

Функциональная диспепсия и методы ее лечения

Баранов С.А., Нечаев В.М., Шульпекова Ю.О., Супряга И.В., Курбатова А.А.

ФГАОУ ВО «Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России
(Сеченовский
Университет), Москва,
Россия
119991, Москва,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2

I.M. Sechenov First
Moscow State Medical
University (Sechenov
University), Ministry of
Health of Russia,
Moscow, Russia
8, Trubetskaya St.,
Build. 2, Moscow
119991

Контакты: Сергей
Алексеевич Баранов;
brunhild1958@mail.ru

Contact:
Sergey Baranov;
brunhild1958@mail.ru

Поступила 05.06.19

Функциональная диспепсия (ФД) — это одно из дисрегуляторных поражений верхнего отдела пищеварительного тракта. Данный синдром имеет достаточно четко очерченные клинические проявления, к числу которых относятся и пограничные психопатологические расстройства. Его диагноз ставится методом исключения органических гастроэнтерологических и психических заболеваний. Лечение ФД носит комплексный характер и включает бихевиоральный компонент, прокинетики, миотропные спазмолитики, антисекреторные средства, трициклические антидепрессанты. Эффективность терапии напрямую зависит от умения врача подобрать индивидуализированную схему.

Ключевые слова: функциональная диспепсия; гастроинтестинальные двигательные расстройства; *Helicobacter pylori*; прокинетики; ингибиторы протонной помпы; антидепрессанты.

Для ссылки: Баранов СА, Нечаев ВМ, Шульпекова ЮО и др. Функциональная диспепсия и методы ее лечения. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):87-90

FUNCTIONAL DYSPEPSIA AND ITS TREATMENT METHODS
Baranov S.A., Nechaev V.M., Shulpekova Yu.O., Supryaga I.V., Kurbatova A.A.

Functional dyspepsia (FD) is one of the dysregulatory lesions of the upper digestive tract. This syndrome has fairly well-defined clinical manifestations that include borderline psychopathological disorders. Its diagnosis becomes a method for ruling out organic gastrointestinal and mental illnesses. Treatment for FD is complex and includes a behavioral component, prokinetics, myotropic spasmolytics, antisecretory drugs, and tricyclic antidepressants. The efficiency of the therapy directly depends on a physician's ability to choose an individualized regimen.

Keywords: functional dyspepsia; gastrointestinal motor disorders; *Helicobacter pylori*; prokinetics; proton pump inhibitors; antidepressants.

For reference: Baranov SA, Nechaev VM, Shulpekova YuO, et al. Functional dyspepsia and its treatment methods. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):87-90 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2020-87-90

Функциональная диспепсия (ФД) является одной из наиболее часто встречающихся патологий в практике врача-терапевта. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, диспепсия выявляется у 5–40% населения и служит причиной 4–5% всех обращений к врачам общей практики [1–3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 60 лет заболеваемость различными функциональными расстройствами пищеварительной системы возросла в 24 раза. Однако в России, в отличие от других стран, диагноз ФД ставится достаточно редко и традиционно фигурирует диагноз хронического гастрита.

В настоящее время в большинстве европейских стран хронический гастрит используется как морфологический термин, характеризующий качественные изменения слизистой оболочки желудка. Клинические симптомы рассматриваются как проявление функциональных нарушений, не связанных с морфологическими изменениями, т. е. с хроническим гастритом.

ФД можно определить как комплекс клинических симптомов, включающий боль или ощущение жжения в эпигастрии, чувство раннего насыщения и переполнения в подложечной области, отмечающихся в течение последних 3 мес, возникших не менее чем за

6 мес до постановки диагноза и не связанных с органическими заболеваниями [4].

Согласно Римским критериям IV пересмотра, в зависимости от преобладания у больных тех или иных симптомов выделяют два варианта ФД:

- 1) синдром боли в эпигастриальной области (прежнее название — язвенно-подобный вариант);
- 2) постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название — дискинетический вариант).

При первом варианте ФД в качестве ведущего проявления выступает боль или чувство жжения в эпигастриальной области, возникающие после приема пищи или натошак, не реже 1 раза в неделю.

Постпрандиальный дистресс-синдром характеризуется жалобами на чувство тяжести и переполнения в подложечной области, а также на раннее насыщение, возникающие после еды при приеме обычного количества пищи, несколько раз в неделю.

