



# Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к современным возможностям терапии

А.С. Трухманов, Д.Е. Румянцева\*

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

**Цель обзора:** представить современный взгляд на проблему сочетания функциональной диспепсии (ФД) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и оценить эффективность применения акотиамида у пациентов с ФД и ГЭРБ.

**Основные положения.** Высокая частота сочетания ФД и ГЭРБ обусловлена общностью патогенетических механизмов и является актуальной проблемой в клинической практике. Сочетанное течение этих двух заболеваний изменяет клиническую картину, усложняет дифференциальную диагностику и ведет к неадекватному назначению лекарственных препаратов. Медикаментозное лечение пациентов с ФД и ГЭРБ включает применение ингибиторов протонной помпы и прокинетиков. В настоящее время эффективным препаратом, влияющим на моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта, является акотиамид. Акотиамид — антагонист мускариновых М1- и М2-рецепторов и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы. Клиническая эффективность данного препарата продемонстрирована не только у пациентов с ФД, но и при сочетании ФД и ГЭРБ.

**Заключение.** Назначение акотиамида патогенетически обосновано у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ФД.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прокинетика, акотиамид

**Конфликт интересов:** публикация подготовлена при поддержке Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

**Для цитирования:** Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к современным возможностям терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):83–92. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-83-92>

## Functional Dyspepsia and Gastroesophageal Reflux Disease: From Pathogenesis to Current Treatment Strategies

Alexander S. Trukhmanov, Diana E. Rumyantseva\*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to present a modern view on the combination of functional dyspepsia (FD) and gastroesophageal reflux disease (GERD) and to evaluate the effectiveness of acotiamide in patients with FD and GERD.

**Key points.** The high frequency of the combination of FD and GERD is caused by common pathogenetic mechanisms and presents an urgent problem in clinical practice. The concurrent occurrence of these diseases alters the clinical picture, complicates differential diagnostics, and leads to inadequate prescription of drugs. Medical treatment for patients with FD and GERD includes the use of proton pump inhibitors (PPIs) and prokinetics. Currently, acotiamide is recognized as an effective drug that affects the motility of the upper gastrointestinal tract. Acotiamide is an antagonist of muscarinic M1 and M2 receptors and a reversible inhibitor of acetylcholinesterase. The clinical efficacy of this drug has been demonstrated not only in patients with FD but also in those with a combination of FD and GERD.

**Conclusion.** Administration of acotiamide is pathogenetically justified in patients with the combination of GERD and FD.

**Keywords:** functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, prokinetics, acotiamide

**Conflict of interest:** this publication is supported by Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

**For citation:** Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E. Functional Dyspepsia and Gastroesophageal Reflux Disease: From Pathogenesis to Current Treatment Strategies. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):83–92. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-83-92>

## Введение

Функциональная диспепсия (ФД) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) являются распространенными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Согласно эпидемиологическим исследованиям симптомы диспепсии встречаются у 20 % населения мира [1]. А глобальная распространенность ФД составляет 8,4 % [2]. Общемировая распространенность ГЭРБ колеблется от 8,8 до 33,1 % (в среднем 13,3 %), в Российской Федерации — 11,3–23,6 % [3, 4].

ГЭРБ считается хроническим рецидивирующим заболеванием, которое развивается в результате регулярного повторяющихся забросов в пищевод желудочного, а иногда и дуоденального содержимого, в результате моторно-эвакуаторных нарушений органов гастроэзофагеальной зоны [3]. В настоящее время выделяют неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), которая встречается в 70 % случаев, и эрозивный рефлюкс-эзофагит.

Под ФД в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра понимают комплекс симптомов (чувство переполнения и вздутия в подложечной области, раннее насыщение, боль и жжение в эпигастриальной области), отмечающихся у пациента в течение трех последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 месяцев), при отсутствии органических причин их возникновения [5]. В зависимости от преобладающих симптомов выделяют два клинических варианта ФД, которые могут сочетаться друг с другом: синдром боли в эпигастрии (СБЭ) и постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС). У пациентов с СБЭ основными жалобами являются боль и чувство жжения в подложечной области. При ППДС пациенты чаще жалуются на чувство переполнения и вздутия в эпигастриальной области и раннее насыщение.

Общность некоторых патогенетических механизмов создает основу для сочетания этих двух заболеваний. С клинической точки зрения сочетанное течение ФД и ГЭРБ затрудняет их дифференциальную диагностику, обуславливает низкую эффективность терапии вследствие неадекватного назначения лекарственных средств.

Частота сочетания ГЭРБ и ФД широко варьирует и может достигать 70 % [6–11]. Большой размах в показателях и трудности в установлении истинной распространенности сочетанного течения этих заболеваний объясняются тем, что некоторые авторы оценивали частоту сочетания ГЭРБ и симптомов диспепсии, а не ФД, а в отдельных исследованиях анализ проводился только на основании заполнения соответствующих опросников [8]. Ситуация осложняется гетерогенностью, которая присуща обоим заболеваниям. Симптомы ГЭР (гастроэзофагеальных рефлюксов) выявляются не только у больных с ГЭРБ, но и у пациентов с гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу (возникновение изжоги/боли за грудиной

в ответ на физиологические ГЭР при отсутствии патологической экспозиции кислоты в пищеводе и нормальной эндоскопической картине). Таким образом, ФД может сочетаться с функциональными расстройствами пищевода, симптомы которых похожи на симптомы ГЭРБ. Это, в свою очередь, представляет определенные сложности в проведении дифференциального диагноза и назначении эффективной терапии.

