

A COVIDFERTŐZÉS UTÁN KIALAKULÓ FUNKCIONÁLIS DYSPEPSIA

Dr. Czimmer József^{1,2}

¹Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. sz. Belgyógyászati Klinika

²MEDICZIM Gasztroenterológia

ÖSSZEFOGLALÁS: A COVID-19 infekció nyomán kialakuló hosszú távú szövődmények mellett statisztikailag megnövekedett az új funkcionális tápcsatorna-betegségek, így a funkcionális dyspepsia gyakorisága. Fokozott kockázatot jelent a női nem, a súlyos enteritis megléte, az antibiotikum használata az infekció kezelésekor és pszichológiai faktorok megléte, valamint a szorongás vagy a depresszió. A post-COVID-19 funkcionális dyspepsia arányát 2,1% körül mérték. A poszt-COVID-19 funkcionális bélbetegségek kialakulásának prediktív faktorai az infekció idején is fennálló dyspepsiás tünetek megléte, ha eleve gastrointestinalis tünetek álltak fenn és a súlyos COVID-19 infekció. Az akut COVID-19 infekció alatt a hasmenés, a hányinger, a böfögések, a hányás és a gastrointestinalis vérzés a leggyakoribb gastrointestinalis tünete csoport. A poszt-COVID-19 betegek körében a hasi fájdalom, a hányinger, a hasmenés, az anorexia dominálnak. A COVID-19 infekció legfontosabb tápcsatornai hatásai a direkt vírusinvaszió, perzisztáló vírus RNS a székletben, endoszkópiával kimutatható mucosakárosodás, a bél mikrobiota dysbiosisa, a károsodott bélpermeabilitás és a bélidegrendszer érintettsége. A funkcionális dyspepsia diagnosztikai és kezelési protokollja a Róma IV. kritériumokban közzétettétől érdemben a mai napig nem változott, de további tanulmányok, kórélettani mechanizmusok megismerése alapján új terápiás útvonalak kidolgozása szükséges a hatékonyabb klinikai menedzseléséhez.

Kulcsszavak: COVID-19, SARS-COV2, Funkcionális dyspepsia, Róma IV (4) kritériumok

Czimmer J: POST-COVID FUNCTIONAL DYSPEPSIA

SUMMARY: Among the long-term complications of COVID-19 infection the prevalence of new onset functional gastrointestinal disorders (FGID) as dyspepsia have been increased. Predictive risk factors for development of dyspepsia are female gender, severe enteritis, usage of antibiotics during the infection and anxiety or depression. The prevalence of post-COVID-19 dyspepsia is 2,1%. Predictive actors for post-COVID-19 FGID's are dyspepsia or gastrointestinal symptoms during the infection and severe infection. The most common gastrointestinal symptoms during acute COVID-19 infection have diarrhea, nausea, belching, vomiting and gastrointestinal bleeding been found. Dominant gastrointestinal symptoms among post-COVID-19 patients have been described as abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea and anorexia. The main gastrointestinal effects of SARS-COV-2 viral infection are direct viral invasion, viral RNA persistence in stool, endoscopically detectable mucosal lesions, impaired mucosal permeability, gut microbiome dysbiosis and affected gut nervous system. Diagnostics and therapeutic protocol of functional dyspepsia has not been changed significantly during launch of Rome IV classification however further studies are still needed to reveal exact pathophysiology and open novel therapeutic pathways for more successful clinical management.

Keywords: COVID-19, SARS-COV2, Functional Dyspepsia, Rome IV (4) classification

Magy Belorv Arch 2025; 78: 8–11.

