

Патогенетическая роль холецистокинина при функциональной диспепсии

А.Е. Шкляев , <https://orcid.org/0000-0003-2281-1333>, shklyaevalseksey@gmail.com

Д.Д. Казарин, <https://orcid.org/0000-0003-1223-0316>, ddkazarin@mail.ru

А.А. Шутова, <https://orcid.org/0000-0002-3818-6678>, annafirst3@mail.ru

К.В. Максимов, <https://orcid.org/0000-0001-6478-1721>, maksimovK@mail.ru

О.А. Григорьева, <https://orcid.org/0000-0001-6602-5487>, grigoreva_oa@sanmet.ru

Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Российская Федерация, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Резюме

Введение. Высокая распространенность функциональной диспепсии в популяции требует детализации механизмов ее развития с определением роли гормонов желудочно-кишечного тракта в развитии клинической симптоматики.

Цель исследования – уточнить патогенетическую роль холецистокинина при функциональной диспепсии.

Материалы и методы. Проведено проспективное обследование 90 чел. в возрасте $22,3 \pm 0,17$ года, разделенных на 3 группы: пациенты с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС), пациенты с синдромом боли в эпигастрии (СБЭ), практически здоровые. Участники исследования проанкетированы по опроснику GSRS, у них определены антропометрические данные, концентрация холецистокинина в крови до и после питьевого теста. Статистическая обработка включала вычисление средних величин, их ошибок, U-критерия Манна – Уитни для независимых выборок и W-критерия Уилкоксона для связанных выборок, критерия ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Для пациентов с СБЭ характерна статистически значимо большая выраженность абдоминального болевого синдрома ($4,33 \pm 0,51$ балла), чем для страдающих ПДС ($2,47 \pm 0,38$ балла) и здоровых ($2,19 \pm 0,22$ балла). Диспептический синдром более характерен для пациентов с ПДС ($2,07 \pm 0,12$ балла), чем имеющих СБЭ ($1,10 \pm 0,04$ балла). Пациенты с ПДС характеризуются большими значениями роста, объема бедер, массы безжировой ткани, соотношения объема талии к объему бедер, чем пациенты с СБЭ. Концентрация холецистокинина в крови натощак у пациентов с СБЭ ($213,37 \pm 14,35$ пг/мл) статистически значимо выше, чем у обследованных с ПДС ($129,45 \pm 10,44$ пг/мл) и здоровых ($146,99 \pm 5,17$ пг/мл). Уровень холецистокинина в крови после водной нагрузки у пациентов с ПДС статистически значимо увеличился до $176,14 \pm 8,16$ пг/мл, с СБЭ – уменьшился до $187,98 \pm 7,26$ пг/мл. Корреляционные связи величины холецистокинемии и основных антропометрических данных при СБЭ и ПДС носят разнонаправленный характер.

Заключение. Холецистокинин играет важную роль в патогенезе нарушений гастродуоденальной моторики у пациентов с функциональной диспепсией.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, холецистокинин, GSRS, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром боли в эпигастрии

Для цитирования: Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Шутова А.А., Максимов К.В., Григорьева О.А. Патогенетическая роль холецистокинина при функциональной диспепсии. *Медицинский совет.* 2022;16(15):12–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-12-19>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic role of cholecystokinin in functional dyspepsia

Aleksey E. Shklyayev , <https://orcid.org/0000-0003-2281-1333>, shklyaevalseksey@gmail.com

Daniil D. Kazarin, <https://orcid.org/0000-0003-1223-0316>, ddkazarin@mail.ru

Anna A. Shutova, <https://orcid.org/0000-0002-3818-6678>, annafirst3@mail.ru

Kirill V. Maksimov, <https://orcid.org/0000-0001-6478-1721>, maksimovK@mail.ru

Olga A. Grigoreva, <https://orcid.org/0000-0001-6602-5487>, grigoreva_oa@sanmet.ru

Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia

Abstract

Introduction. The high prevalence of functional dyspepsia in the population requires detailing the mechanisms of its development with the definition of the role of hormones of the gastrointestinal tract in the development of clinical symptoms.

Purpose of the study: to clarify the pathogenetic role of cholecystokinin in functional dyspepsia.

Materials and methods. A prospective examination of 90 people aged 22.3 ± 0.17 years, divided into 3 groups, was carried out: patients with postprandial distress syndrome (PDS), patients with epigastric pain syndrome (EPS), practically healthy. The participants of the study were questioned according to the GSRS questionnaire, their anthropometric data, the concentration

of cholecystokinin in the blood before and after the drinking test were determined. Statistical processing included calculation of means, their errors, Mann-Whitney U-test for independent samples and Wilcoxon W-test for related samples, Spearman's rank correlation test.

