

# Функциональная диспепсия в свете современных представлений

Ю.П. Успенский, Е.В. Балукова

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

С конца XX в. человечество переживает колоссальное ускорение научно-технического прогресса, что привело к постоянно ускоряющимся и непрекращающимся изменениям условий, темпов и образа жизни и породило глобальную медицинскую проблему – болезни цивилизации. На протяжении всей жизни человек должен постоянно приспосабливаться к меняющимся условиям внешней среды и связанным с этим нарушениям состояния внутренней среды человеческого организма – в этом социально-биологический смысл процессов адаптации. Жизнь человека в оптимальных условиях предполагает устойчивое равновесие обменных процессов в организме с воздействием факторов внешней и внутренней среды. Принимая во внимание не всегда качественную пищу и питьевую воду, огромный поток информации, в том числе и негативной, жизнь в эпоху перемен, возросший ритм жизни, к которому не всегда успевают приспособиться функциональные системы организма, можно объяснить, почему ритмы работы организма сбиваются, возникают периоды дизритмии. Одним из проявлений этих сбоев является нарушение моторики органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое во многом определяет появление диспепсических жалоб.

Диспепсия как симптом многих заболеваний ЖКТ встречается относительно часто как при функциональных, так и при органических заболеваниях. Функциональная диспепсия в гастроэнтерологической практике выявляется в 20–50% случаев, при этом у большей части больных сочетается с хроническим гастритом. В последнее время именно функциональные заболевания ЖКТ, в основе которых лежит нарушение моторики, все чаще привлекают к себе внимание специалистов. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, различными функциональными расстройствами пищеварительной системы страдают до 50–60% взрослых и до 30–40% детей, обращающихся к врачам-гастроэнтерологам. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 60 лет заболеваемость этими расстройствами возросла в 24 раза [1, 2].

Термин «диспепсия» как синдром различных заболеваний органов пищеварения не вызывает сомнения, в то же время диагноз «функциональная диспепсия» (ФД) довольно сложный и связан с терминологическим многообразием, неоднозначностью самого понятия «функциональные заболевания», определенными трудностями диагностики и отсутствием четких показаний и алгоритмов лечения.

## Этиология и патогенез

Вопросы этиологии и патогенеза синдрома ФД до сих пор остаются недостаточно изученными. В ряду возможных причин и механизмов, способствующих развитию ФД, рассматривается целый ряд факторов: гиперсекреция соляной кислоты, алиментарные погрешности, вредные привычки, прием лекарственных препаратов, нервно-психические факторы, инфекция *Helicobacter pylori*, нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Определенное значение в механизмах возникновения диспепсических расстройств у лиц с эпигастральным болевым синдромом играет гиперсекреция

соляной кислоты, что подтверждается эффективностью применения у таких больных антисекреторных препаратов (ингибиторов протонной помпы и блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина) [3]. Однако, согласно другим данным, у большинства пациентов с ФД, в том числе и с эпигастральным болевым синдромом, не выявляется гиперсекреции соляной кислоты. Возможно, что патогенетическую роль в этих случаях играет не гиперсекреция HCl, а увеличение времени контакта кислого содержимого со слизистой оболочкой желудка и ДПК, а также гиперчувствительность ее хеморецепторов с формированием неадекватного ответа [1]. Вредные привычки и алиментарные погрешности, такие как курение, алкоголь, избыток крепкого чая, кофе, а также лекарственные средства (в большей степени, нестероидные противовоспалительные препараты), по некоторым данным, в 2 раза повышают риск развития ФД.

Широко обсуждается возможная связь развития симптомов ФД с инфицированностью слизистой оболочки желудка пилорическим хеликобактером (*H. pylori*), а соответственно, и целесообразность проведения у таких пациентов эрадикационной антигеликобактерной терапии [4, 5]. Полученные в результате многочисленных исследований данные весьма противоречивы. Было отмечено, что у *H. pylori*-положительных больных нарушения двигательной функции желудка и ДПК, прежде всего ослабление моторики антрального отдела и замедление эвакуации из желудка, выражены в большей степени, а клинические симптомы ФД являются более многообразными, чем у *H. pylori*-отрицательных пациентов. По другим данным, положительной корреляции между выраженностью диспепсических жалоб у пациентов с ФД и обнаружением у них *H. pylori* или его определенного штамма не обнаружено [3, 6].