Также противоречивы данные о сочетании ФД с различными формами ГЭРБ. По мнению одних авторов, ФД встречается у 74,3 % пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ и у 10,5 % с эрозивным эзофагитом [12]. По мнению других исследователей, ФД с одинаковой частотой встречается как при неэрозивной ГЭРБ, так и при эрозивной. Однако следует отметить, что ППДС выявляется у таких больных в 47,9 % случаев, синдром боли в эпигастрии — в 25,0 % и смешанный вариант — в 27,1 % [10].

Клинические проявления у пациентов с сочетанием этих заболеваний более выражены по сравнению с больными с изолированно протекающими ГЭРБ и ФД [13]. Кроме того, сочетанная патология чаще сопровождается более низким качеством жизни, нарушениями сна и высоким уровнем депрессии.

Согласно современным представлениям патофизиологической основой развития сочетанного течения ФД и ГЭРБ являются нарушение моторики верхних отделов ЖКТ, гиперсекреция соляной кислоты, висцеральная гиперчувствительность, дуоденальная эозинофилия и воспаление в двенадцатиперстной кишке.

## Нарушение моторики верхних отделов ЖКТ

Моторика верхних отделов ЖКТ регулируется посредством взаимодействия нервных и гуморальных факторов, а центральная обработка импульсов происходит в коре головного мозга [14]. Нормальную перистальтику обеспечивает согласованное действие возбуждающих и тормозящих факторов, нарушение равновесия между которыми приводит к двигательным нарушениям и изменениям антродуоденальной координации.

Ведущим механизмом возникновения симптомов ФД в настоящее время являются нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки [15]. К ним относят: расстройство аккомодации желудка (способности фундального отдела желудка расслабляться после еды), нарушение антродуоденальной координации, ослабление моторики антрального отдела желудка, следствием которых является замедление опорожнения желудка [14, 16]. У 36–66 % пациентов с ФД, согласно результатам электрогастрографии, выявляются нарушения миоэлектрической активности желудка (бради- и тахигастрия), у 40–60 % — нарушения аккомодации [17–19].

В зависимости от клинического варианта ФД могут различаться ведущие патогенетические звенья, способствующие возникновению симптомов. Например, гиперсекреция соляной кислоты, как правило, чаще выявляется у пациентов с СБЭ и является причиной боли в эпигастриальной области [16]. Нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, а также висцеральная гиперчувствительность определяют развитие ППДС. Таким образом, от клинического варианта ФД зависит выбор медикаментозного лечения пациентов.

Пациенты, у которых отмечается нарушение аккомодации, как правило, жалуются на ощущение распирания в эпигастрии и чувство раннего насыщения. Ухудшение антродуоденальной координации приводит к появлению тяжести в эпигастриальной области, вздутию живота, срыгиваниям, отрыжке воздухом и изжоге. Ослабленная двигательная функция антрального отдела желудка, в том числе сопровождающаяся повышением внутрижелудочного давления, сопровождается у пациентов ощущением переполнения и тяжести в эпигастрии, изжогой, регургитацией и отрыжкой воздухом [14].

ГЭРБ принято считать заболеванием, которое развивается в результате нарушений двигательной функции верхних отделов ЖКТ, ведущих к патологическим гастроэзофагеальным рефлюксам [3]. Важная роль в возникновении рефлюксов принадлежит преходящим расслаблениям нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС), во время которых вне глотка антирефлюксный барьер между желудком и пищеводом исчезает на 10–15 секунд [20]. ПРНПС считаются физиологическим механизмом отрыжки и у здоровых могут быть причиной эпизодов ГЭР в 85 % случаев [21]. У пациентов с ГЭРБ количество ПРНПС возрастает. Рефлекторному учащению ПРНПС после еды способствует повышение градиента давления между желудком и пищеводом в результате повышения внутрижелудочного давления, особенно при замедлении его моторно-эвакуаторной функции.

У пациентов с ППДС нарушение аккомодации фундального отдела желудка может способствовать ПРНПС, которые приводят к гастроэзофагеальным рефлюксам (ГЭР) [22, 23]. Это объясняет высокую частоту сочетания ФД и ГЭРБ.

Изменение опорожнения желудка у пациентов с ФД, ГЭРБ и при их сочетании было изучено S. Gonlachanvit et al. [24]. Всего в исследование были включены 83 пациента, которым проводилась сцинтиграфия, позволяющая охарактеризовать моторную функцию проксимального и дистального отделов желудка. Полученные результаты сравнивались с показателями у здоровых. Задержка опорожнения желудка наблюдалась у 56 % пациентов с ФД, 45 % — с ГЭРБ и 55 % — при сочетании этих заболеваний. Причем после приема пищи у пациентов с ГЭРБ наблюдалась задержка преимущественно в проксимальном отделе желудка по сравнению с больными только с ФД и с пациентами с ФД

и ГЭРБ. Авторами также отмечено, что именно с нарушениями моторики в проксимальном отделе связаны такие симптомы, как тошнота, раннее насыщение, рвота, вздутие живота и регургитация. Таким образом, данное исследование подчеркивает важность моторных нарушений желудка в возникновении симптомов ФД и ГЭРБ.

### Висцеральная гиперчувствительность

Висцеральная гиперчувствительность играет важную роль в патогенезе ФД. Повышенная чувствительность желудка к растяжению и нарушение обработки сигналов, поступающих из верхних отделов ЖКТ, в центральной нервной системе экспрессии согласительного совещания ESNM по ФД признаны доказанными патофизиологическими механизмами заболевания [15]. Висцеральная гиперчувствительность встречается у 34–66 % больных с ФД и ассоциируется с возникновением боли в эпигастрии после еды, отрыжкой и снижением веса [25]. При сравнении со здоровыми боль у этих пациентов возникает при гораздо меньшем повышении внутрижелудочного давления.

