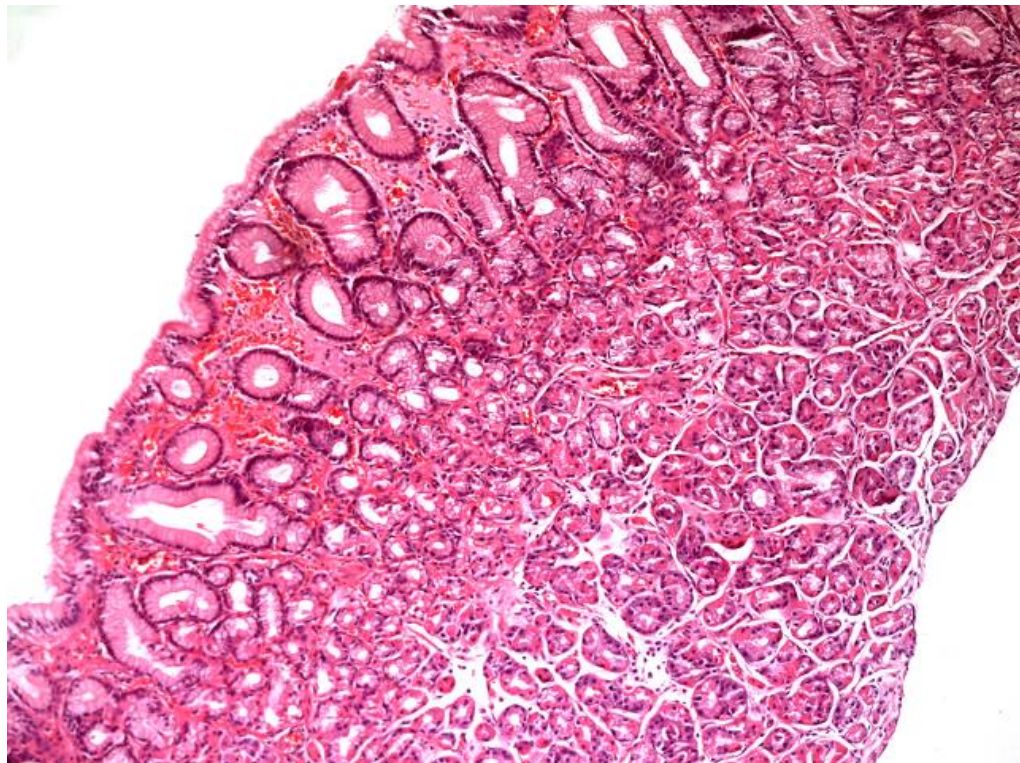


Рис. 12. Слизова фундального відділу шлунка з поодинокими інфільтратами з лімфоцитів, гістіоцитів. Забарвлення гематоксиліном-еозином; $\times 100$

Ознаки атрофії були відсутніми у пацієнтів із ФД. Серед пацієнтів із ХГ без диспептичних скарг було виявлено 3 випадки (10,0%) атрофії I ступеню. Статистичний аналіз встановив, що атрофія достовірно рідше спостерігалась у групі хворих на ФД – $p=0,018$. Статистичної відмінності між групами, залежно від типу ФД не виявлено ($p=1,0$).

Жодного випадку метаплазії слизової оболонки тіла шлунку серед пацієнтів із дослідних груп не виявлено.

Характеристика морфологічних змін в антральному відділі шлунку у пацієнтів із ФД та хворих на ХГ без диспептичних проявів наведена у таблиці 12.

Таблиця 12. Характеристика морфологічних змін

в антральному відділі шлунку серед пацієнтів із ФД та ХГ без диспептичних проявів

Характеристика	Клінічна група		p (χ^2)
	ФД (n=61)	ХГ (n=30)	
1) Ступінь запалення			
Запалення відсутнє, n (%)	0 (0)	0 (0)	$\chi^2 = 0,17$; df=1; p=0,590
I ступінь, n (%)	56 (91,8)	24 (86,7)	
II ступінь, n (%)	5 (8,2)	4 (13,3)	
III ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
2) Активність			
Відсутня, n (%)	27 (44,3)	10 (33,3)	$\chi^2 = 1,53$; df=1; p=0,324
I ступінь, n (%)	34 (55,7)	20 (66,7)	
II ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
III ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
3) Атрофія			
Відсутня, n (%)	61 (100,0)	18 (60,0)	$\chi^2 = 14,1$; df=2; p=0,001 *
I ступінь, n (%)	0 (0)	11 (36,7)	
II ступінь, n (%)	0 (0)	1 (3,3)	
III ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
4) Метаплазія			
Відсутня, n (%)	61 (100,0)	24 (80,0)	$\chi^2 = 0,640$; df=2; p=0,015*
Повна (тонкокишкова), n (%)	0 (0)	5 (16,7)	
Неповна (товстокишкова), n (%)	0 (0)	1 (3,3)	

p (χ^2) – χ^2 -тест (з поправкою Єйтса при $p < 5$); df – ступені свободи

* – виявлено статистичну різницю ($p \leq 0,05$)

Характеристика морфологічних змін в антральній відділі шлунку у пацієнтів із ФД та хворих на ХГ без диспептичних проявів наведена у таблиці 13.

Таблиця 13. Характеристика морфологічних змін в антральному відділі шлунку серед пацієнтів із різними типами ФД

Характеристика	Клінічна група		p (χ^2)
	Група 1 (n=33)	Група 2 (n=28)	
1) Ступінь запалення			
Запалення відсутнє, n (%)	0 (0)	0 (0)	$\chi^2 = 0,02$; df=1; p=0,660
I ступінь, n (%)	32 (97,0)	24 (85,8)	
II ступінь, n (%)	1 (3,0)	4 (14,2)	
III ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
2) Активність			
Відсутня, n (%)	17 (51,5)	10 (35,7)	$\chi^2 = 1,53$; df=1; p=0,216
I ступінь, n (%)	16 (48,5)	18 (64,3)	
II ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
III ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
3) Атрофія			
Відсутня, n (%)	33 (100,0)	28 (100,0)	p=1,0
I ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
II ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
III ступінь, n (%)	0 (0)	0 (0)	
4) Метаплазія			
Відсутня, n (%)	33 (100,0)	28 (100,0)	p=1,0
Повна (тонкокишкова), n (%)	0 (0)	0 (0)	

Неповна (товстокишкова), n (%)	0 (0)	0 (0)	
--------------------------------	-------	-------	--

p (χ^2) – χ^2 -тест (з поправкою Єйтса при $n < 5$); df – ступені свободи

* – виявлено статистичну різницю ($p \leq 0,05$)

Запалення в антральній ділянці шлунку реєструвалось у всіх випадках як прояв *Helicobacter pylori* інвазії. Як серед пацієнтів із ФД, так і серед хворих на ХГ без диспептичних скарг запалення у більшості випадків було I ступеню (91,8% та 86,7% відповідно), максимальний ступінь запалення в обох дослідних групах – II. Статистичної різниці показників не виявлено – $p=0,59$.

В Групі 1 та Групі 2 максимальний ступінь запалення був II. Статистичних відмінностей між дослідними групами виявлено не було ($p=0,66$).

Активність I ступеня була виявлена у 55,7% випадків із групи хворих на ФД та 66,7% випадків серед осіб із ХГ без диспептичних симптомів – див. рис. 13. В решті випадків активність була відсутня. Хоча активність була вищою серед хворих на ХГ, статистичний аналіз не встановив достовірної різниці показників – $p=0,324$.

Активність I ступеня була виявлена у 16 (48,5%) випадків в Групі 1 та у 18 (64,3%) випадків у Групі 2. Хоча ступінь активності в антральній ділянці шлунку був вищим у пацієнтів із ФД – ЕБС, в порівнянні із ФД – ПДС, статистична оцінка не виявила достовірних відмінностей – $p=0,216$.

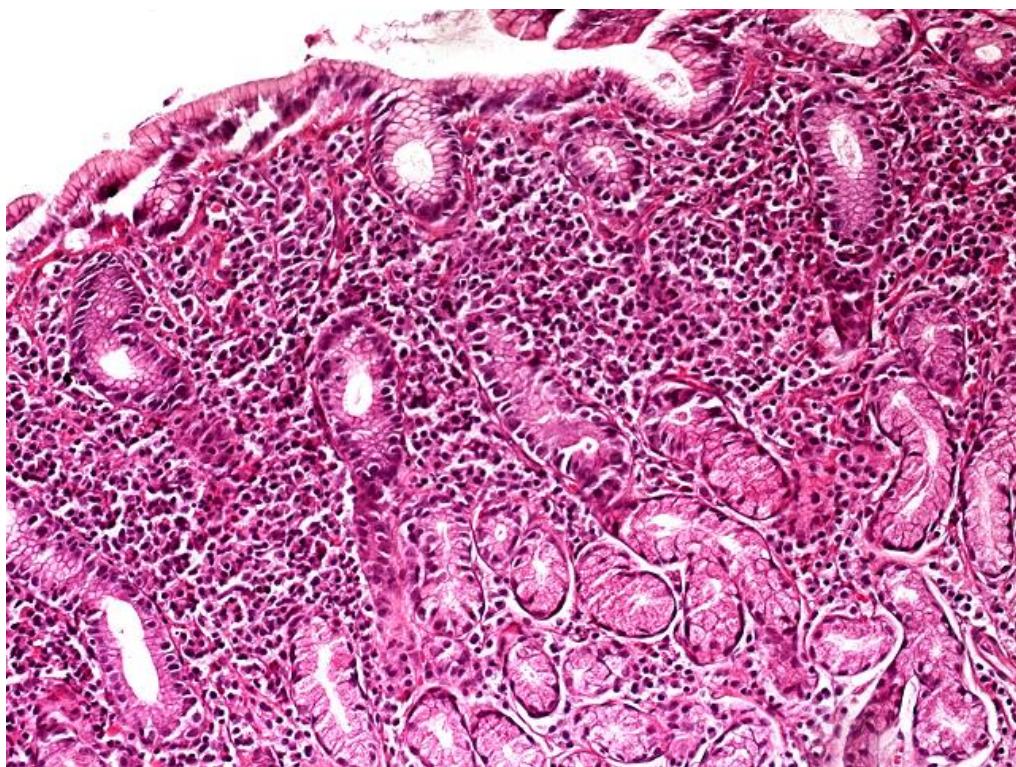


Рис. 13. Слизова антрального відділу шлунку – хронічний активний гастрит, I ступінь активності. Забарвлення гематоксилином-еозином; $\times 200$

При морфологічній оцінці біоптатів антрального відділу шлунку у пацієнтів із ФД не було виявлено атрофії, в той час як серед хворих на ХГ без диспептичних скарг у 36,7% випадків встановлена атрофія I ступеня, в 3,3% - атрофія II ступеню. Таким чином, у хворих на ФД достовірно рідше визначається атрофія антрального відділу шлунку, порівняно із хворими на ХГ без диспептичних скарг – $p=0,001$. Відмінностей залежно від типу ФД виявлено не було – $p=1,0$.

У групі пацієнтів із ФД не було виявлено випадків метаплазії в антральному відділі шлунку, в той час як серед хворих на ХГ без диспептичних скарг у 5 осіб (16,7%) було встановлено повну метаплазію (див. рис. 14), у 1 (3,3%) – неповну метаплазію (див. рис. 15). Відповідно, у хворих на ФД достовірно рідше визначається метаплазія антрального відділу шлунку,

порівняно із хворими на ХГ без диспептичних скарг – $p=0,015$. Відмінностей залежно від типу ФД виявлено не було – $p=1,0$.

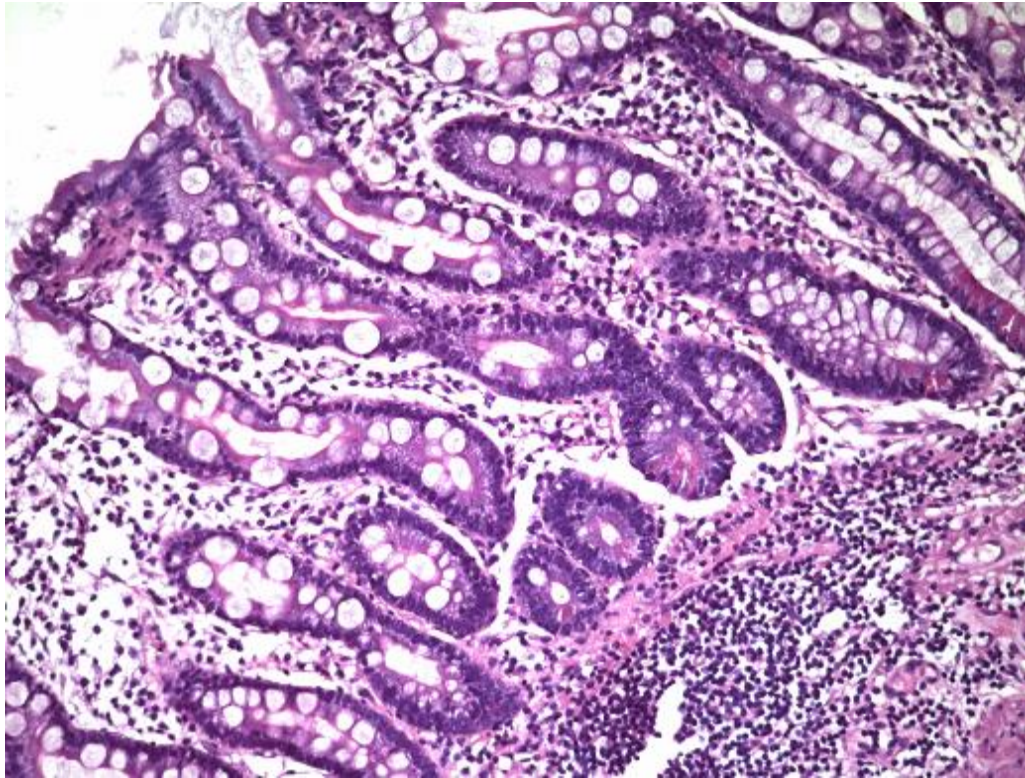


Рис. 14. Слизова антрального відділу шлунку – хронічний атрофічний гастрит, повна (тонкокишкова) метаплазія залоз (атрофія метапластична). Зabarвлення гематоксиліном-еозином; $\times 200$

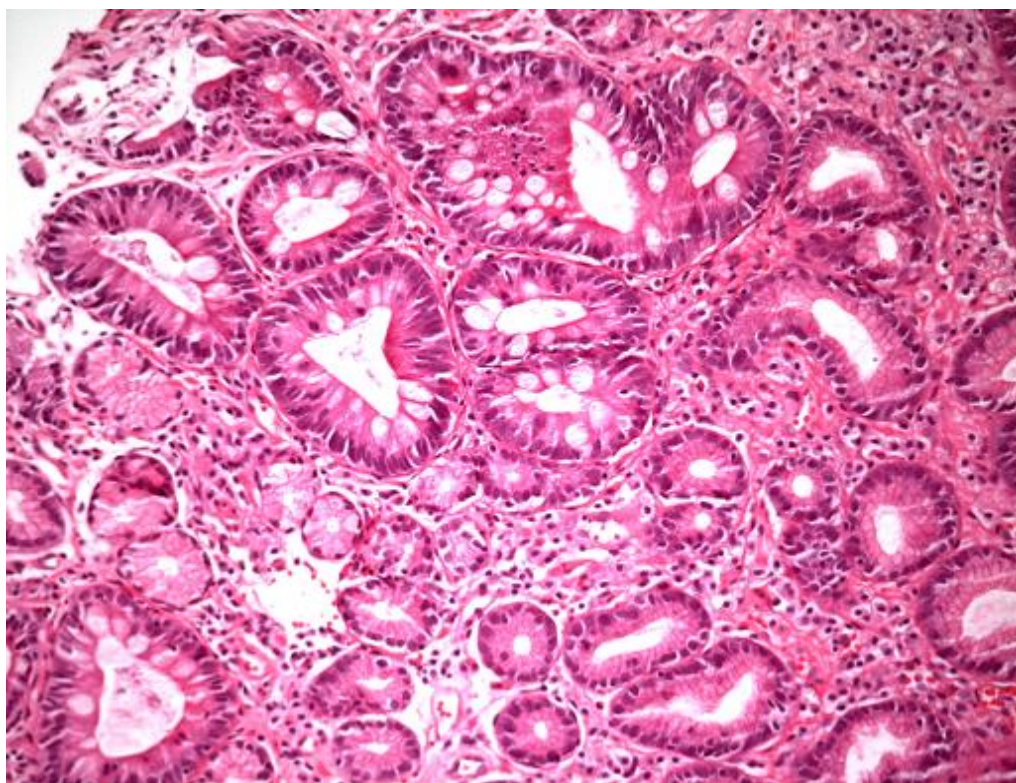


Рис. 15. Слизова антрального відділу шлунку – хронічний атрофічний гастрит, неповна (товстокишкова) метаплазія (атрофія метапластична). Зabarвлення гематоксиліном-еозином; $\times 200$

Таким чином, встановлено, що у пацієнтів з ФД та ХГ без диспептичних скарг статистично не відрізняються ступені запалення, активності та метаплазії в тілі шлунку. У пацієнтів із ХГ без диспептичних скарг показник атрофії був достовірно вищий за такий у хворих на ФД. Відмінностей за типом ФД не виявлено. Встановлено, що у пацієнтів з ФД та ХГ без диспептичних скарг статистично не відрізняються ступені запалення та активності в антральному відділі шлунку. У пацієнтів із ХГ без диспептичних скарг показники атрофії та метаплазії були достовірно вищими за такі у хворих на ФД. Відмінностей за типом ФД не виявлено. Залежності ступеню вираженості скарг та морфологічних змін у тілі та антральному відділі шлунку не відзначалось.

4.2. Ступінь еозинофільної інфільтрації гастро-дуоденальної зони у пацієнтів з ПДС та ЕБС

Підрахунок кількості еозинофілів виконувався у тих випадках, коли біоптати були отримані зі шлунка та ДПК. Аналіз проводився морфологом професором, д. мед. н. Курик Оленою Георгіївною, засліпленим стосовно типу ФД у пацієнтів.

Серед пацієнтів із Групи А було проаналізовано 33 випадки, які сформували Групу 1. Серед пацієнтів із Групи В – 28 випадків, що сформували Групу 2. Пацієнти не відрізнялись за віком, статтю, ІМТ та тривалістю симптомів. Деталі клініко-анамнестичного аналізу відображені у таблиці 14.

Таблиця 14. Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів

Характеристика	Клінічна група		p
	Група 1 (n=33)	Група 2(n=28)	
Вік, роки *	35,1±3,3	33,4±3,9	0,074 *
Стать, жіноча/чоловіча*	21 / 12	19 / 9	0,729 **
ІМТ, кг/м ² *	21,1±1,8	20,8±1,7	0,506 *
Тривалість симптомів, місяці*	31,5±4,5	29,9±4,7	0,177 *

* – t-тест; ** – χ^2 -тест; немає статистичної різниці результатів, $p>0,05$.

Морфологічні зміни оцінювались окремо для шлунка та цибулини ДПК.

В усіх випадках в обох дослідних групах була виявлена еозинофільна інфільтрація. Сумарні середні результати підрахунку еозинофілів в групах наведено у таблиці 15.

Таблиця 15. Результати підрахунку еозинофілів у біоптатах шлунку та ДПК, залежно від типу функціональної диспепсії

Локалізація	Клінічна група		p
	Група 1 (n=33)	Група 2 (n=28)	
Шлунок, сумарна кількість клітин	12,1±2,9	11,3±3,4	0,832
Цибулина ДПК, сумарна кількість клітин	31,4±5,3	22,9±6,8	0,0042*

p (χ^2) – тест Манна-Уїтні

* – виявлено статистичну різницю ($p \leq 0,05$)

Кількість еозинофілів у біоптатах із шлунку (рис. 16) статистично не відрізнялась в Групі 1 та Групі 2 ($p > 0,05$) та в середньому становили 12,1±2,9 у Групі 1 та 11,3±3,4 – у Групі 2.