Results. Patients with EPS are characterized by a statistically significantly greater severity of abdominal pain syndrome (4.33 ± 0.51 points) than those suffering from PDS (2.47 ± 0.38 points) and healthy people (2.19 ± 0.22 points). Dyspeptic syndrome is more typical for patients with PDS (2.07 ± 0.12 points) than those with EPS (1.10 ± 0.04 points). Patients with PDS are characterized by higher values of height, hip volume, lean mass, waist to hip ratio than patients with EPS. The concentration of cholecystokinin in the blood on an empty stomach in patients with EPS (213.37 ± 14.35 pg/ml) is statistically significantly higher than in those examined with PDS (129.45 ± 10.44 pg/ml) and healthy people (146.99 ± 5.17 pg/ml). The level of cholecystokinin in the blood after water exercise in patients with PDS increased statistically significantly to 176.14 ± 8.16 pg/ml, with EPS – decreased to 187.98 ± 7.26 pg/ml. Correlations between the magnitude of cholecystokininemia and the main anthropometric data in EPS and PDS are multidirectional.

Conclusion. Cholecystokinin plays an important role in the pathogenesis of gastroduodenal motility disorders in patients with functional dyspepsia.

Keywords: functional dyspepsia, cholecystokinin, GSRS, postprandial distress syndrome, epigastric pain syndrome

For citation: Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Shutova A.A., Maksimov K.V., Grigoreva O.A. Pathogenetic role of cholecystokinin in functional dyspepsia. *Meditinskij Sovet.* 2022;16(15):12–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-12-19>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные заболевания (ФЗ) желудочно-кишечного тракта являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии [1]. Поражая полые органы системы пищеварения и манифестируя прежде всего через их моторные нарушения, ФЗ названы так в связи с отсутствием какой-либо морфологической причины, выявляемой современными диагностическими методами [2]. Одним из наиболее частых ФЗ желудочно-кишечного тракта является функциональная диспепсия (ФД), общая распространенность которой в среднем составляет 21,8%, несколько различаясь в разных регионах [3, 4]. Реальная частота данной патологии может быть и выше, так как лишь половина страдающих ФД пациентов когда-либо обращается к врачу по поводу своих симптомов [5].

В Римских критериях IV пересмотра (2016), регламентирующих диагностику ФД, выделены два ее основных варианта: постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и синдром боли в эпигастрии (СБЭ) [6]. При СБЭ в качестве ведущего проявления выступает боль или чувство жжения в эпигастриальной области, возникающие после приема пищи или натошак, не реже 1 раза в неделю. ПДС характеризуется жалобами на чувство тяжести и переполнения в подложечной области, а также на раннее насыщение, возникающие после еды при приеме обычного количества пищи, несколько раз в неделю [7]. Глобальное эпидемиологическое исследование функциональных расстройств органов пищеварения выявило, что в общей структуре ФД на ПДС приходится 66,6%, на СБЭ – 15,3%, их перекрест – 18,1% [8]. Диагностика вариантов ФД предполагает проведение эндоскопии и лабораторных методов исследования для исключения структурных и биохимических отклонений, способных вызвать данную симптоматику [6, 9].

Факторы, способствующие развитию ФД, активно изучаются [10]. Развитие ФД связывают с нарушением режима питания и характером принимаемой пищи. Отмечено,

что пациенты с ФД плохо переносят пищу с высоким содержанием жира, молочные продукты, шоколад, кофе, орехи, лук [11]. Употребление пищи с высоким содержанием жира приводит к повышению уровня кишечных гормонов, и прежде всего холецистокинина, участвующего в регуляции тонуса и моторики желудка, аппетита и чувства насыщения [12]. В ранее проведенных исследованиях показана взаимосвязь выраженности клинической симптоматики при патологии желудка с нарушениями пищевого поведения и распределением жировой ткани в организме [13, 14].

У значительной доли (25–35%) пациентов с ФД встречается замедление эвакуации пищи из желудка, ее быстрая эвакуация встречается менее чем в 5% случаев. Замедление эвакуации пищи связано в первую очередь с нарушением антродуоденальной координации – синхронного расслабления привратника при сокращении антрального отдела желудка вследствие дисбаланса нейромедиаторов, нейропептидов, гастроинтестинальных гормонов [7]. У 1/3 больных ФД выявлено снижение релаксационного ответа желудка на прием пищи [2], что влечет за собой повышение внутрижелудочного давления, быстрое попадание пищи в антральный отдел желудка с его растяжением и появление чувства раннего насыщения и переполнения в эпигастриальной области после еды [15]. Связь между нарушенной аккомодацией желудка и симптомами ФД требует дальнейшего изучения [16, 17]. Еще одним патогенетическим механизмом развития ФД является гиперчувствительность желудка и верхнего отдела тонкой кишки к механическим, химическим и термическим воздействиям [12, 18, 19], которая связана с нарушением рецепторного восприятия обычных раздражителей: перистальтические сокращения, растяжение стенок желудка пищей, секреция соляной кислоты, прием лекарств, реакция на некоторые продукты питания и др. [7].

