

Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, Д.Т. Дичева, Ю.С. Субботина

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Present-day pathophysiological concept of functional dyspepsia

I.V. Mayev, D.N. Andreyev, Yu.A. Kucheryavy, D.T. Dicheva, Yu.S. Subbotina

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Предоставить современные данные о патофизиологических механизмах, лежащих в основе синдрома функциональной диспепсии (ФД).

Основные положения. На текущий момент этиопатогенез ФД рассматривается как сложный мультифакторный процесс, причинно-следственные связи которого продолжают активно изучаться. Нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение релаксационной аккомодации) и сенситивности желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению) считаются одними из основных патофизиологических механизмов ФД. Указанные изменения выявляются в среднем у 40% таких больных. Помимо этого, в генезе ФД значимую роль могут играть и механизмы альтерации дуоде-

The aim of review. To present modern data on the pathophysiological mechanisms causing *functional dyspepsia* (FD) syndrome.

Key points. Nowadays FD is considered to be a complex multifactor process which cause and effect relationships are under continuous active study. Disorders of stomach motility (delay of evacuation, disorders of relaxation accommodation) and sensitivity (visceral hypersensitivity to distention) are considered to be the basic pathophysiological mechanisms of FD. These changes develop approximately in 40% of FD patients. Besides that, alteration of duodenal sensitivity to hydrochloric acid and lipids can play significant role in genesis of FD.

Conclusion. Mechanisms of FD are based on multiple heterogenous disorders of motor and sensitive functions of the stomach and duodenum. Due to major

Маев Игорь Вениаминович — проректор по учебной работе МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ

Mayev Igor V — MD, PhD, professor, vice-rector on academic activity, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, head of the Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, corresponding member of the Russian Academy of Science, honored doctor of the Russian Federation, honored scientist of the Russian Federation

Андреев Дмитрий Николаевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: dna-mit8@mail.ru

Andreyev Dmitry N — assistant-professor, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: dna-mit8@mail.ru

Кучерявый Юрий Александрович — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, кандидат медицинских наук

Kucheryavy Yuri A — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Дичева Диана Тодоровна — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, кандидат медицинских наук

Dicheva Diana T — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Субботина Юлия Сергеевна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Subbotina Yuliya S — resident, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

нальной чувствительности как к соляной кислоте, так и липидам.

Заключение. Патофизиология ФД базируется на большом количестве гетерогенных механизмов, затрагивающих моторную и сенситивную функции желудка и двенадцатиперстной кишки. С учетом столь значимой роли нарушений моторной активности желудка приоритетной группой препаратов для лечения ФД являются прокинетики.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, нарушения моторики, эвакуаторная функция желудка, релаксационная аккомодация, висцеральная гиперчувствительность, соляная кислота, прокинетики.

Функциональная диспепсия (ФД) является чрезвычайно распространенной патологией, охватывающей около 15–20% популяции и в значительной степени снижающей качество жизни пациентов [1–3]. В соответствии с современной дефиницией, предложенной Римскими критериями третьего пересмотра (2006 г.), ФД определяется как гетерогенное расстройство, представляющее собой комплекс симптомов, включающих боли и чувство жжения в подложечной области, ощущение переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у пациента в течение 3 последних месяцев (при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев) и не могут быть объяснены органическими, системными или метаболическими заболеваниями [4].

В зависимости от превалирования в клинической картине диспептических жалоб выделяют два основных клинических варианта ФД: *синдром эпигастриальной боли* (СЭБ) и *постпрандиальный дистресс-синдром* (ПДС) [4]. Согласно современным данным, преобладающей формой ФД является ПДС (55%), реже выявляются СЭБ (30%) и сочетание ПДС и СЭБ (15%) [1].

СЭБ проявляется периодическими болями в эпигастрии (как минимум умеренной интенсивности) с частотой не менее одного раза в неделю. Боль не генерализованная, имеет четкую локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов. Признаков нарушения функции желчного пузыря и сфинктера Одди не наблюдается. Дополнительными критериями служат: жгучий характер боли без ретростерального компонента, связь с приемом пищи или возникновение натощак, а также сопутствующий постпрандиальный синдром [4, 5].