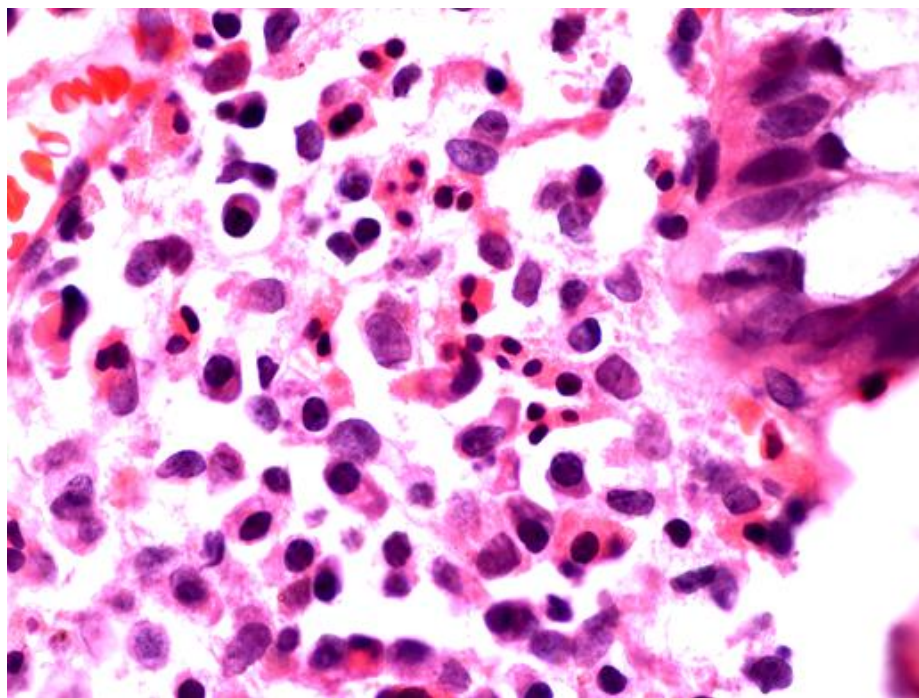


Рис. 16. Слизова антрального відділу шлунку – склад клітинного інфільтрату при хронічному гастриті – лімфоцити, гістіоцити, плазматичні клітини, еозинофіли. Збарвлення гематоксиліном-еозином; $\times 400$

У обох групах кількість еозинофілів в біоптатах із цибулини ДПК була більшою (рис. 17): $31,4 \pm 5,3$ клітин у Групі 1 та $22,9 \pm 6,8$ – у Групі 2. Статистичний аналіз виявив, що дуоденальна еознофілія була достовірно більшою у Групі 1 ($p=0,0042$).

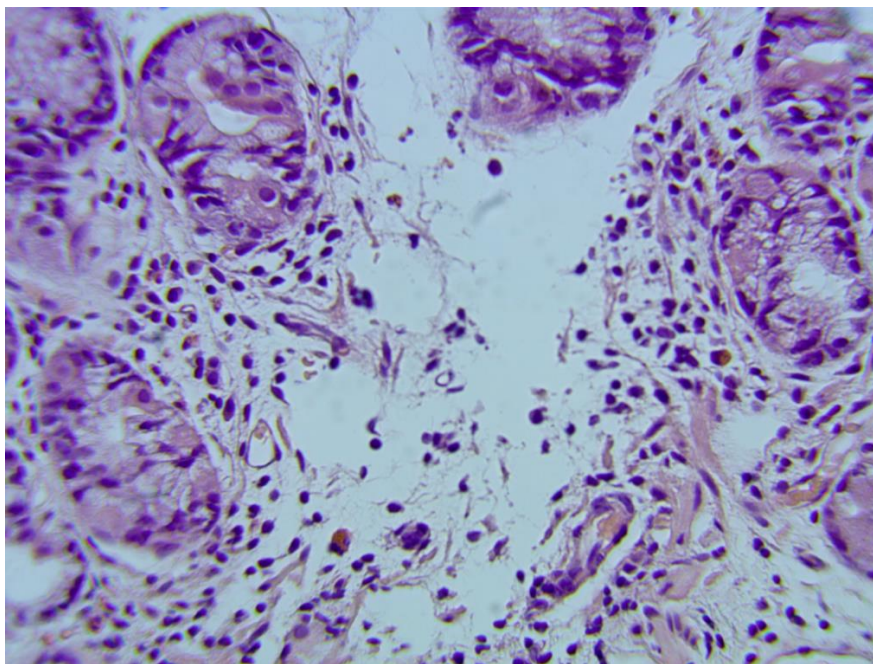


Рис. 17. Слизова цибулини ДПК – відсутня виражена лімфоцитарна інфільтрація слизової оболонки ДПК, наявні скупчення еозинофілів. Забарвлення гематоксиліном-еозином; $\times 400$

Порівняльний аналіз дозволив встановити, що кількість еозинофілів у цибулині ДПК не залежала від статі пацієнта, наявності супутньої патології, ІМТ, але був встановлений зв'язок із ступенем вираженості симптому раннього насичення та ступенем вираженості депресії.

РОЗДІЛ 5

О ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ З ПДС ТА ЕБС

5.1. Особливості якості життя пацієнтів пацієнтів з ПДС та ЕБС

Оцінка якості життя була виконана у рамках проспективного когортного дослідження, в якому взяли участь наступні дослідні групи: із Групи А – 58 пацієнтів з ФД – ПДС та наявною інвазією *Helicobacter pylori*, що сформували Групу I, із Групи В – 37 пацієнтів з ФД – ЕБС та наявною інвазією *Helicobacter pylori*, що сформували Групу II. Групою контролю була Група С.

Детальні результати оцінки показників якості життя наведено у таблиці 16.

Таблиця 16. Показники якості життя респондентів за доменами SF-36

Група	Результати (М, 95% ДІ)							
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Група I (n=58)	74,7 (70,1 – 79,3)	67,1 (60,0 – 74,1)	58,8 (54,3 – 63,4)	53,4 (49,2 – 55,6)	56,8 (52,6 – 61,0)	78,1 (72,8 – 80,2)	74,7 (68,5 – 77,2)	76,2 (74,9 – 79,4)
Група II (n=37)	77,4 (69,6 – 85,3)	72,0 (60,9 – 83,1)	58,5 (51,0 – 66,0)	63,2 (56,4 – 69,9)	59,7 (52,6 – 66,5)	86,5 (80,3 – 92,7)	84,3 (77,3 – 92,3)	80,6 (75,9 – 85,3)
Група С (n=30)	84,1 (82,7 – 85,5)	78,3 (75,8 – 80,8)	73,9 (72,1 – 75,7)	69,7 (68,3 – 71,2)	70,4 (68,9 – 71,9)	89,3 (88,0 – 90,6)	81,9 (79,7 – 84,2)	82,8 (80,8 – 84,9)
p _{I-C} *	0,0002	0,003	0,0001	0,0001	0,0001	0,0003	0,119	0,236
p _{II-C} *	0,043	0,041	0,0001	0,046	0,0001	0,761	0,542	0,354

p _{I-II} *	0,556	0,457	0,946	0,041	0,470	0,048	0,370	0,125
---------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

* – t-тест

Вплив наявного ПДС на якість життя визначався шляхом порівняння показників Групи I та Групи С, вплив наявного ЕБС – порівнянням Групи II та Групи С. Також аналізували показники між Групами I та II.

Показник РР був найнижчим серед респондентів із Групи I, порівняно із таким у Групі II та Групі С (74,7 навідміну від 77,4 та 84,1). Статистичний аналіз встановив, що рівень РР був достовірно нижчим у Групі I, в порівнянні із Групою С (p=0,0002), та в Групі II, в порівнянні із Групою С (p=0,043). Достовірної різниці показників між Групами I та II не виявлено (p=0,556). Таким чином, якість життя хворих на ФД за показником РР знижується, не залежно від типу захворювання.

Результати оцінювання якості життя за доменом РР у Групі I становили 67,1. Цей бал був найнижчим серед трьох груп: у Групі II він становив 72,0, в Групі С – 78,3. Статистичний аналіз встановив, що РР був достовірно нижчим у Групі I, в порівнянні із Групою С (p=0,003), та у Групі II, при порівнянні із Групою С (p=0,041). При цьому відмінності рівня РР між Групою I та Групою II не виявлено (p=0,457). Отже, якість життя хворих на ФД за показником РР знижується і не залежить від типу захворювання.

Показник ВР був різко зниженим у Групі I та Групі II – 58,8 та 58,5 балів відповідно – у порівнянні із Групою С (73,9). Статистичний аналіз довів достовірність різниці ВР серед хворих на ФД в порівнянні із особами без диспептичних скарг (p=0,0001). Таким чином, показник ВР достовірно нижчий серед осіб із ФД, тоді як тип ФД не впливає на його рівень (p=0,946).

У порівнянні із балами за доменом ГН у Групі С цей показник був достовірно нижчим у Групі I (p=0,0001) та у Групі II (p=0,046). Порівняння результатів у Групі I та Групі II також виявило статистично достовірну різницю

– бал за показником GH був нижчим у Групі I ($p=0,041$). Таким чином, наявність у пацієнтів ФД призводить до зниження якості життя за доменом GH в порівнянні із респондентами без диспепсичних скарг. При цьому ступінь зниження GH відрізняється залежно від типу ФД: у пацієнтів із ПДС він є більш вираженим, ніж у пацієнтів із ЕБС.

Бальна оцінка за доменом VT виявила, що цей показник є зниженим у Групі I та Групі II. Порівняння результатів дозволило встановити статистичну різницю між Групою I і Групою С ($p=0,0001$) та між Групою II і групою С ($p=0,0001$). Статистичної різниці показників у Групі I та Групі II не виявлено ($p=0,470$). Таким чином, якість життя за критерієм VT знижується у пацієнтів із ФД однаковою мірою серед хворих на ФД – ПДС та ФД – ЕБС.

Найнижчим результатом за шкалою SF був результат у Групі I – 78,1 балів. Це результат відповідає статистично достовірному зниженню у порівнянні із Групою II ($p=0,048$) та Групою С ($p=0,0003$). Статистичний порівняльний аналіз результатів у Групі II та Групі С не виявив відмінності результатів ($p=0,761$). Отже, якість життя за доменом SF знижується лише за наявності у пацієнта ФД – ПДС. Якість життя за цим критерієм пацієнтів із ФД – ЕБС не відрізняється від такої в групі контролю.

Результати респондентів з усіх трьох дослідних груп за доменом RE статистично не відрізнялись: 74,7 балів у Групі I, 84,3 – у Групі II та 81,9 – у Групі С ($p>0,05$). Таким чином, наявність ФД та її тип не спричиняють зниження якості життя за показником RE, в порівнянні із контрольною групою.

Не було встановлено статистичної відмінності серед респондентів з трьох груп за критерієм MN: цей показник становив 76,2 балів у Групі I, 80,6 – у Групі II та 82,8 – у Групі С ($p>0,05$). Таким чином, наявність ФД та її тип не спричиняють зниження якості життя за показником MN, в порівнянні із контрольною групою.

Результати відображені на рис. 18.

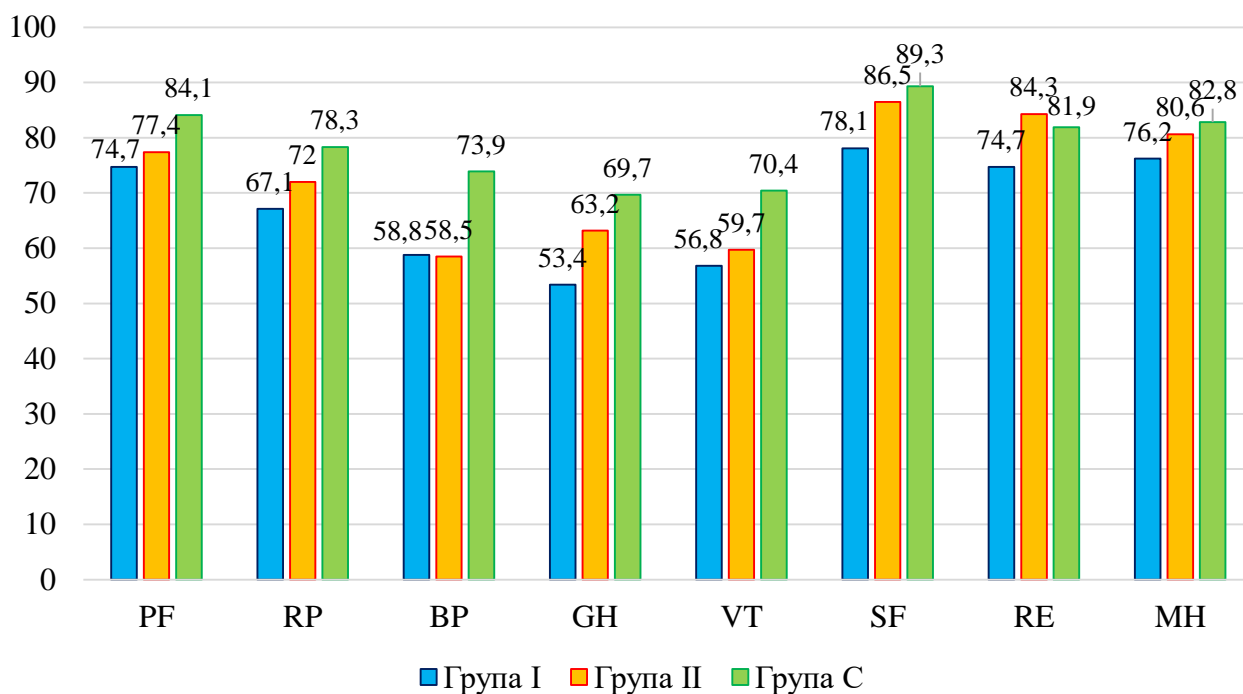


Рис. 18. Показники якості життя респондентів за доменами SF-36

Отже, наявність ФД, не залежно від типу захворювання, призводить до зниження якості життя за показниками PF, RP, BP, GH, VT. Серед пацієнтів із ФД – ПДС додатково спостерігається зниження оцінки за доменом SF. Ступінь зниження якості життя відрізняється, залежно від типу ФД, і є більш вираженим серед хворих на ФД – ПДС, порівняно із пацієнтами з ФД – ЕБС, за доменами GH та SF.

5.2. Ступінь вираженості тривоги та депресії у пацієнтів з ПДС та ЕБС

Оцінка ступеню вираженості тривоги та депресії була виконана у рамках проспективного когортного дослідження, в якому взяли участь наступні дослідні групи: із Групи А – 58 пацієнтів з ФД – ПДС та наявною інвазією *Helicobacter pylori*, що сформували Групу I, із Групи В – 37 пацієнтів з ФД – ЕБС та наявною інвазією *Helicobacter pylori*, що сформували Групу II. Групою

контролю була Група С. Детальна характеристика респондентів наведена у розділі 5.1.

Результати оцінки ступеня тривоги та депресії для дослідних груп наведено у таблиці 17.

Таблиця 17. Результати оцінки ступеня тривоги та депресії респондентів

Характеристика		Дослідна група			p*		
		Група I (n=58)	Група II (n=37)	Група С (n=30)	p I-C	p II-C	p I-II
Тривога (HADS-A)	Тривога відсутня (0-7 балів), %	17 (29,3)	12 (32,4)	27 (90)	0,001	0,001	0,831
	Прихована тривога (8-10 балів), %	17 (29,3)	12 (32,4)	3 (10)			
	Клінічна тривога (11-21 балів), %	24 (41,4)	13 (35,2)	0			
	Загальний результат, бали (M ± SD)	7,9 ± 4,7	7,5 ± 3,5	3,9 ± 2,3	0,001	0,001	0,657
Депресія (HADS-D)	Депресія відсутня (0-7 балів), %	23 (39,6)	25 (67,6)	29 (96,6)	0,002	0,011	0,381
	Прихована депресія (8-10 балів), %	13 (22,4)	8 (21,6)	1 (3,4)			
	Клінічна депресія (11-21 балів), %	22 (38,0)	4 (10,8)	0			

	Загальний результат, бали (M ± SD)	8,2 ± 5,3	6,0 ± 3,9	4,0 ± 3,0	0,001	0,001	0,032
--	--	-----------	-----------	-----------	-------	-------	-------

* – Тест χ^2 для розподілу у % та t-тест порівняння загальних балів.

За показником тривоги найбільший бал – 7,9 – був у Групі I. Лише у 29,3% опитаних із цієї групи не було ознак тривоги, в той час як у 70,7% відзначалась тривога різного ступеню вираженості: у 29,3% – субклінічна (прихована) тривога, у 41,4% – клінічна тривога.

У Групі II середній показник тривоги становив 7,5 балів. У 32,4% тривоги не було виявлено, у 32,4% відзначалась субклінічна тривога, в решті випадків (35,2%) була встановлена клінічна тривога.

У Групі C в 90% респондентів тривоги не виявлено, і лише в 10% була прихована тривога. Випадків клінічної тривоги серед опитаних із цієї групи не було.

Розподіл результатів оцінки ступеню вираженості тривоги наведено в рис. 19.

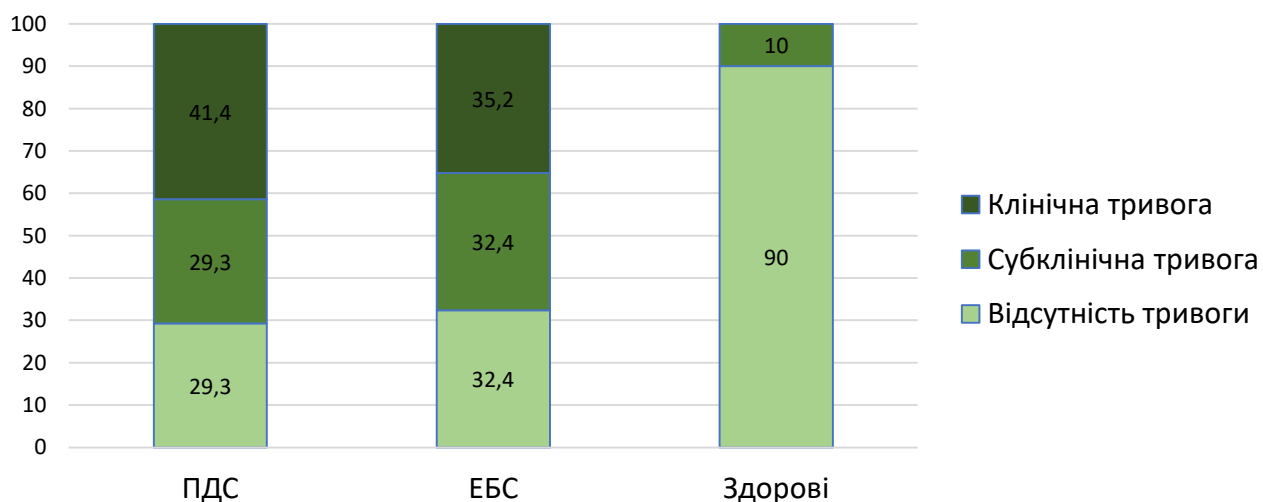


Рис 19. Ступінь вираженості тривоги серед респондентів із дослідних груп

Статистичний аналіз дозволив встановити достовірне зростання ступеню вираженості тривоги у Групі I, в порівнянні із Групою C ($p=0,001$), та у Групі II,

в порівнянні із Групою С ($p=0,001$). Статистичної різниці показників у Групі І та Групі ІІ не виявлено ($p=0,831$).

Таким чином, підвищений рівень тривоги є характерним для пацієнтів із ФД, в порівнянні із практично здоровими добровольцями без диспептичних скарг. Ступінь зростання тривоги не залежить від типу захворювання.

