

И.Г. ПАХОМОВА, к.м.н., доц. кафедры пропедевтики внутренних болезней,
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ

КАК ПРОЯВЛЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МОТОРИКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Рассматривается актуальность функциональной диспепсии, современные представления, основные этиопатогенетические аспекты, алгоритмы диагностики и терапии с акцентом на моторные нарушения верхних отделов желудочно-кишечного тракта как ключевого механизма развития функциональной диспепсии.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, моторные нарушения, терапия

Диспепсические жалобы являются одной из наиболее частых причин обращения к врачу. Понятие «диспепсия» может включать в себя как симптом, появляющийся при различных заболеваниях органической природы, так и функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта. Впервые термин «диспепсия» (в переводе с греческого – «расстройство пищеварения») был введен еще в конце XIX в. венским педиатром Видерхофером. В отечественной медицине нередко под диспепсией подразумевают «алиментарную» диспепсию, что может быть обусловлено возросшим ритмом жизни, к которому не всегда успевают приспособиться функциональные системы организма, некачественной пищей, нарушением диетического режима и ритма питания.

Функциональная диспепсия, как и прочие функциональные нарушения органов пищеварения, широко распространена в популяции во всем мире. Так, среди европейцев функциональной диспепсией страдают около 20% лиц, в США – 29%, с преобладанием лиц женского пола, пик обращаемости с диспепсическими жалобами приходится в среднем на возраст 35–45 лет [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 60 лет заболеваемость этими расстройствами возросла в 24 раза.

Функциональная диспепсия в соответствии с последними Римскими критериями III определяется как комплекс клинических симптомов (боли или ощущение жжения в эпигастрии, чувство перепол-

нения в подложечной области и раннего насыщения), возникших не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза и отмечающихся в течение последних 3 мес. [2].

В то же время постановка диагноза «функциональная диспепсия» – задача для врача общетерапевтического звена непростая. Во-первых, диагноз любого функционального заболевания – это диагноз исключения, который надо уметь поставить, обладая достаточными знаниями. Во-вторых, для полноценного обследования пациента необходимо иметь достаточные диагностические возможности. Вместе с тем важно подчеркнуть, что синдром функциональной диспепсии включен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра под шифром К30 «Диспепсия».

Основными этиопатогенетическими факторами возникновения функциональной диспепсии являются:

- нарушение моторной функции желудка,
- изменение чувствительности висцерального аппарата желудка,
- наследственность – GN β3 CC (TT, TC); SERT-P; SERT-SL; TRPV1; MIF-173C и другой генотип,
- психосоциальные факторы,
- инфекция *H. pylori*,
- кислотно-пептический фактор.

В отношении нарушения секреции соляной кислоты существует несколько точек зрения. Так, в ряде исследований было показано, что желудочная секреция при ФД у большинства больных не нарушена (Collen M.J., Loebenberg M.J., 1989; Omar E. et al., 1995; Nyren O., 1991). У части пациентов нельзя исклю-

чить повышенную чувствительность к нормальным значениям кислотности в желудке, что и обуславливает болевую симптоматику (Simren M., Vos R., 2003; Di Stefano M. et al., 2009; Ishii M. et al., 2008). Также имеются работы, где было показано, что выработка HCL выше нормальных значений, однако нет корреляции между изменением уровня pH в желудке и появлением симптомов (Lee K.J., 2004).

В последние годы активно рассматривается возможность генетической предрасположенности к развитию функциональной диспепсии. Известен ген, кодирующий бета-3 субъединицу внутриклеточного мессенджера G-протеина (GNB3 CC). Кроме того, обсуждается возможная роль полиморфизма промотора гена транспортера серотонина (SERT-P), причем генотип SERT-SL ассоциируется с риском постпрандиального дистресс-синдрома. В общей сложности изучено более 6 генов, влияющих на развитие данного заболевания, которые связаны с нейрогуморальными регуляторными структурами и их взаимодействием с органами пищеварительного тракта [3].

Связь функциональной диспепсии с расстройствами психоэмоциональной сферы хорошо установлена. Так, показано, что при данном заболевании отмечается более высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению со здоровыми людьми, а также описывается взаимосвязь диспепсических симптомов с данными нарушениями [4].