Изжога не входит в определение ФД, так как служит проявлением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или функциональной изжоги. Рвота не характерна для ФД и предполагает наличие другой патологии, требующей соответствующей диагностики [4].

Необходимо помнить, что ФД может сочетаться с ГЭРБ и синдромом раздраженного

кишечника. Сочетание ФД с ГЭРБ отмечается в 33,8% случаев, а с синдромом раздраженного кишечника — в 37% (так называемый синдром перекреста) [5, 6].

В развитии ФД важную роль отводят состоянию центральной нервной системы. У большинства больных возникновению заболевания или ухудшению его течения предшествуют психосоциальные факторы (семейные, финансовые, производственные, жилищные и др.). Этому способствуют психоэмоциональное перенапряжение и неспособность справляться с жизненными трудностями. Расстройства психоэмоциональной сферы, особенно депрессия и беспокойство, связаны с ФД и могут предшествовать началу расстройства [7, 8].

Результаты обследования больных ФД с применением опросников Бека и Гамильтона для оценки депрессии показали, что психопатологические нарушения, выявляющиеся у всех пациентов, укладываются в картину соматоформного расстройства. У всех больных наблюдались признаки депрессии [9].

Одним из важнейших патогенетических факторов ФД большинство авторов считают различные нарушения двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Замедленное опорожнение желудка отмечается в среднем у 25–35% пациентов с ФД, в то время как быстрое опорожнение не является характерным и наблюдается менее чем у 5% больных [10].

В основе моторно-эвакуаторной дисфункции лежит дискоординация работы нейрогуморальных регуляторных звеньев на различных уровнях: местном (нервная система желудка и двенадцатиперстной кишки), периферическом (проводящие пути) и центральном (головной мозг).

Одной из причин ФД является висцеральная гиперчувствительность желудка, которая связана с нарушением рецепторного восприятия обычных раздражителей: перистальтические сокращения, растяжение стенок желудка пищей, секреция соляной кислоты, прием лекарств, реакция на некоторые продукты питания и др.

При ФД наблюдается отсутствие адекватной аккомодации желудка (чаще тела желудка) на прием пищи, особенно при неритмичном приеме пищи в больших объемах, при приеме раздражающей пищи, проявляющееся отсутствием адаптационного расслабления проксимального отдела желудка. Это влечет за собой повышение внутрижелудочного давления, быстрое попадание пищи в антральный отдел желудка с его растяжением и появление таких симптомов, как чувство раннего насыщения и переполнения в эпигастральной области после еды [11]. Нарушение эвакуации пищи, которое наблюдается при ФД, связано в первую очередь с нарушением антродуоденальной координации — синхронного расслабления привратника при сокращении антрального отдела желудка. Одной из причин этих изменений является дисбаланс нейромедиаторов, нейропептидов, гастроинтестинальных гормонов.

Гастроинтестинальные гормоны, такие как секретин, панкреозимин, желудочный ингибиторный пептид, тормозят моторику желудка. После ваготомии у пациентов отмечаются замедление опорожнения желудка и растяжение его стенок. Раздражение блуждающего нерва, наоборот, приводит к активизации двигательной функции желудка [12].

Большое внимание уделяется инфекции *Helicobacter pylori*, которая выявляется у многих больных с ФД [13]. Однако у большинства из них эрадикация *H. pylori* не приводит к исчезновению диспепсических симптомов [14].

H. pylori можно рассматривать как возможный причинный фактор ФД только в тех случаях, когда при успешном лечении инфекции исчезают симптомы диспепсии. Считается, что под влиянием эрадикации могут нормализоваться желудочная секреция и гормональный статус.

Инфекции, вызывающие острый гастроэнтерит, могут стать причиной ФД у 10–20% больных [8]. ФД могут вызвать *Salmonella gastroenteritis*, *Giardia lamblia*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* и норовирус [15]. Проявления постинфекционной ФД определяются особенностями инфекционного агента и объясняются наличием вялотекущего воспалительного процесса, способствующего развитию висцеральной гиперчувствительности.