Найвищий показник вираженості депресії був у Групі І – 8,2 бали. Депресія була відсутньою у 39,6% представників цієї Групи, у 22,4% виявлена субклінічна депресія, в 38% - клінічна депресія.

Середній показник вираженості депресії у Групі ІІ становив 6,0 балів. У більшості респондентів з цієї групи (67,6%) депресії не виявлено. В 21,6% випадків встановлена субклінічна депресія, у 10,8% - клінічна депресія.

В Групі С в більшості респондентів (96,6%) не виявлено ознак депресії. У 3,4% виявлено субклінічну депресію. Випадків клінічної депресії у осіб із групи С не зафіксовано. Середній показник ступеня вираженості депресії у Групі С становив 4,0 бали.

Розподіл результатів оцінки ступеню вираженості депресії наведено в рис. 20.

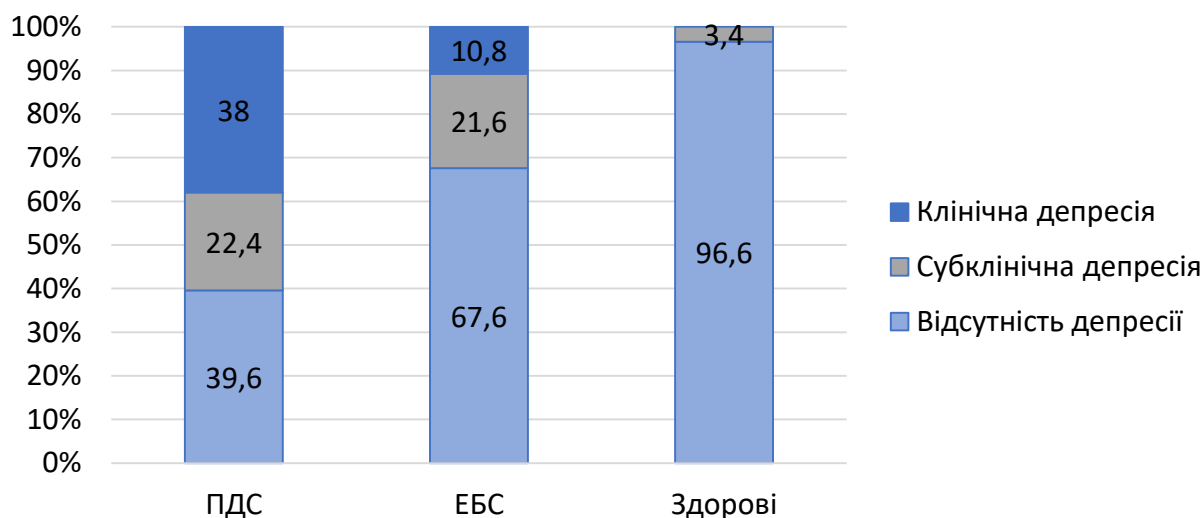


Рис 20. Ступінь вираженості депресії серед респондентів із дослідних груп

Статистичний аналіз виявив достовірне зростання ступеню вираженості депресії у Групі I та Групі II в порівнянні із Групою С ($p=0,001$ та $0,001$ відповідно). Також у Групі I рівень депресії був достовірно вище, аніж у Групі II ($p=0,032$).

Отже, підвищений рівень депресії є характерним для пацієнтів із ФД, в порівнянні із практично здоровими добровольцями без диспептичних скарг. Ступінь зростання показника депресії залежить від типу захворювання із є вищим у пацієнтів із ФД – ПДС, порівняно із хворими на ФД – ЕБС.

Таким чином, у хворих на ФД, не залежно від типу захворювання відзначається зростання показника тривоги та депресії. Рівень тривоги серед хворих на ПДС та ЕБС не відрізняється, в той час як для пацієнтів із ПДС є характерне більш виражене зростання показника депресії, порівняно із хворими на ЕБС.

РОЗДІЛ 6

ПОРІВНЯННЯ ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ

6.1. Динаміка клінічних проявів функціональної диспепсії при лікуванні різними схемами терапії

Враховуючи мультифакторний патогенез захворювання, високий рівень тривоги серед пацієнтів, а також попередні дослідження ефективності анксиолітиків у лікуванні ФД [22, 64, 68, 116], подальше вивчення цього питання залишається актуальним.

Буспірон – препарат із групи анксиолітиків, що є частковим агоністом рецепторів серотоніну 5-НТ_{1А}, а також антагоністом з низькою афінністю до рецепторів дофаміну D₂. Наявні також деякі докази слабкої спорідненості до 5-НТ₂-рецепторів [4, 76].

Початково буспірон був представлений 1986 року як ліки при генералізованому тривожному розладі [61], однак в подальшому показання до його застосування були розширені: препарат рекомендовано для лікування побічних ефектів терапії хвороби Паркінсона, атаксії, депресії, соціофобії, порушень поведінки після травми мозку та тих, що супроводжують хворобу Альцгеймера, деменцію та розлад дефіциту уваги [76].

1999 року Jan Task та співавтори вперше виконали плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження із вивчення ефективності буспірона при ФД [108]. Основою для вивчення ефективності буспірону у пацієнтів із диспептичними проявами є спорідненість серотонінових рецепторів (5НТ) в головному мозку та ентэральній нервовій системі [32, 60]. Результати вищезгаданого дослідження показали, що буспірон має здатність впливати на сенсо-моторну функцію шлунка [108].

Подальше вивчення цієї властивості у групі здорових волонтерів показало, що буспірон дозозалежно індукує розслаблення проксимальної частини шлунка та вповільнює спорожнення шлунка [122]. Зважаючи на отримані попередні результати, буспірон був визначений в якості препарату, що потенційно може використовуватись із метою нормалізації шлункової моторики [110].

Дані щодо здатності буспірону впливати на розслаблення проксимальної частини шлунка сприяють подальшому поглибленому вивченню можливостей використання цього препарату для лікування ФД. Дослідники з групи TARGID Левенського університету (Бельгія) показали, що призначення буспірону при ФД покращувало стан пацієнтів: достовірно знижувалась інтенсивність диспептичних симптомів та покращувалась шлункова акомодация, у порівнянні із плацебо. Частота побічних ефектів не відрізнялась від таких у групі плацебо. Однак, варто враховувати, що в дослідженні взяли участь лише 17 пацієнтів, у якості діагностичних критеріїв використовувались рекомендації Римського III консенсусу, а також дослідження не враховувало тип захворювання [109].

Враховуючи результати попереднього вивчення буспірону, а також наявність інвазії *H. pylori*, пацієнтам, що були включені в дослідження проводилось лікування за однією із наступних схем:

- 1) Група Ia – комбінація ерадикаційної терапії та анксиолітика;
- 2) Група Ib – лише ерадикаційна терапія;
- 3) Група IIa – комбінація ерадикаційної терапії та анксиолітика;
- 4) Група IIb – лише ерадикаційна терапія.

До Групи I входили пацієнти із ФД – ПДС, до Групи II – хворі на ФД – ЕБС.

Динаміка клінічних проявів у процесі лікування залежно від типу ФД відображена в таб. 18 та таб. 19.

Таблиця 18. Динаміка клінічних проявів у процесі лікування
серед хворих на ФД – ПДС

Оцінка ефективності лікування	Дослідна група		Відносний ризик скарг в групі Іа у порівнянні з Іб OR (95% ДІ)	p
	Група Іа (n=29)	Група Іб (n=29)		
Диспептичні скарги відсутні / зменшились на День 7, n (%)	15 (51,2 %)	9 (31,0 %)	0,4 (0,14-1,2)	0,110
Диспептичні скарги відсутні / зменшились на День 15, n (%)	25 (86,2 %)	10 (34,5 %)	0,1 (0,02-0,3)	<0,001*
Диспептичні скарги відсутні / зменшились на День 30, n (%)	22 (75,7 %)	3 (10,3%)	0,04 (0,01-0,2)	<0,001*

Таблиця 19. Динаміка клінічних проявів у процесі лікування
серед хворих на ФД – ЕБС

Оцінка ефективності лікування	Дослідна група		Відносний ризик скарг в групі Іа у порівнянні з Іб OR (95% ДІ)	p
	Група Іа (n=20)	Група Іб (n=17)		
Диспептичні скарги відсутні / зменшились на День 7, n (%)	9 (45,0%)	3 (17,6%)	0,7 (0,18-2,5)	0,549

(%)				
Диспептичні скарги відсутні / зменшились на День 15, n (%)	13 (65,0%)	6 (35,3%)	0,2 (0,06-0,9)	0,020*
Диспептичні скарги відсутні / зменшились на День 30, n (%)	11 (55,0%)	5 (29,4%)	0,2 (0,04-0,8)	0,031*

* – виявлено статистичну різницю ($p \leq 0,05$)

За результатами оцінки ефективності лікування серед пацієнтів із Групи І, показано, що на День 7 диспептичні симптоми були відсутні або зменшувались в інтенсивності у 51,2% осіб, що отримували комбіноване лікування із анксиолітиком, тоді як серед хворих, які отримували лише ерадикаційну терапію, цей відсоток був нижчим – 31% ($p=0,110$).

Відсоток пацієнтів, лікування для яких було ефективним, зростає на момент Дня 15: у Групі Іа до 86,2%, у Групі Іб – до 34,5%. Комбінована схема терапії на День 15 більш ефективно знижує симптоми диспепсії серед хворих на ФД – ПДС, у порівнянні із виключно ерадикаційною терапією – $p < 0,001$.

На День 30 у частини пацієнтів, які мали ознаки покращення в попередні періоди, спостерігалось відновлення диспептичних проявів. Лікування зберігало ефективність у 75,7% хворих із Групи Іа та у 10,3% – із Групи Іб. Станом на День 30 більш ефективним, у порівнянні із ерадикаційною терапією, було комбіноване лікування із анксиолітиком – $p < 0,001$.

Ризик виявлення диспептичних скарг в Групі Іа у порівнянні з Групою Іб на 7 день знижується на 60% - OR= 0,4 (0,14-1,2), на 15 день – на 90% OR= 0,1 (0,02-0,3), $p < 0,001$, на 30 день ризик в Групі Іа нижчий також на 96% - OR= 0,04 (0,01-0,2) $p < 0,001$.

Детальне зображення динаміки ефективності лікування диспептичних симптомів за час спостереження у Групі I відображено на рис. 21.

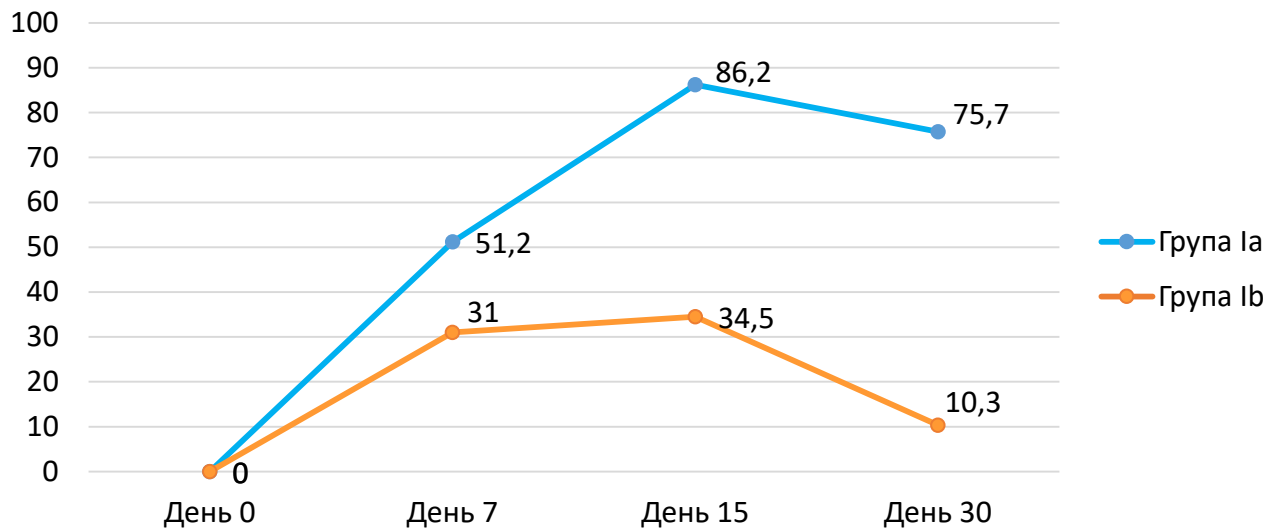


Рис. 21. Динаміка ефективності лікування диспептичних симптомів за час спостереження у Групі I, залежно від схеми лікування

Таким чином, для пацієнтів із ФД – ПДС комбіноване лікування, що включає ерадикаційну терапію та анксиолітик (буспірон) є більш ефективним за результатами оцінки на День 7, День 15 та День 30, у порівнянні із лише ерадикаційною терапією.

За результатами оцінки ефективності лікування серед пацієнтів із Групи II, показано, що на День 7 диспептичні симптоми були відсутні або зменшувались в інтенсивності у 45% хворих із Групи IIa та у 35,3 – із Групи IIb. Статистичної відмінності результатів у двох групах не виявлено – $p=0,549$.

При оцінці ефективності лікування станом на День 15, в обох підгрупах спостерігалось зростання кількості пацієнтів, які відзначали зникнення або зниження інтенсивності диспептичних скарг – 65% та 29,4% відповідно. Лікування за допомогою комбінованої схеми було статистично більш ефективним – $p=0,020$.

Ризик виявлення диспептичних скарг в Групі Па у порівнянні з Групою Пб на 7 день знижується на 30% - OR= 0,7 (0,18-2,5), на 15 день – на 80% OR= 0,3 (0,06-0,9), p=0,031, на 30 день ризик в Групі Па нижчий також на 80% - OR= 0,2 (0,04-0,8) p=0,020.

У частини хворих із Групи П були ознаки рецидиву диспептичних скарг на День 30, однак лікування було оцінене як ефективне у 55% респондентів із Групи Па та у 17,6% – із Групи Пб. Лікування за комбіноюю схемо було більш ефективним – p = 0,013.

Детальне зображення динаміки ефективності лікування диспептичних симптомів за час спостереження у Групі П відображено на рис. 22.

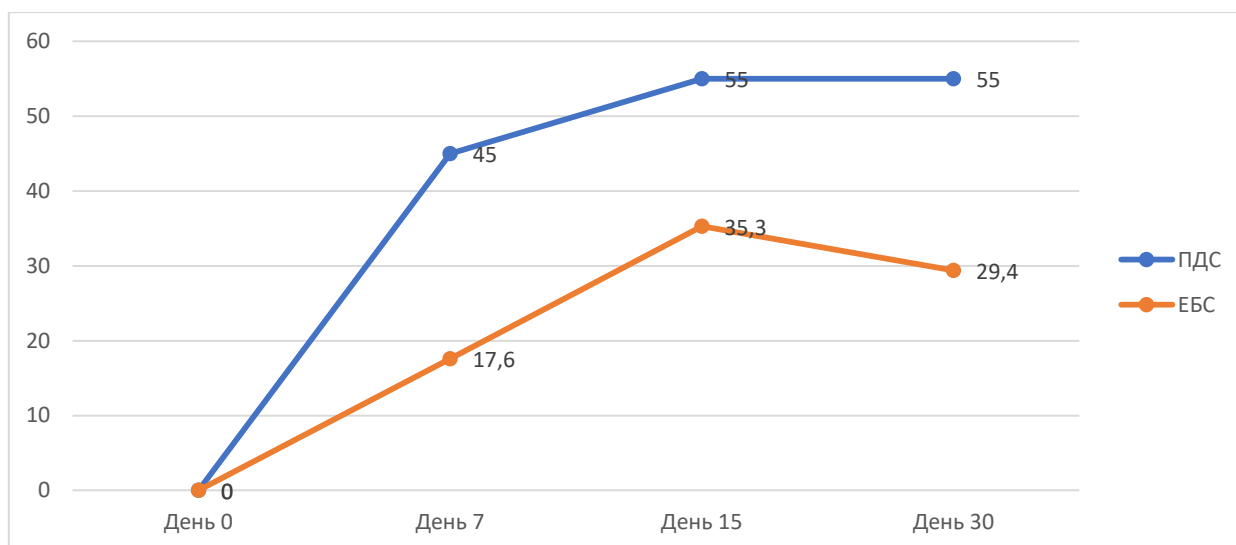


Рис. 22. Динаміка ефективності лікування диспептичних симптомів за час спостереження у Групі П, залежно від схеми лікування

Таким чином, для пацієнтів із ФД – ЕБС комбіноване лікування, що включає ерадикаційну терапію та анксиолітик (буспірон) є більш ефективним за результатами оцінки на День 7, День 15 та День 30, у порівнянні із лише ерадикаційною терапією.

Результати порівняльного аналізу ефективності комбінованого лікування із анксиолітиком, залежно від типу ФД, відображені у таб. 20.

Таблиця 20. Динаміка клінічних проявів у процесі лікування комбінованою схемою із анксиолітиком, залежно від типу ФД

Оцінка ефективності лікування	Дослідна група		Відносний ризик скарг в групі Іа у порівнянні з Іа OR (95%ДІ)	р
	Група Іа (n=29)	Група Іа (n=20)		
Диспептичні скарги відсутні / зменшились на День 7, n (%)	15 (51,2 %)	9 (45,0%)	0,8 (0,24-2,4)	0,684
Диспептичні скарги відсутні / зменшились на День 15, n (%)	25 (86,2 %)	13 (65,0%)	0,3 (0,07-1,2)	0,080
Диспептичні скарги відсутні / зменшились на День 30, n (%)	22 (75,7 %)	11 (55,0%)	0,4 (0,11-1,3)	0,126

* – виявлено статистичну різницю ($p \leq 0,05$)

Показники ефективності лікування були вищими у Групі Іа, в порівнянні із Групою Іа. Результати у цих двох групах на День 7 статистично не відрізняються ($p=0,684$), однак ефективність комбінованої терапії у Групі Іа на День 15 та День 30 зростає більш суттєво, ніж в групі Іа. Ризик виявлення диспептичних скарг в Групі Іа у порівнянні з Групою Іа на 7 день знижується на 20% - OR= 0,8 (0,24-2,4), на 15 день – на 70% OR= 0,3 (0,07-1,2), на 30 день ризик нижчий на 60% - OR= 0,4 (0,11-1,3).

Результати ефективності однієї ерадикаційної терапії, залежно від типу ФД, відображено у таб. 21.

Таблиця 21. Динаміка клінічних проявів у процесі лікування за допомогою лише ерадикаційної терапії, залежно від типу ФД

Оцінка ефективності лікування	Дослідна група		Відносний ризик скарг в групі Ів у порівнянні з Іб OR (95% ДІ)	p
	Група Ів (n=29)	Група Іб (n=17)		
Диспептичні скарги відсутні / зменшились на День 7, n (%)	9 (31,0 %)	3 (17,6%)	1,2 (0,34-4,3)	0,924
Диспептичні скарги відсутні / зменшились на День 15, n (%)	10 (34,5 %)	6 (35,3%)	0,8 (0,22-2,9)	0,231
Диспептичні скарги відсутні / зменшились на День 30, n (%)	3 (10,3%)	5 (29,4%)	1,9 (0,33-10,4)	0,105

Показники ефективності лікування були вищими у Групі Іб, в порівнянні із Групою Іа, однак статистичної різниці показників виявлено не було: $p > 0,05$.

Можна зробити висновок, що комбіноване лікування із анксиолітиком більш ефективно знижувало інтенсивність диспептичних симптомів, у порівнянні із лише ерадикаційно терапією, як у групі хворих на ПДС, так і серед пацієнтів із ЕБС. Комбіноване лікування мало однакову ефективність, не залежно від типу ФД, на День 7; однак на День 15 та День 30 його ефективність серед пацієнтів із ФД – ПДС була вищою, аніж серед хворих на ФД – ЕБС. Ефективність лише ерадикаційної терапії за показником інтенсивності диспептичних симптомів не відрізнялась, залежно від типу ФД.