Согласно современным представлениям, ФД рассматривается как проявление соматоформного расстройства. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, соматоформные расстройства являются психогенными заболеваниями, характеризующими физическими патологическими симптомами, которые напоминают соматическое заболевание при отсутствии соответствующих органических расстройств, при этом обнаруживаемые органические расстройства не объясняют природу и выраженность симптоматики или дистресса и озабоченности больного. Специфической чертой соматоформных расстройств является убежденность пациентов в наличии у них соматических заболеваний. Беспокойство пациента фокусирует его внимание на незначительных соматизированных ощущениях и усиливает их восприятие вплоть до неприятных и тягостных. Эти больные активно ищут помощи у врачей различных специальностей, проводят многочисленные обследования и становятся все более зависимыми от лечебных процедур и медикаментозных назначений. Основным признаком соматизированного расстройства является наличие множественных, повторно возникающих и часто видоизменяющихся соматических симптомов, которые обычно имеют место на протяжении ряда лет, предшествовавших обращению пациента к врачу. За всеми этими жалобами стоят нарушения психической сферы, ко-

торые могут быть выявлены при тщательном расспросе: сниженное настроение, не достигающее уровня депрессии, упадок физических и умственных сил, кроме того, часто присутствуют раздражительность, чувство внутренней напряженности и неудовлетворенности. Обострение заболевания провоцируется эмоционально значимыми стрессовыми ситуациями.

Симптомы могут относиться к любой части тела или системе, но наиболее часто встречаются желудочно-кишечные проявления. В формировании функциональных расстройств пусковая роль принадлежит психосоциальным факторам и нарушениям нейрогуморальной регуляции на оси мозг–ЖКТ, которые приводят к нарушениям двигательной функции ЖКТ. В патологических взаимодействиях немаловажную роль играет нарушение баланса нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов (холецистокинин, мотилин, серотонин, нейро-тензин, эндогенные опиаты-энкефалины и эндорфины, вазоактивный интестинальный пептид), контролирующих основные желудочно-кишечные функции.

Единственным патогенетическим фактором, значение которого в развитии ФД может считаться в настоящее время твердо доказанным, является нарушение моторики желудка и ДПК. Обнаружена связь определенных диспепсических жалоб с конкретными нарушениями двигательной функции верхних отделов ЖКТ. Большое внимание уделяется, в частности, расстройствам аккомодации желудка в ответ на прием пищи. Нормальная аккомодация желудка ведет к увеличению его объема после приема пищи без повышения внутрижелудочного давления. Расстройства аккомодации желудка, выявляемые у 40% больных с ФД, приводят к нарушению распределения пищи в желудке [1, 7].

Как известно, у здорового человека натощак возникают периодические перистальтические сокращения стенки желудка продолжительностью около 20 с. Сразу же после приема пищи фундальный отдел желудка расслабляется, что позволяет принять достаточно большой объем пищи. С помощью перистальтических сокращений стенки желудка происходит последующее перемешивание пищи с желудочным соком. Эвакуация содержимого желудка осуществляется благодаря градиенту давления, существующему между желудком и ДПК. Скорость эвакуации зависит от консистенции и качественного состава пищи. Так, жидкая пища удаляется практически сразу же после ее приема, плотная пища сохраняется в желуд-

ке до 4–6 ч, при этом белки и углеводы покидают желудок быстрее, чем жиры. Важную роль в процессах эвакуации играет антродуоденальная координация – синхронное расслабление привратника при сокращении антрального отдела желудка. При ФД наблюдается отсутствие адекватной аккомодации желудка на прием пищи, особенно при неритмичном приеме пищи, приеме пищи в больших объемах, при приеме раздражающей пищи для данного больного.