Клиническая симптоматика, по мнению ряда исследователей, не является надежным инструментом для

● **Таблица 1.** Выраженность гастроэнтерологических синдромов (M ± m)
 ● **Table 1.** Severity of gastroenterological syndromes (M ± m)

Группы	Шкалы опросника GSRS, баллы					Суммарный балл
	AP	RS	DS	IS	CS	
ПДС (n = 30)	2,47 ± 0,38	1,45 ± 0,16	1,13 ± 0,13	2,07 ± 0,12	1,02 ± 0,02	8,14 ± 0,22
СБЭ (n = 30)	4,33 ± 0,51	1,90 ± 0,25	1,67 ± 0,28	1,10 ± 0,04	1,10 ± 0,04	10,10 ± 0,32
Здоровые (n = 30)	2,19 ± 0,22	1,72 ± 0,15	1,51 ± 0,17	1,99 ± 0,13	1,41 ± 0,12	8,82 ± 0,19
p (ПДС и здоровые)	0,068	0,04	0,13	0,084	0,01	0,093
p (СБЭ и здоровые)	0,01	0,093	0,087	0,077	0,02	0,036
p (ПДС и СБЭ)	0,006	0,054	0,082	0,025	0,082	0,047

Примечание. ПДС – постпрандиальный дистресс-синдром; СБЭ – синдром боли в эпигастрии; GSRS – шкала оценки желудочно-кишечных симптомов; AP – синдром абдоминальной боли; RS – рефлюксный синдром; IS – диспептический синдром; DS – диарейный синдром; CS – констипационный синдром.

распознавания варианта ФД, в то время как профили гормонов и пептидов желудочно-кишечного тракта могут помочь в его идентификации [20]. К гормонам релаксации проксимального сегмента желудка относят холецистокинин, секретин, вазоактивный кишечный полипептид, гастрин, соматостатин, дофамин, гастрин-высвобождающий пептид, глюкагон и бомбезин, в то время как прокинетический кишечный гормон мотилин увеличивает тонус мышц. Следует отметить, что холецистокинин является наиболее мощным блокатором желудочной моторики, секреторирующимся клетками слизистой тощей кишки в ответ на наличие жиров в химусе [21]. Его уровень достигает максимума через несколько минут после начала приема пищи [22]. Через специфические рецепторы в гладких мышцах стенки желудка и сфинктера привратника холецистокинин непосредственно тормозит моторику желудка, вызывая остановку его опорожнения посредством сокращения пилорического сфинктера, снижая при этом тонус кардиального сфинктера [23, 24]. Задержка пищи приводит к возбуждению механорецепторов, передаче соответствующей информации по чувствительным нервным волокнам в мозг, где формируется ощущение сытости [25]. Связываясь с рецепторами на вагусных афферентах, периферический холецистокинин снижает потребление пищи [26]. Существуют доказательства, что он также индуцирует гипералгезию, превращая столь характерную для пациентов с ФД тревогу в боль [27]. Повышение концентрации холецистокинина натощак и после приема пищи, а также повышение чувствительности к нему рассматривается как патогенетический механизм сенсомоторных расстройств при ФД [28].

Исследования роли холецистокинина в развитии моторных нарушений при патологии желудка немногочисленны, а в ряде случаев противоречивы. Так, имеются указания на повышение его уровня в сыворотке крови пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (особенно при сочетании с сахарным диабетом 2-го типа), нарастающего с увеличением степени ожирения [29], а также на понижение его средней концентрации в слизистой оболочке [30]. Рядом авторов обнаруже-

но двукратное уменьшение концентрации холецистокинина в сыворотке крови у женщин, страдающих рвотой беременных [31].

Цель – уточнить патогенетическую роль холецистокинина при ФД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 90 человек обоего пола в возрасте $22,3 \pm 0,17$ года, у которых при проведении комплексного обследования не было выявлено органических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Участники исследования были распределены на 3 группы по 30 человек в каждой: первая – пациенты с ПДС, вторая – пациенты с СБЭ, третья – практически здоровые. Диагностика ФД и ее вариантов проводилась согласно Римским критериям IV пересмотра. Гастроэнтерологическая симптоматика оценивалась с помощью специального опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), включающего 5 шкал: абдоминальная боль, рефлюкс-синдром, диарейный синдром, диспептический синдром, синдром запоров. Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому качеству жизни. Оценка антропометрических данных включала измерение объема талии, объема бедер, сагиттального диаметра, расчет индекса массы тела (ИМТ), отношения объема талии к объему бедер, объема общей жировой ткани, объема висцеральной жировой ткани, объема подкожной жировой ткани, массы общего объема жировой ткани, массы безжировой ткани. Питательный тест проводился утром натощак: исследуемые употребляли негазированную питьевую воду комнатной температуры до чувства полного насыщения с фиксацией объема выпитой жидкости [19].