Диагностическими критериями ПДС являются возникающее несколько раз в неделю беспокоящее больного чувство переполнения (тяжести в эпигастрии) после еды при приеме обычного объема пищи и (или) чувство раннего насыщения, не дающее завершить прием пищи. Данные симптомы могут сопровождаться тошнотой, отрыжкой,

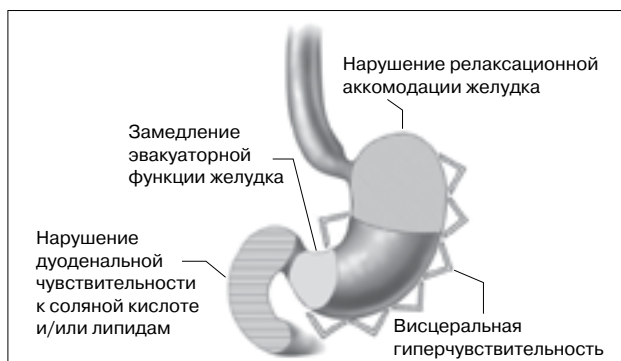
роле of stomach motility disorders prokinetics are the priority drugs for treatment of FD.

Key words: functional dyspepsia, motility disorders, stomach evacuatory function, relaxation accommodation, visceral hypersensitivity, hydrochloric acid, prokinetics.

ощущением вздутия в верхней части живота, эпигастриальной болью [4–6].

Применяемые сегодня методы лечения ФД нельзя признать высокоэффективными, что во многом связано с не до конца изученным патогенезом данного заболевания [6]. Действительно, несмотря на существенные продвижения в исследовании механизмов, индуцирующих симптоматику ФД, к настоящему времени единой этиопатогенетической модели формирования рассматриваемой патологии не существует [7]. На текущий момент этиопатогенез ФД расценивается как сложный мультифакторный процесс, причинно-следственные связи которого продолжают активно изучаться. Наиболее вероятно, что сочетание ряда физиологических, генетических, экологических и психологических факторов у конкретного пациента ведет к развитию определенных комбинаций моторных нарушений *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и, как следствие, к проявлению симптомов диспепсии [1, 6–8].

Традиционно нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение адаптивной релаксации) и чувствительности желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению) считаются одними из основных патофизиологических механизмов ФД (см. рисунок) [6, 9, 10]. Тем не менее, недавние исследования продемонстрировали, что в генезе изучаемой патологии значимую роль могут играть и механизмы альте-



Основные патофизиологические механизмы ФД

рации дуоденальной чувствительности как к соляной кислоте, так и липидам [8].

Замедление эвакуаторной функции желудка

Повторяющиеся тонические сокращения проксимального отдела желудка способствуют дистальному продвижению его содержимого, а далее за счет перистальтической активности тела органа химус перемещается в направлении антрального отдела [11]. Вместе с сокращениями проксимальных и дистальных отделов происходит открытие и закрытие привратника желудка, т. е. контролируемая желудочная эвакуация [12]. Нарушения этого процесса ассоциированы с замедлением эвакуаторной функции, обуславливая длительную задержку частиц химуса, индуцируя симптоматику ФД [8].

Именно замедление эвакуаторной функции желудка рассматривается как один из ведущих патофизиологических механизмов ФД. Согласно ряду исследований, данный механизм выявляется у 20–50% пациентов с ФД [13–15]. Относительную гетерогенность результатов по идентификации этого явления можно объяснить небольшим размером выборки больных и лиц группы контроля в некоторых работах. В крупных исследованиях, включавших 343, 344 и 392 пациента, замедление эвакуаторной функции желудка регистрировалось в 33,5, 30 и 23% соответственно [14, 16, 17]. В одном из крупнейших мета-анализов (868 больных с симптомами диспепсии и 397 лиц контрольной группы) было показано, что функция опорожнения желудка существенно замедлена примерно у 40% пациентов [15].

Таким образом, роль замедления эвакуаторной функции в генезе ФД не вызывает сомнений. С другой стороны, далеко не во всех исследованиях была выявлена связь между этим механизмом и симптоматикой, характерной для ФД. В ряде крупномасштабных исследований была продемонстрирована высокая распространенность таких симптомов, как тошнота, рвота, постпрандиальное чувство переполнения у пациентов со сниженной эвакуаторной функцией [16–18]. Так, по данным G. Karamanolis и соавт., у больных с симптомами ПДС задержка опорожнения желудка выявлялась в 38% [19]. В свою очередь, многоцентровое исследование, включившее 551 пациента с ФД, не смогло выявить вышеописанные закономерности [20].

Отдельно стоит отметить, что имеются единичные сообщения, свидетельствующие, напротив, о повышенной эвакуаторной функции желудка при ФД. Два исследования выявили высокую распространенность этого явления у 43% больных при корреляции данного механизма с интенсивностью симптомов, характерных для ПДС [21, 22].