У пациентов с НЭРБ отмечается повышенная чувствительность к растяжению пищевода баллоном, а также к соляной кислоте [26, 27]. Влияние растяжения стенок пищевода на возникновение симптомов НЭРБ происходит за счет косвенной активации болевых рецепторов и встречается в 20 % случаев [27]. M. Cicala et al. показали, что при НЭРБ у больных достоверно больше проксимальных кислых рефлюксов и более высокая чувствительность к кратковременным рефлюксам по сравнению с эрозивным эзофагитом [26]. Повышенная чувствительность к кислоте обусловлена расширением межклеточных пространств, которое происходит из-за разрушения белков плотных контактов при попадании кислоты на слизистую оболочку пищевода [28]. Результатом этого является повышение эпителиальной проницаемости и проникновение ионов водорода и различных компонентов рефлюктата в подслизистый слой пищевода, где происходит стимуляция нервных окончаний, отвечающих за развитие клинических симптомов.

### Роль воспаления и эозинофилии двенадцатиперстной кишки в патогенезе ФД и ГЭРБ

Двенадцатиперстная кишка играет важную роль в патогенезе ФД, так как является регулятором моторики антродуоденальной зоны, висцеральной гиперчувствительности и через нервные, эндокринные пути влияет на опорожнение и аккомодацию желудка [29]. Примерно у 40 % пациентов гиперчувствительность двенадцатиперстной кишки (ДПК), возникающая в результате развития воспаления, приводит к нарушению расслабления фундального отдела желудка. Последнее, в свою очередь, способствует замедлению опорожнения желудка, которое может привести к ПРНПС, вызывающим патологический ГЭР [22].

Воспаление коррелирует с повышением проницаемости слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у пациентов с ФД, структурными и функциональными изменениями нейронов [30]. T. Liebrechts et al. продемонстрировали, что тяжесть симптомов у пациентов с ФД связана с повышенным высвобождением цитокинов и более высоким уровнем Т-клеток в слизистой оболочке тонкой кишки [31]. У пациентов с ФД по сравнению с контрольной группой наблюдались достоверно более высокие уровни TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-10. Таким образом, у *H. pylori*-негативных больных с ФД ключевым фактором развития клинических проявлений может быть активация клеточного иммунитета с увеличением количества Т-клеток в слизистой оболочке тонкой кишки, которые привлекают эозинофилы и тучные клетки в участки воспаления. Высвобождение провоспалительных медиаторов при дегрануляции этих клеток приводит к дисфункции эпителиального барьера и изменению функции нервных окончаний в верхних отделах ЖКТ [32].

При ГЭРБ также рассматривается цитокин-опосредованный механизм развития и прогрессирования заболевания. Цитокины у пациентов с ГЭРБ могут предопределять ее течение в зависимости от активности (противо- или провоспалительной). В исследовании K.W. Dunbar et al. было обнаружено увеличение количества интраэпителиальных Т-клеток в пищеводе после прекращения приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) у пациентов с рефлюкс-эзофагитом [33]. На сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие о том, что соответствующий фенотип макрофагов (M1 или M2) детерминирует нарушение иммунного ответа в виде дисбаланса между гуморальным (Th2) и клеточным (Th1) звеньями иммунитета. Таким образом, считается, что при развитии эрозивного эзофагита активируется Th1-иммунный ответ, а при пищеводе Баррета — Th2 [34, 35]. Макрофаги также продуцируют активные формы кислорода, транскрипционные факторы (NF- $\kappa$ B, TGF- $\beta$ ), фосфолипиды, определяющие иммунный ответ организма [36]. Исследование фенотипа макрофагов крови у больных ГЭРБ выявило преобладание поверхностных M1-макрофагов, которые характерны для провоспалительного Th1-иммунного ответа [37].

Связь между ФД и ГЭРБ посредством цитокин-опосредованных реакций требует дальнейшего изучения, так как может стать в дальнейшем новой мишенью для лечения пациентов с сочетанным течением этих заболеваний. А подавление воспаления в ДПК позволит улучшить нарушение адаптации фундального отдела желудка и уменьшить патологический ГЭР [38].

Эозинофилия ДПК при ФД, которая не связана с инфекцией *H. pylori* или эозинофилией пищевода, была продемонстрирована в ряде исследований [39–42]. Повышение количества эозинофилов в ДПК более характерно для пациентов с ППДС

с жалобами на чувство раннего насыщения и встречается в 47 % случаев [43]. Также эозинофилия в ДПК была выявлена при постинфекционной ФД и у детей с ФД [44–46]. Согласно исследованию M.M. Walker et al., с диагнозом ФД было связано повышение количества эозинофилов в среднем до 49 в поле зрения при большом увеличении [40]. Факторы, способствующие развитию эозинофилии ДПК, до конца не установлены. Не исключается возможная роль повышенной проницаемости слизистой оболочки ДПК, нарушение регуляции тучных клеток, курения [47].

### Роль кислотно-пептического фактора в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии

ГЭРБ относится к кислотозависимым заболеваниям, при которых основным повреждающим фактором, вызывающим клинические симптомы, является соляная кислота [3]. Помимо соляной кислоты в рефлюктате может присутствовать дуоденальное содержимое, включающее в себя панкреатические ферменты и компоненты желчи (желчные кислоты, лизолецитин и трипсин). Лишь у 10,3 % больных выявляется желчный рефлюкс, у 39,7 % отмечается кислый с желчными компонентами, и у преобладающего большинства (50 %) — кислый [48]. Доказано, что к повышению риска развития ГЭРБ приводит значительное увеличение секреции соляной кислоты.