Концентрацию холецистокинина в сыворотке крови измеряли с помощью набора для иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp., США) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax-2100 (США). Забор крови осуществлялся после восьмичасового голодания. Все обследованные дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

● **Таблица 2.** Антропометрические данные обследованных ($M \pm m$)
 ● **Table 2.** Anthropometric data of the examined ($M \pm m$)

Показатель	Группа			p (ПДС и СБЭ)
	ПДС (n = 30)	СБЭ (n = 30)	Здоровые (n = 30)	
Масса тела, кг	60,93 ± 1,97	58,00 ± 1,48	62,09 ± 1,69	0,266
Рост, м	1,66 ± 0,01	1,59 ± 0,01	1,67 ± 0,01	0,001
Объем талии, см	74,00 ± 2,70	72,67 ± 1,86	72,26 ± 1,46	0,703
Объем бедер, см	101,60 ± 2,42	94,67 ± 1,58	96,71 ± 1,10	0,025
Сагиттальный диаметр, см	20,40 ± 1,19	19,33 ± 1,02	19,82 ± 0,57	0,516
Объем талии / Объем бедер	0,73 ± 0,015	0,77 ± 0,018	0,75 ± 0,019	0,021
Индекс массы тела, кг/м ²	22,17 ± 0,61	23,07 ± 0,90	22,18 ± 0,44	0,403
Объем общей жировой ткани, л	7,96 ± 1,44	7,73 ± 1,60	8,41 ± 1,14	0,915
Объем висцеральной жировой ткани, л	3,41 ± 0,87	2,63 ± 0,75	2,99 ± 0,41	0,515
Объем подкожной жировой ткани, л	4,55 ± 1,23	5,10 ± 0,92	5,42 ± 1,00	0,732
Масса общего объема жировой ткани, кг	7,35 ± 1,33	7,14 ± 1,48	7,77 ± 1,05	0,917
Масса безжировой ткани, кг	53,59 ± 0,75	50,86 ± 0,04	54,32 ± 0,73	0,003

Примечание. ПДС – постпрандиальный дистресс-синдром; СБЭ – синдром боли в эпигастрии.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета GNU PSPPP version 1.5.3. Проверка нормальности распределения осуществлялась согласно одновыборочному критерию Колмогорова – Смирнова и коэффициента асимметрии. Поскольку часть исследуемых параметров не подчинялась закону нормального распределения, в работе использовались непараметрические методы статистической обработки. Достоверность отличий количественных признаков определялась по U-критерию Манна – Уитни для независимых выборок и W-критерию Уилкоксона для связанных выборок. Взаимосвязь признаков оценивали методом ранговой корреляции Спирмена. Результаты считались достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика вариантов ФД требует тщательного анализа клинической симптоматики с целью исключения возможной органической патологии, протекающей с аналогичными проявлениями. Оценка всех имеющихся анамнестических и лабораторно-инструментальных данных у участников настоящего исследования позволила верифицировать ПДС и СБЭ в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра. Выраженность отдельных гастроэнтерологических синдромов у обследованных детализировалась помощью опросника качества жизни GSRS (табл. 1).

Абдоминальный болевой синдром является ведущим в клинике большинства заболеваний желудочно-кишечного тракта [32]. В структуре гастроэнтерологической симптоматики, выявленной у обследованных пациентов с ФД с помощью опросника GSRS, именно на него пришлись максимальные значения. Его выраженность

статистически значимо выше была у пациентов с СБЭ ($4,33 \pm 0,51$ балла), чем у страдающих ПДС ($2,47 \pm 0,38$ балла) и здоровых ($2,19 \pm 0,22$ балла). Наиболее характерные для ПДС жалобы включены в структуру диспептического синдрома опросника GSRS (чувство распирания, переполнения, вздутие живота). В связи с этим его значение оказалось закономерно выше в группе пациентов с ПДС ($2,07 \pm 0,12$ балла), чем у имеющих СБЭ ($1,10 \pm 0,04$ балла), что свидетельствует о соответствии сформированных групп пациентов Римским критериям IV пересмотра, используемым для дифференциальной диагностики вариантов ФД. Аналогичное соотношение клинических симптомов получено в предыдущих исследованиях [10]. Статистически значимо бо́льшая интенсивность диспептического синдрома при ПДС, очевидно, связана с более выраженными нарушениями гастродуоденальной моторики и релаксационной аккомодации, а также явлениями висцеральной гиперчувствительности у этих пациентов. Сопоставление выраженности рефлюксного, диарейного и констипационного синдромов при разных вариантах ФД не выявило статистически значимых различий между обследуемыми группами пациентов с ПДС и СБЭ. Их значения не превышали таковые в группе здоровых, свидетельствуя об отсутствии у участников исследования других ФЭ желудочно-кишечного тракта. Тенденция к меньшим средним величинам по данным шкалам опросника GSRS при ПДС, чем при СБЭ реализовалась в статистически значимой разнице между группами пациентов с разными вариантами ФД по суммарному баллу. У пациентов с СБЭ он был достоверно выше, чем у страдающих ПДС и здоровых.