6.2. Динаміка показників якості життя пацієнтів з ПДС та ЕБС при лікуванні різними схемами терапії

Детальне відображення динаміки показників якості життя хворих із Групи І на День 30, залежно від типу терапії, продемонстровано в таблиці 22.

Таблиця 22. Динаміка зміни результатів оцінки якості життя респондентами із Групи І за період спостереження, залежно від типу терапії

Дослідна група		Показник якості життя							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Група Іа (n=29)	День 0	75,2 (70,1–79,3)	66,1 (60,1–72,1)	58,6 (54,2–63,4)	58,4 (54,2–60,6)	56,0 (51,8–61,2)	77,7 (75,8–80,2)	76,2 (73,0–79,4)	77,2 (73,0–80,4)
	День 30	81,8 (77,1–85,6)	75,6 (72,0–79,8)	68,0 (64,0–72,0)	64,7 (61,7–68,4)	66,2 (62,2–70,2)	87,1 (83,9–90,1)	80,0 (75,2–84,8)	77,1 (74,0–80,3)
p _{Іа}		0,032	0,039	0,0001	0,041	0,0001	0,048	0,236	0,946
Група Іб (n=29)	День 0	75,4 (69,6–85,3)	69,0 (60,9–78,1)	58,5 (51,0–66,0)	56,2 (51,4–67,9)	57,7 (50,6–64,5)	80,5 (78,3–85,7)	75,3 (73,3–82,3)	78,6 (75,9–83,3)
	День 30	76,4 (70,1–82,7)	70,0 (65,2–74,8)	63,2 (55,4–71,0)	60,4 (50,0–68,8)	59,0 (52,4–62,6)	81,5 (77,2–86,8)	76,0 (72,1–83,9)	78,8 (76,1–83,5)
p _{Іб}		0,672	0,834	0,142	0,246	0,420	0,623	0,734	0,842

У Групі Іа на фоні лікування із застосуванням комбінованої терапії спостерігалось статистично достовірне зростання результатів самооцінки респондентами своєї якості життя за більшістю із доменів: показник PF зріс із 75,2 балів до 81,8 бали (p=0,032); RP – із 66,1 до 75.6 балів (p=0,039); BP – з 58,6

до 68,0 балів ($p=0,0001$); GH – з 58,4 до 64,7 балів ($p=0,041$); VT – із 56,0 до 66,2 балів ($p=0,0001$); SF – з 77,7 до 87,1 балів ($p=0,048$). Таким чином, результати за усіма доменами, за якими у пацієнтів із ФД – ПДС спостерігалось зниження якості життя, статистично збільшились, що відображає більш високий рівень суб'єктивної оцінки респондентами якості свого життя. В той самий час оцінка за шкалами RE та MH статистично не зменшилась – $p > 0,05$. Детально динаміка результатів оцінки якості життя пацієнтами із Групи Ia за окремими доменами відображено на рис. 23.

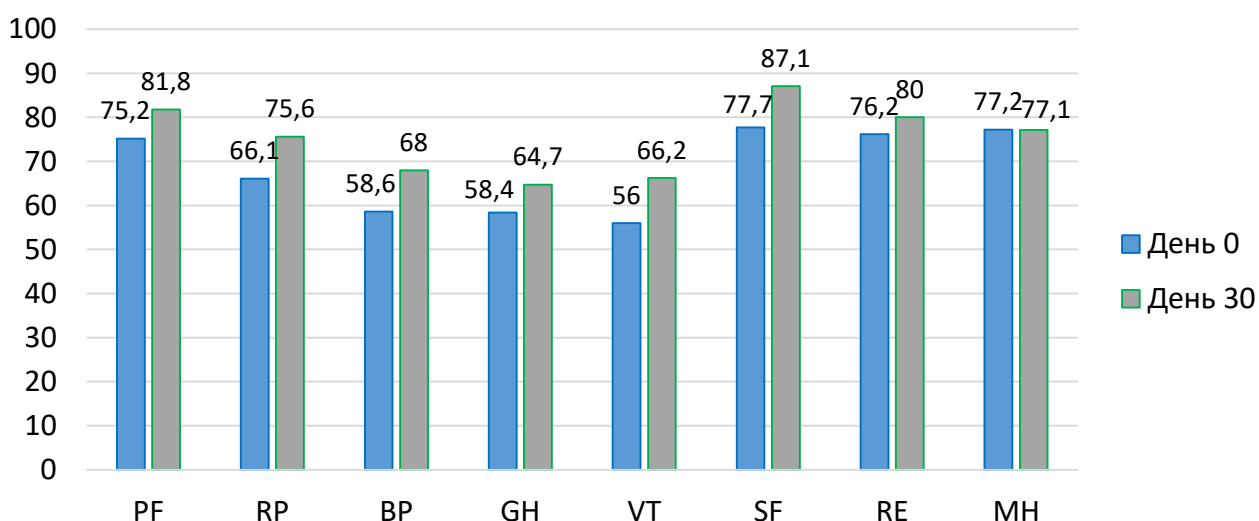


Рис. 23. Динаміка показників якості життя хворих із Групи Ia за період спостереження

У Групі Ib спостерігалось зростання середніх результатів оцінки якості життя за усіма доменами, однак статистичний аналіз не виявив достовірної різниці показників – $p > 0,05$. Детально динаміка результатів оцінки якості життя пацієнтами із Групи Ib за окремими доменами відображено на рис. 24.

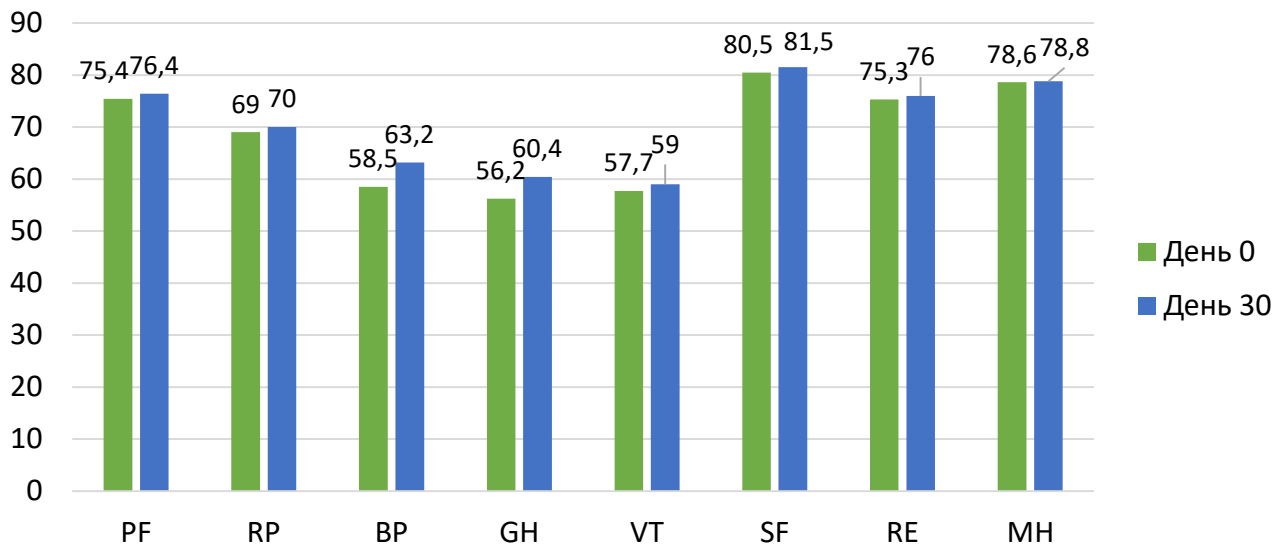


Рис. 24. Динаміка показників якості життя хворих із Групи Ib за період спостереження

Таким чином, серед пацієнтів із ФД – ПДС лікування за допомогою комбінації ерадикаційної терапії та анксиолітика (буспірон) призводить до значущого покращення за доменами PF, RP, BP, GH, VT та SF, тоді як серед пацієнтів, що отримували лише ерадикаційну терапію, якість життя достовірно не змінювалась.

Детальне відображення динаміки показників якості життя хворих із Групи II на День 30, залежно від типу терапії, продемонстровано в таб. 23.

Таблиця 23. Динаміка зміни показників оцінки якості життя респондентами із Групи II за період спостереження, залежно від типу терапії

Дослідна група		Показник якості життя							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Група IIa (n=20)	День 0	74,9 (70,1-79,7)	71,3 (60,3-80,3)	58,0 (51,0-67,0)	63,4 (56,6-70,1)	60,1 (56,0-64,2)	85,3 (80,6-93,0)	84,1 (77,1-91,1)	80,8 (75,1-85,9)
	День 30	81,1 (75,2-	75,0 (70,2-	65,9 (60,1-	66,7 (57,2-	65,7 (60,0-	85,8 (80,8-	82,7 (75,0-	81,0 (75,2-

		88,0)	84,5)	71,7)	70,6)	71,4)	93,2)	93,4)	86,1)
p _{IIa}		0,041	0,315	0,038	0,253	0,364	0,686	0,536	0,841
Група IIb (n=17)	День 0	76,9 (72,2- 81,6)	70,4 (60,1- 80,5)	58,6 (51,6- 67,6)	62,4 (57,2- 67,6)	60,4 (56,4- 64,6)	86,1 (80,4- 93,7)	85,0 (78,5- 92,5)	79,5 (74,0- 83,5)
	День 30	78,2 (72,0- 84,4)	71,2 (65,0- 78,4)	61,7 (55,0- 68,4)	65,5 (60,5- 71,0)	64,5 (58,5- 70,5)	86,3 (80,0- 92,6)	85,5 (75,5- 95,5)	80,0 (73,0- 87,0)
p _{IIb}		0,632	0,842	0,523	0,241	0,147	0,734	0,986	0,964

У Групі IIa на фоні лікування спостерігалось підвищення показників за доменами PF, RP, BP, GH та VT. Статистичний аналіз виявив достовірне зростання рівня якості життя лише за доменами PF (p=0,041) та BP (p=0,038). За показниками SF, RE та MH оцінка респондентами практично не змінилась, що підтвердив статистичний аналіз – p >0,05. Детально динаміка результатів оцінки якості життя пацієнтами із Групи IIa за окремими доменами відображено на рис. 25.

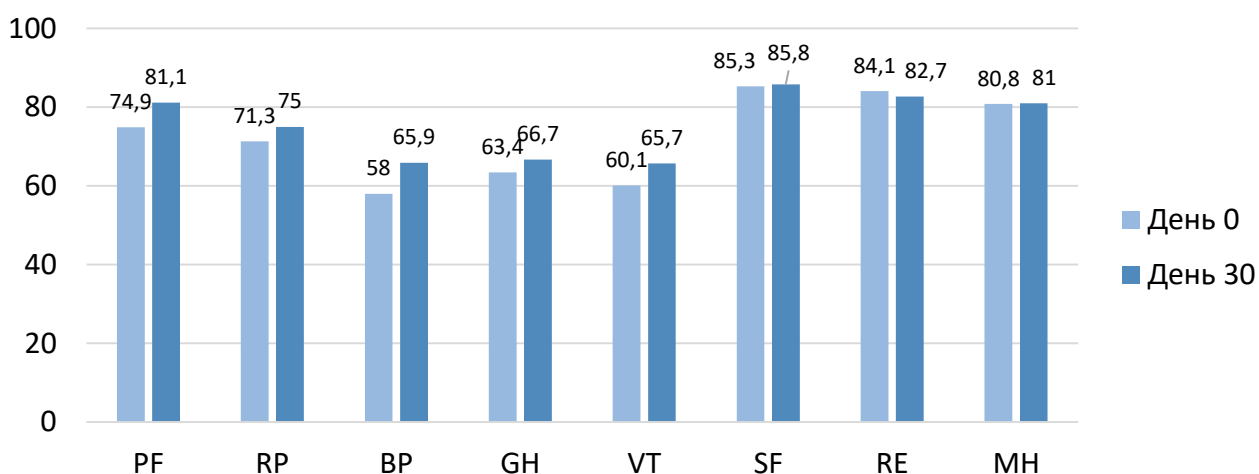


Рис. 25. Динаміка показників якості життя хворих із Групи IIa за період спостереження

У Групі Ів було наявне зростання середніх результатів оцінки якості життя за усіма доменами, однак статистичний аналіз не виявив достовірної різниці показників – $p > 0,05$. Детально динаміка результатів оцінки якості життя пацієнтами із Групи Ів за окремими доменами відображено на рис. 26.

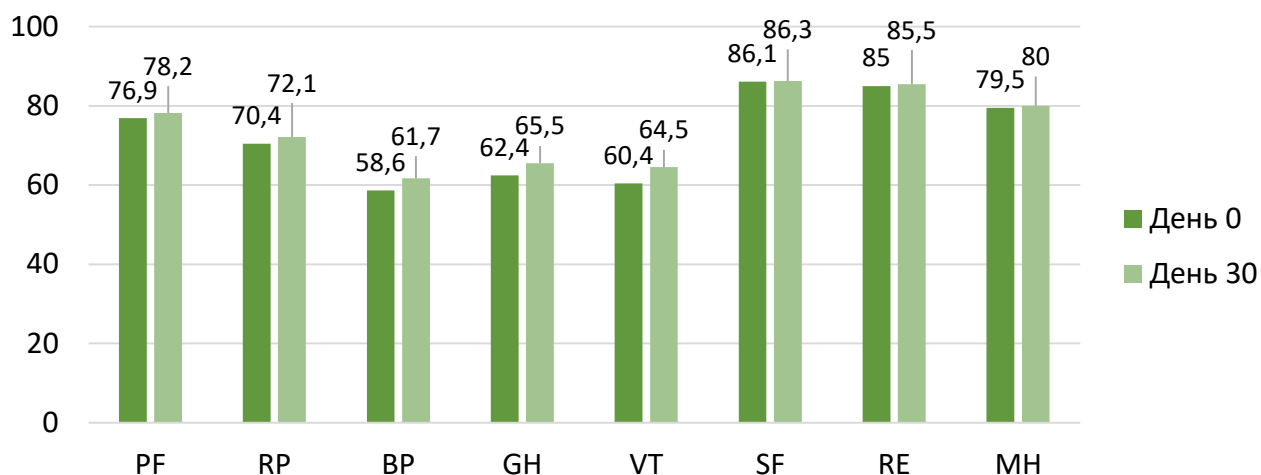


Рис. 26. Динаміка показників якості життя хворих із Групи Ів за період спостереження

Таким чином, серед пацієнтів із ФД – ЕБС лікування за допомогою комбінації ерадикаційної терапії та анксиолітика (буспірон) призводить до значущого покращення за доменами PF та BP, тоді як серед пацієнтів, що отримували лише ерадикаційну терапію, якість життя достовірно не змінювалась.

Серед хворих на ФД – ПДС при лікуванні комбінованої схемою динаміка покращення якості життя була більш вираженою і включала більш широкий спектр доменів – PF, RP, BP, GH, VT та SF, в порівнянні із групою хворих на ФД – ЕБС, серед яких покращення спостерігалось лише за субшкалами PF та BP. Не залежно від типу ФД сама лише ерадикаційна терапія не призводила до покращення якості життя за 30-денний період спостереження.

6.3. Динаміка рівнів тривоги та депресії у пацієнтів з ПДС та ЕБС при лікуванні різними схемами терапії

Динаміка рівнів тривоги та депресії оцінювалась з моменту включення пацієнтів у дослідження чотири рази – станом на День 0, День 7, День 15 та День 30.

Результати оцінки ступеню тривоги серед дослідних осіб із Групи І, залежно від типу лікування, в динаміці за період спостереження відображені у таб. 24.

Таблиця 24. Наявність тривоги серед респондентів із Групи І в динаміці протягом періоду спостереження, залежно від схеми терапії

Зміна рівня тривоги у респондентів	Дослідна група		Відносний ризик виявлення тривоги в групі Іа у порівнянні з Іб OR (95% ДІ)	p
	Група Іа (n=29)	Група Іб (n=29)		
Наявність тривоги станом на День 0, n (%)	21 (72,4%)	20 (69,0%)	1,2 (0,38-3,7)	p=0,773
Наявність тривоги станом на День 7, n (%)	14 (48,3%)	20 (69,0%)	0,4 (0,14-1,2)	p=0,110
Наявність тривоги станом на День 15, n (%)	6 (20,7%)	19 (65,5%)	0,14 (0,04-0,4)	p=0,001*
Наявність тривоги станом на День 30, n (%)	8 (27,6%)	19 (65,5%)	0,20 (0,07-0,6)	p=0,004*

Рівень тривоги у Групі Іа поступово знижувався від Дня 0 до Дня 15 – із 72,4% до 20,7% відповідно. Після припинення лікування відсоток пацієнтів, які мали тривогу різного ступеня вираженості, дещо зріс – до 27,6%.

Рівень тривоги у Групі Ib за період спостереження практично не змінився – на момент початку лікування тривога різного ступеня вираженості була у 69% пацієнтів, станом на День 30 цей показник становив 65,5%.

Відносний ризик виявлення тривоги в групі Ia у порівнянні з Ib на День 0 був вище в 1,2 рази – OR=1,2 (0,38-3,7), і знижувався в подальшому. На день 7 ризик виявлення тривоги в групі Ia вже був на 60% нижчим у порівнянні з групою Ib – OR=0,4 (0,14-1,2), на 15 день на 86% нижче - OR= 0,14 (0,04-0,4), $p=0,001$ і на 30 день на 80% нижче OR=0,2 (0,07-0,6) $p=0,004$.

Зміна рівнів тривоги у пацієнтів із Групи I, залежно від типу терапії, протягом періоду спостереження наведено на рис. 27.

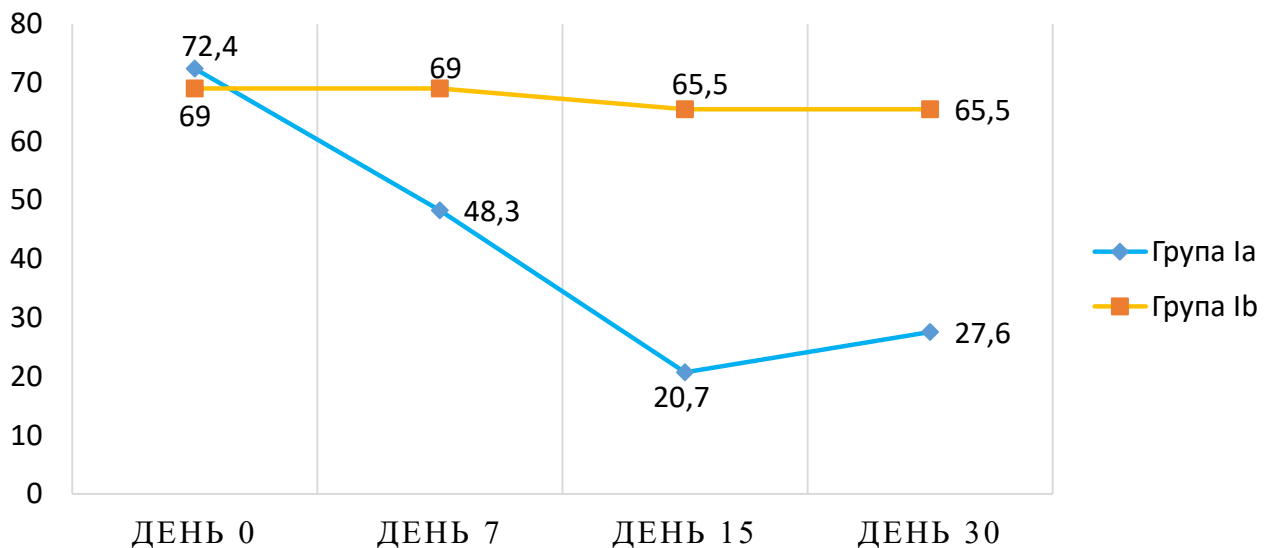


Рис. 27. Зміна рівнів тривоги у пацієнтів із Групи I, залежно від типу терапії, протягом періоду спостереження

Статистична оцінка отриманих результатів дозволила встановити, що у Групі Ia рівень тривоги зменшувався достовірно більше, у порівнянні із Групою Ib – $p=0,021$.