Levelező szerző: Dr. Czimmer József

7624 Pécs, Ifjúság út 13.

Telefon: +36 72 536-000 / 32628

E-mail: czimmer.jozsef@pte.hu

DOI: 10.59063/mba.2025.78.1.2

A funkcionális bélbetegségek (FGID) alakulása a COVID-19 pandémia ideje alatt

A COVID-19 vilájárvány jelentős (kb. 647 milliós) igazolt kumulatív fertőzéses esetszámával¹ és a megfigyelt hosszú távú szövődményeivel, amelyeket „hosszú COVID” vagy „poszt akut COVID-19 szövődményeknek” is nevez az irodalom, még mindig növekvő terhet jelent az emberiségnek.² A nem elhanyagolható számban megjelenő poszt-COVID-19 tápcsatornai manifesztációk között szerepel a hasi fájdalom, az anorexia, a hasmenés, a hányinger és a hányás. Több klinikai tanulmányban is megállapították a „bél-agy interakció zavarainak” (Disorders of Gut-Brain Interaction, azaz DGBI) és tünetegyüttese gyakoriságának megemelkedését a COVID-19 fertőzésen átesettek körében,^{3,4,5,6,7} amely egy a mai napig nem tisztázott patomechanizmusú betegség tanulmányozására adott alkalmat. A bél-agy interakció zavarai gyakran (10%-ban) kezdődnek parazita-, bakteriális- vagy virális fertőzéssel.⁸ Fokozott *kialakulási kockázatot* jelent erre a női nem, a súlyos enteritis megléte, az antibiotikum használata az infekció kezelésekor és pszichológiai faktorok megléte, a szorongás és a depresszió.⁹

A COVID-19 pandémia rövid időn belül jelentkező nagyszámú, a fertőzőforrás tekintetében homogén köreredetű, részletesen vizsgált esetet szolgáltatott a téma kutatásához. Ezekből kiderült, hogy a poszt-COVID-19 funkcionális bélbetegségek aránya 9% körüli, amelyből az irritabilis bél szindróma aránya 5,3%, a dyspepsia aránya 2,1% és az IBS/dyspepsia együttes előfordulása 1,8%.^{1,10,11} Az aktualitása, a gyakorisága és a terápiás kihívásai miatt is érdemes részletesebben foglalkozni a témával.

A funkcionális dyspepsia

A dyspepsia betegségcsoport jelenlegi értelmezése a 2016-ban publikált *Róma IV. kritérium rendszer* szerint történik. Két fő csoportra osztható, ezek a *postprandialis distressz szindróma* és az *epigastriális fájdalom szindróma*.^{12,13} Előbbi per definitionem heti több alkalommal zavaró teltségérzéssel jár normál volumenű étkezéseket követően, és/vagy az étkezést követő korai teltségérzés miatt nem komplettálható az étkezés. A felső hasi teltségérzés, a postprandialis émelygés vagy a gyakori felbőfögések is szupportív kritériumnak számítanak. Az epigastriális fájdalom szindróma esetén heti többször fordul elő epigastriális fájdalom vagy égő érzés (legalább közepes erősséggel, intermittáló fájdalom, amely nem generalizált, nem lokalizálódik a mellkasba vagy más hasi régióra, nem szűnik székletürítéskor vagy flatustávozással, és nem meríti ki az Oddi sphincter dyskinesia diagnosztikus kritériumait. A nem kivizsgált dyspepsia elterjedtsége világszerte körülbelül 20–25%, és különösen magas nőkben, dohányosokban és a nem szteroid gyulladáscsökkentőket szedők körében.¹⁴ Mindazonáltal a Róma IV. kritériumrend-

szer szerint diagnosztikusan definiált dyspepsia prevalenciája 5–11%.¹²

A dyspepsiát a „funkcionális” kórállapotok közé soroljuk, amelynek nincsen ismert organikus magyarázata. Mára már tudjuk, hogy ezekre a betegségekre az agy-bél rendszer kommunikációjának zavara jellemző, és nem járnak hagyományos vizsgálmódszerekkel kimutatható kóros eltérésekkel. Erre utal a „*Disorders of Gut-Brain Interaction*” új elnevezésük is.¹³ A panaszok jellege és erőssége miatt az érintett betegek felesleges vizsgálatokon esnek át, és kellő magyarázat hiányában fokozott aggodalommal kísérik a tünetek idültté válását.

