

И.В. МАЕВ^{1,2}, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, А.А. САМСОНОВ², д.м.н., профессор, Д.Н. АНДРЕЕВ², А.В. ЯШИНА², Ю.С. СУББОТИНА²

¹Департамент медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России, Москва

²кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

СОВРЕМЕННЫЙ АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

В статье представлены актуальные критерии диагностики синдрома функциональной диспепсии.

Рассмотрены основные клинические варианты заболевания и особенности их течения.

Приведен современный алгоритм, раскрывающий основные этапы диагностики и лечения пациентов, страдающих функциональной диспепсией, в условиях клинической практики. Освещена роль эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* в рамках комплексной терапевтической тактики при функциональной диспепсии.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, синдром эпигастриальной боли, постпрандиальный дистресс-синдром, алгоритм, диагностика, лечение, Helicobacter pylori, эрадикация, ингибиторы протонной помпы, прокинетики

Вопросам диагностики и лечения синдрома функциональной диспепсии (ФД) в последнее время посвящено множество работ как иностранных, так и отечественных специалистов. Во многом такая тенденция продиктована широкой распространенностью диспепсических жалоб в популяции, частота которых варьирует от 10 до 45%. Тем не менее несмотря на существенные научные продвижения в области функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), продолжают существовать разночтения относительно терминологии, критериев диагностики и лечения ФД [1, 2].

Первое определение синдрома ФД, сформулированное Международной рабочей группой специалистов в 1988 г., за последние 25 лет неоднократно претерпело изменения. Так, согласно дефиниции последнего консенсуса Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний

ЖКТ (Римские критерии – III, 2006), ФД – это гетерогенное расстройство, представляющее собой комплекс симптомов, включающих боли и чувство жжения в подложечной области, ощущение переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у пациента в течение 3 последних месяцев (при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев) и не могут быть объяснены органическими, системными или метаболическими заболеваниями [3].

Клиническая картина ФД крайне гетерогенна, при этом комплекс жалоб диспепсического характера намного шире клинических признаков, сформулированных Римским консенсусом. Так, у пациентов с ФД могут выявляться следующие симптомы: боль и чувство жжения в эпигастрии, вздутие живота, ощущение переполнения после еды, раннее насыщение, отрыжка, тошнота и рвота (рис. 1). При этом помимо жалоб гастроэнтерологического характера пациенты с ФД нередко предъявляют жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость и снижение работоспособности [4–6].

Для систематизации гастроэнтерологических жалоб в единые клинико-патофизиологические кластеры Римским консенсусом было предложено различать два основных варианта ФД:

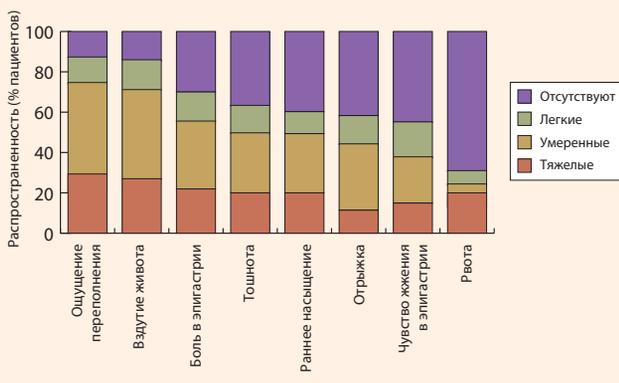
- синдром эпигастриальной боли (СЭБ);
- постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС).

Для каждого из клинических вариантов были разработаны диагностические критерии (табл. 1). В случае невозможности дифференцировки преобладающей симптоматики в конкретный тип диагноз ФД может быть выставлен без уточнения клинического варианта или определен как смешанный [3, 6].

Многие специалисты отмечают, что для клинического течения ФД характерны нестабильность и быстрая динамика жалоб в сочетании с суточными и сезонными колебаниями [6, 7].

Важно отметить, что нередко у пациентов с ФД выявляются клинические признаки других функциональных заболеваний ЖКТ, в частности синдром раздраженного кишечника (СРК). Такой «перекрест» симптоматики с трудно дифференцируемыми доминирующими симптомами усложняет задачу клинициста по верификации диагноза. Тем не

Рисунок 1. Распространенность гастроэнтерологических симптомов и их относительная тяжесть у пациентов с ФД (данные университетского госпиталя Гастусберга, Левен, Бельгия)



менее наличие СРК не исключает диагноза ФД, а служит поводом для постановки нескольких самостоятельных диагнозов и применения соответствующей диагностической и терапевтической тактики [4, 8].