Таким чином, додаткове призначення анксиолітика до ерадикаційної терапії ФД – ПДС сприяє більш вираженому зниженню рівня тривоги у пацієнтів, в порівнянні із застосуванням лише ерадикаційної терапії.

Результати оцінки ступеню тривоги серед дослідних осіб із Групи II, залежно від типу лікування, в динаміці за період спостереження відображені таб. 25.

Таблиця 25. Наявність тривоги серед респондентів із Групи II в динаміці протягом періоду спостереження, залежно від схеми терапії

Зміна рівня тривоги у респондентів	Дослідна група		Відносний ризик виявлення тривоги в групі Ia у порівнянні з Ib OR (95% ДІ)	p
	Група IIa (n=20)	Група IIb (n=17)		
Наявність тривоги станом на День 0, n (%)	14 (70,0%)	11 (64,7%)	1,3 (0,32-5,1)	p=0,732
Наявність тривоги станом на День 7, n (%)	10 (50,0%)	10 (58,8%)	0,7 (0,19-2,6)	p=0,591
Наявність тривоги станом на День 15, n (%)	7 (35,0%)	10 (58,8%)	0,38 (0,10-1,4)	p=0,147
Наявність тривоги станом на День 30, n (%)	7 (35,5%)	10 (58,8%)	0,38 (0,10-1,4)	p=0,147

Рівень тривоги у Групі IIa поступово знижувався від Дня 0 до Дня 15 – із 70,0% до 35,5% відповідно. Після припинення лікування відсоток пацієнтів, які мали тривогу різного ступеня вираженості, не змінився і становив 35,5%.

Відносний ризик виявлення тривоги в групі IIa у порівнянні з IIb на День 0 був вище в 1,3 рази – OR=1,3, і знижувався в подальшому. На день 7 ризик виявлення тривоги в групі IIa вже був на 30% нижчим у порівнянні з групою IIb

– OR=0,7, на 15 день на 62% нижче - OR= 0,38 і на 30 день на 62% нижче OR=0,38. Різниця між групами статистично не значима, проте з 7 дня формується тенденція до кращих результатів лікування в групі Іа.

Рівень тривоги у Групі Іб за період спостереження практично не змінився – станом на День 0 він становив 64,7%, після лікування на день 15 і в кінці періоду спостереження на День 30 – 58,8%.

Зміна рівнів тривоги у пацієнтів із Групи ІІ, залежно від типу терапії, протягом періоду спостереження наведено на рис. 28.

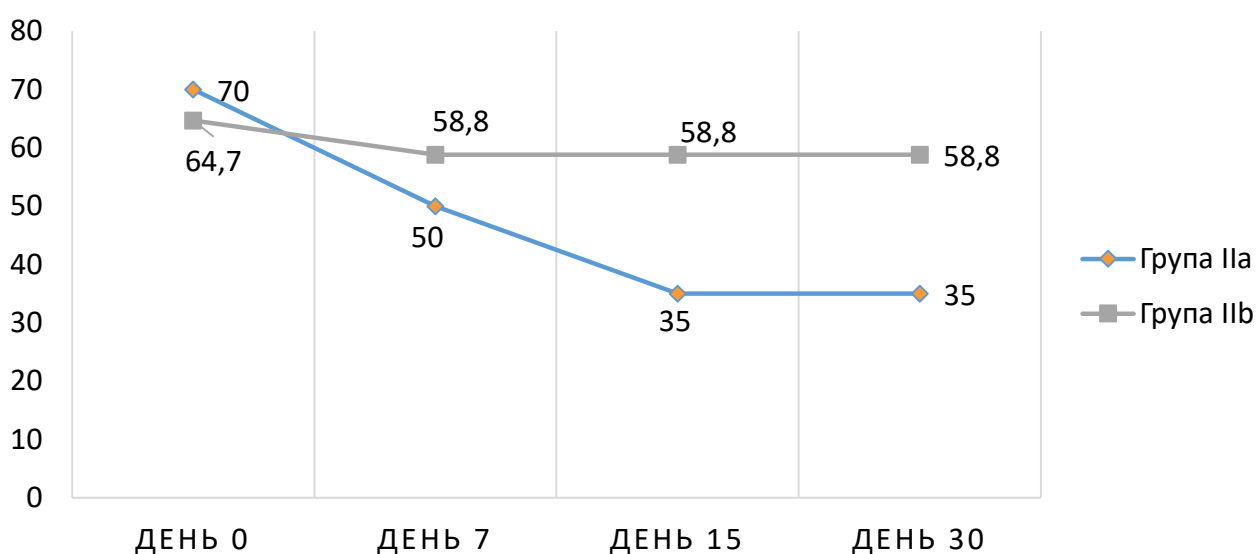


Рис. 28. Зміна рівнів тривоги у пацієнтів із Групи ІІ, залежно від типу терапії, протягом періоду спостереження

Статистична оцінка отриманих результатів дозволила встановити, що у Групі Іа рівень тривоги зменшувався достовірно більше, у порівнянні із Групою Іб – $p=0,038$.

Таким чином, додаткове призначення анксиолітика до ерадикаційної терапії ФД – ЕБС сприяє більш вираженому зниженню рівня тривоги у пацієнтів, в порівнянні із застосуванням лише ерадикаційної терапії.

Порівняння результатів впливу лікування на рівень тривоги серед учасників дослідження виявило, що показники зниження ступеня тривоги було

більш виражене в Групі Іа, порівняно із Групою Іа, однак статистичної відмінності результатів не виявлено .

Зміна рівня тривоги серед респондентів із Групі Іб та Групі Ів статистично не відрізнялись – $p=0,842$.

Отримані результати свідчать, що додаткове призначення анксиолітика призводить до більш значущого зниження показників тривоги, не залежно від типу ФД. Призначення лише ерадикаційної терапії достовірно не зменшує рівня тривоги, не залежно від типу ФД.

Результати оцінки ступеню депресії серед дослідних осіб із Групи І, залежно від типу лікування, в динаміці за період спостереження відображені у таб. 26.

Таблиця 26. Наявність депресії серед респондентів із Групи І в динаміці протягом періоду спостереження, залежно від схеми терапії

Зміна рівня депресії у респондентів	Дослідна група		Відносний ризик виявлення депресії в групі Іа у порівнянні з Іб OR (95% ДІ)	p
	Група Іа (n=29)	Група Іб (n=29)		
Наявність депресії станом на День 0, n (%)	18 (62,0%)	17 (58,6%)	1,2 (0,40-3,3)	p=0,788
Наявність депресії станом на День 7, n (%)	16 (55,2%)	16 (55,2%)	1,0 (0,36-2,8)	p=1,000
Наявність депресії станом на День 15, n (%)	14 (48,3%)	16 (55,2%)	0,76 (0,27-2,1)	p=0,599
Наявність депресії станом на День 30, n (%)	14 (48,3%)	16 (55,2%)	0,76 (0,27-2,1)	p=0,599

Показник наявності депресії у Групі Іа знижувався протягом періоду спостереження із 62,0% станом на День 0 до 48,3% – в День 15. Після припинення лікування він не змінився і становив 48,3% в День 30.

Показник наявності депресії у Групі Іб практично не змінився протягом періоду дослідження – він становив 58,6% у День 0 та 55,2% в День 30.

Відносний ризик виявлення депресії в групі Іа у порівнянні з Іб на День 0 був вище в 1,2 рази – $OR=1,2$ $p=0,778$, і знижувався в подальшому. На день 7 ризик виявлення тривоги в групі Іа був таким же як в групі Іб – $OR=1,0$, на 15 день на 24% нижче - $OR= 0,76$ $p=0,599$ і на 30 день також на 24% нижче $OR=0,76$. Різниця між групами статистично не значима, проте з 15 дня формується тенденція до кращих результатів лікування в групі Іа у порівнянні з Іб.

Зміна рівнів депресії у пацієнтів із Групи І, залежно від типу терапії, протягом періоду спостереження наведено на рис. 29.

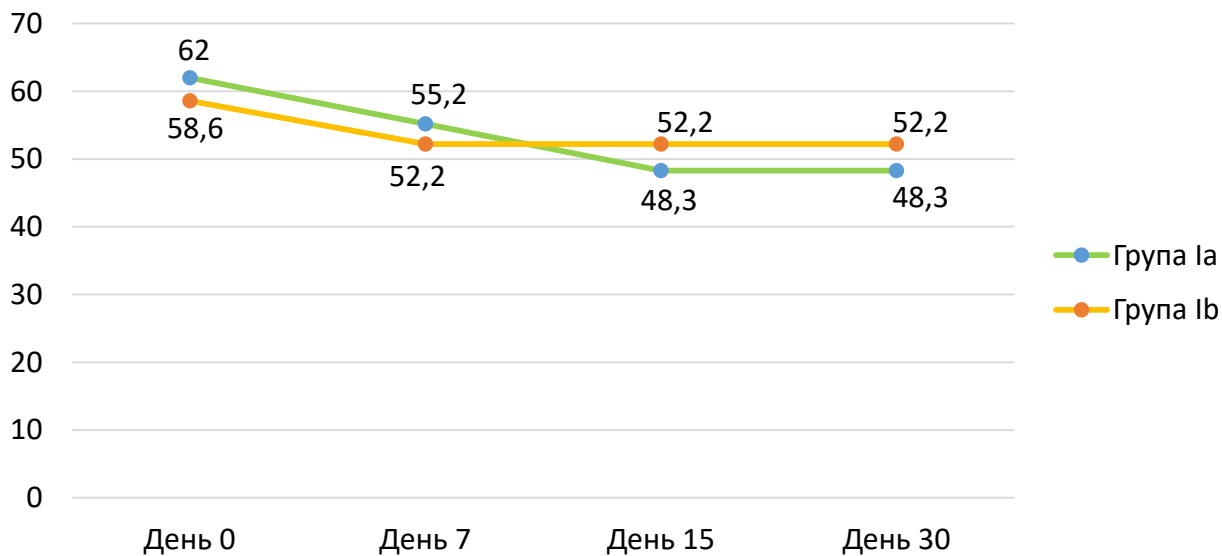


Рис. 29. Зміна рівнів депресії у пацієнтів із Групи І, залежно від типу терапії, протягом періоду спостереження

Не зважаючи на те, що у Групі Іа показники депресії знизились більше, ніж у Групі Іб, статистичний аналіз отриманих результатів не виявив достовірної різниці – $p=0,420$.

Таким чином, додаткове призначення анксиолітика не призводить до суттєвого зниження показника депресії у групі хворих на ФД – ПДС.

Результати оцінки ступеню депресії серед дослідних осіб із Групи ІІ, залежно від типу лікування, в динаміці за період спостереження відображені у таб. 27.

Таблиця 27. Наявність депресії серед респондентів із Групи І в динаміці протягом періоду спостереження, залежно від схеми терапії

Зміна рівня депресії у респондентів	Дослідна група		Відносний ризик виявлення депресії в групі Іа у порівнянні з Іб OR (95% ДІ)	p
	Група Іа (n=20)	Група Іб (n=17)		
Наявність депресії станом на День 0, n (%)	7 (35,0%)	5 (29,4%)	1,3 (0,32-5,2)	p=0,717
Наявність депресії станом на День 7, n (%)	6 (30,0%)	4 (23,5%)	1,4 (0,32-6,1)	p=0,659
Наявність депресії станом на День 15, n (%)	5 (25,0%)	4 (23,5%)	1,08 (0,24-4,9)	p=0,917
Наявність депресії станом на День 30, n (%)	5 (25,0%)	4 (23,5%)	1,08 (0,24-4,9)	p=0,917

Частота виявлення депресії різного ступеню вираженості в Групі Іа в День 0 становила 35,0% та поступово знижувалась до 25,0% в День 15 та День 30.

Цей показник у Групі ІІв також знизився за період дослідження із 29,4% до 23,5%.

Зміна рівнів депресії у пацієнтів із Групи ІІ, залежно від типу терапії, протягом періоду спостереження наведено на рис. 30.

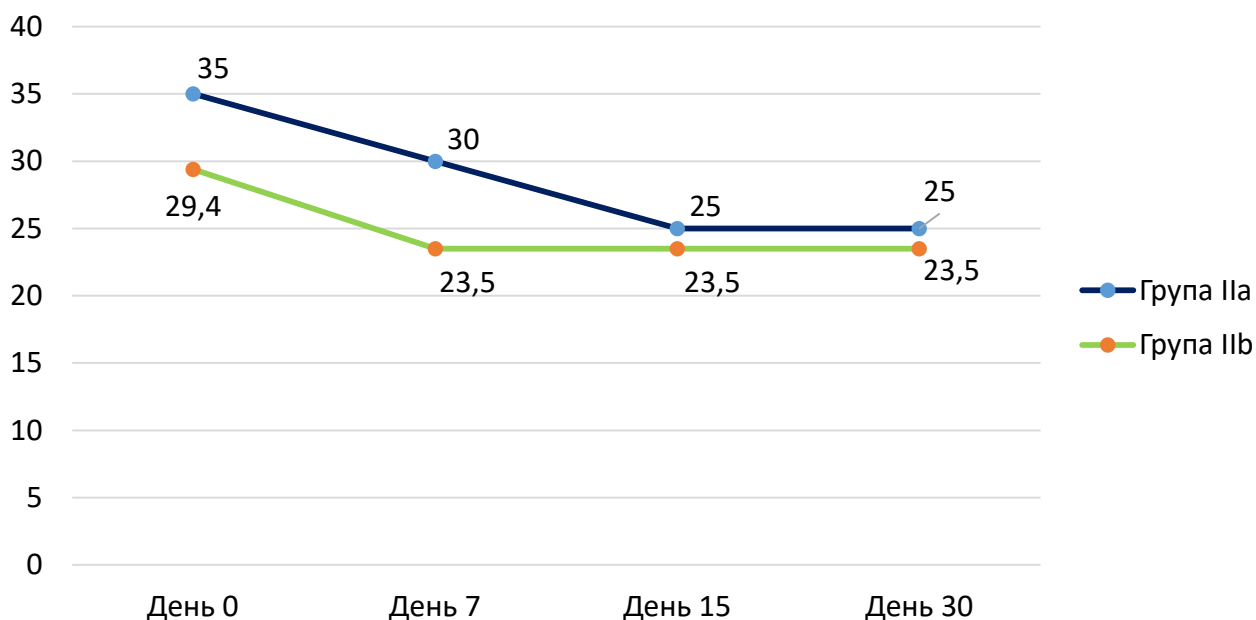


Рис. 30. Зміна рівнів депресії у пацієнтів із Групи ІІ, залежно від типу терапії, протягом періоду спостереження

Відсоток пацієнтів, які мали ознаки депресії різного ступеню вираженості протягом усього періоду дослідження були нижчими у Групі ІІв, в порівнянні із цим показником у Групі ІІа, однак статистична оцінка не виявила достовірної різниці показників ($p > 0,05$).

Таким чином, додаткове призначення анксиолітика не призводить до суттєвого зниження показника депресії у групі хворих на ФД – ЕБС.

Отже, можна зробити висновок, що комбіноване лікування, яке включає ерадикаційну терапію та анксиолітик (буспірон) за впливом на показник депресії не відрізняється від проведення лише ерадикаційної терапії серед пацієнтів із ФД, не залежно від типу захворювання.

Отримані результати свідчать, що додаткове призначення анксиолітика призводить до більш значущого зниження показників тривоги, не залежно від типу ФД. Призначення лише ерадикаційної терапії достовірно не зменшує рівня тривоги, не залежно від типу ФД. Показник депресії дещо знижувався у всіх дослідних групах, не залежно від типу захворювання та призначеного лікування, однак статистичної різниці результатів не було виявлено.

6.4. Залежність відповіді на різні типи лікування від ступеню дуоденальної еозинофілії

Наявність статистично значимої різниці за кількістю еозинофілів в порівнюваних групах послужило основою подальшого вивчення даного клінічного питання в аспекті залежності ефективності лікування від рівня еозинофілії в ДПК. Критерієм ефективності стала оцінка динаміки в балах за шкалою Лайкерта (зменшення вираженості симптомів на 1 бал і більше).

	в біоптаті	рівень	% (95%ДІ)	% (95%ДІ)	
Без клінічної динаміки	23,4±7,3	Більше 27 клітин в полі зору	73,7 (56,9-86,6)	78,3 (56,3-92,5)	0,002
З клінічною динамікою	31,3±6,6				

Наведена прогностична модель є статистично значима. Різниця за вираженістю еозинофілії в ДПК між групами з позитивною динамікою (31,3±6,6) та без динаміки (23,4±7,3) є статистично значима (p=0,002). Співставлення частоти позитивної динаміки симптомів за шкалою Лайкерта в групах пацієнтів з кількістю еозинофілів в біоптаті менше 27 та більше 27 показало, що частота позитивних результатів лікування в групі більше 27 складає 28-35 – 80,0%. В групі менше 27 клітин в полі зору частота позитивної динаміки суттєво нижча і склала 10 з 26 – 38,5%. Оцінка співвідношення вказаних груп визначає підвищення вірогідності позитивної динаміки за шкалою Лайкерта у 6,4 рази – OR=6,4 (1,8-23,7), p=0,0009.

6.5. Ефективність ерадикаційної терапії та аналіз побічних явищ у пацієнтів із ПДС та ЕБС при різних видах лікування

Результати ефективності ерадикаційної терапії оцінювались через 4 тижні після закінчення ерадикаційної терапії за допомогою визначення фекального антигену. Відсоток ефективності терапії у дослідних групах відображено в таблиці 29.

Таблиця 29. Ефективність ерадикаційної терапії у дослідних групах

	Дослідна група			
	Група Ia (n=29)	Група Ib (n=29)	Група IIa (n=20)	Група IIb (n=17)
Ерадикаційна	21 (72,4%)	22 (75,9%)	14 (70,0%)	12 (70,5%)

терапія була ефективною, n (%)				
p	0,912		0,946	

Серед пацієнтів із Групи Ia ерадикаційна терапія була ефективною в 72,4%, в Групі Ib цей показник становив 75,9%. Статистичної відмінності результатів не виявлено – $p=0,912$.

У Групі Па ефективність ерадикаційної терапії становила 70,0%, в Групі Пб – 70,5%. Статистичної відмінності результатів не виявлено – $p=0,946$.

Таким чином, додаткове призначення анксиолітика буспірона не впливало на ступінь ефективності ерадикаційної терапії у хворих на ПДС та ЕБС.

Частота виникнення побічних явищ наведена в таблиці 30.

Таблиця 30. Частота побічних явищ у дослідних групах

	Дослідна група			
	Група Ia (n=29)	Група Ib (n=29)	Група Па (n=20)	Група Пб (n=17)
Нудота, n (%)	5 (17,2%)	6 (20,1%)	3 (15,0%)	3 (17,6%)
Здуття, n (%)	5 (17,2%)	6 (20,1%)	1 (5,0%)	2 (11,8%)
Діарея, n (%)	2 (6,9%)	2 (6,9%)	1 (5,0%)	1 (5,8%)
Метеоризм, n (%)	0	1 (3,4%)	0	0
Сонливість, n (%)	2 (6,9%)	1 (3,4%)	1 (5,0%)	2 (11,8%)
Загальна слабкість, n (%)	4 (13,8%)	5 (17,2%)	3 (15,0%)	3 (17,6%)
Всього, n	18	21	9	11
З них серйозних	0	0	0	0
p	0,822		0,746	

У пацієнтів із Групи Іа було зафіксовано 18 небажаних явищ протягом періоду участі в дослідженні, з них нудота була наявна у 5 пацієнтів (17,2%), здуття – у 5 (17,2%), діарея – у 2 (6,9%), сонливість – у 2 (6,9%), загальна слабкість – у 4 (13,8%). Усі зафіксовані небажані явища не були серйозними.