Количество рефлюксов, а также продолжительность экспозиции кислоты в пищеводе коррелируют со степенью повреждения слизистой оболочки пищевода. По данным суточной рН-импедансометрии количество времени с рН < 4 в пищеводе в течение суток должно быть менее 4 %.

Роль кислоты в патогенезе ФД прежде всего определяется ацидификацией ДПК, которая приводит к ингибированию расслабления желудка во время еды, замедлению его опорожнения и увеличению чувствительности желудка к растяжению. В ряде работ продемонстрирована повышенная экспозиция соляной кислоты в ДПК у пациентов с ФД, несмотря на нормальный уровень секреции соляной кислоты в желудке [49, 50].

Установлено, что у пациентов с ФД с увеличенной экспозицией соляной кислоты в ДПК отмечаются более выраженные симптомы диспепсии по сравнению с больными с нормальной экспозицией [51–53]. Причем ацидификация ДПК приводит к возникновению жалоб преимущественно у больных ФД, а не здоровых.

У пациентов с СБЭ высокая секреция соляной кислоты, наряду с повышенной чувствительностью слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки, способствуют возникновению боли и жжения в эпигастриальной области [16]. Однако патогенетическая роль чувствительности желудка к кислоте до конца не установлена. С одной стороны, у некоторых пациентов с ФД при назначении



антисекреторной терапии отмечено уменьшение выраженности жалоб. С другой, у большинства больных с ФД уровень секреции соляной кислоты в желудке в пределах нормы.

Y.L. Xiao et al. исследовали патологический кислый ГЭР у пациентов с ФД с преобладающими симптомами боли, жжения в эпигастриальной области, чувством раннего насыщения и ощущением переполнения после еды [54]. Распространенность рефлюкса среди респондентов с ФД составила 31,7 %. При этом у больных с ППДС патологический кислый ГЭР встречался в 36,6 % случаев, а у пациентов с синдромом боли в эпигастрии (СБЭ) — в 28,7 %. J. Task et al. также продемонстрировали увеличение процента времени с  $\text{pH} < 4$  более 5 % в пищеводе у пациентов с ФД, отметив, что данные изменения более характерны для лиц с СБЭ [55].

### Диагностика функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Функциональная диспепсия является диагнозом исключения, так как диспепсические симптомы могут встречаться при различных органических заболеваниях. Согласно одному из положений Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по ФД, можно проводить лечение пациентов с диспепсией без выполнения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) при отсутствии «симптомов тревоги» [15]. Однако такой подход чреват диагностическими ошибками, так как даже у лиц молодого возраста рак желудка может протекать без «симптомов тревоги», которые появляются на поздних стадиях заболевания [56]. В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ФД проведение ЭГДС пациентам с симптомами диспепсии является обязательным [16].

Обследование пациентов с симптомами ГЭРБ должно включать в себя проведение ЭГДС (при необходимости с биопсией), которая позволяет оценить степень выраженности изменений слизистой оболочки пищевода, 24-часовую  $\text{pH}$ -импедансометрию, а в некоторых случаях — манометрию пищевода высокого разрешения [3].

Суточная  $\text{pH}$ -импедансометрия позволяет провести дифференциальный диагноз между функциональной изжогой, гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу и НЭРБ или исключить их сочетание при подтвержденной ГЭРБ. При НЭРБ у пациентов с нормальной эндоскопической картиной пищевода отмечается увеличение процента времени с  $\text{pH} < 4$  более 4,5. Для лиц с функциональной изжогой характерны нормальные показатели экспозиции кислоты в пищеводе ( $\text{pH} < 4$  — менее 4,0) и отсутствие связи между возникновением симптомов и эпизодами ГЭР. При гиперчувствительности пищевода к рефлюксу при  $\text{pH}$ -импедансометрии отмечаются нормальные показатели экспозиции кислоты в пищеводе (процент времени

с  $\text{pH} < 4$  — менее 4) и наличием связи между симптомами и эпизодами физиологических ГЭР.

### Подходы к терапии пациентов с сочетанием функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Сочетание ФД и ГЭРБ у пациента представляет сложности в выборе эффективной лекарственной терапии. Терапию больных с сочетанным течением этих заболеваний следует начинать с общих мероприятий, включающих в себя нормализацию образа жизни и питания.

На сегодняшний день основными препаратами для лечения этих заболеваний являются ингибиторы протонной помпы и прокинетики [3, 16].

ИПП продемонстрировали свою эффективность при лечении ФД, главным образом при СБЭ. Кокрейновский метаанализ, включивший 18 рандомизированных контролируемых исследований (6172 пациента), показал, что ИПП достоверно лучше уменьшают общие симптомы ФД по сравнению с плацебо [57]. В недавнем метаанализе 38 исследований также было показано, что эффективность прокинетиков достоверно превышала плацебо в купировании симптомов ФД (отношение шансов — 0,81; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 0,74–0,89) [58]. При этом наибольшая эффективность ИПП наблюдалась у пациентов с избыточной массой тела, сочетании ФД и ГЭРБ [59].

У пациентов с ГЭРБ ИПП на сегодняшний день являются препаратами выбора как при неэрозивной, так и при эрозивной форме заболевания [3]. ИПП позволяют поддерживать более 18 часов уровень  $\text{pH} > 4$  в желудке, что способствует заживлению эрозий в пищеводе [60]. Кроме того, за счет снижения продукции соляной кислоты происходит купирование симптомов ГЭРБ. По результатам крупных систематических обзоров и метаанализов ИПП признаны самыми эффективными препаратами в терапии ГЭРБ.