A funkcionális kórállapotok, így a dyspepsia kialakulásához a biopszichoszociális megközelítés alapján genetikai fogékonyság talaján környezeti faktorok, sokszor korai életesemények (gyerekkori infekciók, pszichés behatások) vezetnek patológiás eltérésekhez, így motilitási zavarokhoz, zsigeri hiperszenzitivitáshoz, immunrendszer- és barrierfunkció-zavarokhoz, mikrobiotaeltérésekhez, amelyeket emocionális hatások és stressz is *modulálnak*, kialakítva a bél-agy interakciók kóros eltéréseit.¹³ A láthatóan igen összetett eredetű panaszok leírása a betegek számára nehézkes, azok helyes értelmezése a kezelőorvosoknak nem mindig sikerül, így az összetett patomechanizmusú betegségcsoport el látása sokszor komoly kihívást jelent az egészségügyi ellátórendszernek. A legfontosabb bizonyított tünetképző mechanizmusok ismerete segítségünkre lehet a panasz eredetének megértésében és a megfelelő terápia kiválasztásában.¹³ A zsigeri hiperszenzitivitás triggere a hidrogénion (sósav) és a gyomor falának tágulása. Gastrooesophagealis refluxot nemcsak savas expozíció okozhat, hanem epés reflux is. A gyomornyálkahártya gyulladós folyamatai (*Helicobacter pylori* infekció, autoimmun gastritis, autoimmun eredetű kórképek gyomor manifesztációi) dyspepsiaszerű panaszokat okozhatnak. A duodenum gyulladós folyamatai (proximálisan a hidrogénion, allergiák, bakteriális és virális gyulladós folyamatok stb.) ugyancsak hasonló tünetképzők vagy triggerfolyamatok lehetnek. Következményként motilitási vizsgálatokkal mérhető csökkent fundusakkomodáció, kóros gyomortartalom-eloszlás, csökkenő gyomorürülés és mioelektrikus aktivitás jelenhet meg, az antrum túlságosan disztendálhat és vékonybél-motilitási zavar alakulhat ki. Mindezek vezetnek a rutin kezelési módokat sikertelenségéhez és a nem protokoll szerinti kezelési modalitás kiválasztásához.

Gyakorlati klinikai megfontolások

A betegellátás során a Római IV. kritériumok alkalmazása több gyakorlati nehézséget támasztott, amelyeket a szerzők a következők szerint igyekeztek korrigálni. A zavaró dyspepsiás tünetek fennállása esetén (postprandialis teltségérzés, korai telítettség érzés, epigastriális fájdalom vagy epigastriális égő érzés) és felső endosz-

kópos vizsgálattal alátámasztotta a panaszokat magyarázó strukturális betegség nélkül a tünetek 8 hetes fennállása esetén is kimondható a diagnózis.¹² Ebben az esetben a szerzők fokozott óvatosságot javasolnak a kizáró vizsgálatok alkalmazásával a helytelen diagnózisok elkerülésére.¹²

G. Marasco és G. Barbara munkacsoportja által elvégzett metaanalízis eredménye alapján a *poszt-COVID-19 funkcionális bélbetegségek kialakulásának prediktív faktorai* voltak a COVID-19 infekció idején is fennálló dyspepsiás tünetek megléte, ha eleve gyomor-bél rendszeri tünetek álltak fenn és a COVID-19 infekció súlyos volt.^{7, 15, 16} Bár a COVID-19 infekció során a légúti tünetek és a láz számít típusosnak, a több hullámból álló és a világ számos helyén tanulmányozott járvány során 3–79%-ban írták le a gastrointestinális tünetek kialakulását. Az *akut COVID-19 infekció* alatt a hasmenés, a hányinger, a böfögések, a hányás és a gastrointestinális vérzés képezték a leggyakoribb gyomor-bél rendszeri tünetcsoportot.¹⁷ A *poszt-COVID-19* betegek körében a hasi fájdalom, a hányinger, a hasmenés, az anorexia voltak a leggyakoribb tápcsatornai tünetek.^{10, 17} A COVID-19 infekció hatásainak vizsgálatok a legfontosabb megállapítható eltérések a direkt vírusinvázió, perzisztálóan mérhető a vírus-RNS a székletben, endoszkópiával mucosakárosodás jelei mutathatók ki, a bélmikrobióta dysbiosisa alakul ki, károsodik a bél permeabilitása és a bél idegrendszere is érintetté válik.^{7, 18}