Нарушение релаксационной аккомодации желудка

Большое внимание в контексте патогенеза ФД в последнее время уделяется нарушению адаптивной релаксации (релаксационной аккомодации) желудка. Как известно, несмотря на анатомическую близость проксимальный и дистальный отделы желудка выполняют различные моторные функции. Проксимальный отдел является главным образом резервуаром для принятия пищевого комка, в то время как в дистальном отделе происходит его смешивание и «дробление» на более мелкие части для дальнейшего продвижения через пилорический канал [11]. Идеально скоординированная работа между дном, телом и антральным отделом желудка крайне важна для нормальной желудочной аккомодации и эвакуации содержимого в двенадцатиперстную кишку (ДПК) [6, 8].

Процесс желудочной аккомодации состоит из расслабления проксимального отдела, что позволяет обеспечить резервуар для проглоченной пищи без увеличения внутрипросветного давления. При этом релаксация мышечных волокон дна желудка управляется блуждающим нервом, т. е. требует участия ацетилхолина [11]. При нарушении релаксационной аккомодации не происходит адекватного расслабления проксимального отдела органа, что приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел желудка, его растяжению и появлению симптоматики заболывания [23].

При проведении скинтиграфии и ультрасонографии желудка у пациентов с ФД, как правило, выявляется нарушенное внутрижелудочное распределение пищи с преобладающим накоплением химуса в дистальном отделе [24, 25]. Помимо этого, при проведении баростат-теста у пациентов с ФД отмечается снижение расслабления проксимального отдела после принятия пищи [26].

В целом нарушение релаксационной аккомодации выявляется примерно у 40% пациентов с ФД, однако значение этого механизма в индукции симптоматики заболевания обсуждается [26, 27].

В одном из ранних исследований при анализе взаимосвязи нарушения аккомодации желудка и симптома «раннего насыщения» данный патофизиологический механизм был выявлен у более чем 90% больных с диагностированной ФД по сравнению с 40% в группе контроля [26]. Однако в более поздних исследованиях подобных ассоциаций не выявлено [27, 28]. Вероятнее всего, такую диссоциацию результатов можно объяснить гетерогенностью популяций пациентов, их культурно-лингвистическими различиями при интерпретации симптомов, а также неоднородностью применявшихся диагностических методик для оценки сократительной активности желудка.

Каузативные факторы, ассоциированные с нарушением аккомодации желудка при ФД, остаются неизвестными. Концептуально этот механизм может быть связан с нарушением вагусного рефлекса, дисфункцией ингибирующего звена межмышечного нервного сплетения или гладких миоцитов проксимального отдела желудка [8, 11].

Висцеральная гиперчувствительность

Помимо нарушений желудочной моторики ключевую роль в патогенезе ФД играет феномен *висцеральной гиперчувствительности* (ВГ) [1, 8, 10, 29]. Наличие данного патологического состояния нервно-мышечного аппарата желудка свидетельствует о нарушении сенсорных и афферентных связей между *центральной нервной системой* (ЦНС) и ЖКТ [29, 30].

Некоторые исследования наглядно продемонстрировали, что у пациентов с ФД имеется повышенная чувствительность к растяжению проксимального отдела желудка [30, 31]. Экспериментально установлено, что у пациентов с ВГ боли в эпигастральной области возникают при значительно меньшем повышении внутрижелудочного давления по сравнению со здоровыми лицами за счет феномена гипералгезии [30]. В ряде исследований ВГ к растяжению желудка выявлялась у 34–66% больных, страдающих ФД [28, 31, 32].

С учетом того, что симптомы диспепсии, как правило, развиваются или усугубляются после приема пищи, ВГ к растяжению желудка в постпрандиальный период может иметь непосредственное отношение к генерации проявлений болезни. Тем не менее, не всеми авторами признается наличие достоверных ассоциаций между ВГ и симптоматикой заболевания. Небольшие исследования не выявили достоверной связи между ВГ и паттерном симптоматики ФД [28, 32, 33]. Однако в систематическом анализе 160 пациентов с ФД и 80 лиц группы контроля было продемонстрировано, что ВГ к растяжению желудка ассоциирована с такими симптомами, как отрыжка, боли после приема пищи, а также снижение массы тела [31].

Феномен формирования ВГ при ФД до конца не изучен. Скорее всего он базируется на нарушении механизмов передачи болевого импульса от желудка к мозгу, таких как увеличение частоты передаваемых сигналов от желудка, амплификация нормального сигнала при прохождении через спинной мозг или амплификация сигнала в головном мозге [8, 29].

Определенную роль в развитии ВГ у больных с ФД могут играть и генетические факторы [34]. В ряде исследований, проведенных в США и Европе, было установлено, что полиморфизмы гена GNB3 C825T и T825T являются характерными для пациентов с ФД [35, 36]. Данный ген

кодирует белок G-семейства, функционирующий в качестве мембранного рецептора. Альтерация функций указанного семейства белков может опосредовать нарушения внутриклеточной сигнальной трансдукции, играя непосредственную роль в формировании ВГ и моторных нарушений. Помимо гена GNB3 в недавнем исследовании в Японии была выявлена достоверная ассоциация ФД с полиморфизмом G315C гена TRPV1 [37]. Этот ген кодирует одноименный полимодалный рецептор, воспринимающий различные стимулы, в том числе болевые, и играет непосредственную роль в формировании феномена ВГ [34].