Нарушение эвакуации пищи, которое наблюдается при ФД, связано, в первую очередь, с нарушением антродуоденальной координации – синхронного расслабления привратника при сокращении антрального отдела желудка. Одной из причин этих нарушений является дисбаланс нейромедиаторов, нейропептидов, гастроинтестинальных гормонов.

К другим расстройствам двигательной функции желудка и ДПК у больных с ФД относятся нарушения ритма перистальтики желудка («желудочная дизритмия» – тахигастрия, брадигастрия, смешанная дизритмия). По данным некоторых авторов, у большинства больных ФД обнаруживаются нарушения миоэлектрической активности желудка в виде брадигастрии, которые коррелируют с такими симптомами, как тошнота, рвота, чувство переполнения в эпигастрии. Кроме того, у больных с ФД могут выявляться ослабление моторики антрального отдела с последующим расширением антрального отдела и гастропарезом и нарушения антродуоденальной координации. Замедление эвакуации из желудка и ослабление моторики антрального отдела выявляются почти у 50% больных с ФД [1, 8].

При нормальной эвакуаторной функции желудка причинами диспепсических жалоб может быть повышенная чувствительность рецепторного аппарата стенки желудка к растяжению (феномен висцеральной гиперчувствительности), связанная либо с истинным повышением чувствительности механорецепторов стенки желудка или же с повышенным тонусом его фундального отдела [9].

В регуляции моторно-эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ участвуют симпатический и парасимпатический отделы нервной системы, стимуляция волокон блуждающего нерва с последующим освобождением ацетилхолина, а также блокада допаминовых (D<sub>2</sub>) рецепторов приводят к усилению двигательной активности желудка, а стимуляция симпатической нервной системы – к торможению его

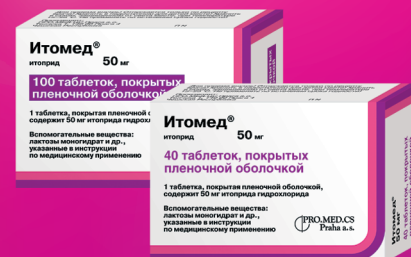


## ПРОКИНЕТИК



### ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ = ГАРМОНИЧНЫЙ ЭФФЕКТ

- Первый и единственный генерический препарат итоприда в РФ
- Обладает двойным механизмом действия
- Нормализует моторику почти на всем протяжении ЖКТ
- Метаболизируется без участия цитохрома P450
- Повышает приверженность пациента к терапии за счет выгодной фармакоэкономики
- Наличие более экономичной упаковки 50 мг № 100



ПРО. МЕД. ЦС Прага а.о.  
Представительство в Москве:  
тел./факс (495) 665-61-03

PRO.MED.CS  
Praha a.s.



моторики. Гастроинтестинальные пептиды, такие как секретин, желудочный ингибиторный пептид и холецистокинин, – тормозят моторику желудка.

Нарушения двигательной функции желудка лежат в основе возникновения ряда диспепсических жалоб, часто встречающихся при различных гастроэнтерологических заболеваниях. Так, расстройства аккомодации обуславливают появление такого симптома, как раннее насыщение. Ослабление моторики антрального отдела и нарушение антродуоденальной координации вызывают появление чувства тяжести и переполнения в подложечной области после еды. Изжога, отрыжка и ощущение горечи во рту часто бывают результатом гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов. Следствием измененной моторики желудка нередко оказываются и такие симптомы, как тошнота и рвота.

Согласно Римским критериям III, ФД определяют как наличие симптомов со стороны гастродуоденальной зоны (боль в подложечной области, изжога, раннее насыщение, чувство переполнения желудка после еды), возникших не менее чем за 6 мес до постановки диагноза и отмечающихся в течение последних 3 мес без органических, системных или метаболических нарушений, которые могут объяснить диспепсические симптомы.