В России, в отличие от других стран, диагноз ФД ставится достаточно редко. Если у пациента в процессе обследования не выявляются заболевания, входящие в группу органической диспепсии (язвенная болезнь, опухоли желудка), то ему, как правило, выставляется диагноз «хронический гастрит». Разграничение этих двух понятий является непростым вопросом как для отечественных, так и зарубежных гастроэнтерологов. Прежде всего надо иметь в виду, что «клинический» диагноз гастрита, т. е. диагноз без морфологического исследования гастробиоптатов, практически не имеет смысла, ведь жалобы, а это, как правило, симптомы диспепсии, носят в большинстве случаев функциональный характер, не сопровождаясь морфологическими изменениями, которые составляют суть гастрита. При этом оба приведенных выше заболевания не противоречат друг другу и могут сочетаться у одного и того же пациента [7, 8].

Алгоритм диагностики ФД на первичном этапе предполагает исключение органической причины явлений диспепсии. Многие органические, системные и метаболические заболевания, такие как язвенная болезнь, злокачественные новообразования ЖКТ и гепатобилиарной системы, паразитарные инвазии, хронические заболевания поджелудочной железы, сахарный диабет, гипо- и гипертиреозидизм, системная склеродермия, хроническая почечная недостаточность, электролитный дисбаланс, а также прием ЛП (холинолитиков, трициклических антидепрессантов, антагонистов кальция и др.) могут вызывать симптомы диспепсии [5, 8, 9].

Важную роль на этом этапе играют не только рутинные лабораторные и визуализационные методы диагностики, но

и клиническое выявление симптомов тревоги как ориентиров органической патологии. К симптомам тревоги относятся:

- немотивированное похудание,
- повторяющаяся рвота,
- кровотечение (рвота кровью или «кофейной гущей», мелена, гематохезия),
- дисфагия,
- лихорадка.

■ ФД – это гетерогенное расстройство, представляющее собой комплекс симптомов, включающих боли и чувство жжения в подложечной области, ощущение переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у пациента в течение 3 последних месяцев (при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев) и не могут быть объяснены органическими, системными или метаболическими заболеваниями

Повышенное внимание к этому вопросу связано прежде всего с тем, что ФД при наличии симптомов тревоги маловероятна, а недооценка их важности крайне опасна для прогноза. В случае выявления симптомов тревоги пациенту независимо от возраста необходимо безотлагательное проведение эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ с прицельной биопсией и морфологическим изучением биопсийного материала. В случае обнаружения органической причины диспепсии устанавливается соответствующий диагноз. При отсутствии таковых формулируется диагноз ФД. В

Таблица 1. Диагностические критерии клинических вариантов ФД [3]

Диагностические критерии СЭБ	<p>Основные критерии (должны включать все из нижеследующих):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Боль или жжение, локализованные в эпигастрии, как минимум умеренной интенсивности, с частотой не менее 1 раза в неделю. 2. Боль периодическая. 3. Отсутствие генерализованной или локализующейся в других отделах живота или грудной клетки боли. 4. Нет улучшения после дефекации или отхождения газов. 5. Нет соответствия критериям расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. <p><i>Соответствие критериям должно иметь место в течение не менее 3 последних месяцев с началом проявлений не менее 6 месяцев перед диагностикой</i></p>
	<p>Подтверждающие критерии:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Боль может быть жгучей, но без ретростернального компонента. 2. Боль обычно появляется или, наоборот, уменьшается после приема пищи, но может возникать и натощак. 3. Может сопутствовать постприандиальный дистресс-синдром.
Диагностические критерии ПДС	<p>Основные критерии (должны включать один или оба из нижеследующих):</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>Соответствие критериям должно иметь место в течение не менее 3 последних месяцев с началом проявлений не менее 6 месяцев перед диагностикой</i></p>
	<p>Подтверждающие критерии:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Может быть вздутие в верхней части живота, или тошнота после еды, или чрезмерная отрыжка. 2. Синдром эпигастральной боли может сопутствовать.

случае, если у клинициста остаются сомнения в правомочности диагноза ФД, возможно использование дополнительных методов диагностики, в частности анализа кала на паразитов (в эндемичных районах для аскаридоза, фасциолеза, лямблиоза, описторхоза) и скрытую кровь, расширенный биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование и/или КТ органов брюшной полости (в районах с высокой распространенностью рака печени) [6, 9, 10].