Вместе с тем среди различных причин формирования функциональной диспепсии ключевая роль принадлежит нарушениям двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, к которым относятся [5]:

- нарушение рецептивной и адаптивной релаксации желудка (нарушение аккомодации желудка),
- снижение частоты и амплитуды перистальтики желудка, нарушение циклической активности желудка (изменение миоэлектрической активности): тахи-, брадикастрия, антральная фибрилляция,
- замедление эвакуаторной функции желудка,
- нарушение антродуоденальной координации (синхронного расслабления привратника при сокращении антрального отдела желудка),
- ослабление постпрандиальной моторики антрального отдела желудка.

Данные моторные нарушения обусловлены дискоординацией работы регуляторных звеньев различного уровня.

Нельзя не отметить и тот факт, что ключевую роль в развитии функциональной диспепсии играет висцеральная гиперчувствительность, которая связана с нарушением рецепторного восприятия обычных раздражителей. Именно данным феноменом объясняется нарушение аккомодации желудка и изменений его эвакуаторной функции.

Нарушенная аккомодация желудка к поступающей пище встречается в среднем у 40% больных функциональной диспепсией [6] и может привести к несостоятельности нижнего пищеводного сфинктера. Возможно, данное обстоятельство объясняет нередкое сочетание у пациентов функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) (в 23–41% случаев) [7].

Нарушенная аккомодация желудка нередко возникает при неритмичном приеме пищи, приеме пищи в больших объемах, при приеме раздражающей пищи для данного больного и ответственна за такие симптомы, как быстрое насыщение, чувство переполнения желудка и боль после еды (*табл. 1*). Чувство быстрого насыщения при приеме пищи может быть также обусловлено задержкой опорожнения антрального отдела желудка [8], хотя у части больных функциональной диспепсией данный процесс может быть ускорен [9]. При ослаблении моторики антрального отдела и задержке опорожнения

Таблица 1. Взаимосвязь нарушений моторики и симптомов при функциональной диспепсии

Нарушение моторики	Клиническое проявление
Нарушение аккомодации желудка	Чувство раннего насыщения и переполнения желудка; боль после еды
Изменение миоэлектрической активности (брадикастрия)	Чувство переполнения в подложечной области; рефрактерность жалоб
Ослабление моторики антрального отдела	Чувство переполнения в подложечной области, тошнота, рвота, боли после еды
Нарушение антродуоденальной координации	Чувство переполнения в подложечной области; сонливость после еды

желудка у больного наблюдаются тошнота, рвота, боли после еды [10].

В зависимости от преобладания у пациентов тех или иных симптомов согласно Римским критериям III функциональную диспепсию классифицируют на два варианта течения заболевания (табл. 2) [2]:

1. В1а – постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС), прежнее название – дискинетический вариант;

2. В1в – синдром боли в эпигастральной области (ЭБС), соответствующий прежнему язвенноподобному варианту.

При этом хотелось еще раз подчеркнуть, что соответствие критериям должно соблюдаться в течение не менее 3 дней в месяц на протяжении последних 3 мес. с начала проявлений и общая продолжительность должна быть не менее 6 мес. перед диагностикой [2].

Следует отметить тот факт, что в России диагноз функциональной диспепсии, несмотря на наличие данной нозологической единицы в МКБ-10, ставится достаточно редко. К сожалению, если у пациента в процессе обследования не выявляются заболевания, входящие в группу органической диспепсии (например, язвенная болезнь, ГЭРБ, опухоли желудка), то ему, как правило, «по привычке» выставляется диагноз хронического гастрита без морфологического исследования гастробиоптатов. При этом врачи не учитывают тот факт, что т. н. «клинические проявле-

ния» гастрита – это, как правило, диспепсические жалобы функционального характера, не сопровождающиеся морфологическими изменениями.

В настоящее время согласно принципам доказательной медицины для впервые обратившихся пациентов с диспепсическими жалобами используется соблюдение следующих подходов:

- получение доказательств связи симптомов с верхними отделами желудочно-кишечного тракта;
- исключение «симптомов тревоги» (лихорадка; немотивированное похудание; дисфагия; рвота кровью; мелена; анемия; лейкоцитоз; увеличение СОЭ);
- пациентам с «симптомами тревоги» или в возрасте старше 40–45 лет обязательна ЭГДС;
- исключение приема НПВП, в первую очередь ацетилсалициловой кислоты;
- при наличии типичных проявлений рефлюкс-эзофагита устанавливается предварительный диагноз «ГЭРБ», назначается обследование и лечение;
- определение инфекции *H. pylori*, и при положительном ответе необходимо провести эрадикацию пилорического хеликобактера – стратегия «test and treat».