### Варианты ФД

В зависимости от преобладания у больных ФД тех или иных симптомов выделяют 2 варианта заболевания:

- синдром боли в эпигастральной области (прежнее название – язвенноподобный вариант);
- постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название – дискинетический вариант).

**Постпрандиальный дистресс-синдром** характеризуется жалобами на чувство тяжести и переполнения в подложечной области после приема обычного объема пищи, а также раннее насыщение, возникающее несколько раз в неделю, и обуславливается расстройствами аккомодации желудка, нарушениями ритма перистальтики, ослаблением моторики антрального отдела с нарушением эвакуаторной функции, расстройствами антродуоденальной координации.

Диагностические критерии **синдрома эпигастральной боли** включают следующие жалобы больного: периодические боль или жжение, локализованные в эпигастрии, как минимум умеренной интенсивности с частотой не менее 1 раза в неделю, которая возникает или, наоборот, уменьшается после приема пищи, но может возникать и натощак; отсутствие генерализованной боли или локализуемой в других отделах живота или грудной клетки. Соответствие критериям должно соблюдаться в течение не менее 3 последних месяцев с началом проявлений не менее 6 мес перед диагностикой.

Постпрандиальный дистресс-синдром и синдром эпигастральной боли могут сопутствовать друг другу. В соответствии с Римскими критериями II, такое сочетание обозначалось как неспецифический вариант ФД. Римский III консенсус специальной такой формы не выделяет. Признается возможность сочетания двух субтипов ФД у одного пациента одновременно, но абсолютно отвергается смешанный вариант диспепсии по Римским критериям II [10, 11].

### Диагностика

Следует отметить, что в России, в отличие от других стран, диагноз ФД ставится редко. Если у больного в процессе обследования не выявляются заболевания, входящие в группу органической диспепсии (язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – ГЭРБ, опухоли желудка), то ему, как правило, ставится диагноз хронического гастрита. Между тем, хронический гастрит – понятие морфологическое. Гастрофиб-

роскопия позволяет оценить слизистую оболочку желудка макроскопически на предмет наличия на ней эрозивно-язвенных поражений, новообразований с эндодифитным (в просвет желудка) ростом. Однако достоверно судить по макроскопическому состоянию слизистой оболочки о наличии хронического гастрита не представляется возможным. Известно, что гиперемия слизистой – состояние не точно обозначаемое, а морфологические характеристики слизистой оболочки желудка при эритематозной гастропатии и визуальной нормальной картине у пациентов с клиническими симптомами диспепсии достоверно не различаются [12]. При микроскопическом исследовании биопсийного материала из желудка, взятого во время гастропатологии, могут быть обнаружены признаки хронического гастрита. Признаки воспаления и степень его активности определяются по наличию и степени инфильтрации слизистой оболочки желудка нейтрофильными лейкоцитами и лимфоцитами. Наличие и степень атрофии желудочных желез, наличие и степень метаплазии в слизистую оболочку желудка клеток кишечного эпителия, наличие и степень дисплазии клеток эпителия желудка, а также наличие и степень контаминации в слизистую оболочку желудка пилорического хеликобактера – информация, получаемая при морфологическом исследовании биоптата специалистом-морфологом. Именно эти признаки позволяют окончательно и достоверно установить диагноз «хронический гастрит». Встречающиеся у больных с хроническим гастритом симптомы диспепсии (чувство тяжести и переполнения в подложечной области после еды, раннее насыщение) должны объясняться (как и при синдроме ФД) упомянутыми выше нарушениями моторики желудка, а при наличии язвенноподобных болей – гиперсекрецией соляной кислоты. Клиницисты в Японии не отказались от диагноза хронического гастрита, тем не менее при наличии у больного клинических симптомов диагноз формулируется как хронический гастрит с симптомами диспепсии, и последние также рассматриваются как результат нарушенной двигательной функции желудка.

### Лечение ФД

Лечение ФД должно быть комплексным и включать общие мероприятия, направленные на коррекцию психоневрологического статуса, отказ от вредных привычек, нормализацию режима и качества питания, а также медикаментозную терапию.