Развитие ФД связывают с нарушением режима питания и характером принимаемой пищи. Отмечено, что такие пациенты плохо переносят пищу с высоким содержанием жира, молочные продукты, шоколад, кофе, орехи, лук [16]. Пища с высоким содержанием жира приводит к повышению уровня кишечных гормонов, и прежде всего — к повышению уровня холецистокинина, участвующего в регуляции тонуса и моторики желудка, аппетита и чувства насыщения [8].

У некоторых больных, особенно с синдромом боли в эпигастральной области, диспепсические нарушения обусловлены повышенной секрецией соляной кислоты. Видимо, возникновение боли связано с увеличением продолжительности контакта кислого содержимого со слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гиперчувствительностью ее хеморецепторов с формированием неадекватного ответа. Гиперчувствительность к кислоте, даже при ее нормальном количестве, через нервные и гуморальные механизмы может обуславливать задержку эвакуации содержимого из желудка и вызывать болевую симптоматику [17].

В происхождении ФД определенную роль играют наследственные факторы. Получены данные, указывающие на увеличение риска развития диспепсии у людей, имеющих близких родственников с данной патологией [18, 19].

Курение и злоупотребление алкоголем являются факторами риска ФД. Курение, по данным некоторых авторов, повышает риск развития ФД в 2 раза [20].

Следует подчеркнуть, что, в отличие от многих заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как язвенная болезнь и ГЭРБ, для ФД не существует стандартной терапии и общепринятых терапевтических норм.

Лечение ФД необходимо начинать с выявления причин, которые заставили больного обратиться к врачу. Прежде всего нужно обратить внимание на образ жизни пациента, наличие стрессовых ситуаций. Ликвидация провоцирующих факторов, нормализация психоэмоционального статуса во многом способствуют улучшению течения ФД.

Характер питания при ФД во многом определяется индивидуальной переносимостью продуктов. В связи с этим диета при данном заболевании всегда индивидуальна и назначается на длительное время.

Рекомендации по питанию должны включать соблюдение режима питания. Пищу следует принимать дробно до 6 раз в день, небольшими порциями. Важно рекомендовать больным не переедать, особенно на ночь. Пищу и напитки нужно употреблять теплыми — не холодными и не горячими.

При разработке диетических рекомендаций необходимо учитывать состояние секреторной функции желудка. Больным, особенно с повышенной кислотностью, целесообразно исключить или уменьшить количество продуктов,

стимулирующих секрецию желудка: копченых блюд, крепких мясных, рыбных и грибных бульонов, щей, борщей, кислых соков, газированных напитков, острых приправ, красного перца, чеснока, кофе. Показано использование блюд, обладающих обволакивающим эффектом: киселей, жидких каш, овощного супа-пюре, пюре из картофеля, тыквы. Следует избегать продуктов, которые вызывают вздутие (например, капусты, орехов).

Необходимо ограничивать прием животных жиров, способствующих повышению уровня холецистокинина, заменяя их на растительные.

Прием алкоголя и табакокурение являются факторами риска ФД. Нарушая моторику ЖКТ, они могут провоцировать рецидивы заболевания, поэтому нужно убедить больных отказаться от этих вредных привычек. Осторожно нужно подходить и к приему нестероидных противовоспалительных препаратов.

Как отмечено выше, одним из важнейших патогенетических факторов ФД являются различные нарушения двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Лекарственные препараты, регулирующие двигательную функцию ЖКТ, — прокинетики — являются обязательными в схеме лечения этого заболевания.

Наиболее часто из группы прокинетиков используют антагонисты дофаминовых рецепторов, которые блокируют D2-дофаминовые рецепторы и тем самым стимулируют моторную функцию желудка и оказывают противорвотное действие. К антагонистам D2-дофаминовых рецепторов относятся: метоклопрамид (церукал), бромоприд, домперидон (мотилиум, мотинорм, моторикс), диметпрамид.

В последнее время широкое применение получил новый препарат — итоприда гидрохлорид, который является одновременно антагонистом дофаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует высвобождение ацетилхолина и препятствует его деградации, что обуславливает его высокую активность. Итоприда гидрохлорид обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, включая головной и спинной мозг.