Нарушение дуоденальной чувствительности к соляной кислоте

Как известно, место соляной кислоты в патогенезе ФД оценивается неоднозначно. С одной стороны, у преобладающего большинства таких больных секреция соляной кислоты в желудке находится в пределах нормы, с другой, антисекреторная терапия эффективна у ряда пациентов, преимущественно с СЭБ, что может указывать на роль этого фактора в генезе ФД [1, 10, 38]. В ставшем классическим исследовании S. Klatt и соавт. достоверных различий непосредственно в уровне чувствительности слизистой оболочки желудка к соляной кислоте у больных ФД с наличием болевого синдрома в эпигастрии по сравнению с группой контроля не обнаружено [38]. В недавнем исследовании T. Oshima и соавт. было установлено, что при инфузии кислоты непосредственно в полость желудка такие симптомы, как вздутие живота, тошнота и чувство переполнения возникали быстрее и чаще у пациентов с ФД по сравнению с группой контроля [39]. Однако, как показывают недавние исследования, патогенетическая роль соляной кислоты может проявляться за счет ее недостаточного клиренса в ДПК и как следствие более длительной экспозиции и контакта со слизистой [8].

Действительно, несмотря на то, что при ФД обычно отмечается нормальный уровень секреции соляной кислоты в желудке, рядом авторов продемонстрирована повышенная экспозиция кислоты в ДПК (в дневное время и после еды) у этой категории больных [40–42].

В некоторых исследованиях показано, что перфузии соляной кислоты в ДПК приводили к возникновению тошноты у пациентов с ФД, но не у здоровых лиц [43, 44]. В другой работе была выявлена гиперчувствительность ДПК к соляной кислоте при ФД. Так, ацидификация ДПК в достоверно существенно большей мере вызывала появление диспептических симптомов у этой категории пациентов в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$) [45].

Особо следует подчеркнуть, что исследования на здоровых добровольцах обозначили роль

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе генерации симптомов при ФД

Механизм	Распространенность у пациентов с ФД, %	Преимущественная связь с симптоматикой
Замедление эвакуаторной функции желудка	20–50	Симптомы ПДС
Нарушение релаксационной аккомодации желудка	40	Чувство раннего насыщения
Висцеральная гиперчувствительность к растяжению желудка	34–66	Боль в эпигастрии
Нарушение дуоденальной чувствительности к соляной кислоте	Нет данных	Симптомы ПДС
Нарушение дуоденальной чувствительности к липидам	Нет данных	Симптомы ПДС, боль в эпигастрии

ацидификации ДПК в регуляции моторной функции желудка, осуществляемой через сенсомоторные дуоденогастральные рефлекторные пути [46–48]. В частности, опорожнение желудка ингибируется пропорционально концентрации кислоты (выраженности ацидификации) в ДПК [46]. Предполагается, что длительная экспозиция соляной кислоты в ДПК напрямую не способствует генерации симптомов ФД, однако приводит к усилению других механизмов (замедлению эвакуаторной функции, нарушению релаксационной аккомодации желудка, висцеральной гиперчувствительности к его растяжению) и таким образом вносит свой вклад в возникновение симптоматики заболевания [8, 41]. Тем не менее, можно констатировать, что необходимы дальнейшие более детальные исследования в этом направлении.

Нарушение дуоденальной чувствительности к липидам

Как правило, при расспросе пациенты отмечают, что симптомы ФД обострялись или возникали после приема пищи, богатой жирами [49]. Помимо этого, сегодня известно, что инфузии липидов в ДПК увеличивают чувствительность к растяжению желудка [50, 51]. Так, у большинства больных с ФД в ответ на инфузии липидов наблюдаются тошнота и вздутие живота, в то время как в контрольной группе указанных симптомов не отмечается [51].

Такой эффект липидов обуславливается процессом их переваривания с активацией выработки *холецистокинина* (ХЦК) [52]. У пациентов с ФД внутривенное введение ХЦК вызывает такие симптомы, как боли в эпигастрии, вздутие живота, чувство переполнения, тошноту, а иногда и рвоту [53]. При этом прием антагонистов холецистокининовых ССК-А рецепторов на фоне инфузии липидов приводит к возникновению менее выраженной симптоматики [54]. Вместе с тем до сих пор неизвестно, насколько внутривенное введение ХЦК воспроизводимо с действием эндогенного гормона. Тем не менее, в целом эти результаты демонстрируют, что эндогенный ХЦК, через активацию ССК-А рецепторов, участвует в формиро-

вании диспептических симптомов на фоне инфузии липидов [55]. С учетом того, что во время инфузии липидов уровни ХЦК плазмы как у пациентов с ФД, так и у здоровых людей сопоставимы, механизм формирования симптомов обусловлен именно повышенной чувствительностью к ХЦК, а не истинной гиперсекрецией этого гормона [51].