Поскольку основное значение в патогенезе ФД имеют нарушения моторики желудка и ДПК, препаратами первой линии в терапии диспепсических расстройств являются прокинетики. В настоящее время в качестве прокинетиков чаще всего применяются антагонисты допаминовых рецепторов (домперидон), агонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов и прокинетики препарат с комбинированным механизмом действия – итоприда гидрохлорид. В настоящее время на фармацевтическом рынке появился новый современный селективный прокинетики препарат II поколения с комбинированным механизмом действия – Итомед® (итоприда гидрохлорид), который усиливает двигательную активность всего ЖКТ.

Итомед® является одновременно антагонистом периферических допаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует высвобождение ацетилхолина, препятствует его деградации и таким образом оказывает антихолинэстеразное действие, а также блокирует D<sub>2</sub>-рецепторы, что способствует повышению активности аденилатциклазы в миоцитах пищевода, желудка, ДПК и уровня циклического аденозинмонофосфата и вызывает стимуляцию двигательной активности этих органов. Усиливается пропульсивная моторика желудка, ускоряется его опо-

рождение, повышается перистальтическая активность тонкого и толстого кишечника за счет холиномиметического действия. Кроме того, Итомед® обладает минимальной способностью проникать через гемато-энцефалический барьер в центральную нервную систему, включая головной и спинной мозг. Метаболизм флавоновой монооксигеназой без участия системы цитохрома P450 позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при приеме других фармакологических средств, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома P450, без изменения их фармакологических свойств. Кроме того, отсутствие ингибирования системы цитохрома P450 свидетельствует о минимальной гепатотоксичности препарата. Немаловажен факт отсутствия побочных нежелательных эффектов, присущих прокинетикам, в виде гинекомастии, повышения уровня пролактина, удлинения интервала Q-T на электрокардиограмме. Благодаря взаимодействию с D<sub>2</sub>-допаминовыми хеморецепторами триггерной зоны Итомед® оказывает противорвотный эффект. Безусловно, использование препарата Итомед® при ФД предпочтительнее из-за минимального спектра побочных эффектов в терапевтическом диапазоне доз (50 мг 3 раза в сутки), а лечение ФД должно быть длительным, не менее 1 мес. Все это делает итоприда гидрохлорид препаратом выбора при ФД, что подтверждено многочисленными мультицентровыми исследованиями эффективности данного препарата у больных ФД.

Крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения итоприда гидрохлорида при ФД было проведено под руководством известных специалистов в этой области G.Holtmann (Австралия) и N.Talley (США) [12]. В исследование были включены 554 пациента, жалобы которых соответствовали Римским критериям II ФД. Пациенты были распределены на группы получавших амбулаторно в течение 8 нед. либо плацебо, либо итоприда гидрохлорид в различных дозах (50, 100 и 200 мг 3 раза в день). Контроль за результатами лечения осуществлялся с помощью двойного слепого метода. Через 8 нед. лечения клинические симптомы диспепсии полностью исчезли или значительно уменьшились у 57, 59 и 64% больных, получавших итоприда гидрохлорид (соответственно в дозах 50, 100 и 200 мг 3 раза в день), и у 41% пациентов, получавших плацебо. Различия с группой больных, принимавших плацебо, оказались для всех 3 групп пациентов, получавших итоприда гидрохлорид, статистически достоверными ( $p < 0,05$ ). В работе не было выявлено влияния итоприда гидрохлорида на продолжительность интервала Q-T. При применении препарата в суточной дозе 150 мг (обычно применяемая терапевтическая дозировка) не было отмечено изменения уровня пролактина в крови. Авторы сделали вывод о целесообразности применения итоприда гидрохлорида при ФД – заболевания, для лечения которого существует мало лекарственных препаратов с доказанной эффективностью [13, 14].

