BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-137

Обзорная статья / Review article

Гастрит и диспепсия: дифференциация как краеугольный камень фармакотерапии

Д.С. Бордин[1,2,3]✉, https://orcid.org/0000-0003-2815-3992, d.bordin@mknc.ru
М.А. Ливзан[4], https://orcid.org/0000-0002-6581-7017, mlivzan@yandex.ru
Ю.А. Кучерявый[5], https://orcid.org/0000-0001-7760-2091, proped@mail.ru
С.И. Мозговой[4], https://orcid.org/0000-0001-7200-7082, ogmapath@mail.ru

[1] Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

[2] Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

[3] Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

[4] Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

[5] АО «Ильинская больница»; 143421, Россия, г. о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2 к. 2

Резюме

Хронический гастрит – воспалительный процесс разной этиологии без ярко выраженной клинической картины. Наиболее значимым этиологическим фактором гастрита на сегодняшний день можно считать инфекцию *H. pylori*. Частым клиническим проявлением может быть синдром диспепсии, который обусловлен нарушениями моторики. Симптоматика может существенно влиять на качество жизни пациента, что требует быстрой и эффективной фармакотерапии. В данной работе обсуждается алгоритм действий практикующего врача в случае пациента с необследованной диспепсией. Следует помнить о негативном влиянии ИПП на точность результатов диагностических тестов на *H. pylori*. В связи с этим предлагается на этапе диагностического поиска использовать эмпирическую терапию прокинетиками. Среди доступных на российском рынке прокинетиков выгодно отличается итоприда гидрохлорид благодаря высокому профилю безопасности и доказанной эффективности. Современная доказательная база показывает возможность использования прокинетика Ганатон® (итоприда гидрохлорид) в качестве эмпирической терапии диспепсии неуточненной этиологии, в т. ч. и пациентам с предварительным диагнозом «гастрит». Благодаря двойному механизму действия итоприда гидрохлорид облегчает симптомы диспепсии за счет улучшения эвакуации пищи из желудка и может быть применен на длительный период. Ряд исследований показали преимущество итоприда при лечении функциональной диспепсии по сравнению с другими прокинетиками, в т. ч. метоклопрамидом и домперидоном. Таким образом, назначение прокинетика Ганатон® (итоприда гидрохлорид) в качестве эмпирической терапии диспепсии неуточненной этиологии, включая пациентов с предварительным диагнозом «гастрит», является патогенетически обоснованным решением, направленным на улучшение состояния пациента в краткие сроки до установки окончательного клинического диагноза.

Ключевые слова: хронический гастрит, *H. pylori*, прокинетики, итоприда гидрохлорид, эвакуация содержимого желудка, метоклопрамид, домперидон, функциональная диспепсия

Для цитирования: Бордин Д.С., Ливзан М.А., Кучерявый Ю.А., Мозговой С.И. Гастрит и диспепсия: дифференциация как краеугольный камень фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2023;17(8):77–86. https://doi.org/10.21518/ms2023-137.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gastritis and dyspepsia: differentiation as the cornerstone of pharmacotherapy

Dmitry S. Bordin[1,2,3]✉, https://orcid.org/0000-0003-2815-3992, d.bordin@mknc.ru
Maria A. Livzan[4], https://orcid.org/0000-0002-6581-7017, mlivzan@yandex.ru
Yury A. Kucheryavyy[5], https://orcid.org/0000-0001-7760-2091, proped@mail.ru
Sergei I. Mozgovoi[4], https://orcid.org/0000-0001-7200-7082, ogmapath@mail.ru

[1] Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

[2] Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

[3] Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

[4] Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

[5] Ilyinskaya Hospital JSC; 2, Bldg. 2, Urban District Krasnogorsk, Village Glukhovo, Rublevskoe Predmest'e St., 143421, Russia

Abstract

Chronic gastritis is a complex, polyetiological pathology with no clear clinical presentation. The most significant etiological factor of gastritis to date is H. pylori infection. A common clinical manifestation is the dyspepsia syndrome, which is caused by impaired motility. Symptoms can significantly affect a patient's quality of life, necessitating rapid and effective pharmacother-