В 2010 г. в Таиланде на международной конференции по вопросам гастроэнтерологии и гепатологии международной группой экспертов с участием российских специалистов были разработаны и предложены к использованию алгоритмы ведения пациентов с функциональной диспепсией, в основу

Таблица 2. Диагностические критерии ЭБС и ПДС при функциональной диспепсии

ЭБС	ПДС
<p><i>Диагностические критерии должны включать ВСЕ из нижеперечисленных:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Боль или жжение в эпигастрии как минимум умеренной интенсивности с частотой не менее 1 раза в неделю 2. Боль периодическая 3. Нет генерализованной боли или локализующейся в других отделах живота или грудной клетки 4. Нет улучшения после дефекации или отхождения газов 5. Нет соответствия критериям расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди 	<p><i>Диагностические критерии должны включать ОДИН ИЛИ ОБА из нижеперечисленных:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Беспокоящее чувство полноты после еды, возникающее после приема обычного объема пищи, по крайней мере, несколько раз в неделю 2. Быстрая насыщаемость (сытость), в связи с чем невозможно съесть обычную пищу до конца, по меньшей мере, несколько раз в неделю
<p><i>Подтверждающие критерии:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Боль может быть жгучей, но без ретростерального компонента 2. Боль обычно появляется или наоборот уменьшается после приема пищи, но может возникать и натощак 3. ПДС может сопутствовать 	<p><i>Подтверждающие критерии:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Могут быть вздутие в верхней части живота, или тошнота после еды, или чрезмерная отрыжка 2. ЭБС может сопутствовать

которых и легли описанные выше подходы [11]. Так, для гастроэнтерологов, терапевтов и хирургов был предложен расширенный вариант данного алгоритма (рис. 1).

Несмотря на тот факт, что в литературе встречаются достаточно противоречивые мнения о значимости инфекции *H.pylori* в развитии нарушений моторики и появления симптомов функциональной диспепсии (De Groot G.N., de Both P.S.M., 1999; Nandurkar S., Talley N.J., Xia H. et al., 1998, Васильев Ю.В., 2008), проведение антихеликобактерной терапии способствует исчезновению последней у 25% пациентов с данным страданием. Согласно Маастрихтскому консенсусу 4 пересмотра эрадикация *H.pylori* вызывает длительное облегчение диспепсии у 1 из 12 пациентов, инфицированных

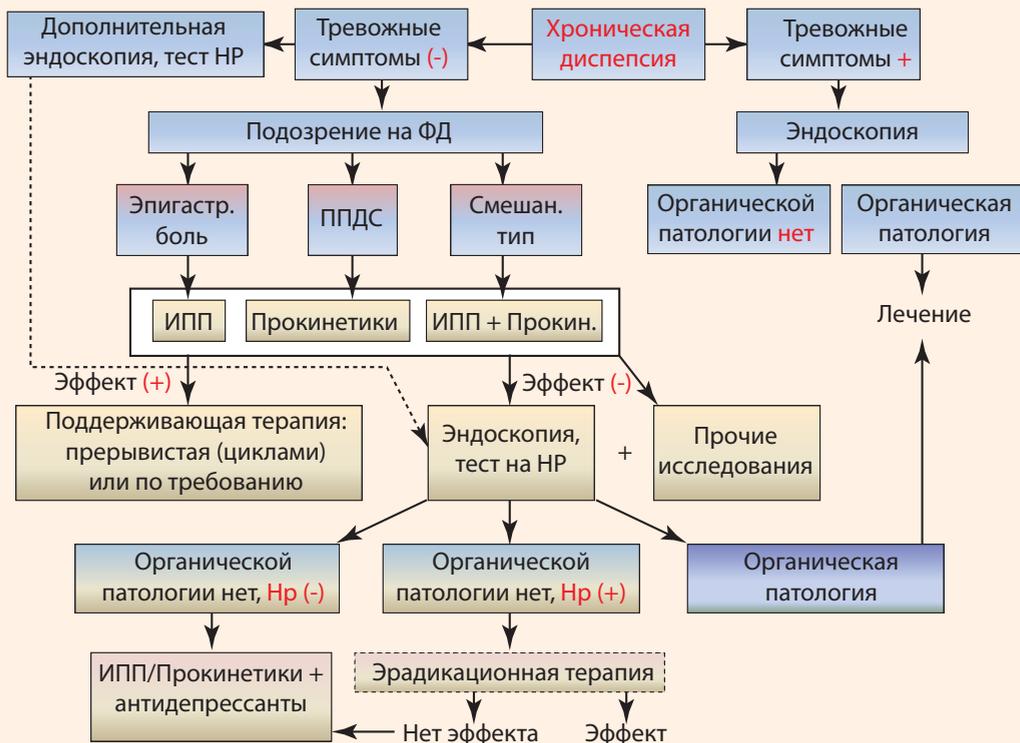
H. pylori и функциональной диспепсией, и превосходит другое лечение (1а, А) [12].