Важная роль двигательных нарушений в патогенезе ФД служит основанием для назначения препаратов, влияющих на моторику — прокинетиков. Кокрейновский метаанализ, включавший в себя 24 исследования (13 178 пациентов с ФД), показал, что эффективность прокинетиков значительно превышает плацебо (57 и 47 % соответственно) [61]. Недавний метаанализ 38 исследований продемонстрировал купирование симптомов ФД при назначении препаратов данной группы (отношение шансов — 0,81; 95% ДИ: 0,74–0,89) [58].

При ГЭРБ применение прокинетиков также патогенетически обосновано [3]. Согласно имеющимся данным эффективность прокинетиков обусловлена стимуляцией двигательной функции желудка, в результате чего уменьшается количество ПРНПС, улучшается пищеводный клиренс, восстанавливается нормальное физиологическое состояние пищевода. Метаанализ 14 исследований продемонстрировал более выраженное уменьшение

симптомов ГЭРБ при добавлении прокинетики к ИПП по сравнению с монотерапией ИПП (отношение шансов — 1,185; 95% ДИ: 1,042–1,348;  $p = 0,010$ ) [62]. Кроме того, такая комбинированная терапия оказывается эффективной у пациентов с рефрактерным течением заболевания. Отмечено, что при сочетании ГЭРБ и ФД прокинетики оказывают наибольший эффект [13].

У пациентов с ФД необходимо исключение инфекции *H. pylori* [63]. Проведение эрадикационной терапии с последующим стойким исчезновением жалоб у больных с хроническим гастритом с симптомами диспепсии позволяет исключить этих пациентов из группы ФД. При сохранении жалоб после антихеликобактерного лечения *H. pylori*-инфицированные лица рассматриваются как пациенты с ФД [64, 65].

### Эффективность акотиамида в терапии функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В 2023 г. в Российской Федерации зарегистрирован акотиамид, являющийся антагонистом мускариновых ацетилхолиновых рецепторов (М-рецепторов) типа 1 и 2, а также ингибитором ацетилхолинэстеразы (АХЭ). За счет ингибирования активности АХЭ и М1- и М2-холинорецепторов происходит усиление индуцированного ацетилхолином сокращения и подвижности антрального отдела и тела желудка [66]. В результате увеличивается постпрандиальная моторика антрального отдела, нормализуется аккомодация фундального отдела и ускоряется замедленное опорожнение желудка.

Также важно отметить способность акотиамида повышать уровень грелина в плазме крови [67]. Согласно современным представлениям одним из механизмов развития ФД является нарушение синтеза ацилированного грелина (активная форма молекулы) [68, 69]. У больных с ППДС и НЭРБ отмечено значительное снижение уровня данного пептидного гормона по сравнению со здоровыми и с пациентами с СБЭ [69].

У пациентов с ФД акотиамид в дозе 300 мг в сутки уменьшает выраженность симптомов заболевания: суммарный относительный риск (ОР) составил 1,29 (95% ДИ: 1,19–1,40;  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 15\%$ ) по сравнению с плацебо [70]. У пациентов с ППДС суммарный относительный риск для общего уменьшения выраженности симптомов составил 1,29 (95% ДИ: 1,09–1,53;  $p = 0,003$ ;  $I^2 = 0\%$ ), а для СБЭ — 0,92 (95% ДИ: 0,76–1,11;  $p = 0,39$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

Доказательная база эффективности акотиамида при ФД продолжает увеличиваться и насчитывает более 10 исследований [66, 71–80]. Имеющиеся данные демонстрируют не только значительное уменьшение выраженности симптомов ФД при приеме данного прокинетики, но и улучшение качества жизни и трудоспособности пациентов при СБЭ и ППДС. Акотиамид обладает хорошим профилем безопасности [77]. А его прием в течение одного года ассоциирован со снижением рецидивирования

ФД [75]. При эрадикационной терапии акотиамид уменьшает симптомы ФД, но не оказывает влияния на обнаружение *H. pylori* [79].

Комбинированная терапия акотиамидом и ИПП также демонстрирует высокую клиническую эффективность. Добавление данного прокинетики к эзомепразолу в дозе 300 мг в сутки пациентам, у которых монотерапия ИПП была неэффективна, приводило к уменьшению выраженности симптомов ППДС и СБЭ [81].

В настоящее время акотиамид в качестве прокинетики для лечения пациентов с ФД включен в клинические рекомендации Британского и Японского обществ гастроэнтерологов [52, 82].

Эффективность акотиамида у пациентов с ГЭРБ продемонстрирована Н. Yamashita et al. [83]. Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ у пациентов, которые принимали данный прокинетик в комбинации с ИПП. Через две недели 28,6 % пациентов, получающих ИПП и акотиамид в дозе 300 мг в сутки, отметили уменьшение тяжести симптомов по сравнению с 14,3 % исследуемых из группы монотерапии ИПП. Среди больных с НЭРБ данные показатели составили 29,6 и 7,1 % соответственно.

В работе К. Muta et al. было показано снижение выраженности симптомов, связанных с рефлюксом и ФД, у больных с двигательными нарушениями пищевода [78]. Кроме того, исследователи выявили, что акотиамид способен нормализовать расслабление НПС у пациентов с нарушением проходимости пищеводно-желудочного перехода, не влияя при этом на нормальную моторику пищевода.