© Бордин Д.С., Ливзан М.А., Кучерявый Ю.А., Мозговой С.И., 2023

apy. This paper discusses the algorithm of the physician actions in the case of a patient with uninvestigated dyspepsia. PPI has significant negative impact on the accuracy of H. pylori diagnostic test results. In this regard, it is proposed to use empirical therapy with prokinetics before diagnostic test would be performed. Among the prokinetics available on the Russian market, itopride hydrochloride stands out due to its high safety profile and proven efficacy. Current evidence supports the use of the prokinetic Ganaton® (itopride hydrochloride) as empirical therapy for dyspepsia of undetermined etiology, including patients with a preliminary diagnosis of gastritis. Due to its dual mechanism of action, itopride hydrochloride alleviates dyspeptic symptoms by improving gastric evacuation and can be used for an extended period. Several studies have shown the superiority of itopride in treating functional dyspepsia compared to other prokinetics, including metoclopramide and domperidone. Thus, prescribing the prokinetic Ganaton® (itopride hydrochloride) as empirical therapy for dyspepsia of undetermined etiology, including patients with a preliminary diagnosis of gastritis, is a pathogenetically justified approach aimed at improving the patient's condition in the short term before establishing a final clinical diagnosis.

Keywords: chronic gastritis, *H. pylori*, prokinetics, itopride hydrochloride, evacuation of stomach contents, metoclopramide, domperidone, functional dyspepsia

For citation: Bordin D.S., Livzan M.A., Kucheryavyy Y.A., Mozgovoi S.V. Gastritis and dyspepsia: differentiation as the cornerstone of pharmacotherapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):77–86. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-137.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром диспепсии – один из распространенных синдромов в первичном звене здравоохранения. Установить вариант диспепсии, купировать симптомы без потери диагностической ценности лабораторных и инструментальных тестов при проведении минимально достаточного объема обследования – ключевая задача, которая стоит перед клиницистом.

В круг симптомов, объединяемых в синдром диспепсии, входят боль, жжение, тяжесть в эпигастрии после еды, раннее насыщение, а также тошнота. Объединение этих симптомов в единый синдром связано с ведущим фактором их возникновения – нарушением аккомодации желудка и моторной активности верхних отделов пищеварительного тракта. Так, у 80% пациентов с диспепсией отмечено замедленное опорожнение желудка, которое может являться результатом антральной или фундальной гипомоторики, некоординированной антропилородуоденальной активности [1]. Наличие синдрома диспепсии свидетельствует о вероятной патологии желудка, его органическом или функциональном заболевании. По данным опроса 205 врачей-терапевтов из 33 городов России, осуществляющих амбулаторную практику, каждый второй пациент с жалобами на гастроэнтерологические симптомы испытывает проявления замедленной моторики желудка (тошноту, раннее насыщение, тяжесть в эпигастральной области, боль в эпигастрии), причем врачи в большинстве случаев склонны ставить такому пациенту первичный диагноз «гастрит» (*рис. 1, 2*) [2] .

Хронический гастрит (ХГ) – группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются персистирующим воспалительным инфильтратом и нарушением клеточного обновления с развитием кишечной метаплазии (КМ), атрофии и эпителиальной дисплазии в слизистой оболочке желудка (СОЖ) [3]. Как следует из дефиниции, ХГ создает условия для прогрессирования изменений СОЖ от воспаления к эпителиальной дисплазии и раку. В настоящее время диагностическая стратегия нацелена не просто на фиксацию наличия воспаления

Рисунок 1. Диагнозы, предложенные для пациента с симптомами замедленной моторики [2]
Figure 1. Diagnoses suggested for a patient with retarded motility symptoms [2]

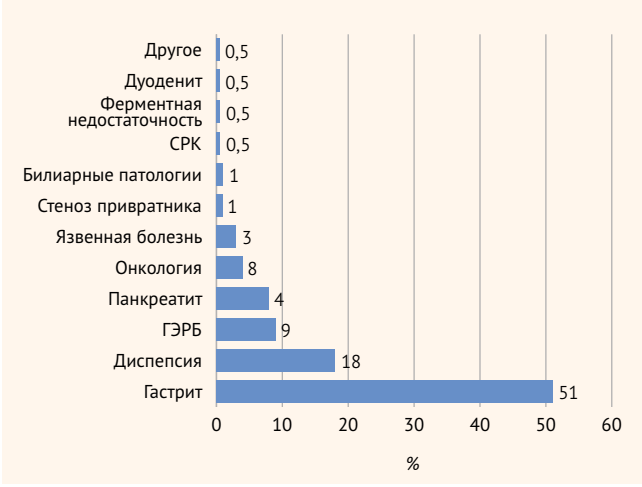
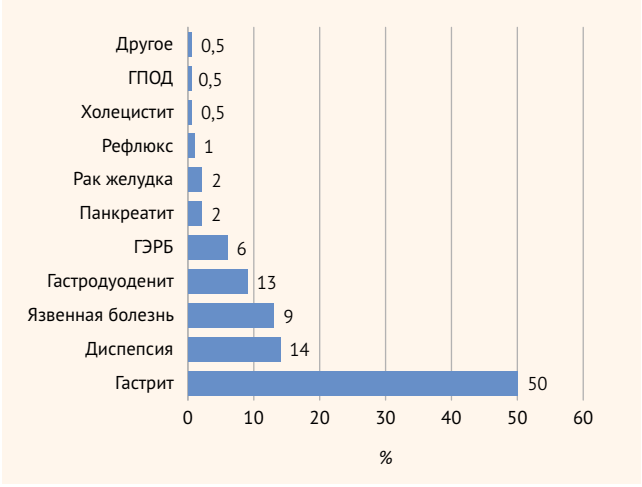