У пацієнтів із Групи Іб було зафіксовано 21 небажане явище протягом періоду участі в дослідженні, з них нудота була наявна у 6 пацієнтів (20,1%), здуття – у 6 (20,1%), діарея – у 2 (6,9%), метеоризм – у 1 (3,4%), сонливість – у 1 (3,4%), загальна слабкість – у 5 (17,2%). Усі зафіксовані небажані явища не були серйозними.

Статистичних відмінностей в кількості небажаних явищ між Групами Іа та Іб не виявлено – $p=0,822$.

У пацієнтів із Групи Іа було зафіксовано 9 небажаних явищ протягом періоду участі в дослідженні, з них нудота була наявна у 3 пацієнтів (15,0%), здуття – у 1 (5,0%), діарея – у 1 (5,0%), сонливість – у 1 (5,0%), загальна слабкість – у 3 (15,0%). Усі зафіксовані небажані явища не були серйозними відповідно до критеріїв ICF GCP [34].

У пацієнтів із Групи Іб було зафіксовано 11 небажаних явищ протягом періоду участі в дослідженні, з них нудота була наявна у 3 пацієнтів (17,6%), здуття – у 2 (11,8%), діарея – у 1 (5,8%), сонливість – у 2 (11,8%), загальна слабкість – у 3 (17,6%). Усі зафіксовані небажані явища не були серйозними.

Статистичних відмінностей в кількості небажаних явищ між Групами Іа та Іб не виявлено – $p=0,746$.

Додатково виконано аналіз за типом ІПП, що отримували пацієнти – результати наведені у таблиці 31.

Таблиця 31. Частота виявлення небажаних явищ у пацієнтів при різних ІПП в досліджуваних групах

ІПП	Група Іа	Група Іб	Група Іа	Група Іб	Всього
-----	----------	----------	----------	----------	--------

	(n=29)	(n=29)	(n=20)	(n=17)	
Рабепразол 20 мг	2/9 (22,2%)	3/10 (30,0%)	1/6 (14,3%)	2/6 (33,3%)	8/31 (25,8%)
Пантопразол 40 мг	2/9 (22,2%)	3/10 (30,0%)	3/7 (42,9%)	2/6 (33,3%)	10/33 (30,3%)
Езомепразол 20 мг	3/11 (27,3%)	3/9 (33,3%)	2/7 (28,6%)	1/5 (20,0%)	9/32 (28,1%)
p (χ^2)	0,954	0,884	0,497	0,860	0,923

Відповідно до отриманих результатів, небажані явища спостерігались у 25,8% пацієнтів, які отримували рабепразол, 20 мг; 30,3% – пантопразол 40 мг; 28,1% – езомепразол 20 мг. Не було виявлено суттєвої різниці за частотою небажаних явищ при різних ІПП ($p=0,923$).

Таким чином, додаткове призначення анксиолітика буспірона до ерадикаційної терапії не впливає на показник ефективності ерадикації та не призводить до збільшення кількості небажаних явищ серед пацієнтів із ПДС та ЕБС.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні функціональних гастро-інтестинальних розладів, питання патогенезу та оптимального підходу до лікування функціональної диспепсії залишаються недостатньо вивченими.

Актуальність вказаної проблеми обумовлена частотою цього захворювання, наявністю невирішених питань патогенезу та низькою ефективністю лікування на даний момент [8, 21, 42, 51, 105, 111, 112]. Поширеність ФД становить в середньому 11%-29,2% у світі [37, 77]. Хоча наявність ФД не призводить до зміни показника виживаності, однак цей патологічний стан негативно впливає на якість життя пацієнтів та має значний вплив з економічної точки зору, збільшуючи витрати на діагностику та лікування пацієнтів, а також зменшуючи їх залучення на роботі та збільшуючи кількість неробочих днів через хворобу [37].

Відповідно до Римських критеріїв IV перегляду виділяється два типи ФД – постпрандіальний дистрес-синдром та епігастральний больовий синдром, а також варіант перехресту ПДС та ЕБС, коли неможливо виділити переважаючий синдром [42, 43, 49].

Характеристика морфологічних змін гастро-дуоденальної зони при ФД залишається остаточно не визначеною, однак більшість попередніх досліджень допускаю наявність запалення низького ступеню активності при ФД. Мета-аналіз, проведений Du Li-Jun та співавторами, доводить, що у більшості пацієнтів із ФД наявні ознаки хронічного запалення при інвазії *H pylori* [44]. Іншим потенційним морфологічним підґрунтям ФД є дуоденальна еозинофілія [124, 126]. Однак усі наведені дослідження використовували попередні діагностичні критерії ФД, а також часто не враховували типу захворювання при проведенні аналізу отриманих результатів.

Не зважаючи на відмінності клінічної картини різних типів ФД, практичні рекомендації не враховують типу захворювання. Вибір схеми лікування залежить від наявності інвазії *Helicobacter pylori*. При підтвердженні інфікування пацієнтам показана ерадикаційна терапія. При негативному результаті препаратом першої лінії є ІПП [80, 89, 90, 91]. Однак ефективність терапії залишається невисокою, а тому на сучасному етапі проводиться активне вивчення патогенетично обгрунтованої терапії – призначення антидепресантів, блокаторів секреції соляної кислоти тощо. Враховуючи високий рівень не лише депресії, а й тривоги серед хворих на ФД, однією із потенційно ефективних груп препаратів визнано анксиолітики. За даними, отриманими у попередніх дослідженнях, буспірон не лише знижує рівень тривоги у пацієнтів, а й володіє здатністю впливати на розслаблення проксимальної частини шлунка та сповільнювати спорожнення шлунка [61, 122].

Тому ми поставили собі за мету удосконалити діагностику та підвищити ефективність лікування хворих на функціональну диспепсію шляхом вивчення факторів ризику формування захворювання, коморбідності, характеристики гістологічних змін та рівня еозинофілії гастро-дуоденальної зони, психологічних особливостей хворих із постпрандіальним дистрес-синдромом та епігастральним больовим синдромом, вирішуючи наступні завдання:

1. Вивчити особливості клінічних проявів у пацієнтів з ПДС та ЕБС.
2. Оцінити фактори ризику та частоту супутньої патології у пацієнтів з ПДС та ЕБС.
3. Провести порівняльний аналіз гістологічних змін тіла шлунку та антрального відділу шлунку у пацієнтів з ПДС та ЕБС.
4. Провести підрахунок кількості еозинофілів гастродуоденальної зони у пацієнтів із різними з ПДС та ЕБС.
5. Оцінити та порівняти психологічний статус пацієнтів з ПДС та ЕБС.

6. Оцінити ефективність різних варіантів лікування у пацієнтів з ПДС та ЕБС за клінічними критеріями та результатами оцінки якості життя, рівня тривоги та депресії та розробити рекомендації до лікування.

В результаті оцінки клінічної картини серед учасників дослідження було отримано наступні результати: у групі хворих на ФД основними диспептичними скаргами були скарги на наявність набридливого відчуття переповнення після їжі, що впливає на повсякденну активність та / або набридливе відчуття раннього насичення, включаючи неспроможність з'їсти звичайний об'єм їжі; набридливий епігастральний біль, що впливає на повсякденну активність, та / або набридливе епігастральне печіння, що впливає на повсякденну активність. Аналіз також показав, що вказані скарги виникали серед пацієнтів із ФД достовірно частіше, аніж серед добровольців без диспептичних проявів – $p < 0,001$. Порівняння між пацієнтами із різними типами ФД показало, що відчуття переповнення після їжі та набридливе відчуття раннього насичення статистично більш інтенсивно турбувало хворих на ФД – ПДС, у порівнянні із хворими на ФД – ЕБС ($p < 0,001$). У свою чергу пацієнти із ФД – ЕБС скаржились переважно на епігастральний біль та набридливе епігастральне печіння, що було менш характерне для хворих на ФД – ПДС ($p < 0,001$). Отримані результати підтверджують правильність постановки діагнозу та відповідність пацієнтів критеріям включення.

Детальний аналіз супутніх скарг дозволив встановити, що ступінь вираженості скарг на блювання, метеоризм, здуття / вурчання серед хворих на ФД не відрізнялось від таких серед добровольців без диспептичних проявів ($p > 0,05$) та залежно від типу ФД ($p > 0,05$). Також було показано, що в порівнянні із особами без диспептичних скарг у пацієнтів із ФД інтенсивність скарг на зригування ($p(A+B)-C = 0,047$), тяжкість в епігастрії ($p(A+B)-C < 0,001$), печію ($p(A+B)-C = 0,038$), нудоту ($p(A+B)-C = 0,049$), біль у інших (окрім епігастрії) ділянках живота ($p(A+B)-C = 0,034$), закрепи ($p(A+B)-C = 0,041$) та діарею

($p_{(A+B)-C} = 0,049$) є достовірно вищою. Пацієнтів із ФД – ПДС вирізняє більша інтенсивність скарг на тяжкість в епігастрії, у порівнянні із хворими на ФД – ЕБС ($p_{(A-B)} < 0,001$).

Часто різноманітність клінічних проявів та наявність інших гастроінтестинальних симптомів ускладнюють встановлення діагнозу ФД [64]. Варто зазначити, що у попередніх дослідженнях було показано, що у 99% пацієнтів зустрічається 2 та більше симптомів, у 80% – 5 та більше симптомів (включно із додатковими підтримуючими симптомами) [19]. Встановлені нами особливості клінічної картини ФД – ПДС та ФД – ЕБС доповнюють існуючі дані літератури. Поєднання основних симптомів ФД із супутніми гастроентерологічними симптомами на тепер пояснюють складність патогенезу ФД, а також можливими наявними супутніми захворюваннями [19, 23, 38, 64].

Оцінка факторів ризику показала, що куріння, вживання алкоголю та сімейний статус не пов'язані із ризиком виникнення ФД ($p > 0,05$). Однак ризик ФД зростає в групі безробітних осіб ($p < 0,001$), а також серед осіб, які страждають на розлади сну ($p = 0,026$).

Порівняння факторів ризику серед пацієнтів із різними типами ФД продемонструвало, що достовірної різниці між факторами ризику формування у пацієнтів ПДС та ЕБС не виявлено – для всіх потенційних факторів ризику $p > 0,05$.

Найбільш виражений зв'язок був зафіксований між ФД та СПК (ОД 7,0; 0,95 ДІ 3,35-14,5), тривогою (ОД 24,0; 0,95 ДІ 10,6-54,3) та депресією (ОД 19,3; 0,95 ДІ 8,1-45,9). Частота супутніх ГЕРХ та бронхіальної астми також була статистично вищою, хоча різниця і не була такою значною як в попередніх випадках: ОД 3,4; 0,95 ДІ 1,50-7,9 та ОД 1,41; ДІ 1,06-2,78 відповідно.

Зважаючи, що ФД та СПК є різними функціональними розладами, які до того ж діагностуються найбільш часто, їх поєднання є найкраще вивченим. Найбільшим дослідженням, яке було сплановане з урахуванням діагностичних

критеріїв Римського консенсусу IV перегляду, є популяційне дослідження Moritz von Wulffen та співавторів. В нього було включено 1127 хворих на ФД. У 64% з цих випадках було діагностовано також СПК [125]. Окрім того є дані щодо зростання інтенсивності диспептичних симптомів у пацієнтів, які мають супутній СПК. Автори пояснюють це додатковим збільшенням рівня тривоги та депресії у пацієнтів із множинними ФГР [33]. Одержані результати підтвердили дані, отримані у попередніх дослідженнях.

A. D. Мак та співавтори детально проаналізували психологічний стан хворих на ФД і показали, що близько у 40% пацієнтів є супутнє зростання рівня тривоги та депресії [78]. Отримані нами результати підтвердили дані попередніх досліджень.

Часте виявлення супутньої GERX серед хворих на ФД було раніше показано в численних дослідженнях. Y. Fujiwara та T. Arakawa виконали систематичний аналіз попередньо опублікованих даних за цією тематикою та продемонстрували, що коморбідність ФД та GERX достовірно зростає, у порівнянні із рівнем GERX серед осіб без ФД [57]. Наші результати підтвердили дані, отримані у попередніх дослідженнях.

Sai-Wai Ho та співавтори 2019 року проаналізували зв'язок алергічних захворювань та ФД. У дослідженні взяло участь 16 526 чоловіків та 18 438 жінок із ФД. За результатами аналізу отриманих даних було показано, що наявність в анамнезі алергічного риніту та бронхіальної астми збільшує ризик формування ФГР, у тому числі і ФД [66]. Серед пацієнтів, які були включені в дослідження не було осіб із алергічним ринітом, однак частота виявлення бронхіальної астми також була достовірно вищою, аніж серед осіб без диспептичних скарг. Вказані результати аналізу переважно підтверджують літературні дані. Відмінності можуть бути пов'язані із географічною мінливістю частоти виявлення алергічного риніту в регіоні або недостатньо значним об'ємом вибірки у поточному дослідженні.

Особливості гістологічних змін гастро-дуоденальної зони при ФД досі залишаються контроверсійним питанням, однак у більшості масштабних дослідженнях отримані дані підтверджують можливість запалення низького ступеню [13, 21, 79]. Однак, більшість із попередніх досліджень ґрунтувалась на попередніх діагностичних критеріях.

Найбільшим дослідження, яке проводилось із урахуванням діагностичних критеріїв Римського консенсусу IV перегляду, є крос-секційне дослідження за участю 456 добровольців, яким рутинно було виконано езофагогастродуоденоскопію (ЕГДС) як частини планового профілактичного огляду. Дослідження виконувалось групою авторів на чолі із F. Tanaka. Частота виявлення ФД становила 5,5%. При цьому гістологічні зміни були виявлені у більшості хворих [120]. Варто зазначити, що при проведенні дослідження, аналіз не враховував тип ФД.

Отже, питання вивчення взаємозв'язку *H pylori* та ФД залишається актуальним.

У ході виконання нашого дослідження ми враховували дані ЕГДС за наявності у пацієнтів підтверженої інвазії *H pylori*. Аналіз проводився окремо для тіла шлунку та антральної частини шлунку, з урахуванням типу ФД.

Запалення у тілі шлунку було наявне в 36,4% пацієнтів із ФД – ПДС та в 39,3% пацієнтів із ФД – ЕБС, серед хворих на ХГ без диспептичних скарг цей показник становив 40%. В усіх дослідних групах максимальний рівень запалення був I ступеню. В інших випадках ознак запалення у біоптатах тіла шлунку виявлено не було. Статистичний аналіз показав, що немає достовірної різниці в рівні запалення у біоптатах тіла шлунку, залежно від типу ФД – $p=0,815$.

У більшості проаналізованих випадків не було виявлено активності в біоптатах тіла шлунку. Активність I ступеня була зафіксована у 9,1% випадках в групі хворих на ФД – ПДС та в 10,7% випадках в групі хворих на ФД – ЕБС, в

13,3% серед хворих на ХГ без диспептичних скарг. Статистичної різниці залежно від типу ФД виявлено не було – $p=0,782$.

В біоптатах тіла шлунку пацієнтів із ФД не було виявлено атрофії. Серед хворих на ХГ без диспептичних скарг атрофія І ступеню була встановлена у 10%. Таким чином, атрофія достовірно рідше спостерігалась серед хворих на ФД – $p=0,018$.

Жодного випадку метаплазії слизової оболонки тіла шлунку серед пацієнтів із дослідних груп не було виявлено.

Таким чином, характеристики гістологічних змін тіла шлунку достовірно не відрізнялись у групах хворих на ФД – ПДС та ФД – ЕБС.

У всіх випадках реєструвалось запалення в антральній ділянці шлунку. На нашу думку, його можна розцінювати як прояв інвазії *Helicobacter pylori*. Максимальний ступінь запалення був II в усіх дослідних групах. Статистичних відмінностей виявлено не було ($p>0,05$).

I ступінь активності в антральній ділянці шлунку частіше діагностувався у пацієнтів із ХГ без диспептичних скарг, однак статистична оцінка не виявила достовірних відмінностей показників – $p=0,324$. Ступінь активності не відрізнявся залежно від типу ФД – $p=0,214$.

При морфологічній оцінці більшості біоптатів антральної частини шлунку у пацієнтів із ФД атрофії виявлено не було, тоді як серед хворих на ХГ без диспептичних скарг вона встановлена 36,7% випадків. Статистичний аналіз показав, що атрофія антральної ділянки достовірно рідше присутня у хворих на ФД, порівняно із пацієнтами з ХГ без диспептичних скарг – $p=0,001$.

Серед хворих на ФД не було виявлено метаплазії в антральній ділянці шлунку, серед хворих на ХГ без диспептичних скарг повна метаплазія встановлена у 16,7% випадків, неповна – у 3,3%. Статистичний аналіз показав, що метаплазія антральної ділянки достовірно рідше присутня у хворих на ФД, порівняно із пацієнтами з ХГ без диспептичних скарг – $p=0,015$.

Отримані результати демонструють відсутність зв'язку ступеню вираженості диспептичних скарг та гістологічних змін у тілі та антральному відділі шлунку.

Попередньо в Україні вивчення особливостей ХГ у пацієнтів із ФД було виконане професором А. С. Свінціцьким та співаторами. В дослідження було включено 75 пацієнтів із діагнозом ФД. Аналогічно до отриманих нами даних, наявність мінімальних гістологічних змін доведена при ФД. Автори прийшли до висновку, що особливості морфологічних змін шлунка при ФД характеризуються слабким запаленням [13]. Отримані нами результати співставні із вищевказаними у більшості аспектів, однак нами додатково проаналізовано особливості змін для ПДС та ЕБС. Відмінності можуть бути пояснені характеристиками пацієнтів, включених у дослідження (автори статті не надавали детальної демографічної характеристики хворих та тривалості наявних у них диспептичних симптомів), а також відмінністю використаних діагностичних критеріїв: А. С. Свінціцький та співавторами використовували Римський III консенсус, ми в поточній роботі – Римський консенсус IV перегляду.

Інших ґрунтовних робіт за схожою тематикою в Україні не публікувалось, тому подальший порівняльний аналіз результатів проводився, базуючись на даних Європейських та Американських досліджень.

Kuzeková J, Arlt J та Arltová M у своєму дослідженні з вивчення ФД при наявності інвазії *Helicobacter pylori* отримали результати, що свідчили на користь мінімальних гістологічних змін. За їх даними, морфологічні зміни слизової оболонки шлунку корелювали із більшою інтенсивністю симптомів порушення моторики [73].

Meenal Singh та співавтори у вивченні причин формування симптомів ФД у пацієнтів прийшли до висновку, що зростання кількості Th17 клітин призводить до посилення диспептичних проявів. Варто зазначити, що об'єми

вибірки були невеликими – по 10 осіб у 3 групах. Також дослідниками не враховувались типи ФД [98].

Nicholas J. Talley, що є одним із провідних експертів у вивченні ФГПР, пов'язує симптоми ФД також і з запаленням низького ступеню активності, таким чином, підтверджуючи отримані нами результати [113].

Отже, отримані нами результати підтверджуються вже існуючими даними та є значним вкладом у деталізоване вивчення цієї проблеми.

Вважається, що близько в 40% пацієнтів із ФД наявне також зростання кількості еозинофілів у біоптатах гастродуоденальної зони [111]. Підрахунок ступеню еозинофільної інфільтрації на даний момент не входить до переліку обов'язкових досліджень у пацієнтів із диспептичними проявами, однак існуючі дані свідчать, що еозинофіли можуть мати роль біомаркерів ФД [45, 121].