Лечение пациентов с ФД строится по традиционному для пациентов с патологией ЖКТ плану: рекомендации по модификации образа жизни, диетические рекомендации и фармакотерапия.

Больным с ФД рекомендуется отказ от курения, употребления алкоголя, приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Питание должно быть частое (6 раз в день), дробное, небольшими порциями, с ограничением жирной и острой пищи, красного перца, специй, а также кофеинсодержащих продуктов [6, 7].

■ Нередко у пациентов с ФД выявляются клинические признаки других функциональных заболеваний ЖКТ, в частности синдром раздраженного кишечника (СРК)

Несмотря на то что накопленные на сегодняшний день данные не дают основания считать инфекцию *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) значимым этиологическим фактором в развитии диспепсических явлений, проведение эрадикационной терапии может быть обоснованным [11, 12]. Согласно положению международного консенсуса Маастрихт IV (2010), регламентирующего стандарты диагностики и лечения инфекции *H. pylori*, эрадикация *H. pylori* приводит к устойчивому улучшению симптоматики у 1 из 12 пациентов, инфицированных *H. pylori* [13]. Тем не менее проведение эрадикационной терапии считается обоснованным в регионах с высокой инфицированностью *H. pylori*, к которым относится и Россия. В этом случае оправдана стратегия «test and treat», когда производится неинвазивное определение *H. pylori* и последующая эрадикация [13, 14].

В соответствии с консенсусом Маастрихт IV в регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (менее 20%) в качестве эрадикационной терапии первой линии регламентируется тройная терапия, включающая ИПП, кларитромицин и амоксициллин. В регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (более 20%) в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется квадротерапия с препаратами висмута (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат) или последовательная эрадикационная терапия (первые 5 дней: ИПП + амоксициллин, последующие 5 дней: ИПП + кларитромицин + тинидазол/метронидазол). В случае неудачи проведенной эрадикации по схемам терапии первой линии экспертный совет консенсуса Маастрихт IV регламентирует переход на схемы второй линии. Так, квадротерапия на основе препара-

тов висмута является приоритетной для регионов с низкой распространенностью резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину, а в качестве альтернативы выдвигается тройная терапия с левофлоксацином (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин). Что же касается регионов с высокой резистентностью штаммов *H. pylori* к кларитромицину, то согласно консенсусу Маастрихт IV терапией второй линии при неэффективности квадротерапии первой линии является тройная терапия с левофлоксацином (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин) [13].

Интересно отметить, что в настоящее время в большинстве регионов России отмечен низкий уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Так, последние мониторинговые исследования в Санкт-Петербурге, Новосибирске, Нижнем Новгороде и Смоленске выявляют 5,4–7,6% резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину [20–23].

Дальнейший выбор медикаментозной терапии должен базироваться в зависимости от клинического варианта ФД. Так, при СЭБ препаратами выбора являются антисекреторные средства. При ПДС – препараты, стимулирующие моторику ЖКТ (прокинетики). В случае смешанных и недифференцированных клинических вариантов ФД целесообразно использование обеих из вышеназванных групп фармакологических препаратов [7–9, 15].