С учетом имеющихся данных о влиянии распределения жировой ткани на клиническую картину при ФД [14] у всех обследованных были оценены антропометрические показатели (табл. 2).

При сопоставлении измеренных и расчетных показателей, полученных в группах с разными вариантами ФД, выявлена статистически значимая разница по росту, объему бедер, массе безжировой ткани, а также соотношению объема талии к объему бедер, которые оказались выше в группе пациентов с ПДС. При ПДС также отмечена тенденция к большему объему висцеральной жировой ткани (42,84% от общего объема жировой ткани в организме), чем при СБЭ (34,02%) и у здоровых (35,55%), что подтверждается средними значениями сагиттального диаметра (высота живота в положении пациента лежа на спине) и окружности талии, отражающими степень висцерального ожирения. Полученные факты соотносятся с имеющимися сведениями о предрасположенности определенных соматотипов к конкретным вариантам ФД [33]. Средние значения ИМТ во всех группах обследованных были в пределах нормального диапазона. Избыток массы тела (ИМТ > 25,0 кг/м²) зафиксирован у 2 пациентов с ПДС, 1 – с СБЭ и 2 – из группы здоровых. Остальные антропометрические показатели укладывались в нормальные значения и не имели достоверных различий между сравниваемыми группами.

Необходимость уточнения патогенетических механизмов нарушения моторной функции желудка при различных вариантах ФД требует оценки состояния ее регуляторов. С этой целью было проведено исследование уровня в крови наиболее мощного блокатора желудочной моторики – холецистокинина (табл. 3).

Концентрация холецистокинина в крови натощак у пациентов с СБЭ (213,37 ± 14,35 пг/мл) была статистически значимо выше, чем у обследованных с ПДС (129,45 ± 10,44 пг/мл) и здоровых (146,99 ± 5,17 пг/мл). Учитывая его стимулирующее влияние на пилорический сфинктер [24], становится закономерной достоверно большая выраженность абдоминального болевого синдрома, носящего спастический характер, при СБЭ. Меньший исходный уровень данного гормона как блокатора моторики гладкой мускулатуры проксимального

сегмента желудка [21] при ПДС создает условия для ее гипертонуса, что не позволяет обеспечить достаточное расслабление и последующую реализацию рефлекса релаксационной аккомодации с целью снижения внутрипросветного давления. Свой вклад в нарушение релаксации стенки желудка может вносить снижение чувствительности нейромышечного аппарата к холецистокинину [24]. Результаты проведения питьевого теста (прием негазированной питьевой воды до достижения чувства полного насыщения) подтвердили это предположение: клиническая симптоматика у пациентов с ПДС возникала при меньшем объеме выпитой жидкости, чем у страдающих СБЭ.

Повторное определение уровня холецистокинина в крови после водной нагрузки у пациентов с ПДС продемонстрировало статистически значимое увеличение, превысившее его концентрацию у здоровых. Физиологически уровень холецистокинина достигает максимума через несколько минут после начала приема пищи [22], через специфические рецепторы в клетках желудка подавляя эвакуацию желудочного содержимого [25] посредством сокращения пилорического сфинктера [24]. Учитывая его тормозящее влияние на желудочную эвакуацию, становится очевидной большая вероятность усугубления диспептического синдрома у пациентов с ПДС при увеличении его концентрации. При этом у здоровых статистически значимой динамики концентрации холецистокинина в крови в процессе питьевого теста не наблюдается, что вполне закономерно, так как его секреция клетками слизистой тощей кишки происходит в ответ на наличие жиров в химусе [21]. Избыточное (превышающее норму у здоровых) выделение данного гормона у пациентов с ПДС в ответ на водную нагрузку может свидетельствовать о наличии висцеральной гиперчувствительности, которая может быть связана с нарушением восприятия как механических, так и химических [7], а также термических раздражителей [19]. Так, у пациентов с ФД отмечена повышенная чувствительность слизистой оболочки желудка к соляной кислоте, особенно при ее длительном пребывании в двенадцатиперстной кишке [34]. Холецистокинин же является физиологическим тормозом в выделении соляной кислоты обкладочными клетками [35].

● **Таблица 3.** Концентрация холецистокинина в крови и объем выпитой жидкости (M ± m)
 ● **Table 3.** The concentration of cholecystokinin in the blood and the volume of fluid drunk (M ± m)

Группа	Концентрация холецистокинина, пг/мл		p	Объем выпитой жидкости, мл
	До питьевого теста	После питьевого теста		
ПДС (n = 30)	129,45 ± 10,44	176,14 ± 8,16	0,000	800,0 ± 200,0
СБЭ (n = 30)	213,37 ± 14,35	187,98 ± 7,26	0,006	1066,7 ± 371,18
Здоровые (n = 30)	146,99 ± 5,17	154,77 ± 5,83	0,869	741,2 ± 57,27
p (ПДС и здоровые)	0,02	0,01	-	-
p (СБЭ и здоровые)	0,03	0,02	-	-
p (ПДС и СБЭ)	0,006	0,453	-	-

Примечание. ПДС – постпрандиальный дистресс-синдром; СБЭ – синдром боли в эпигастрии.