Рисунок 2. Диагнозы, предложенные для пациента с болевым синдромом и с симптомами замедленной моторики
Figure 2. Diagnoses suggested for a patient with pain syndrome and retarded motility symptoms



СОЖ, но и на стратификацию риска развития рака желудка (РЖ) у конкретного пациента. Именно стадия гастрита определяет необходимость, объем и кратность динамического наблюдения больного.

Таким образом, возникновение синдрома диспепсии свидетельствует о нарушении функции, а верификация гастрита – о структурных изменениях слизистой оболочки желудка.

Среди наиболее распространенных причин гастрита можно выделить инфекцию *H. pylori*, аутоиммунный процесс, дуодено-гастральный рефлюкс, гастропатию, вызванную химическими веществами, в первую очередь лекарственными препаратами (НПВС, гормональные препараты, цитостатики и др.). На сегодняшний день ведущей причиной хронического гастрита является инфекция *H. pylori*. Именно инфекция *H. pylori* – первое, что следует исключить у первичного пациента с синдромом диспепсии (необследованная диспепсия).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГАСТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ИНФЕКЦИЕЙ *H. PYLORI*

Инфекция *H. pylori* – наиболее частая причина хронического воспаления слизистой желудка во всем мире. Бактерионосителями является примерно половина мировой популяции. Распространенность *H. pylori* существенно варьирует в зависимости от географического положения: инфицировано от 8% населения в Северной Америке, до 71% – в Сибири. Недавно опубликованное исследование с применением ^{13}C-уреазного дыхательного теста показало, что распространенность этой инфекции в России в 2017 г. составила 41,8%, в 2019 г. – 36,4% [4]. Хронический хеликобактерный гастрит представляет собой многоэтапное прогрессирующее хроническое воспаление слизистой оболочки желудка. Как правило, процесс, ассоциированный с хеликобактерной инфекцией, начинается в детстве с «поверхностного» мононуклеарного воспаления, морфологическим субстратом которого является наличие мононуклеарного воспалительного инфильтрата в собственной пластинке. Признак активности воспаления определяется наличием инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами [5, 6]. Гастрит прогрессирует ступенчато, в течение многих лет и даже десятилетий, до атрофического гастрита, для которого характерна утрата специализированных (желудочных) желез в антральном отделе и теле желудка либо и в первом, и во втором [7]. Как правило, во всех популяциях распространенность как неатрофического, так и атрофического гастрита имеет тенденцию к увеличению с возрастом (*рис. 3*).