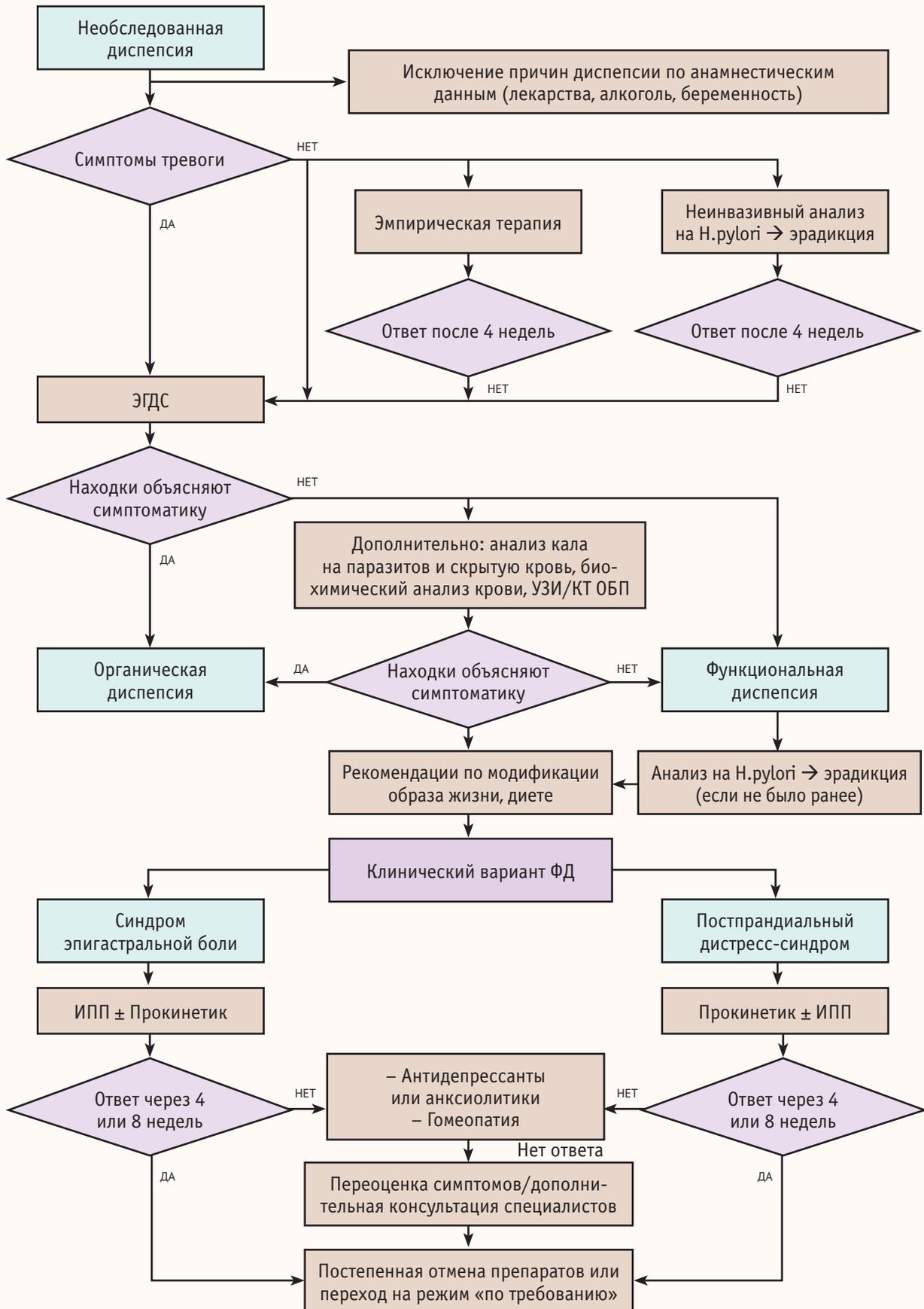
В качестве антисекреторных средств на данный момент «золотым стандартом» являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Метаанализ 7 работ, включавших в общей сложности 3 725 больных с ФД, продемонстрировал достоверно более высокую результативность применения ИПП по сравнению с плацебо (соответственно 40,3% и 32,7%). При этом показатель NNT составил 14,6 (95% ДИ, 8,7–57,1) [16]. Наиболее хорошие результаты достигаются при лечении СЭБ и при сочетании ФД с ГЭРБ, эффективность при ПДС у ИПП ниже [8].

Среди препаратов с прокинетиическим действием в настоящее время наиболее широкое распространение получили антагонисты дофаминовых D2-рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и прокинетики с двойным комбинированным механизмом действия (итоприда гидрохлорид). В России зарегистрирован оригинальный препарат итоприда – Ганатон®, производимый в Японии компанией Abbott Laboratories. Эффективность данной группы препаратов у пациентов с ФД подтверждена рядом исследований.

В частности, в метаанализе из Кокрановской библиотеки, обобщившем результаты 24 исследований (3 178 пациентов), эффективность прокинетики в лечении ФД составила 57%. Еще один метаанализ, обобщивший результаты 14 исследований, включавших 1 053 больных с ФД, позволил сделать заключение, что эффективность прокинетики в лечении этого заболевания составила 61%, что значительно превышало таковую при приеме плацебо (41%). Показатель же NNT оказался равным 4 [7].