В группе пациентов с СБЭ после питьевого теста выявлено статистически значимое снижение исходно повышенной концентрации холецистокинина в крови, однако не до уровня здоровых. Уменьшение его уровня после водной нагрузки во многом может быть направлено на снижение тонуса пилорического сфинктера у этой группы пациентов, что клинически должно проявляться купированием или уменьшением выраженности абдоминального болевого синдрома. Сохраняющееся при этом у пациентов с СБЭ превышение нормальных значений холецистокинемии (в сравнении с группой здоровых), вероятно, свидетельствует о снижении чувствительности нейромышечного аппарата гастродуоденальной зоны к холецистокинину [24]. Высокие концентрации холецистокинина натощак и после приема пищи, а также изменение чувствительности к нему рассматриваются как патогенетические механизмы сенсомоторных расстройств при ФД [28]. Разнонаправленная динамика уровня данного регулятора желудочной моторики в группах пациентов с ПДС и СБЭ в процессе питьевого теста подтверждает нозологическую неоднородность ФД, разные варианты которой имеют различные механизмы патогенеза гастродуоденальных моторных нарушений.

Учитывая роль холецистокинина в регуляции пищевого поведения [25, 26] и количества жира в организме [29], была оценена взаимосвязь его концентрации в крови обследованных пациентов с ФД и их антропометрических показателей методом ранговой корреляции Спирмена. В группе пациентов с ПДС выявлены отрицательные взаимосвязи уровня холецистокинина и массы тела ($\rho = -0,392$, $p = 0,03$), объема бедер ($\rho = -0,945$, $p = 0,001$), сагиттального диаметра ($\rho = -0,998$, $p = 0,001$), ИМТ ($\rho = -0,409$, $p = 0,03$), объема общей жировой ткани ($\rho = -0,399$, $p = 0,03$), объема висцеральной жировой ткани ($\rho = -0,998$, $p = 0,001$), массы общего объема жировой ткани ($\rho = -0,399$, $p = 0,03$), массы безжировой ткани ($\rho = -0,381$, $p = 0,04$). В группе пациентов с СБЭ выявлены положительные взаимосвязи концентрации холецистокинина в крови и объема бедер ($\rho = 0,7$,

$\rho = 0,001$), сагиттального диаметра ($\rho = 0,636$, $p = 0,001$), ИМТ ($\rho = 0,361$, $p = 0,05$), объема общей жировой ткани ($\rho = 0,374$, $p = 0,04$), объема висцеральной жировой ткани ($\rho = 0,636$, $p = 0,001$), массы общего объема жировой ткани ($\rho = 0,374$, $p = 0,04$), массы безжировой ткани ($\rho = 0,889$, $p = 0,001$). Выявленные положительные корреляционные связи уровня холецистокинина в крови и антропометрических показателей пациентов с СБЭ подтверждают данные, полученные другими исследователями у пациентов с сахарным диабетом и ожирением [29]. Противоположная направленность корреляционных связей холецистокинемии и антропометрических данных при СБЭ и ПДС свидетельствует о наличии принципиальных отличий в патогенезе разных вариантов ФД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ гастроэнтерологической симптоматики у пациентов с разными вариантами ФД продемонстрировал, что при СБЭ максимальное значение достигается по шкале абдоминальной боли, а интенсивность диспептического синдрома выше при ПДС. Пациенты с ПДС характеризуются большим ростом, объемом бедер и массой безжировой ткани, чем страдающие СБЭ. Концентрация холецистокинина в крови пациентов с СБЭ натощак статистически значимо выше, а с ПДС – ниже, чем у здоровых. После питьевого теста уровень холецистокинемии при СБЭ статистически значимо снизился, при ПДС – повысился, у здоровых – не претерпел динамики. Анализ корреляционных связей ее уровня с антропометрическими показателями продемонстрировал их противоположную направленность при разных вариантах ФД. Выявленные факты подтверждают важную роль данного гормона в патогенезе нарушений гастродуоденальной моторики у пациентов с ФД, определяющих клиническую симптоматику того или иного варианта.