Терапевтические подходы

Безусловно, принимая во внимание столь значимую роль нарушений моторной активности желудка, приоритетной группой препаратов для лечения ФД являются прокинетики. Частота ответа на терапию при их использовании составляет 42%, что выше по сравнению с другими распространенными методами лечения ФД (эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* 38%, антисекреторный эффект 34%) [56]. Эффективность прокинетиков заметно выше при ПДС, при СЭБ она ниже [57].

В случае СЭБ приоритет должен отдаваться *ингибиторам протонной помпы* (ИПП) или сочетанию их с прокинетиками [9, 57, 58]. Отметим, что среди ИПП зарегистрированное показание для лечения симптомов диспепсии имеют только омепразол и лансопразол [57–59]. В схемах эрадикационной терапии могут быть использованы любые ИПП, однако предпочтение следует отдавать препаратам «второго поколения» — рабепразолу и эзомепразолу, эффективность которых для эрадикации *H. pylori* оказывается выше [60].

Среди средств с прокинетическим действием в настоящее время наиболее широкое распространение получили антагонисты дофаминовых D₂-рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и прокинетики с двойным комбинированным механизмом действия (итоприда гидрохлорид) [6, 57]. Эффективность данной группы препаратов у больных с ФД подтверждена в ряде работ. В частности, в мета-анализе из Кокрановской библиотеки, обобщившем результаты 24 исследований (3178 пациентов), эффективность прокинетиков в лечении ФД составила 57%, что значительно превышало таковую при приеме плацебо (47%) [61].

В настоящее время с учетом субоптимального профиля безопасности метоклопрамида (экстрапирамидальные эффекты, акатизия, фокальная дистония и пр.) его применение в клинической практике ограничено. У домперидона за счет низкой пенетрации гематоэнцефалического барьера уровень побочных эффектов со стороны ЦНС в сравнении с метоклопрамидом минимальный [62]. Однако способность домперидона действовать на аденогипофиз, лишенный гематоэнцефалического барьера, приводит к повышению содержания пролактина в сыворотке крови и возникновению соответствующих побочных эффектов — гиперпролактинемии, галактореи, гинекомастии, нарушениям менструального цикла. Кроме этого, домперидон имеет электрофизиологические свойства, аналогичные III классу антиаритмических средств, а следовательно, может продлевать интервал $Q-T$ и тем самым предрасполагать к желудочковой аритмии [63]. В наиболее крупном популяционном исследовании дизайна случай—контроль был продемонстрирован высокий риск внезапной сердечной смерти у лиц, принимающих домперидон ($ОШ=3,72$; 95% ДИ 1,72–8,08) [64].

В связи с этими сообщениями комиссия по фармаконадзору Европейского медицинского агентства (аналога FDA в Европе) рекомендовала применять домперидон не более 1 недели, а также ограничить показания к его назначению: домперидонсодержащие препараты могут быть использованы только при наличии симптомов тошноты и рвоты, но не должны применяться для лечения симптомов изжоги (т. е. ГЭРБ). Также было рекомендовано снизить максимально допустимые суточные дозы до 30 мг/сут. Данные рекомендации должны быть в ближайшее время введены в инструкции по применению домперидонсодержащих средств.

Итоприда гидрохлорид (Ганатон®; «Abbott GmbH & Co. KG», Германия) — современный прокинетик с двойным комбинированным механизмом действия, представляет собой антагонист дофаминовых D_2 -рецепторов и ингибитор ацетилхолинэстеразы. Такой фармакологический профиль препарата дает возможность активизации высвобождения ацетилхолина, одновременно препятствуя его деградации [65]. Итоприда гидрохлорид обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, не влияет на продолжительность интервала $Q-T$ и не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P-450, в том числе с ИПП, часто применяемыми при ФД. Препарат оказывает также