В еще одном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациентов с ФД, жалующихся на рефрактерную к терапии ИПП изжогу, которая была обусловлена неэрозивной формой ГЭРБ, включение в схему лечения акотиамида привело к снижению выраженности изжоги и чувства переполнения в эпигастральной области [84].

Эффективность комбинированного приема ИПП и акотиамида у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ФД, симптомами, рефрактерными к монотерапии рабепразолом, была продемонстрирована Т. Takeuchi et al. [85]. Авторы отметили, что добавление данного прокинетики является альтернативой удвоенной дозе ИПП.

## Заключение

Высокая частота сочетания функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является актуальной проблемой в клинической практике. Сочетанное течение этих заболеваний у пациента затрудняет проведение дифференциального диагноза, приводит к неадекватному назначению лекарственных препаратов и обуславливает низкую эффективность терапии. На сегодняшний день препаратами выбора

являются ингибиторы протонной помпы и прокинетики, применение которых патогенетически обосновано. Современным прокинетическим препаратом,

способным улучшать моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта с доказанной клинической эффективностью, является акотиамида.

## Литература / References

1. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: A meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–57. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307843
2. Lee K., Kwon C.I., Yeniova A.O., Koyanagi A., Jacob L., Smith L., et al. Global prevalence of functional dyspepsia according to Rome criteria, 1990–2020: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):4172. DOI: 10.1038/s41598-024-54716-3
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
4. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: A meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589
5. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
6. Kaji M., Fujiwara Y., Shiba M., Kohata Y., Yamagami H., Tanigawa T., et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(6):1151–6. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06249.x
7. Haque M., Wyeth J.W., Stace N.H., Talley N.J., Green R. Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: A population-based study. *N Z Med J*. 2000;113(1110):178–81.
8. Choung R.S., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: One disease or distinct entities? *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(3):229–34, e106. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01845.x
9. Guillemot F., Ducrotte P., Bueno L. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in a population of subjects consulting for gastroesophageal reflux disease in general practice. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29(3):243–6. DOI: 10.1016/s0399-8320(05)80756-0
10. Lee S.W., Lee T.Y., Lien H.C., Yeh H.Z., Chang C.S., Ko C.W. The risk factors and quality of life in patients with overlapping functional dyspepsia or peptic ulcer disease with gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver*. 2014;8(2):160–4. DOI: 10.5009/gnl.2014.8.2.160
11. Monnikes H., Schwan T., van Rensburg C., Straszak A., Theek C., Sander P., et al. Randomized clinical trial: Sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and IBS in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(11):1279–89. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05085.x
12. Noh Y.W., Jung H.K., Kim S.E., Jung S.A. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):148–56. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.148
13. Шептулин А.А., Курбатова А.А., Баранов С.А. Современные возможности применения прокинетиков в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):71–7. [Sheptulin A.A., Kurbatova A.A., Baranov S.A. Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):71–7. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77
14. Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю. Клиническое значение нарушений двигательной функции пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):127–34. [Trukhmanov A.S., Ivashkina N.Yu. The clinical significance of disorders of the motor function of the esophagus, stomach and duodenum. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(8):127–34. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000390
15. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(3):307–31. DOI: 10.1002/ueg2.12061
16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
17. 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. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70012-5
18. Camilleri M., Hasler W.L., Parkman H.P., Quigley E.M., Soffer E. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology*. 1998;115(3):747–62. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70155-6
19. Lin Z., Eaker E.Y., Sarosiek I., McCallum R.W. Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2384–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01362.x
20. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):11–23. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. High resolution manometry in clinical practice: Analysis of the motor function of the esophagus in accordance with the Chicago classification. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):11–23. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-11-23
21. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии,*