Учитывая основные этиопатогенетические факторы в развитии функциональной диспепсии, в качестве основной медикаментозной терапии в зависимости от варианта заболевания назначают антисекреторные препараты (ингибиторы протонного насоса) или прокинетики, либо их комбинацию.

По результатам метаанализа, проведенного P. Moayyedi и соавт., в которое вошли 3 347 больных из 10 рандомизированных исследований, была показана эффективность блокаторов протонного насоса в 34% случаев, по сравнению с 25% среди больных, получавших плацебо. Показатель, характеризующий число пациентов, у которых достигнут эффект от

Рисунок 1. Алгоритм диагностики и лечения функциональной диспепсии

Алгоритм диагностики и лечения ФД, рекомендованный гастроэнтерологам, терапевтам и хирургам на консультативном совете по вопросам ФД (Чанг-Май, Тайланд, 20.01.2010)



лечения, по сравнению с плацебо (Number Needed to Treat – NNT) составил 10 [13]. Следует отметить, что положительный ответ на прием ингибиторов протонной помпы наблюдается чаще у пациентов с явлениями эпигастрального болевого синдрома.

■ Согласно Маастрихтскому консенсусу 4 пересмотра эрадикация *H. pylori* вызывает длительное облегчение диспепсии у 1 из 12 пациентов, инфицированных *H. pylori* и функциональной диспепсией, и превосходит другое лечение (1а, А)

Наиболее высокой активностью обладают прокинетики различных групп, что является еще одним доказательством ключевой роли в развитии функциональной диспепсии нарушений моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в основном по гипокинетическому типу. Метаанализ 14 работ (1 053 пациента с функциональной диспепсией) по изучению эффективности данной группы препаратов показал, что эффективность прокинетиков по сравнению с плацебо составляет 61% и 41% соответственно, при этом NNT = 4 [14]. Важно подчеркнуть, что на эффективность прокинетиков при функциональной диспепсии не влияет наличие или отсутствие у больного хеликобактерной инфекции.

Среди препаратов с прокинетиическим действием в настоящее время наиболее широкое распространение получили:

- антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон),
- стимуляторы 5-НТ4-рецепторов (мозаприд),
- препараты комбинированного действия: антаго-

нисты допаминовых рецепторов и блокаторы ацетилхолинэстеразы (итоприда гидрохлорид).

Фармакологические эффекты домперидона и метоклопрамида связаны с блокадой допаминовых рецепторов, что предотвращает расслабление гладкой мускулатуры желудка и верхних отделов кишечника. Тем самым повышается тонус сфинктеров пищевода желудка и верхних отделов кишечника, ускоряется их опорожнение за счет усиления холинергических влияний. В то же время применение метоклопрамида (обладает как центральным, так и периферическим антидопаминергическим действием) в настоящее время, особенно в педиатрической и геронтологической практике, ограничено в связи с возможными серьезными побочными эффектами (10–25%): экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), нежелательные эффекты со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство и др.), гормональный эффект (гиперпролактинемия, галакторея, нарушение менструального цикла) [15]. При применении домперидона приведенные побочные эффекты встречаются редко и выражены в меньшей степени.