противорвотное действие, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет опорожнение. Безусловно, его использование при ФД из-за минимального спектра побочных эффектов в терапевтическом диапазоне доз предпочтительнее при коротких и длительных (не менее месяца) курсах лечения [66]. Вышеперечисленные характеристики итоприда гидрохлорида делают его препаратом выбора для лечения ФД, что подтверждено многочисленными мультицентровыми исследованиями эффективности данного препарата у больных с ФД [67, 68]. В работе В.Т. Ивашкина и соавт. применение итоприда гидрохлорида в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед привело к полному нивелированию клинической симптоматики заболевания у 46,6% пациентов и значительному уменьшению их выраженности у 47,3% больных [69]. Недавний мета-анализ, включивший в себя 9 контролируемых исследований (2620 пациентов с ФД), подтвердил эффективность итоприда гидрохлорида, особенно у больных с преобладанием ПДС, при низком риске развития побочных явлений [70]. Согласно современным рекомендациям *Российской гастроэнтерологической ассоциации* (РГА), пациентам с ФД, особенно с ПДС, показан прием итоприда гидрохлорида в дозе 50 мг 3 раза в сутки продолжительностью 4 недели (в среднем) [71, 72].

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что ФД является одной из наиболее распространенных патологий ЖКТ и отличается крайним разнообразием симптомов, предъявляемых пациентами. Патогенез ФД базируется на большом количестве гетерогенных механизмов, затрагивающих моторную и сенситивную функции желудка и ДПК (см. таблицу). Дальнейшее изучение патофизиологических процессов, вовлеченных в формирование ФД, в перспективе позволит выработать концепции новых лекарственных препаратов и новых подходов к лечению данной группы пациентов.

Авторы выражают благодарность компании «Эбботт Лэбораториз» за помощь, оказанную при размещении статьи в журнале. Сотрудники медицинского отдела компании имели возможность ознакомиться с предлагаемым текстом и сделать свои комментарии, однако все решения по окончательному варианту статьи были приняты исключительно авторами.