PSawant и соавт. (2004 г.) провели слепое рандомизированное сравнительное исследование эффективности применения итоприда гидрохлорида и домперидона в лечении больных ФД. Положительный эффект был отмечен у 81% больных, получавших итоприда гидрохлорид, и у 70% пациентов, получавших домперидон ( $p = 0,52$ ). Таким образом, итоприда гидрохлорид может считаться препаратом выбора в лечении больных ФД [15].

Во всех клинических исследованиях итоприда гидрохлорид зарекомендовал себя как препарат, характеризующийся хорошей переносимостью и отсутствием серьезных побочных эффектов. Основными побочными эффектами при приеме итоприда гидрохлорида явились диарея (0,7% случаев), боли в животе (0,3%), головная боль (0,3%) [16, 17].

Таким образом, диспепсия может быть проявлением как органического, так и функционального заболевания. Диагностика ФД предусматривает прежде всего исключение органических заболеваний, протекающих с аналогичными симптомами (ГЭРБ, желудочная и дуоденальная язва, рак желудка, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит). На сегодняшний день вопросы патофизиологических и клинических аспектов ФД окончательно не решены. Продолжение интенсивных научных исследований в рамках данной проблемы позволит в ближайшем будущем лучше понять причины и механизмы возникновения этого частого заболевания и откроет новые возможности его успешного лечения.

#### Литература

1. Ивашикин В.Т. Обследование и лечение больных с синдромом диспепсии: методическое пособие для врачей. М.: МЕДпресс, 2001.
2. Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466–79.
3. Hotz J. *Gastroenterologie (Hrsg. H.Goebell)*. Munchen. Wien. Baltimore. Reizmagen 1992; 2: 417–26.
4. Veldhuyzen van Zanten SJO. The role of *Helicobacter pylori* infection in non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (Suppl. 1): 63–69.20.
5. Wienbeck M. A difficult case of functional dyspepsia. Innovation towards better GI care. *Janssen-Cilag congress. Abstracts. Madrid, 1999*; p. 46–7.
6. Talley NJ. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow up. *N.Talley, L.Janssens, K.Lauritsen. Br Med J* 1999; 318: 833–7.
7. Tack J. Functional dyspepsia: a case of impaired fundic relaxation. Innovation towards better GI care. *Janssen-Cilag congress. Abstracts. Madrid, 1999*; p. 44–5.
8. Шеннтулин АА. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома функциональной диспепсии. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2003; 1: 19–25.
9. Koch KL. Motility disorders of the stomach. Innovation towards better GI care. 1. *Janssen-Cilag congress. Abstracts. Madrid, 1999*; p. 20–1.
10. Алексеев С.А. Соответствие Римских критериев II и III в диагностике функциональной диспепсии и сравнительная оценка эффективности ее лечения малыми дозами фамотидина. *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* 2006; 5: 25–7.
11. Пиманов С.И., Сивилончик Н.Н. Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии. Пособие для врачей. Витебск: ВГМУ, 2006.
12. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T et al. A placebocontrolled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006; 354: 832–40.
13. Myoshi A, Masumune O, Sekiguchi T et al. Clinical evaluation of itopride hydrochloride for gastrointestinal symptoms associated with chronic gastritis: multicenter double blind clinical trial using cisapride as control drug. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 4: 261–79.
14. Tack J. New therapeutic targets for FD: what, how and whom? *Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes. Abstract book. Montreal, 2005*; p. 22–4.
15. Sawant P, Das HS, Desai N et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *JAPI* 2004; 52: 626–8.
16. Inoue K. Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis. *KInoue, Y.Sanada, J.Fijimura, O.Mihara. Clin Med* 1999; 15: 18031808.
17. Masayuki N. Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis. *Kiso to Rinsbo* 1997; 31: 2785–91.
18. Шеннтулин АА. Хронический гастрит и функциональная диспепсия: есть ли выход из тупика? *РЖГТК* 2010; 20 (2): 84–8.

Индекс лекарственных препаратов:

Итоприда гидрохлорид: Итомед® (ПРО.МЕД.ЦС Прага)