A mind a mai napig ismeretlen kórélettani háttér és a jelentős pszichiátriai komorbiditás (elsősorban a szorongás és a depresszió nagy aránya) miatt eldöntetlen kérdésnek számít, hogy a funkcionális tápcsatornai betegségek, köztük a dyspepsia inkább alapvetően pszichiátriai vagy inkább gasztroenterológiai kórképnek számít-e.¹ Erre újonnan a neurogasztroenterológia kialakításával válaszolt a klinikai tudományos világ. Az bizonyos, hogy a pszichoszociális zavarok gyakoribbak a funkcionális gastrointestinális betegcsoportokban. A depresszió és a szorongás gyakrabban fordul elő a COVID-19 infekció során, de biológiai fogékonyságot is jelentett a COVID-19 infekció a FGDI-k kialakulása vonatkozásában.^{1, 19} A kérdés mindmáig nyitott: a pszichés tünetek jelentkeznek előbb vagy a tápcsatornai betegség következtében alakulnak ki? Ennek tisztázására további tanulmányok és a probléma hátterének mélyebb ismerete lesz szükséges.

A dyspepsia kivizsgálásának sarokkövei

A Róma IV. protokoll alapján a *dyspepsia típusos tüneteinek* fennállása esetén az anamnézis felvétele és fizikális vizsgálat elvégzése során ki kell zárni az alarm jeleket. Ezek fennállása esetén felső tápcsatornai endoszkópia elvégzése javasolt szövettani mintavételekkel, a *szekunder dyspepsia* irányában. Alarm jelek hiányában hazánkban a *Helicobacter pylori* infekció kizárása javasolt. A limitált, kor szerinti javallatú rutin

vizsgálatok negativitása esetén a tapasztalati kezelés megkezdhető.²⁰ Az empirikus kezelés elvégzése *funkcionális dyspepsia* diagnózis alapján a Róma IV. kritérium rendszer szerint ajánlott.

A dyspepsia kezelési lehetőségei

A funkcionális dyspepsia kezelésében a vezető tünetek alapján megállapítható alcsoport segíti a megfelelő kezelés kiválasztását. Krónikusan fennálló postprandialis dystressz szindróma esetén prokinetikum (buspiron, metoclopramid, domperidon, prucaloprid) az első választandó szer, míg az epigastriális fájdalom szindrómában, illetve a rövidebb ideje fennálló dyspepsiaszerű tünetek esetén savszekréciógátló (protonpumpagátló, H₂-receptor-blokkoló) alkalmazása javasolt elsőként. Mindkét esetben második lépésként javasolják az antidepresszáns (amitriptilin, dezipramin) kezelés alkalmazását. Ennek sikertelensége esetén hisztopatológiai és funkcionális kivizsgálás mérlegelendő. A háttérben meghúzódhat motilitási zavar, megnövekedett fundustónus, hiperszenzitivitás, a duodenumnyálkahártya gyulladása, amelyek irányában kezelési entitások célzott vagy empirikus alkalmazása célszerűen funkcionális és motilitási betegségek kivizsgálásában és kezelésében jártas szakambulanciákon javasolt.

Összegzés

A funkcionális dyspepsia diagnosztikus algoritmus és ennek alapján a kezelési protokolljának algoritmus a 2016-os Róma IV. kritériumokban közzétettéktől érdemben nem változott és további tanulmányok, kórélettani mechanizmusok megismerése alapján új terápiás útvonalak kidolgozása szükséges a kórkép hatékonyabb klinikai menedzseléséhez. Amennyiben típusos dyspepsiás tünetek állnak fenn betegünkönél, nem feltétlenül kell kivárni a 6 hónapos panasz anamnézist a diagnózis felállításához, ez azonban több kizáró vizsgálat elvégzését igényelheti. A kóreredit tisztázása céljából érdemes rögzíteni betegeink kórtörténetében, ha időben a COVID-19 infekcióhoz köthetően alakultak ki a funkcionális tápcsatornai tünetei.