- колопроктологии. 2020;30(3):61–88. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on clinical use of high-resolution manometry in diagnosis of esophageal disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):61–88. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88
22. Pauwels A., Altan E., Tack J. The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(4):581–8. DOI: 10.1111/nmo.12305
23. Herregods T.V., Bredenoord A.J., Smout A.J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: New understanding in a new era. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(9):1202–13. DOI: 10.1111/nmo.12611
24. Gonlachanvit S., Maurer A.H., Fisher R.S., Parkman H.P. Regional gastric emptying abnormalities in functional dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(10):894–904. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00811.x
25. 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. DOI: 10.1053/gast.2001.27180
26. Cicala M., Emerenziani S., Caviglia R., Guarino M.P., Vavassori P., Ribolsi M., et al. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(6):605–13. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01702.x
27. Emerenziani S., Sifrim D., Habib F.I., Ribolsi M., Guarino M.P., Rizzi M., et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut*. 2008;57(4):443–7. DOI: 10.1136/gut.2007.130104
28. Orlando L.A., Orlando R.C. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(3):190–4. DOI: 10.1007/s11894-009-0030-6
29. Walker M.M., Talley N.J. The role of duodenal inflammation in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(1):12–8. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000740
30. Cirillo C., Bessissow T., Desmet A.S., Vanheel H., Tack J., Vanden Berghe P. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(8):1205–15. DOI: 10.1038/ajg.2015.158
31. Liebrechts T., Adam B., Bredack C., Gururatsakul M., Pilkington K.R., Brierley S.M., et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1089–98. DOI: 10.1038/ajg.2010.512
32. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Симаненков В.И. и др. Воспаление, нарушение моторной функции и висцеральная гиперчувствительность: основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (обзор литературы и резолюция Совета Экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(1):7–14. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Simanenkova V.I., et al. Inflammation, impaired motor function and visceral hypersensitivity: The main mechanisms of functional disorders of the gastrointestinal tract (materials of the Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(1):7–14. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-1-7-14
33. Dunbar K.B., Agoston A.T., Odze R.D., Huo X., Pham T.H., Ciper D.J., et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. *JAMA*. 2016;315(19):2104–12. DOI: 10.1001/jama.2016.5657
34. Kohata Y., Nakahara K., Tanigawa T., Yamagami H., Shiba M., Watanabe T., et al. Rebamipide alters the esophageal microbiome and reduces the incidence of Barrett's esophagus in a rat model. *Dig Dis Sci*. 2015;60(9):2654–61. DOI: 10.1007/s10620-015-3662-4
35. Zhong Y.Q., Lin Y., Xu Z. Expression of IFN- $\gamma$  and IL-4 in the esophageal mucosa of patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus and their relationship with endoscopic and histologic grading. *Dig Dis Sci*. 2011;56(10):2865–70. DOI: 10.1007/s10620-011-1696-9
36. Rieder F., Biancani P., Harnett K., Yeran L., Falk G.W. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: Impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(5):G571–81. DOI: 10.1152/ajpgi.00454.2009
37. Параскевова А.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Лямина С.В., Калиш С.В., Пирогов С.С. и др. Корреляция изменений фенотипа макрофагов крови после воздействия на них гастроэзофагеального рефлюката и нарушений моторики пищевода с формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(1):24–33. [Paraskevova A.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Lyamina S.V., Kalish S.V., Pirogov S.S., et al. Macrophage phenotype after human refluxate exposure, esophageal dysmotility and their correlation with gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(1):24–33. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-1-24-33
38. Ronkainen J., Aro P., Walker M.M., Agr us L., Johansson S.E., Jones M., et al. Duodenal eosinophilia is associated with functional dyspepsia and new onset gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(1):24–32. DOI: 10.1111/apt.15308
39. Talley N.J., Walker M.M., Aro P., Ronkainen J., Storskrubb T., Hindley L.A., et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: An adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1175–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.015
40. Walker M.M., Aggarwal K.R., Shim L.S., Bassan M., Kalantar J.S., Weltman M.D., et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: Confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(3):474–9. DOI: 10.1111/jgh.12419
41. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martinez C., Keita A.V., et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(2):262–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303857
42. Jones M.P., Walker M.M., Ford A.C., Talley N.J. The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders among 23,471 patients in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(4):382–91. DOI: 10.1111/apt.12846
43. Walker M.M., Salehian S.S., Murray C.E., Rajendran A., Hoare J.M., Negus R., et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy – an association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(11):1229–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04282.x
44. Futagami S., Shindo T., Kawagoe T., Horie A., Shim-puku M., Gudis K., et al. Migration of eosinophils and CCR2/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(8):1835–42. DOI: 10.1038/ajg.2010.151
45. Friesen C.A., Sandridge L., Andre L., Roberts C.C., Abdel-Rahman S.M. Mucosal eosinophilia and response to H1/H2 antagonist and cromolyn therapy in pediatric dyspepsia. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006;45(2):143–7. DOI: 10.1177/000992280604500205
46. Friesen C.A., Andre L., Garola R., Hodge C., Roberts C. Activated duodenal mucosal eosinophils in children with dyspepsia: A pilot transmission electron microscopic study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(3):329–33. DOI: 10.1097/00005176-200209000-00017



47. Harer K.N., Hasler W.L. Functional dyspepsia: A review of the symptoms, evaluation, and treatment options. *Gastroenterol Hepatol* (N Y). 2020;16(2):66–74.
48. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Внутриводная pH-импедансометрия в диагностике ГЭРБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;2:4–12. [Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intraesophageal pH-impedance measurement in diagnosis of GERD. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;2:4–12. (In Russ.)].
49. 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. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30822.x
50. 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. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818e37ab
51. Lee K.J., Kim J.H., Cho S.W. Dyspeptic symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension induced by duodenal acidification. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(3):515–20. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03976.x
52. Miwa H., Nagahara A., Asakawa A., Arai M., Oshima T., Kasugai K., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(2):47–61. DOI: 10.1007/s00535-021-01843-7
53. 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):G278–84. DOI: 10.1152/ajpgi.00086.2003
54. Xiao Y.L., Peng S., Tao J., Wang A.J., Lin J.K., Hu P.J., et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2626–31. DOI: 10.1038/ajg.2010.351
55. Tack J., Caenepeel P., Arts J., Lee K.J., Sifrim D., Janssens J. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile. *Gut*. 2005;54(10):1370–6. DOI: 10.1136/gut.2004.053355
56. Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Современные возможности применения ацотиамида в лечении функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):70–5. [Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Modern possibilities of using acotiamide in the treatment of functional dyspepsia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):70–5. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-70-75
57. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Hassan A., Bercik P., Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011194. DOI: 10.1002/14651858.CD011194.pub3
58. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P., Khanna R., Lacy B.E., Andrews C.N., et al. Prokinetics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):233–43. DOI: 10.1038/s41395-018-0258-6
59. Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N., Forman D., Talley N.J. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: A systematic review and economic analysis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1329–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.026
60. Евсютина Ю.В. Как безошибочно выбрать ингибитор протонной помпы у пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(1):68–76. [Evsyutina Yu.V. How to make the right choice of proton pump inhibitor for patients with gastroesophageal reflux disease? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(1):68–76. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-68-76
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. DOI: 10.1002/14651858.CD001960.pub3
62. Xi L., Zhu J., Zhang H., Mukhtali M., Li Y., Wu A. The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Esophagus*. 2021;18(1):144–51. DOI: 10.1007/s10388-020-00753-6
63. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
64. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Драккина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., et al. Clinical practice guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* diagnostics and treatment in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
65. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., et al. Clinical recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70–99. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
66. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. Report on the deliberation results (Acofide tablets 100 mg). URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000153467.pdf>
67. Yamawaki H., Futagami S., Kawagoe T., Maruki Y., Hashimoto S., Nagoya H., et al. Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1037–47. DOI: 10.1111/nmo.12805
68. Yagi T., Asakawa A., Ueda H., Miyawaki S., Inui A. The role of ghrelin in patients with functional dyspepsia and its potential clinical relevance (Review). *Int J Mol Med*. 2013;32(3):523–31. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1418
69. Shindo T., Futagami S., Hiratsuka T., Horie A., Hamamoto T., Ueki N., et al. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. *Digestion*. 2009;79(2):65–72. DOI: 10.1159/000205740
70. Xiao G., Xie X., Fan J., Deng J., Tan S., Zhu Y., et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:541950. DOI: 10.1155/2014/541950