Поступила / Received 28.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 18.04.2022
Принята в печать / Accepted 21.04.2022

Список литературы / References

- Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А., Самсонов А.А., Бордин Д.С., Цуканов В.В. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(5):4–18. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/605/600>.
Lazebnik L.B., Alekseenko S.A., Lyalyukova E.A., Samsonov A.A., Bordin D.S., Tsukanov V.V. et al. Recommendations for the management of primary patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):4–18. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/605/600>.
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., Корочанская Н.В., Лялюкова Е.А., Мокшина М.В. и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(8):5–117. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>.
Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Volel B.A., Korochanskaya N.V., Lyalyukova E.A., Mokshina M.V. et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(8):5–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>.
- 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):1049–1057. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307843>.
- Mahadeva S., Yadav H., Everett S.M., Goh K.L. Economic impact of dyspepsia in rural and urban Malaysia: a population-based study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(1):43–57. <https://doi.org/10.5056/jnm.2012.18.1.43>.
- 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):307–331. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12061>.
- Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
- Баранов С.А., Нечаев В.М., Шутько Ю.О., Супряга И.В., Курбатова А.А. Функциональная диспепсия и методы ее лечения.

- Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):87–90. Режим доступа: <https://rsp.mediar-pess.net/rsp/article/view/2847/1933>.
- Baranov S.A., Nechaev V.M., Shulpekova Yu.O., Supryaga I.V., Kurbatova A.A. Functional dyspepsia and its treatment methods. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):87–90. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-pess.net/rsp/article/view/2847/1933>.
8. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>.
 9. Moayyedi P., Lacy B.E., Andrews C.N., Enns R.A., Howden C.W., Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988–1013. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.154>.
 10. Шкляев А.Е., Шутова А.А., Бессонов А.Г., Максимов К.В. Особенности проявлений функциональной диспепсии у студентов медицинского вуза различных лет обучения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(9):24–28. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-24-28>.
 - Shklyayev A.E., Shutova A.A., Bessonov A.G., Maksimov K.V. Features of manifestations of functional dyspepsia in medical students of various years of study. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(9):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-24-28>.
 11. Simrén M., Vos R., Janssens J., Tack J. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;285(2):G309–315. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00242.2002>.
 12. Talley N.J., Ford A.C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1853–1863. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1501505>.
 13. Казарин Д.Д., Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В. Особенности расстройств пищевого поведения у больных хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(4):296–300. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-4-296-300>.
 - Kazarin D.D., Shklyayev A.E., Gorbunov Yu.V. Features of eating disorders in patients with chronic gastritis on the background of type 2 diabetes mellitus. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(4):296–300. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-4-296-300>.
 14. Шкляев А.Е., Григорьева О.А., Мерзлякова Ю.С., Максимов К.В., Казарин Д.Д. Влияние пищевого поведения, распределения жира и физической активности на симптомы функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021;13(3):46–62. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-3-46-62>.
 - Shklyayev A.E., Grigorieva O.A., Merzlyakova Yu.S., Maksimov K.V., Kazarin D.D. Influence of eating behavior, fat distribution and physical activity on symptoms of functional gastrointestinal disorders. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021;13(3):46–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-3-46-62>.
 15. Caldarella M.P., Azpiroz F., Malagelada J.R. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1220–1229. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00287-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00287-7).
 16. Tack J., Piessevaux H., Coullie B., Caenepel P., Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1346–1352. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70012-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70012-5).
 17. Шкляев А.Е., Семеновых Е.А., Максимов К.В. Коррекция постпрандиального дистресс-синдрома у молодой больной курсовым применением негазированной минеральной воды «Увинская». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(9):89–93. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-89-93>.
 - Shklyayev A.E., Semenovych E.A., Maksimov K.V. Management of postprandial distress syndrome in a young patient with the course application of still mineral water “Uvinskaya”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(9):89–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-89-93>.
 18. 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):527–533. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31818e37ab>.
 19. Шкляев А.Е., Галиханова Ю.И., Бессонов А.Г., Максимов К.В. Повышение потребления минеральной воды позволяет корректировать психоэмоциональный статус у молодых лиц с избыточной массой тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(9):18–23. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-18-23>.
 - Shklyayev A.E., Galikhanova Yu.I., Bessonov A.G., Maksimov K.V. The correction of psychoemotional status in young people with overweight with increased consumption of mineral water. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(9):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-18-23>.
 20. Riezzo G., Chimenti G., Clemente C., D’Attoma B., Orlando A., Mammone Rinaldi C., Russo F. Colonic Transit Time and Gut Peptides in Adult Patients with Slow and Normal Colonic Transit Constipation. *Biomed Res Int*. 2017;3178263. <https://doi.org/10.1155/2017/3178263>.
 21. Карева Е.Н., Сереброва С.Ю. Медикаментозное лечение нарушений моторики желудка – проблемы, пути решения, достижения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(7):167–183. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/469>.