Список литературы

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Субботина Ю.С., Яшина А.В. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. Мед вест МВД 2013; 4:38-45.
1. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Subbotina Yu.S., Yashina A.V. Functional dyspepsia: the current state of the problem. Med vest MVD 2013; 4:38-45.
2. El-Serag H.B., Talley N.J. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19:643-54.
3. Aro P., Talley N.J., Agr us L., Johansson S.E., Bolling-Sternevald E., Storskrubb T., Ronkainen J. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33(11):1215-24.
4. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology 2006; 130:1377-90.
5. Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006; 130:1466-79.
6. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
6. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Stomach diseases. M.: GEOTAR-Media, 2015.
7. Vanheel H., Tack J. Therapeutic options for functional dyspepsia. Dig Dis 2014; 32(3):230-4.
8. Vanheel H., Farr  R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10(3):142-9.
9. Tack J. Dyspepsia. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management / Eds. M.Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. — 10th ed. 2015.
10. Miwa H., Watari J., Fukui H., Oshima T., Tomita T., Sakurai J., Kondo T., Matsumoto T. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26 (Suppl. 3):53-60.
11. Kindt S., Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. Gut 2006; 55(12):1685-91.
12. Caldarella M.P., Azpiroz F., Malagelada J.R. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. Gastroenterology 2003; 124(5):1220-9.
13. Rahim M.K., Durr-e-Sabih, Mateen A., Najam-Uddin, Yousaf M. Studies of gastric emptying time in patients with non-ulcer dyspepsia. Nucl Med Commun 2007; 28:852-8.
14. Maes B.D., Ghoo Y.F., Hiele M.I., Rutgeerts P.J. Gastric emptying rate of solids in patients with nonulcer dyspepsia. Dig Dis Sci 1997; 42(6):1158-62.
15. Quartero A.O., de Wit N.J., Lodder A.C., Numans M.E., Smout A.J., Hoes A.W. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. Dig Dis Sci 1998; 43(9):2028-33.
16. Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A., Barbara G., Morselli-Labate A.M., Monetti N., Marengo M., Corinaldesi R. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. Gastroenterology 1996; 110(4):1036-42.
17. Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B., Janssens J., Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 2003; 98(4):783-8.
18. Perri F., Clemente R., Festa V., Annese V., Quita-damo M., Rutgeerts P., Andriulli A. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying. Am J Gastroenterol 1998; 93(11):2082-8.
19. Karamanolis G., Caenepeel P., Arts J., Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. Gastroenterology 2006; 130:296-303.
20. Talley N.J., Verlinden M., Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? Am J Gastroenterol 2001; 96(5):1422-8.
21. Delgado-Aros S., Camilleri M., Cremonini F., Ferber I., Stephens D., Burton D.D. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. Gastroenterology 2004; 127(6):1685-94.
22. Kusano M., Zai H., Shimoyama Y., Hosaka H., Kuribayashi S., Kawamura O., Mori M. Rapid gastric emptying, rather than delayed gastric emptying, might provoke functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26 (Suppl. 3):75-8.
23. Piessevaux H., Tack J., Walrand S., Pauwels S., Geubel A. Intragastic distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms. Neurogastroenterol Motil 2003; 15:447-55.
24. Gilja O.H., Hausken T., Wilhelmsen I., Berstad A. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia. Dig Dis Sci 1996; 41(4):689-96.
25. Troncon L.E., Rosa-e-Silva L., Oliveira R.B., Iazigi N., Gallo L.Jr., Foss M.C. Abnormal intragastric distribution of a liquid nutrient meal in patients with diabetes mellitus. Dig Dis Sci. 1998; 43(7):1421-9.
26. Tack J., Piessevaux H., Coulie B., Caenepeel P., Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. Gastroenterology 1998; 115(6):1346-52.
27. Kim D.Y., Delgado-Aros S., Camilleri M., Samsom M., Murray J.A., O'Connor M.K., Brinkmann B.H., Stephens D.A., Lighvani S.S., Burton D.D. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 2001; 96(11):3099-105.
28. Boeckstaens G.E., Hirsch D.P., Kuiken S.D., Heisterkamp S.H., Tytgat G.N. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 2002; 97(1):40-8.
29. Keohane J., Quigley E.M.M. Functional dyspepsia: The role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis. World J. Gastroenterol 2006; 12:2672-6.
30. Vandenberghe J., Vos R., Persoons P., Demyttenaere K., Janssens J., Tack J. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? Gut 2005; 54:914-9.
31. Tack J., Caenepeel P., Fischler B., Piessevaux H., Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. Gastroenterology 2001; 121(3):526-35.
32. Mertz H., Fullerton S., Naliboff B., Mayer E.A. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. Gut 1998; 42(6):814-22.
33. Rhee P.L., Kim Y.H., Son H.J., Kim J.J., Koh K.C., Paik S.W., Rhee J.C., Choi K.W. Evaluation of individual symptoms cannot predict presence of gastric hypersensitivity in functional dyspepsia. Dig Dis Sci 2000; 45(8):1680-4.
34. Sarnelli G., D'Alessandro A., Pesce M., Palumbo I., Cuomo R. Genetic contribution to motility disorders of the upper gastrointestinal tract. World J Gastrointest Pathophysiol 2013; 4(4):65-73.
35. Camilleri C.E., Carlson P.J., Camilleri M., Castillo E.J., Locke G.R.3rd, Geno D.M., Stephens D.A., Zinsmeister A.R., Urrutia R. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community. Am J Gastroenterol 2006; 101(3):581-92.
36. Van Lelyveld N., Linde J.T., Schipper M., Samsom M. Candidate genotypes associated with functional dyspepsia. Neurogastroenterol Motil 2008; 20(7):767-73.
37. Tahara T., Shibata T., Nakamura M., Yamashita H., Yoshioka D., Hirata I., Arisawa T. Homozygous TRPV1315C influences the susceptibility to functional dyspepsia. J Clin Gastroenterol 2010; 44(1):1-7.
38. Klatt S., Pieramico O., Guethner C., Glasbrenner B., Beckh K., Adler G. Gastric hypersensitivity in non-ulcer dyspepsia: an inconsistent finding. Dig Dis Sci 1997; 2(4):720-3.
39. Oshima T., Okugawa T., Tomita T., Sakurai J., Toyoshima F., Watari J., Yamaguchi K., Fujimoto K., Adachi K., Kinoshita Y., Kusunoki H., Haruma K., Miwa H. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35(1):175-82.