71. Matsueda K., Hongo M., Tack J., Aoki H., Saito Y., Kato H. Clinical trial: Dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia — 100 mg t.i.d. is an optimal dosage. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(6):618–e173. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01449.x
72. Matsueda K., Hongo M., Ushijima S., Akiho H. A long-term study of acotiamide in patients with functional dyspepsia: Results from an open-label phase III trial in Japan on efficacy, safety and pattern of administration. *Digestion.* 2011;84(4):261–8. DOI: 10.1159/000332404
73. Matsueda K., Hongo M., Tack J., Saito Y., Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut.* 2012;61(6):821–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301454
74. Kusunoki H., Haruma K., Manabe N., Imamura H., Kamada T., Shiotani A., et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: Randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(6):540–5, e250–1. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01897.x
75. Shinozaki S., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Kawarai Lefor A., Yamamoto H. The effect of acotiamide on epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome in patients with functional dyspepsia. *J Med Invest.* 2016;63(3–4):230–5. DOI: 10.2152/jmi.63.230
76. Shinozaki S., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Miura Y., Lefor A.K., et al. Adherence to an acotiamide therapeutic regimen improves long-term outcomes in patients with functional dyspepsia. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017;26(4):345–50. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.264.ski
77. Tack J., Pokrotnieks J., Urbonas G., Bancia C., Yakusevich V., Bunganic I., et al. Long-term safety and efficacy of acotiamide in functional dyspepsia (postprandial distress syndrome) — results from the European phase 3 open-label safety trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(6):e13284. DOI: 10.1111/nmo.13284
78. Muta K., Ihara E., Fukaura K., Tsuchida O., Ochiai T., Nakamura K. Effects of acotiamide on the esophageal motility function in patients with esophageal motility disorders: A pilot study. *Digestion.* 2016;94(1):9–16. DOI: 10.1159/000447010
79. Mizukami K., Katsuta M., Okamoto K., Fukuda K., Ogawa R., Kawahara Y., et al. Influence of acotiamide on <sup>13</sup>C-urea breath test for *Helicobacter pylori* diagnosis. *J Clin Biochem Nutr.* 2020;67(3):332–7. DOI: 10.3164/jcbrn.20-17
80. Бакулин И.Г., Хлынов И.Б., Саблин О.А., Пахомова И.Г., Павлова Н.В. Клиническая эффективность применения акотиамида у пациентов с функциональной диспепсией: результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет.* 2023;(13):108–15. [Bakulin I.G., Khlynov I.B., Sablin O.A., Pakhomova I.G., Pavlova N.V. Clinical efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia: Results of a multicenter study. *Medical Council.* 2023;(13):108–15. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2023-253
81. Mayanagi S., Kishino M., Kitagawa Y., Sunamura M. Efficacy of acotiamide in combination with esomeprazole for functional dyspepsia refractory to proton-pump inhibitor monotherapy. *Tohoku J Exp Med.* 2014;234(3):237–40. DOI: 10.1620/tjem.234.237
82. Black C.J., Paine P.A., Agrawal A., Aziz I., Eugenic M.P., Houghton L.A., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut.* 2022;71(9):1697–723. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327737
83. Yamashita H., Okada A., Naora K., Hongoh M., Kinoshita Y. Adding acotiamide to gastric acid inhibitors is effective for treating refractory symptoms in patients with non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2019;64(3):823–31. DOI: 10.1007/s10620-018-5377-9
84. Funaki Y., Ogasawara N., Kawamura Y., Yoshimine T., Tamura Y., Izawa S., et al. Effects of acotiamide on functional dyspepsia patients with heartburn who failed proton pump inhibitor treatment in Japanese patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(2):e13749. DOI: 10.1111/nmo.13749
85. Takeuchi T., Takahashi Y., Kawaguchi S., Ota K., Harada S., Kojima Y., et al. Therapy of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps with symptoms after usual-dose proton pump inhibitor: Acotiamide plus usual-dose proton pump inhibitor versus double-dose proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(3):623–30. DOI: 10.1111/jgh.13970

## Сведения об авторах

**Трухманов Александр Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: troukh@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Румянцева Диана Евгеньевна\*** — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: diana-ryazanceva@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

## Information about the authors

**Alexander S. Trukhmanov** — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: troukh@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Diana E. Romyantseva\*** — Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Gastroenterology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Поступила: 27.04.2024 Принята: 06.07.2024 Опубликовано: 31.10.2024  
Submitted: 27.04.2024 Accepted: 06.07.2024 Published: 31.10.2024

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author