 - Kareva E.N., Serebrova S.Yu. Challenges in drug treatment of gastric motility disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):167–183. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/469>.
 22. Moran T.H., Chen J., Bi S. Chapter 131 – Cholecystokinin and Satiety. *Cholecystokinin and Satiety*. In: Kastin A.J. (ed.). *Handbook of Biologically Active Peptides*. Amsterdam: Academic Press; 2006, pp. 961–968. <https://doi.org/10.1016/B978-012369442-3/50134-3>.
 23. Марьянович А.Т., Андреевская М.В. Единый механизм пептидной регуляции мозга и кишки. *Российские биомедицинские исследования*. 2020;5(1):3–11. Режим доступа: https://gpmu.org/userfiles/file/journals/Biomedical/Biomed_1_2020_korrekt.pdf.
 - Maryanovich A.T., Andreevskaya M.V. A single mechanism of peptide regulation of the brain and intestine. *Russian Biomedical Research*. 2020;5(1):3–11. (In Russ.) Available at: https://gpmu.org/userfiles/file/journals/Biomedical/Biomed_1_2020_korrekt.pdf.
 24. Немцов Л.М. Патофизиологическое и клинко-диагностическое значение холецистокинина при билиарной патологии. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2014;13(4):11–20. Режим доступа: <http://vestnik.vsmu.by/archive/2014/13-4/2014-4-11-20.html>.
 - Nemtsov L.M. Pathophysiological and clinical diagnostic significance of cholecystokinin in biliary pathology. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2014;13(4):11–20. (In Russ.) Available at: <http://vestnik.vsmu.by/archive/2014/13-4/2014-4-11-20.html>.
 25. Chaudhri O., Small C., Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006;361(1471):1187–1209. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1856>.
 26. Verberne A.J., Saita M., Sartor D.M. Chemical stimulation of vagal afferent neurons and sympathetic vasomotor tone. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003;41(2-3):288–305. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(02\)00269-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00269-2).
 27. Буеверов А.О. Недооцененная сила. Плацебо и ноцебо в медицине. *Медицинский совет*. 2020;(4):162–167. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-162-167>.
 - Bueverov A.O. Underappreciated power. Placebo and nocebo in medicine. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(4):162–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-162-167>.
 28. Madisch A., Andresen V., Enck P., Labenz J., Frieeling T., Schemann M. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(13):222–232. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0222>.
 29. Sirchak Y.S., Stan M.P., Brych V.V. Changes in cholecystokinin level in patients with gastroesophageal reflux disease on the background of type II diabetes. *Wiad Lek*. 2018;71(2-1):333–336. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29729168/>.
 30. Van Boxel O.S., ter Linde J.J., Oors J., Otto B., Feinle-Bisset C., Smout A.J., Siersema P.D. Duodenal lipid-induced symptom generation in gastroesophageal reflux disease: role of apolipoprotein A-IV and cholecystokinin. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(4):350–e168. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01880.x>.
 31. Biberoglu E., Kirbas A., Iskender C., Dirican A., Daglar H., Demirtas C. et al. Disturbed release of cholecystokinin in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(4):505–511. <https://doi.org/10.1111/jog.12562>.
 32. Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В. Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника. *Архив внутренней медицины*. 2016;6(4):53–57. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-4-53-57>.
 - Shklyayev A.E., Gorbunov Yu.V. Application of specific and non-specific questionnaires to assess the quality of life of patients with functional bowel pathology. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(4):53–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-4-53-57>.
 33. Шкляев А.Е., Бендерская Е.Ю., Максимов К.В., Гасанов А.М. Аккомодация желудка: влияние антропометрических факторов. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(5). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26790>.
 - Shklyayev A.E., Benderskaya E.Yu., Maksimov K.V., Gasanov A.M. Accommodation of the stomach: the influence of anthropometric factors. *Modern Problems of Science and Education*. 2017;(5). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26790>.
 34. El-Omar E., Penman I., Ardill J.E., McColl K.E. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. *Gut*. 1995;36(4):534–538. <https://doi.org/10.1136/gut.36.4.534>.
 35. Варванина Г.Г., Винокурова Л.В., Агафонов М.А., Ткаченко Е.В., Дубцова Е.А. Роль гастроинтестинальных гормонов в регуляции панкреатической секреции. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):83–85. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94171>.
 - Varvanina G.G., Vinokurova L.V., Agafonov M.A., Tkachenko E.V., Dubtsova E.A. The role of gastrointestinal hormones in the regulation of pancreatic secretion. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):83–85. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94171>.

Информация об авторах:

Шкляев Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор, ректор, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Российская Федерация, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; shklyaevaleksey@gmail.com

Казарин Даниил Дмитриевич, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Российская Федерация, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, ddkazarin@mail.ru

Шутова Анна Александровна, клинический ординатор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Российская Федерация, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; annafirst3@mail.ru

Максимов Кирилл Вячеславович, аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Российская Федерация, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; maksimovK@mail.ru

Григорьева Ольга Андреевна, аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Российская Федерация, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; grigoreva_oa@sanmet.ru

Information about the authors:

Aleksey E. Shklyayev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Professor of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; shklyaevaleksey@gmail.com

Daniil D. Kazarin, Assistant of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; ddkazarin@mail.ru

Anna A. Shutova, Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; annafirst3@mail.ru

Kirill V. Maksimov, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; maksimovK@mail.ru

Olga A. Grigoreva, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; grigoreva_oa@sanmet.ru