Irodalom

1. Nakhli RE, Shanker A, Sarosiek I és mtsai: Gastrointestinal symptoms and the severity of COVID-19: Disorders of gut-brain interaction are an outcome. *Neurogastroenterol Motil* 2022; **34**: e14368. DOI: 10.1111/nmo.14368.
2. Gubatan J, Zikos T, Spear Bishop E és mtsai: Gastrointestinal symptoms and healthcare utilization have increased among patients with functional gastrointestinal and motility disorders during the COVID-19 pandemic. *Neurogastroenterol Motil* 2022; **34**: e14243. DOI: 10.1111/nmo.14243.
3. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z: Long-term gastrointestinal outcomes of COVID-19. *Nat Commun* 2023; **14**: 983. DOI: 10.1038/s41467-023-36223-7.

4. **Coles MJ, Masood M, Crowley MM és mtsai:** It Ain't Over 'Til It's Over: SARS CoV-2 and Post-infectious Gastrointestinal Dysmotility. *Digestive Diseases Sciences* 2022; **67:** 5407-5415. DOI: 10.1007/s10620-022-07480-1.
5. **An X, Lin W, Liu H és mtsai:** SARS-CoV-2 Host Receptor ACE2 Protein Expression Atlas in Human Gastrointestinal Tract. *Front Cell Dev Biol* 2021; **9:** 659809. DOI: 10.3389/fcell.2021.659809.
6. **Nakov R, Dimitrova-Yurukova D, Snegarova V és mtsai:** Increased prevalence of gastrointestinal symptoms and disorders of gut-brain interaction during the COVID-19 pandemic: An internet-based survey. *Neurogastroenterol Motil* 2022; **34:** e14197. doi.org/10.1111/nmo.14197.
7. **Marasco G, Maida M, Cremon C és mtsai:** Meta-analysis: Post-COVID-19 functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; **58:** 6-15. DOI: 10.1111/apt.17513.
8. **Barbara G, Grover M, Bercik P és mtsai:** Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2019; **156:** 46-58.e.7. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.011.
9. **Patil N, Kalgotra P, Sundaram S és mtsai:** Factors Associated With Poor Outcomes Among Patients With SARS-CoV-2 Coronavirus Infection and Gastrointestinal Symptoms. *Gastro Hep Advances* 2023; **2:** 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.08.004>.
10. **Meringer H, Mehandru S:** Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; **19:** 345-346. DOI: 10.1038/s41575-022-00611-z.
11. **Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B:** High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021; **594:** 259-264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>.
12. **Drossman DA, Tack J:** Rome Foundation Clinical Diagnostic Criteria for Disorders of Gut Brain Interaction. *Gastroenterology* 2022; **162:** 675–679. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.019>.
13. **Drossman DA, Hasler WL:** Rome IV–Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; **150:** 1257-1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
14. **AC Ford, Marwaha A, Sood R és mtsa:** Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015; **64:** 1049-57. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307843.
15. **Goshal UC, Goshal U:** Gastrointestinal involvement in post-acute Coronavirus disease (COVID)-19 syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 2023; **36:** 366-370. DOI:10.1097/QCO.0000000000000959.
16. **Blackett WJ, Wainberg M, Elkind MS és mtsa:** Potential Long Coronavirus Disease 2019 Gastrointestinal Symptoms 6 Months After Coronavirus Infection Are Associated With Mental Health Symptoms. *Gastroenterology* 2022; **162:** 648–650. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.040>.
17. **Mehandru, Meraad M:** Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nature Immunology* 2022; **23:** 194-202. doi:10.1038/s41590-021-01104-y.
18. **Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB és mtsai:** Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology* 2022; **2023:** 210-216. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01113-x>.
19. **Dai C, Huang J-H, Jiang M:** Letter: Post-COVID-19 functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; **58:** 126-127. DOI: 10.1111/apt.17539.
20. **Drossman DA:** Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; **150:** 1262-1279. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.