Препараты из группы агонистов серотониновых (5-гидрокситриптаминовых) рецепторов 4-го типа (5-HT₄) ускоряют эвакуацию пищи из желудка и уменьшают время прохождения содержимого по кишечнику. Ведущими представителями этой группы являются тегасерод (фрактал, зелмак, зелнорм) и цизаприд (координакс, перистил). Однако цизаприд снят с производства из-за повышенного риска возникновения аритмий, в том числе внезапной смерти; доказано, что он увеличивает продолжительность интервала Q-T.

Заслуживает внимания комплексный препарат из лекарственных растений — иберогаст. В его состав входят иберийка горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная, тмин обыкновенный, расторопша пятнистая, Melissa лекарственная, мята перечная, чистотел майский, солодка голая. Иберогаст обладает выраженным противовоспалительным действием, а также нормализует тонус гладкой мускулатуры ЖКТ: способствует устранению спазма без влияния на нормальную перистальтику, а при пониженном тоне и моторике оказывает тонизирующее, прокинетическое действие, снижает секрецию соляной кислоты, уменьшает концентрацию лейкотриенов, усиливает продукцию муцинов, повышает концентрацию мукопротективного простагландина E2 в слизистой оболочке желудка.

Перспективным препаратом, рекомендуемым в Римских критериях IV пересмотра для лечения ФД, является акотиамид. Акотиамид — прокинетик принципиально нового механизма действия, являющийся антагонистом мускариновых M1- и M2-рецепторов, а также ингибитором ацетилхолинэстеразы. Такой фармакологический профиль акотиамида позволяет ему улучшить аккомодацию фундального отдела и опорожнение желудка, а также уменьшить выраженность симптомов постпрандиального дистресс-синдрома.

Не утратил своего значения и препарат тримебутин, который уже несколько лет с успехом применяется в разных странах. Тримебутин является агонистом периферических опиатных рецепторов различных типов (μ , δ , κ). Действуя на энкефалинергическую систему кишечника на всем его протяжении, препарат снижает давление сфинктера пищевода, способствует опорожнению желудка и усилению перистальтики кишечника, оказывает стимулирующее действие при гипокинетических состояниях гладкой мускулатуры кишечника и спазмолитическое — при гиперкинетических. Тримебутин оказывает влияние и на гуморальную регуляцию моторики ЖКТ, повышая секрецию мотилина и снижая уровень гастрина, глюкагона, панкреатического полипептида.

При спастических состояниях показано назначение спазмолитических препаратов, и прежде всего — миотропного спазмолитика мебеверина (дюспаталина). Он блокирует натриевые каналы клеточной мембраны миоцита, в связи с чем нарушается поступление в клетку ионов натрия и кальция. Вследствие этого замедляются процессы фосфорилирования миозина и уменьшается сила мышечного сокращения. Препарат устраняет спазм без влияния на нормальную перистальтику кишечника, не обладает антихолинэргическим действием и поэтому не вызывает таких неблагоприятных реакций, как сухость во рту, нарушения зрения, тахикардия, задержка мочи, запоры.

Больным с синдромом боли в эпигастриальной области и с повышенной секрецией соляной кислоты показано назначение антисекреторных препаратов. В настоящее время из антисекреторных препаратов наиболее эффективными при ФД считаются ингибиторы протонной помпы (ИПП): омепразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол — и блокаторы H2-рецепторов гистамина: ранитидин, фамотидин. Следует учитывать, что антисекреторные препараты эффективны прежде всего при синдроме боли в эпигастриальной области (язвенноподобный вариант) и значительно менее значимы при постпрандиальном дистресс-синдроме. Прием ИПП оказался более эффективным в лечении этих больных по сравнению с применением блокаторов H2-рецепторов гистамина [20].

При сочетании ФД с ГЭРБ антисекреторные препараты являются обязательными в схеме лечения заболевания. Показано назначение и антацидных препаратов.

Для борьбы с инфекцией *H. pylori* применяются определенные схемы антибактериальной терапии. Схема эрадикации первой линии включает в себя сочетание ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллина (1000 мг 2 раза в сутки). Квадротерапия, являющаяся схемой второй линии, состоит из ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклина (500 мг 4 раза в сутки), метронидазола (500 мг 3 раза в сутки), висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в сутки). Возможна квадротерапия без препарата висмута, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитроми-

цин (500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) и метронидазол (500 мг 3 раза в сутки).