Целью недавно опубликованного в World J. of Gastroenterology метаанализа была оценка терапевтического эффекта итоприда гидрохлорида по сравнению с другими прокинетики (домперидон, мозаприд) и плацебо. В анализ включили

Рисунок 2. Алгоритм диагностики и лечения ФД (адаптировано из [9] с изменениями и дополнениями)



девять РКИ с участием 2 620 пациентов с ФД; 1 372 пациента получали итоприд и 1 248 – плацебо или другие препараты (контрольные группы).

Итоприд и домперидон обладали одинаковой эффективностью в отношении дискомфорта в эпигастрии у больных ФД. Итоприд лучше домперидона уменьшал симптомы переполнения в эпигастрии после еды и раннего насыщения.

■ Лечение пациентов с ФД строится по традиционному для пациентов с патологией ЖКТ плану: рекомендации по модификации образа жизни, диетические рекомендации и фармакотерапия

В отношении безопасности было показано, что частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при применении итоприда не превышала таковую при назначении домперидона, мотилакида или плацебо. НЛР, связанными с приемом итоприда, были в основном боли в животе и диарея, легкие и умеренные по интенсивности, без клинических изменений на электрокардиограмме, в частности удлинения интервала QT. Это отличие препарата от других прокинетиков, по-видимому, связано с тем, что полярность итоприда в значительной степени препятствует его проникновению в центральную нервную систему. Кроме того, по сравнению с другими антагонистами дофаминовых рецепторов итоприд значительно реже вызывал НЛР, связанные с ЦНС, и гипер-

пролактинемию при сохранении дофаминовой активности. Между тем при назначении итоприда отмечалось меньше лекарственных взаимодействий по сравнению с другими прокинетиками, вероятно, потому, что итоприд метаболизируется монооксигеназой, а мотилакид и другие прокинетика – цитохромом P450. Основным выводом метаанализа: Итоприд обладает хорошей эффективностью в лечении пациентов с ФД в отношении таких показателей, как общее состояние пациента, чувство переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, а также характеризуется низким уровнем нежелательных реакций [19].

ИПП и прокинетика в современных алгоритмах терапии ФД назначают в стандартных дозировках продолжительностью от 4 до 8 недель. В случае успешной терапии рекомендуется постепенная отмена препаратов или переход на режим терапии «по требованию» [7, 8, 15].

В случае отсутствия ответа на лечение у пациентов с ФД целесообразно дальнейшее продолжение терапии антидепрессантами или анксиолитическими средствами. При этом несмотря на общепризнанную роль психосоциального статуса у пациентов с ФД, к текущему моменту очень мало исследований посвящено вопросам психофармакотерапии данной патологии. Как правило, лечение начинают с назначения антидепрессантов из групп трициклических и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Препараты назначаются внутрь, перед сном, в стандартной дозировке с последующей оценкой эффекта через 4–6 недель. Общая длительность лечения может составить до 6 месяцев [9, 18].



ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (Обзор материалов Семнадцатой Российской гастроэнтерологической недели, 10–12 окт. 2011 г., Москва) // РЖГТК. 2012. Т. 22. №4. С. 17–26.
2. Ghoshal U.C., Singh R., Chang F.Y. et al. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: facts and fiction // J. Neurogastroenterol. Motil. 2011. №17. P. 235–244.
3. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. 2006. №130. P. 1377–1390.
4. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology. 2006. №130. P. 1466–1479.
5. Brun R., Kuo B. Functional dyspepsia // Therap. Adv. Gastroenterol. 2010. №3(3). P. 145–164.
6. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
7. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М. [и др.] Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // РЖГТК. 2012. Т. 22. №3. С. 80–92.
8. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии // Мед. совет. 2012. №9. С. 13–20.
9. Miwa H., Ghoshal U.C., Gonlachanvit S. et al. Asian Consensus Report on Functional Dyspepsia // J. Neurogastroenterol. Motil. 2012. №18(2). P. 150–168.
10. Piessevaux H., De Winter B., Louis E. et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings // Neurogastroenterol. Motil. 2009. №21. P. 378–388.
11. Lambert J.R. The role of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia. A debate – for. Gastroenterol. Clin. North Am. 1993. №22. P. 141–151.
12. Malfertheiner P. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia – new evidence for symptomatic benefit // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001. №13. Suppl. 2. P. 9–13.
13. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A. et al. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. 2012. №61(5). P. 646–664.
14. Moayyedi P., Deeks J., Talley N.J., Delaney B., Forman D. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews // Am. J. Gastroenterol. 2003. №98(12). P. 2621–2626.
15. Camilleri M., Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013. №10(3). P. 187–194.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.