К группе агонистов 5-НТ4-рецепторов относится цизаприд, тегасерод, мозаприд. Цизаприд оказывает выраженное стимулирующее действие на моторику пищевода и желудка, повышая тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливая сократительную активность желудка и нормализуя антродуоденальную координацию. Вместе с тем из-за выраженных побочных эффектов (желудочковые аритмии, остановка сердца, внезапная смерть в связи с синдромом удлинённого интервала QT) в настоящее время запрещен к применению в ряде

Таблица 3. Сравнительная характеристика фармакологических свойств прокинетиков

Эффекты	Итоприд	Цизаприд	Мозаприд	Метоклопрамид	Домперидон
Механизм действия	D2-антагонист, ингибитор АЦХ	5-НТ4-агонист	5-НТ4-агонист	D2-антагонист, 5-НТ4-агонист	D2-антагонист
Прокинетиическое действие	Выражено	Выражено	Выражено	Выражено	Выражено
Противорвотное действие	Умеренное	Нет	Нет	Выражено	Умеренное
Удлинение интервала QT	Нет	Вызывает	Нет	Нет	Нет
Экстрапирамидные эффекты	Редко	Редко	Редко	Часто	Редко

стран, в т. ч. и в России. Применение тегасерода при функциональной диспепсии и ГЭРБ показало хорошие результаты, однако в марте 2007 г. реализация данного препарата на фармацевтическом рынке США была приостановлена из-за увеличения риска развития острого инфаркта миокарда [16]. Мозаприд присутствует на российском фармацевтическом рынке и используется в терапии функциональных расстройств коротким курсом (в среднем 2 нед.) с учетом возможных нежелательных реакций и лекарственных взаимодействий.

Следует отметить, что нередко у пациентов с функциональной диспепсией возникает необходимость длительного применения средств (не менее месяца), регулирующих моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В этой связи наиболее предпочтительными являются средства, не обладающие побочными эффектами, свойственными метоклопрамиду, цизаприду или тегасероду. Примером такого препарата может являться прокинетики с двойным комбинированным механизмом действия (антагонист допаминовых рецепторов и блокатор ацетилхолинэстеразы) – итоприда гидрохлорид. Препарат стимулирует сократительную способность желудка, ускоряет его опорожнение, устраняет антродуоденальную дискоординацию, нормализуя тонус и координацию моторики

желудочно-кишечного тракта. Итоприда гидрохлорид обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, не влияет на продолжительность интервала QT и не взаимодействует с лекарственными препаратами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P-450, в т. ч. ингибиторами протонной помпы.

Сравнительная характеристика фармакологических свойств описанных выше прокинетиков представлена в *таблице 3*.

Применение антацидных средств как самостоятельных препаратов для лечения функциональной диспепсии малоэффективно, однако возможно их включение в состав комплексной терапии.

При отсутствии эффекта от проводимой терапии целесообразно назначение препаратов с анксиолитическим действием или антидепрессантов.

Таким образом, функциональная диспепсия – это сложный физиологический и психологический процесс как в диагностическом плане, так и в подходах к терапии. Вместе с тем на сегодняшний день с учетом этиопатогенетических особенностей развития данного страдания разработаны алгоритмы диагностики и лечения с применением лекарственных средств, эффективность которых подтверждена с позиций современной доказательной медицины.



ЛИТЕРАТУРА

1. Piessevaux H, De Winter B, Louis E, Muls V, De Looze D, Pelckmans P. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil*, 2009;21:378-388.
2. Tack J, Talley NJ, Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*, 2006;130 (5): 1466-1479.
3. Oshima T, Toyoshima F, Nakajima S, Fukui H, Watari J, Miwa H. Genetic factors for functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011;26(3):83-87.
4. Richter J. Stress and psychological and environmental factors in functional dyspepsia. *Scand. J. Gastroenterol*, 1991;26(182):40-46.
5. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology*, 2004;127:1239-55.
6. Brun R, Kuo B. Functional dyspepsia. *Ther Adv Gastroenterol*, 2010;3(3):145-164.
7. Шентулин А.А. Хронический гастрит и функциональная диспепсия: существует ли выход из тупика? *Эффективная Фармакотерапия*, 2012;1:59-61.
8. Naag S, Talley NJ, Holtmann G. Symptom patterns in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: relationship to disturbances in gastric emptying and response to a nutrient challenge in consulters and non-consulters. *Gut*, 2004;53:1445-1451.
9. Zai H, Kusano M. Investigation of gastric emptying disorders in patients with functional dyspepsia reveals impaired inhibitory gastric emptying regulation in the early postcibal period. *Digestion*, 2009;79(1):13-18.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.