40. Collen M.J., Loebenberg M.J. Basal gastric acid secretion in nonulcer dyspepsia with or without duodenitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34(2):246-50.
41. Lee K.J., Demarchi B., Demedts I., Sifrim D., Raeymaekers P., Tack J. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9):1765-73.
42. Bratten J., Jones M.P. Prolonged recording of duodenal acid exposure in patients with functional dyspepsia and controls using a radiotelemetry pH monitoring system. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(6):527-33.
43. Samson M., Verhagen M.A., van Berge-Henegouwen G.P. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999; 116:515-20.
44. Schwartz M.P., Samson M., Smout A.J. Chemospecific alterations in duodenal perception and motor response in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(9):2596-602.
45. Ishii M., Kusunoki H., Manabe N., Kamada T., Sato M., Imamura H., Shiotani A., Hata J., Haruma K. Evaluation of duodenal hypersensitivity induced by duodenal acidification using transnasal endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(5):913-8.
46. Hunt J.N., Knox M.T. The slowing of gastric emptying by four strong acids and three weak acids. *J Physiol* 1972; 222(1):187-208.
47. Woodtli W., Owyang C. Duodenal pH governs interdigestive motility in humans. *Am J Physiol* 1995; 268(1 Pt 1):146-52.
48. Lee K.J., Vos R., Janssens J., Tack J. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286(2):278-84.
49. Mullan A., Kavanagh P., O'Mahony P., Joy T., Gleeson F., Gibney M.J. Food and nutrient intakes and eating patterns in functional and organic dyspepsia. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48(2):97-105.
50. Barbera R., Feinle C., Read N.W. Abnormal sensitivity to duodenal lipid infusion in patients with functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(11):1051-7.
51. Björnsson E., Sjöberg J., Ringström G., Norström M., Simrén M., Abrahamsson H. Effects of duodenal lipids on gastric sensitivity and relaxation in patients with ulcer-like and dysmotility-like dyspepsia. *Digestion* 2003; 67(4):209-17.
52. Feinle C., D'Amato M., Read N.W. Cholecystokinin-A receptors modulate gastric sensory and motor responses to gastric distension and duodenal lipid. *Gastroenterology* 1996; 110(5):1379-85.
53. Chua A.S., Dinan T.G., Rovati L.C., Keeling P.W. Cholecystokinin hyperresponsiveness in dysmotility-type nonulcer dyspepsia. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 713:298-9.
54. Chua A.S., Bekkering M., Rovati L.C., Keeling P.W. Clinical efficacy and prokinetic effect of the CCK-A antagonist lorglumide in nonulcer dyspepsia. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 713:451-3.
55. Van Boxtel O.S., ter Linde J.J., Oors J., Otto B., Weusten B.L., Feinle-Bisset C., Smout A.J., Siersema P.D. Functional dyspepsia patients have lower mucosal cholecystokinin concentrations in response to duodenal lipid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(2):205-12.
56. Chen S.L. A review of drug therapy for functional dyspepsia. *J Dig Dis* 2013; 14; 623-5.
57. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. *Мед совет* 2012; 9:13-20.
57. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Kochetov S.A. Differentiated treatment of functional dyspepsia syndrome. *Med sovet* 2012; 9:13-20.
58. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Синдром функциональной диспепсии: актуальные подходы к диагностике и лечению. *Фарматека* 2014; 2:80-6.
58. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. The syndrome of functional dyspepsia: Current approaches to diagnosis and treatment. *Farmateka* 2014; 2:80-6.
59. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: современный алгоритм терапии и реалии российской практики. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология* 2014; 1:27-32.
59. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Functional dyspepsia: modern treatment algorithm and the realities of the Russian practice. *Consilium Medicum. Gastroenterology* 2014; 1:27-32.
60. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P., Calvet X., Gisbert J.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:414-25.
61. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Delaney B., Innes M., Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4:CD001960.
62. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Мед совет* 2012; 2:56-60.
62. Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Domperidone in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Med sovet* 2012; 2:56-60.
63. Drolet B., Rousseau G., Daleau P., Cardinal R., Turgeon J. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation* 2000; 102:1883-5.
64. Van Noord C., Dieleman J.P., van Herpen G., Verhamme K., Sturkenboom M.C. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf* 2010; 33(11):1003-14.
65. Iwanaga Y., Kimura T., Miyashita N., Morikawa K., Nagata O., Itoh Z., Kondo Y. Characterization of acetylcholinesterase-inhibition by itopride. *Jpn J Pharmacol* 1994; 66:317-22.
66. Talley N.J., Tack J., Ptak T., Gupta R., Giguère M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008; 57:740-746.
67. Li Y.H., Gong P. L., Hou X.H., Chen J., Liu N.Z., Tian D.A., Tang F.A., Feng C.W., Yang Y.X., Li H.B. Itopride in treatment of 104 patients with functional dyspepsia: a randomized, double-blind controlled clinical trial. *Zhongguo Xinyao Yu Linchuang Zazhi* 2005;7:524-8.
68. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T., Adam B., Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006; 354:832-40.
69. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией. *Фарматека* 2009; 13:50-4.
69. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. The effectiveness of Ganaton (itopride hydrochloride) in the treatment of patients with functional dyspepsia. *Farmateka*. 2009; 13:50-4.
70. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.H., Meng L.N. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(48):7371-7.
71. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлобыстина О.З., Новожилов Н.В. Диагностика и лечение функциональной диспепсии. Методические рекомендации для врачей. М.: РГА, 2011.
71. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Kartavenko I.M., Kiprianis V.A., Okhlobystina O.Z., Novozhilov N.V. Diagnosis and treatment of functional dyspepsia. Guidelines for doctors. М.: RGA, 2011.
72. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлобыстина О.З., Новожилов Н.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012; 22(3):80-92.
72. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Kartavenko I.M., Kiprianis V.A., Okhlobystina O.Z., Novozhilov N.V. Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of functional dyspepsia. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; 22(3):80-92.