Если в клинической картине ФД ведущими являются жалобы на чувство раннего насыщения и переполнения в подложечной области, положительный эффект оказывает назначение ферментных препаратов (креон, панзинорм, фестал и др.).

Обязательным компонентом терапии ФД является нормализация вегетативного статуса и психоэмоционального состояния. Применение психотропных препаратов, и в первую очередь антидепрессантов, используется в качестве вторичной или дополнительной терапии этого заболевания.

Антидепрессанты стимулируют моноаминергическую активность коры головного мозга за счет торможения обратного захвата моноаминов. При этом различают препараты, которые избирательно и неизбирательно угнетают обратный захват моноаминов. К группе препаратов, неизбирательно угнетающих обратный захват моноаминов, относятся трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин и др.) и антидепрессанты тетрациклической структуры (мапротилин, миансерин, амоксапин и др.). Антидепрессанты этой группы ингибируют обратный захват разных нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, серотонина). Антидепрессанты нового поколения, избирательно ингибирующие обратный захват серотонина (флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам, тразадон), не вызывают холинолитических, кардиотоксиче-

ских и других неблагоприятных реакций, характерных для классических трициклических антидепрессантов.

Проведенный сравнительный анализ показал, что трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин, дают более благоприятные результаты в лечении ФД, чем избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина [8].

В заключение хочется отметить, что ФД является полиэтиологическим заболеванием, в развитии которого принимают участие многочисленные факторы. Лечение должно быть комплексным, направленным на основные причины его развития у каждого конкретного больного.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Благодарность

Поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

ЛИТЕРАТУРА

1. EL-Serag HB, Talley NJ. Systematic review: The prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:643-54. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01897.x
2. Mahadeva S, Goch K. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol.* 2006;12:2661-6. doi: 10.3748/wjg.v12.i17.2661
3. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1466-79. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.059
4. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
5. Piessevaux H, De Winter B, Louis E, et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:378-88. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01262.x
6. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:401-9. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020
7. McQuaid KR. Dyspepsia. In: Feldman et al, ed. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 7th ed. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo; 2002. P. 102-18.
8. Tally N, Ford A. Functional dyspepsia. *N Engl J Med.* 2015;373:1853-63. doi: 10.1056/NEJMr1501505
9. Ивашкин ВТ, Шептулин АА, Лапина ТЛ и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012;(3):80-92 [Ivashkin VT, Sheptulin AA, Lapina TL, et al. The Russian Gastroenterological Association Clinical Guidelines: diagnosis and treatment of the functional dyspepsia. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii.* 2012;(3):80-92 (In Russ.)].
10. Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut.* 2014;63:1972-8. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306084
11. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada J-R. Antrofundic dysfunction in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2003;124:1202-29. doi: 10.1016/S0016-5085(03)00287-7
12. O'Morain C. Role of Helicobacter pylori in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol.* 2006;12:2677-80. doi: 10.3748/wjg.v12.i17.2677
13. Talley NJ, Janssens L, Lauritsen K, et al. Eradication of Helicobacter pylori in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow up. *Br Med J.* 1999;318:833-7. doi: 10.1136/bmj.318.7187.833
14. Hanevik K, Dizdar V, Langeland N, Hausken T. Development of functional gastrointestinal disorders after Giardia lamblia infection. *Gastroenterology.* 2009;21(9): 27. doi: 10.1186/1471-230X-9-27
15. Holtmann G, Talley NJ. Clinician's manual on managing dyspepsia. Life Science Communications. London; 2000. 88 p.
16. Simren M, Vos R, Janssens J, Tack J. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;285:G309-G315. doi: 10.1152/ajpgi.00242.2002
17. Locke GR, Zinsmeister AR, Talley NJ, et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorder. *Mayo Clin. Proc.* 2000;122:907-12. doi: 10.4065/75.9.907
18. Buonavolonta R, Goccorullo P, Boccia G, et al. Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 2008;57 Suppl. II:A3.
19. Boekema PJ, van Dam EF, Bots ML, et al. Associations between use of alcohol, coffee and smoking and functional bowel symptoms in the general Dutch population. DDW – New Orleans; 1998. Abstract A1070.
20. Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N. The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology.* 2004;127:1329-37. doi: 10.1053/j.gastro.2004.08.026