Ми оцінювали ступінь еозинофільної інфільтрації у шлунка та ДПК. Відповідно до отриманих результатів, кількість еозинофілів у біоптатах із шлунка становила $12,1 \pm 2,9$ у групі хворих на ФД – ПДС та $11,3 \pm 3,4$ – у групі хворих на ФД – ЕБС. Цей показник статистично не відрізнявся – $p=0,832$.

У обох групах кількість еозинофілів в біоптатах із цибулини ДПК була порівняно більшою: $31,4 \pm 5,3$ клітин серед пацієнтів із ФД – ПДС та $22,9 \pm 6,8$ – ФД – ЕБС. Таким чином, дуоденальна еозинофілія була достовірно більшою у групі хворих на ФД – ПДС: $p=0,042$.

Подібного аналізу раніше не проводилось в Україні, тому порівняльний аналіз результатів базувався на даних дослідників з інших країн.

Walker M.M. та співавтори на основі результатів вивчення пацієнтів із шведської популяції показали, що наявність мастоцитозу ДПК асоціюється із СПК, тоді як дуоденальна еозинофілія корелює із наявністю ФД [127]. Близькі дані опублікували Abdul Mumit Sarkar та співавтори: частота виявлення дуоденальної еозинофілії серед осіб із ФД була достовірно вищою, особливо серед пацієнтів із ФД – ПДС [96].

Пізніше також було показано, що при алергічних захворюваннях у пацієнтів зростає ризик формування ФД внаслідок збільшення рівня еозинофільної інфільтрації ДПК. У таких випадках провідною скаргою серед пацієнтів є відчуття раннього насичення. Отже, дуоденальна еозинофілія, за даними авторів, призводить найчастіше до формування ФД – ПДС [129].

Seiji Futagami та співавтори показали, що дуоденальна еозинофілія часто є проявом постінфекційної ФД [59]. Оскільки ми проводили оцінку біоптатів у пацієнтів із підтвердженою інвазією *Helicobacter pylori*, то отримані нами результати цілком співвідносяться із попередніми даними.

Вплив симптомів ФД на психологічний стан пацієнтів підкреслюється визначенням даної патології: вони впливають на щоденний стан пацієнта [42]. Дослідження якості життя пацієнтів показують, що наявність ФД достовірно знижує показники якості життя [27, 47, 63].

Так, Р. Аго та співавтори опублікували результати, які продемонстрували зниження рівнянів якості життя у хворих на ФД за усіма доменами SF-36, окрім RE, у порівнянні із оцінкою цих показників у практично здорових осіб без диспептичних симптомів. Автори також порівнювали отримані дані з попередніми випробуваннями, які проходили в західноєвропейських країнах, і прийшли до висновку, що в результатах є лише незначні відмінності [27].

О. Сергієнко та О. Бессонова отримали дані, які підтверджують зниження рівня якості життя за доменом SF у пацієнтів із ФД в Україні [15].

Відповідно до отриманих нами даних, при ФД, не залежно від типу захворювання, спостерігається зниження якості життя за показниками PF, RP, BP, GH, VT. Серед пацієнтів із ФД – ПДС також відзначається зниження оцінки за доменом SF. Ступінь зниження якості життя відрізняється, залежно від типу ФД, і є більш вираженим серед хворих на ФД – ПДС, порівняно із пацієнтами з ФД – ЕБС, за доменами GH та SF ($p=0,041$ та $p=0,048$ відповідно). Отримані дані підтверджують результати попередніх досліджень та доповнюють їх,

оскільки результати були проаналізовані з урахуванням сучасних діагностичних критеріїв, на відміну від попередніх робіт, та з урахуванням типу ФД.

Фактори тривоги та депресії вважаються потенційними факторами патогенезу ФГПР [42]. Популяційне дослідження DIGEST, продемонструвало, що у осіб, які мають підвищені прояви психологічного стресу, функціональні захворювання ШКТ діагностуються частіше, аніж в популяції [102].

Відповідно до отриманих нами даних, у хворих на ФД, не залежно від типу захворювання відзначається зростання показника тривоги та депресії ($p < 0,05$). Рівень тривоги серед хворих на ПДС та ЕБС не відрізняється ($p = 0,637$), в той час як для пацієнтів із ПДС є характерне більш виражене зростання показника депресії, порівняно із хворими на ЕБС ($p = 0,023$).

Branka F. Filipović та співавтори провели дослідження, в якому порівнювались рівні тривоги та депресії хворих на ФД із аналогічними показниками серед хворих на органічну патологію ШКТ та здорових добровольців. Результати засвідчили, що показники тривоги та депресії у групі хворих на ФД були достовірно найвищими [53].

Близькі результати були отримані Pertti Aho та співавторами в ході проведення проспективного десятирічного дослідження у шведській популяції. Вони показали, що наявність підвищеного рівня тривоги призводить потенційно до формування ФД. Рівень депресії на початку дослідження, на думку авторів, не мав впливу на подальше формування захворювання [26]. Цю думку поділяють F. De Giorgi та співавтори, які дійшли висновку, що рівень тривоги при його зростанні підвищує ймовірність виникнення ФД – ПДС [40].

В Україні питання кореляції рівня тривоги та депресії вивчав Д. Т. Джанелідзе, який на основі отриманих результатів зробив висновок, що зростання показника депресії призводить до посилення проявів ФД [3].

Таким чином, отримані нами результати відповідають попереднім опублікованим даним, а також доповнюють їх.

Важливим аспектом вивчення патогенезу ФД є можливість застосування отриманих даних з метою покращення та оптимізації підходів до лікування захворювання. Експерт у сфері вивчення ФД Vincenzo Stanghellini та співавтори продемонстрували, що ефективність лікування, яке використовується на даний момент становить в середньому 15-30% [103].

Серед потенційних груп препаратів, які можуть бути ефективними для лікування ФД є анксиолітики. Одним із найкраще вивчених представників з цієї групи є буспірон, що окрім впливу на рівень тривоги [4, 61, 76] також продемонстрував у попередніх дослідженнях здатність впливати на розслаблення проксимальної частини шлунка [109, 122].

У ході дослідження пацієнти із ФД – ПДС та ФД – ЕБС та наявною інвазією *Helicobacter pylori* отримували або комбіноване лікування, що включало ерадикаційну терапію та анксиоліти буспірон 10 мг тричі на добу, або лише ерадикаційну терапію, що на даний момент є «золотим стандартом». Ефективність лікування оцінювалась на основі динаміки клінічних проявів хвороби, а також показників якості життя, рівня тривоги та депресії.

Відповідно до отриманих нами даних, серед хворих на ФД – ПДС станом на День 7 диспептичні симптоми були відсутні або зменшувались в інтенсивності у 51,2% осіб, що отримували комбіноване лікування із анксиолітиком, тоді як серед хворих, які отримували лише ерадикаційну терапію, цей відсоток був статистично нижчим – 31% ($p=0,032$). Відсоток пацієнтів, лікування для яких було ефективним, зростає на момент Дня 15: у комбінованого лікування до 86,2%, у лише ерадикаційної терапії – до 34,5%. Комбінована схема терапії на День 15 більш ефективно знижує симптоми диспепсії серед хворих на ФД – ПДС, у порівнянні із виключно ерадикаційною терапією – $p < 0,001$. Станом на День 30 у частини пацієнтів, які мали ознаки покращення в попередні періоди, спостерігалось відновлення диспептичних проявів. Лікування зберігало ефективність у 75,7% хворих, що отримували

комбіноване лікування, та у 10,3% – серед тих, хто проходив лише еррадикаційну терапію. Станом на День 30 більш ефективним, у порівнянні із еррадикаційною терапією, було комбіноване лікування із анксиолітиком – $p < 0,001$.

Оцінка ефективності лікування серед пацієнтів із групи хворих на ФД – ЕБС, показала, що на День 7 диспептичні симптоми були відсутні або зменшувались в інтенсивності у 45% хворих із групи комбінованого лікування та у 35,3 – із групи еррадикаційної терапії. Статистичної відмінності результатів у двох групах не виявлено – $p=0,151$. У День 15, в обох підгрупах спостерігалось зростання кількості пацієнтів, які відзначали зникнення або зниження інтенсивності диспептичних скарг – 65% та 41,2% відповідно. Лікування за допомогою комбінованої схеми було статистично більш ефективним – $p < 0,001$.

У частини хворих на ФД – ЕБС були ознаки рецидиву диспептичних скарг на День 30, однак лікування було оцінене як ефективне у 55% респондентів при лікуванні комбінованою схемою та у 17,6% – при отримванні еррадикаційної терапії. Лікування за комбінованою схемою було більш ефективним – $p < 0,001$.

Порівняння результатів комбінованого лікування у цих групах, залежно від типу ФД, показало, що на День 7 показники статистично не відрізняються ($p=0,684$), однак ефективні комбінованої терапії у хворих на ФД – ПДС на День 15 та День 30 є достовірно вищою – $p < 0,05$, аніж серед хворих на ФД – ЕБС. Застосування «золотого стандарту» у веденні пацієнтів було ефективним у рівній мірі – $p < 0,05$, не залежно від типу ФД.

При лікуванні комбінованою схемою серед хворих на ФД – ПДС динаміка покращення якості життя була більш вираженою і включала більш широкий спектр доменів – PF ($p=0,042$), RP ($p=0,039$), VP ($p=0,0001$), GH ($p=0,041$), VT ($p=0,0001$) та SF ($p=0,048$), в порівнянні із групою хворих на ФД – ЕБС, серед яких покращення спостерігалось лише за субшкалами PF ($p=0,041$) та VP

($p=0,038$). Не залежно від типу ФД сама лише еррадикаційна терапія не призводила до покращення якості життя за 30-денний період спостереження ($p>0,05$).

Додаткове призначення анксиолітика очікувано призвело до зниження рівня тривоги серед пацієнтів. Рівень тривоги у групі хворих на ФД – ПДС, що отримували комбіноване лікування, поступово знижувався від Дня 0 до Дня 15 – із 72,4% до 20,7% відповідно. Після припинення лікування відсоток пацієнтів, які мали тривогу різного ступеня вираженості, дещо зріс – до 27,6%. Для порівняння, рівень тривоги у серед пацієнтів із діагнозом ФД – ПДС, які отримували лише еррадикаційну терапію, за період спостереження практично не змінився – на момент початку лікування тривога різного ступеня вираженості була у 69% пацієнтів, станом на День 30 цей показник становив 65,5%. Достовірність різниці показників доведена статистично – $p=0,021$.

Схожа динаміка показника тривоги була і серед хворих на ФД – ЕБС. Рівень тривоги у пацієнтів, що отримували комбіноване лікування, поступово знижувався від Дня 0 до Дня 15 – із 70,0% до 35,5% відповідно. Після припинення лікування відсоток пацієнтів, які мали тривогу різного ступеня вираженості, не змінився. Рівень тривоги у пацієнтів, які отримували лише еррадикаційну терапію, за період спостереження практично не змінився – станом на День 0 він становив 64,7%, після лікування на день 15 і в кінці періоду спостереження на День 30 – 58,8%. Достовірність різниці показників доведена статистично – $p=0,038$.

Відсоток пацієнтів, які мали ознаки депресії різного ступеню вираженості протягом усього періоду дослідження були нижчими у серед пацієнтів, що отримували комбіноване лікування, не залежно від типу ФД, однак статистична оцінка не виявила достовірної різниці показників – $p>0,05$. Таким чином, додаткове призначення анксиолітика не призводить до суттєвого зниження показника депресії у групі хворих на ФД.

Отже, запропоноване комбіноване лікування, що включало еррадикаційну терапію та буспірон 10 мг тричі на добу протягом 14 днів, показало більшу ефективність за ступенем зниження інтенсивності диспептичних симптомів, показниками якості життя та рівнем тривоги, як серед хворих на ФД – ПДС, так і пацієнтів з діагнозом ФД – ЕБС. Більш виражене покращення за вказаними ознаками спостерігалось у групі хворих на ФД – ПДС. Додаткове призначення анксіолітика не призводить до суттєвого зниження показника депресії у групі хворих на ФД, не залежно від типу захворювання.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі щодо визначення, удосконалення діагностики та лікування ПДС та ЕБС, що дозволило встановити важливі ланки їх патогенезу та розробити раціональні підходи до лікування. Виявлені клініко-патогенетичні, морфологічні особливості тіла шлунку та антрального відділу шлунку та психологічного статусу пацієнтів з ПДС та ЕБС свідчать про те, що ПДС є більш тяжкою формою ФД, що вимагає відповідної корекції лікування.

1. У пацієнтів з ПДС вираженість симптомів (переповнення після їжі – 5,6 балів, раннє насичення – 5,8 балів, тяжкість в епігастрії – 4,7 балів) за шкалою Лайкерта статистично не відрізняється від вираженості симптомів (біль в епігастрії – 5,9 балів, печіння в епігастрії – 4,9 балів) у пацієнтів з ЕБС. У пацієнтів з ПДС недостовірно більше реєструється нудота, блювання, метеоризм, здугтя, закрепи; у пацієнтів з ЕБС – діарея та біль у животі (окрім епігастрії) ($p>0,05$).

2. Серед факторів ризику у пацієнтів з ФД статистично переважає відсутність працевлаштування ($p<0,001$) та наявність розладів сну ($p=0,026$) порівняно зі здоровими добровольцями. За факторами ризику пацієнти з ПДС та ЕБС не відрізняються. У пацієнтів з ФД достовірно частіше серед супутньої патології діагностуються ГЕРХ (OR 3,4 (95% ДІ 1,50-7,9); $p=0,002$), СПК (OR 7,0 (95% ДІ 3,35-14,5); $p<0,0001$), бронхіальна астма (OR 1,41 (95% ДІ 1,06-2,78); $p=0,048$), тривожні розлади (OR 24,0 (95% ДІ 10,6-54,3); $p<0,0001$) та клінічна депресія (OR 19,3 (95% ДІ 8,1-45,9); $p<0,0001$) порівняно зі здоровими добровольцями. У пацієнтів з ПДС достовірно частіше фіксується СПК порівняно з пацієнтами з ЕБС (OR 1,8 (95% ДІ 1,05-3,1); $p=0,031$). Серед пацієнтів із ПДС наявність супутнього ГЕРХ, СПК, тривожних та депресивних розладів призводила до посилення ступеню вираженості симптомів ($p<0,05$).

Серед хворих на ЕБС наявність супутнього GERX, СПК та тривожних розладів посилювала клінічні прояви ЕБС ($p < 0,05$).

3. Пацієнти з ПДС та ЕБС статистично не відрізняються за наявністю та ступенем змін у тілі шлунку та антрального відділа шлунку ($p > 0,05$). Не виявлено залежності ступеню вираженості диспептичних скарг та гістологічних змін тіла та антрального відділу шлунку.

4. Ступінь еозинофільної інфільтрації шлунку статистично не відрізняється у пацієнтів з ПДС та ЕБС ($p = 0,832$). Ступінь еозинофільної інфільтрації ДПК статистично переважає у пацієнтів з ПДС порівняно з пацієнтами з ЕБС ($p = 0,0042$).

5. У пацієнтів з ФД спостерігається зниження якості життя за показниками PF, RP, BP, GH, VT порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$). У пацієнтів з ПДС визначається зниження якості життя за доменами GH та SF порівняно з пацієнтами з ЕБС ($p = 0,041$ та $p = 0,048$ відповідно). У пацієнтів з ФД статистично переважає частота тривоги та депресії порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$). Пацієнти із ПДС статистично переважають за рівнем депресії ($p = 0,023$) та не відрізняються за рівнем тривоги порівняно з пацієнтами з ЕБС ($p = 0,637$).

6. Включення до ерадикаційної терапії анксиолітика буспірона сприяє достовірно більш вираженому зменшенню клінічних проявів у пацієнтів з ПДС та ЕБС на 15-ий день та зберігає клінічне покращення на 30-ий день спостереження (15-ий день після відміни препарату) порівняно з лише ерадикаційною терапією. У пацієнтів з ПДС лікування з анксиолітиком буспіроном демонструє більш виражену позитивну динаміку (за шкалою Лайкерта) порівняно з пацієнтами з ЕБС ($p < 0,05$). Лікування з включенням до ерадикаційної терапії анксиолітика буспірона сприяє достовірному зменшенню тривоги та недостовірному – депресії у пацієнтів з ПДС та ЕБС на 15-ий та 30-ий день спостереження ($p < 0,05$). У пацієнтів з ПДС спостерігається більш

виражене зменшення тривоги порівняно з пацієнтами з ЕБС. Лікування з включенням до ерадикаційної терапії анксиолітика буспірона є більш ефективним серед пацієнтів з числом еозинофілів у слизовій оболонці ДПК більше 27 (OR=6,4 (1,8-23,7), p=0,0009).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В клінічній практиці пацієнтів з ПДС слід розглядати як більш тяжких, тому цю категорію хворих слід обстежувати з включенням опитувальників SF-36 та HADS.
2. При зборі анамнезу пацієнтів із ФД слід опитувати на наявність працевлаштування та розладів сну як факторів ризику, оскільки вони є статистично значущими у формуванні ФД.
3. При виконанні морфологічного дослідження пацієнтам з ФД слід проводити підрахунок кількості еозинофілів в слизовій оболонці ДПК, так як від цього показника залежить ефективність додаткового призначення анксиолітика буспірона.
4. При наявності *Helicobacter pylori* у пацієнтів з ФД ерадикаційну терапію слід призначати незалежно від типу ФД, враховуючи відсутність статистичних відмінностей в характеристиках гастриту при ПДС та ЕБС.
5. Враховуючи достовірно більшу частоту депресії у пацієнтів з ПДС рекомендовано включати в діагностичний алгоритм консультацію психіатра.
6. У лікуванні пацієнтів з ПДС анксиолітик буспірон рекомендовано включати в терапію першої лінії в дозуванні 10 мг тричі на добу протягом 14 днів. Пацієнтам з ЕБС анксиолітик буспірон слід включати в терапію другої лінії після ІПП в тому ж дозуванні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аруин, Л. И., А. В. Кононов, С. И. Мозговой. "Новая классификация хронического гастрита." Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III съезда Российского общества патологоанатомов 1 (2009): 5-8.
2. Гукалова, І. В. "Якість життя населення України: суспільно-географічна концептуалізація: монографія." К.: Друкарня МВС України (2009).
3. Джанелидзе, Д. Т. "Взаимосвязь между инфекцией helicobacter pylori и уровнем депрессии у больных с перекрёстным синдромом, функциональной диспепсией и неэрозивной рефлюксной болезнью." Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика 22 (2) (2013): 21-26.
4. Коваленко, Н. В. "14. Компендиум—лекарственные препараты [Электронный ресурс]." МОРИОН.—2015.—URL: <http://compendium.com.ua/info/169554/gljukofazh>.
5. Курик, О. Г., and М. Ю. Коломоєць. "Хронічний гастрит: сучасні клініко-морфологічні уявлення (лекція)." Клінічна та профілактична медицина 1 (2018): 84-96.
6. Курик, О. Г., Г. А. Соловйова, В. О. Яковенко. "Хронічний гастрит і передракові зміни слизової оболонки шлунка: морфологічні аспекти." Сучасна гастроентерол 4 (2009): 88-93.
7. Майданник IV, В. Г. "Римські критерії IV (2016): що нового." Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології 10.1 (2016): 9-18.
8. Мязин, Р. Г. "Функциональная диспепсия: современные аспекты диагностики и лечения с позиций Римских критериев IV." Медицинский совет 6 (2019).

9. Наказ МОЗ України від 03.08. 2012 № 600 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при диспепсії»." Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Диспепсія». Адапована клінічна настанова «Ведення диспепсії у дорослих».
- 10.Новик, Андрей Аркадьевич. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. ОЛМА Медиа Групп, 2002.
- 11.Огнев, В. А. "Методологические основы изучения качества жизни." Соціальна фармація в охороні здоров'я 1, № 2 (2015): 27-33.
- 12.Пиманов, С. И., Е. В. Макаренко. "Оптимизированные эрадикационные протоколы: рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов, Маастрихт V/Флорентийского и Торонтского консенсусов." Медицинский совет 15 (2017).
- 13.Свінціцький А. С. Морфологічні зміни слизової оболонки шлунка при різних варіантах функціональної диспепсії / А. С. Свінціцький, І. В. Корендович, О. Г. Курик, Г. А. Соловійова // Морфологія. - 2014. - Т. 8, №2. - С.50-55. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Morphology_2014_8_2_9.
- 14.Свінціцький, А. С., та співавт. "Клінічний перебіг і морфологічні особливості хронічного гастриту в пацієнтів із найбільш поширеною гастроентерологічною патологією." Гастроентерологія 54.4 (2014).
- 15.Сергієнко, О. І., О. В. Безсонова. "Особливості клінічних проявів функціональної диспепсії та хронічного гастриту з урахуванням психологічного стану і статі хворих." Запорожский медицинский журнал 13, № 5 (2011): 50-53.
- 16.Ставнюк В. Арістотель. Нікомахова етика / Αριστοτέλους . Ηθικα Νικομαχεια / В. Ставнюк. – К.: Аквілон-Плюс, 2002. – 480 с.

- 17.Ткач, С. М. "Современные подходы к классификации, диагностике и ведению больных с хроническим гастритом в свете международного Киотского консенсуса." Сучасна гастроентерологія 1 (2016): 110-116.
- 18.Ткач, С. М. "Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV." Гастроентерологія 62.4 (2016).
- 19.Ткач, С. М. "Функциональная диспепсия: современные подходы к диагностике и лечению." Український медичний часопис (2016).
- 20.Хобзей, Микола Кузьмич, співавт. "Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги: диспепсія." (2012).
- 21.Шептулин, А. А. "Хронический гастрит и функциональная диспепсия: есть ли выход из тупика?." Росс. журнал гастроэнтер., гепатол., колопроктол 2 (2010): 84-8.
- 22.Adibi, Peyman et al. "Association of anxiety, depression, and psychological distress in people with and without functional dyspepsia." Advanced biomedical research vol. 5 195. 27 Dec. 2016, doi:10.4103/2277-9175.190936
- 23.Agah, Shahram, et al. "Systematic review with meta-analysis: Effects of probiotic supplementation on symptoms in functional dyspepsia." Journal of Functional Foods 68 (2020): 103902.
- 24.ALVAREZ, WALTER C. "Treatment of nervous indigestion." Journal of the American Medical Association 89.6 (1927): 440-445.
- 25.American Gastroenterological Association. Medical position statement: evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 1998;114:579- 581.
- 26.Aro, Pertti, et al. "Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the Swedish population: a 10-year follow-up study." Gastroenterology 148.5 (2015): 928-937.
- 27.Aro, Pertti, et al. "Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population." Alimentary pharmacology & therapeutics 33.11 (2011): 1215-1224.

28. Asraf, Nisreen O., et al. "Management of Dyspepsia in Primary Care." *EC Microbiology* 16.2 (2020): 01-07.
29. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3(4): 252-262.
30. Aziz, Imran, et al. "Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study." *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 3.4 (2018): 252-262.
31. Aziz, Imran, et al. "The prevalence and impact of overlapping Rome IV-diagnosed functional gastrointestinal disorders on somatization, quality of life, and healthcare utilization: a cross-sectional general population study in three countries." *American Journal of Gastroenterology* 113.1 (2018): 86-96.
32. Baumgarten, H. G., and Z. Grozdanovic. "Neuroanatomy and neurophysiology of central serotonergic systems." *J Serotonin Res* 1 (1994): 171-179.
33. Berens, Sabrina, et al. "Patients with Multiple Functional Gastrointestinal Disorders (FGIDs) Show Increased Illness Severity: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Care FGID Specialty Clinic." *Gastroenterology Research and Practice* 2020 (2020).
34. Bhatt, Arun. "International Council for Harmonisation E6 (R2) addendum: Challenges of implementation." *Perspectives in clinical research* 8.4 (2017): 162.
35. Budavari, Adriane I., and Kevin W. Olden. "Psychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders." *Gastroenterology Clinics of North America* 32.2 (2003): 477-506.

36. Capelle, Lisette G., et al. "The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis." *Gastrointestinal endoscopy* 71.7 (2010): 1150-1158.
37. Chuah, Kee-Huat, and Sanjiv Mahadeva. "Functional dyspepsia." *Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility*. Academic Press, 2020. 281-292.
38. Clevers, Egbert, et al. "Food-symptom diaries can generate personalized lifestyle advice for managing gastrointestinal symptoms: A pilot study." *Neurogastroenterology & Motility* (2020).
39. Coen, Steven J., et al. "Negative mood affects brain processing of visceral sensation." *Gastroenterology* 137.1 (2009): 253-261.
40. De Giorgi, Francesco, et al. "Increased severity of dyspeptic symptoms related to mental stress is associated with sympathetic hyperactivity and enhanced endocrine response in patients with postprandial distress syndrome." *Neurogastroenterology & Motility* 25.1 (2013): 31-e3.
41. Dimenäs, E., et al. "Well-being and gastrointestinal symptoms among patients referred to endoscopy owing to suspected duodenal ulcer." *Scandinavian journal of gastroenterology* 30.11 (1995): 1046-1052.
42. Drossman, Douglas A. "Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV." *Gastroenterology* 150.6 (2016): 1262-1279.
43. Drossman, Douglas A., and William L. Hasler. "Rome IV—functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction." *Gastroenterology* 150.6 (2016): 1257-1261.
44. Du, Li-Jun et al. "Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis" *World journal of gastroenterology* vol. 22,12 (2016): 3486-95.

45. Du, Lijun, et al. "Corrigendum: Increased Duodenal Eosinophil Degranulation in Patients with Functional Dyspepsia: A Prospective Study." *Scientific Reports* № 7 (2017): 46121.
46. Du, Lijun, et al. "Increased Duodenal Eosinophil Degranulation in Patients with Functional Dyspepsia: A Prospective Study." *Scientific reports* № 6 (2016): 34305. doi: 10.1038/srep34305 (2016).
47. Eisen, Glenn M., G. Richard Locke III, and Dawn Provenzale. "Health-related quality of life: a primer for gastroenterologists." *The American journal of gastroenterology* 94.8 (1999): 2017-2021.
48. El-Serag, H. B., and N. J. Talley. "Health-related quality of life in functional dyspepsia." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 18.4 (2003): 387-393.
49. Enck, Paul, et al. "Functional dyspepsia." *Nature Reviews Disease Primers* 3.1 (2017): 1-20.
50. Engel, George L. "The biopsychosocial model and the education of health professionals." *Annals of the New York Academy of Sciences* 310.1 (1978): 169-181.
51. Engel, George L. "The need for a new medical model: a challenge for biomedicine." *Science* 196.4286 (1977): 129-136.
52. Fallone, Carlo A., et al. "The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults." *Gastroenterology* 151.1 (2016): 51-69.
53. Filipović, Branka F., et al. "Anxiety, personality traits and quality of life in functional dyspepsia-suffering patients." *European Journal of Internal Medicine* 24.1 (2013): 83-86.
54. Ford, Alexander C., et al. "Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis." *American Journal of Gastroenterology* 109.9 (2014): 1350-1365.

55. Francis, Pilin, and Stacey R. Zavala. "Functional Dyspepsia." StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2020.
56. Friesen, Craig A., et al. "Eosinophils and mast cells as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia." *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics* № 4 (4) (2013): 86.
57. Fujiwara, Yasuhiro, and Tetsuo Arakawa. "Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia." *Journal of neurogastroenterology and motility* vol. 20,4 (2014): 447-57. doi:10.5056/jnm14080
58. Futagami, S., T. Itoh, and C. Sakamoto. "Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia." *Alimentary pharmacology & therapeutics* № 41 (2) (2015): 177-188.
59. Futagami, Seiji, et al. "Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia." *American Journal of Gastroenterology* 105.8 (2010): 1835-1842.
60. Gershon, Michael D., and Steven M. Erde. "The nervous system of the gut." *Gastroenterology* 80.6 (1981): 1571-1594.
61. Goa, Karen L., and Alan Ward. "Buspirone." *Drugs* 32.2 (1986): 114-129.
62. Goswami, B. D., and Chiranjita Phukan. "Clinical features of functional dyspepsia." *J Assoc Physicians India* 60.60 (2012): 21-22.
63. Hantoro, Ibnu Fajariyadi, et al. "Factors associated with health-related quality of life in patients with functional dyspepsia." *Health and quality of life outcomes* 16.1 (2018): 83.
64. Hasler, William L. "Functional Dyspepsia: A Review of the Symptoms, Evaluation, and Treatment Options." *Gastroenterology & Hepatology* 16.2 (2020): 67.

- 65.Herrmann, Christoph. "International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale-a review of validation data and clinical results." *Journal of psychosomatic research* 42.1 (1997): 17-41.
- 66.Ho, Sai-Wai, Ching-Pin Lin, and Min-Sho Ku. "The impact of allergic rhinitis on gastrointestinal disorders among young adults." *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 26.1 (2020): 242-247.
- 67.Karnofsky, David A., et al. "The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma." *Cancer* 1.4 (1948): 634-656.
- 68.Knowles, Simon R., Julian Stern, and Geoff Hebbard. *Functional gastrointestinal disorders: A biopsychosocial approach*. Routledge, 2017.
- 69.Koloski, Natasha A., Nicholas J. Talley, and Philip M. Boyce. "Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors." *The American journal of gastroenterology* 96.5 (2001): 1340-1349.
- 70.Koloski, Nicholas A., et al. "The brain–gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study." *Gut* 61.9 (2012): 1284-1290.
- 71.Kulich, Károly R., et al. "Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study." *Health and quality of life outcomes* 6.1 (2008): 12.
- 72.Kusters, Johannes G., Arnoud HM van Vliet, and Ernst J. Kuipers. "Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection." *Clinical microbiology reviews* 19.3 (2006): 449-490.
- 73.Kyzekove, Jozefina, Josef Arlt, and Marketa Arltova. "Is there any relationship between functional dyspepsia and chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection?." *Hepato-gastroenterology* 48.38 (2001): 594-602.

74. Lee, Eun Hye, Hye Ran Yang, and Hye Seung Lee. "Analysis of gastric and duodenal eosinophils in children with abdominal pain related functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria." *Journal of neurogastroenterology and motility* № 22 (3) (2016): 459.
75. Liu, Jing, et al. "Effects of Low-Dose Amitriptyline on Epigastric Pain Syndrome in Functional Dyspepsia Patients." *Digestive Diseases and Sciences* (2020): 1-5.
76. Loane, C., and M. Politis. "Buspirone: what is it all about?." *Brain research* 1461 (2012): 111-118.
77. Mahadeva, Sanjiv, and Khean-Lee Goh. "Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective." *World journal of gastroenterology* vol. 12,17 (2006): 2661-6. doi:10.3748/wjg.v12.i17.2661
78. Mak, A. D. P., et al. "Dyspepsia is strongly associated with major depression and generalised anxiety disorder—a community study." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 36.8 (2012): 800-810.
79. Malfertheiner, P., et al. "Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 18.6 (2003): 615-625.
80. Malfertheiner, P., et al. "Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence consensus report." *Gut* 66.1 (2017): 6-30.
81. Mikocka-Walus, Antonina, Alexander C. Ford, and Douglas A. Drossman. "Antidepressants in inflammatory bowel disease." *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* (2020): 1-9.
82. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(7): 988-1013.
83. Moayyedi, Paul M., et al. "ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia." *American Journal of Gastroenterology* 112.7 (2017): 988-1013.

84. Moayyedi, Paul, et al. "Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 (2006).
85. Moorey, Stirling, et al. "The factor structure and factor stability of the hospital anxiety and depression scale in patients with cancer." *The British Journal of Psychiatry* 158.2 (1991): 255-259.
86. Mounsey, Anne, Amir Barzin, and Ashley Rietz. "Functional Dyspepsia: Evaluation and Management." *American Family Physician* 101.2 (2020): 84-88.
87. Oh, Jung Hwan, et al. "Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea." *Journal of neurogastroenterology and motility* 26.1 (2020): 29.
88. Peng, Frederick B., David Y. Graham, and Mimi C. Tan. "Helicobacter pylori: An Update." *Helicobacter* (2020).
89. Peng, Frederick B., David Y. Graham, and Mimi C. Tan. "Helicobacter pylori: Annual Update." *Helicobacter* (2020).
90. Peterson, Walter L., et al. "Helicobacter pylori–related disease: guidelines for testing and treatment." *Archives of Internal Medicine* 160.9 (2000): 1285-1291.
91. Pinto-Sanchez, Maria Ines, et al. "Proton pump inhibitors for functional dyspepsia." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3 (2017).
92. Pittayanon, Rapat, et al. "Prokinetics for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials." *American Journal of Gastroenterology* 114.2 (2019): 233-243.
93. Richter, J. E. "Stress and psychologic and environmental factors in functional dyspepsia." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 26.sup182 (1991): 40-46.
94. Rubio-Tapia, Alberto, et al. "American College of Gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease." *The American journal of gastroenterology* 108.5 (2013): 656.

95. Ruge, M1, et al. "OLGA staging for gastritis: a tutorial." *Digestive and liver disease* 40.8 (2008): 650-658.
96. Sarkar, Md Abdul Mumit, et al. "Association of duodenal eosinophilia with *Helicobacter pylori*-negative functional dyspepsia." *Arab Journal of Gastroenterology* (2020).
97. Schurman, Jennifer V., et al. "Symptoms and subtypes in pediatric functional dyspepsia: relation to mucosal inflammation and psychological functioning." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* № 51 (3) (2010): 298-303.
98. Singh, Meenal, et al. "Mucosal Th17 Cells Are Increased in Pediatric Functional Dyspepsia Associated with Chronic Gastritis." *Digestive Diseases and Sciences* (2020): 1-7.
99. Slama, Sana Ben, et al. "Gastrites chroniques à *helicobacter Pylori*: Évaluation des systèmes OLGA et OLGIM *Helicobacter pylori* gastritis: Assessment of OLGA and OLGIM staging systems." *Pan African Medical Journal* 23.1 (2016).
100. Sloan, Matthew E., et al. "High-risk social drinkers and heavy drinkers display similar rates of alcohol consumption." *Addiction biology* 25.2 (2020): e12734.
101. Snaith, R. P., and A. S. Zigmond. "The hospital anxiety and depression scale." *British medical journal (Clinical research ed.)* 292.6516 (1986): 344.
102. Stanghellini, V. "Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST)." *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement* 231 (1999): 29-37.
103. Stanghellini, Vincenzo, et al. "Gastroduodenal disorders." *Gastroenterology* 150.6 (2016): 1380-1392.

104. Stolte, Manfred, and Alexander Meining. "The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment." *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 15.9 (2001): 591-598.
105. Sugano, Kentaro, et al. "Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis." *Gut* 64.9 (2015): 1353-1367.
106. Szabo, Imre Laszlo, et al. "Diagnosis of Gastritis—Review from Early Pathological Evaluation to Present Day Management." *Current Topics in Gastritis*. 2012. 19.
107. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1466–1479.
108. Tack, J., et al. "A placebo-controlled trial of buspirone, a fundus-relaxing drug, in functional dyspepsia: Effect on symptoms and gastric sensory and motor function." *Gastroenterology* 116.4 (1999): A325-A325.
109. Tack, Jan, et al. "Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 10.11 (2012): 1239-1245.
110. Tack, Jan. "Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders." *Current opinion in pharmacology* 8.6 (2008): 690-696.
111. Talley, Nicholas J. "Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy." *Gut and liver* № 11 (3) (2017): 349.
112. Talley, Nicholas J. "Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy." *The Korean journal of internal medicine* 31.3 (2016): 444.
113. Talley, Nicholas J. "What causes functional gastrointestinal disorders? A proposed disease model." *American Journal of Gastroenterology* 115.1 (2020): 41-48.
114. Talley, Nicholas J., Amy L. Weaver, and Alan R. Zinsmeister. "Impact of functional dyspepsia on quality of life." *Digestive diseases and sciences* № 40 (3) (1995): 584-589.

115. Talley, Nicholas J., Amy L. Weaver, and Alan R. Zinsmeister. "Impact of functional dyspepsia on quality of life." *Digestive diseases and sciences* 40.3 (1995): 584-589.
116. Talley, Nicholas J., and Alexander C. Ford. "Functional dyspepsia." *New England Journal of Medicine* 373.19 (2015): 1853-1863.
117. Talley, Nicholas J., and Dane R. Cook. "Functional dyspepsia." *Essential Medical Disorders of the Stomach and Small Intestine*. Springer, Cham, 2019. 155-172.
118. Talley, Nicholas J., et al. "Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up." *Bmj* 318.7187 (1999): 833-837.
119. Talley, Nicholas J., et al. "Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 5.10 (2007): 1175-1183.
120. Tanaka, Fumio, et al. "Association between Functional Dyspepsia and Gastric Depressive Erosions in Japanese Subjects." *Internal Medicine* (2019): 1325-18.
121. Vakil, N. "functional dyspepsia—a disorder of duodenal permeability?" *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* № 46 (1) (2017): 70-71.
122. Van Oudenhove, Lukas, et al. "Influence of buspirone on gastric sensorimotor function in man." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 28.11-12 (2008): 1326-1333.
123. Van Zanten, SJ Veldhuyzen, and Philip M. Sherman. "*Helicobacter pylori* infection as a cause of gastritis, duodenal ulcer, gastric cancer and nonulcer dyspepsia: a systematic overview." *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 150.2 (1994): 177.
124. Vanheel, Hanne, et al. "Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia." *Gut* № 63 (2) (2014): 262-271.

125. Von Wulffen, Moritz, et al. "Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in the clinical setting: prevalence and risk factors." *Digestive diseases and sciences* 64.2 (2019): 480-486.
126. Walker, M. M., et al. "Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia." *Alimentary pharmacology & therapeutics* № 29 (7) (2009): 765-773.
127. Walker, M. M., et al. "Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome " *Alimentary pharmacology & therapeutics* 29.7 (2008): 795-883.
128. Walker, Marjorie M., et al. "Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy—an association with allergy and functional dyspepsia." *Alimentary pharmacology & therapeutics* № 31 (11) (2010): 1229-1236.
129. Walker, Marjorie M., et al. "Implications of eosinophilia in functional dyspepsia." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 31.11 (2011): 1289-1296.
130. Wallon, Conny, and Johan D. Söderholm. "Corticotropin-Releasing Hormone and Mast Cells in the Regulation of Mucosal Barrier Function in the Human Colon." *Annals of the New York Academy of Sciences* № 1165 (1) (2009): 206-210.
131. Wang, Wei Hong, et al. "Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 5.2 (2007): 178-185.
132. Wang, Xiaohong, et al. "Quantitative evaluation of duodenal eosinophils and mast cells in adult patients with functional dyspepsia." *Annals of diagnostic pathology* 19.2 (2015): 50-56.
133. Ware, John E. "Scoring the SF-36." *SF-36. Health Survey: Manual and Interpretation Guide* (1993).

134. Wauters, Lucas, et al. "Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia." *Gut* 69.3 (2020): 591-600.
135. World Health Organization (WHO). "'Definition of health', in the 'Preamble to the Constitution of the WHO'." International Health Conference. 1946.
136. Xiong, Li Shou, et al. "The spectra, symptom profiles and overlap of Rome III functional gastrointestinal disorders in a tertiary center in South China." *Journal of digestive diseases* 15.10 (2014): 538-544.
137. Yue, Hu, Liu Shan, and Lv Bin. "The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis." *Gastric Cancer* 21.4 (2018): 579-587.
138. Zheutlin, Lynne M., et al. "Stimulation of basophil and rat mast cell histamine release by eosinophil granule-derived cationic proteins." *The Journal of Immunology* № 133 (4) (1984): 2180-2185.