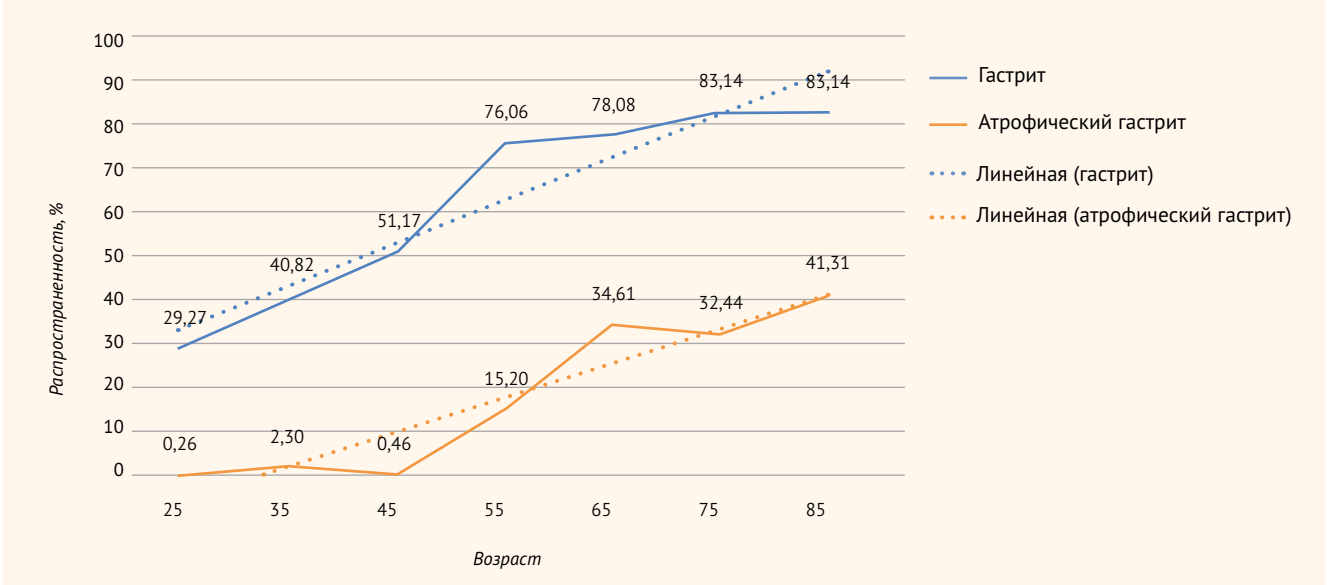
Обращает на себя внимание резкий рост распространенности атрофического гастрита в промежутке между 45 и 55 годами (более чем в 30 раз). С учетом распространенности гастрита можно предположить, что всплеск атрофии в этом возрастном промежутке связан с прогрессированием хронического гастрита в более молодом возрасте.

По статистике, хронический гастрит развивается у всех инфицированных *H. pylori,* а более серьезные заболевания желудка – у 10–15% зараженных.

ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С *H. PYLORI*: ФОРМЫ И ПРОГНОЗЫ

Спектр морфологических изменений СОЖ на пути к формированию рака желудка (РЖ), известный также как «каскад *P. Correa»,* по имени автора, впервые их описавшего, начинается с формирования хронического неатрофического гастрита в результате воздействия того или иного этиологического фактора. В последующем, в течение в среднем 20–25 лет, происходит медленное прогрессирование (со скоростью 0,6–3,3% в год) воспалительных изменений до атрофии с появлением специализированного

Рисунок 3. Средняя распространенность хронического и атрофического гастрита в зависимости от возраста пациентов [5]
Figure 3. The average prevalence of chronic and atrophic gastritis depending on the age of patients [5]



эпителия кишечного типа, а затем и интраэпителиальной неоплазии (дисплазии). Завершающим этапом каскада является формирование РЖ (*рис. 4*).

Медленное распространение хеликобактерного гастрита от антрального типа к формам, поражающим тело и дно желудка (мультифокальный атрофический гастрит и атрофический пангастрит), как правило, довольно частая тенденция. Пилорокардиальное распространение хронического гастрита связано с выраженными изменениями морфологии и функции слизистой оболочки желудка. Они сопряжены с нарушением функции желудка, в частности нарушением секреции соляной кислоты и внутреннего фактора из кислотопродуцирующих желез при атрофии тела желудка, а также нарушением синтеза и секреции гастрина-17 антральными G-клетками при антральной атрофии [8–12].

Тяжелый атрофический гастрит, ограниченный только антральным отделом желудка, встречается довольно редко. Выраженная атрофия, которая возникает только в теле желудка или распространяется на антральный отдел, а также на тело и дно, приводит к постоянной гипо- и ахлоргидрии. Впоследствии из-за низкой внутрижелудочной кислотности инфекция *H. pylori* может спонтанно исчезнуть, в т. ч. и у пациентов с выраженной атрофией [13].

При прогрессировании хронического неатрофического гастрита в атрофические фенотипы могут запускаться многочисленные патогенетические процессы, вплоть до канцерогенных. В конечном счете каскад Correa может завершиться развитием рака желудка [14–16] (*рис. 5*).

Напомним, каскад Correa, представленный на модели монгольской песчанки, воспроизводит парадигму канцерогенеза в желудке: хроническое воспаление, вызванное *H. pylori,* атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия/интраэпителиальная метаплазия, инвазивная аденокарцинома [3].

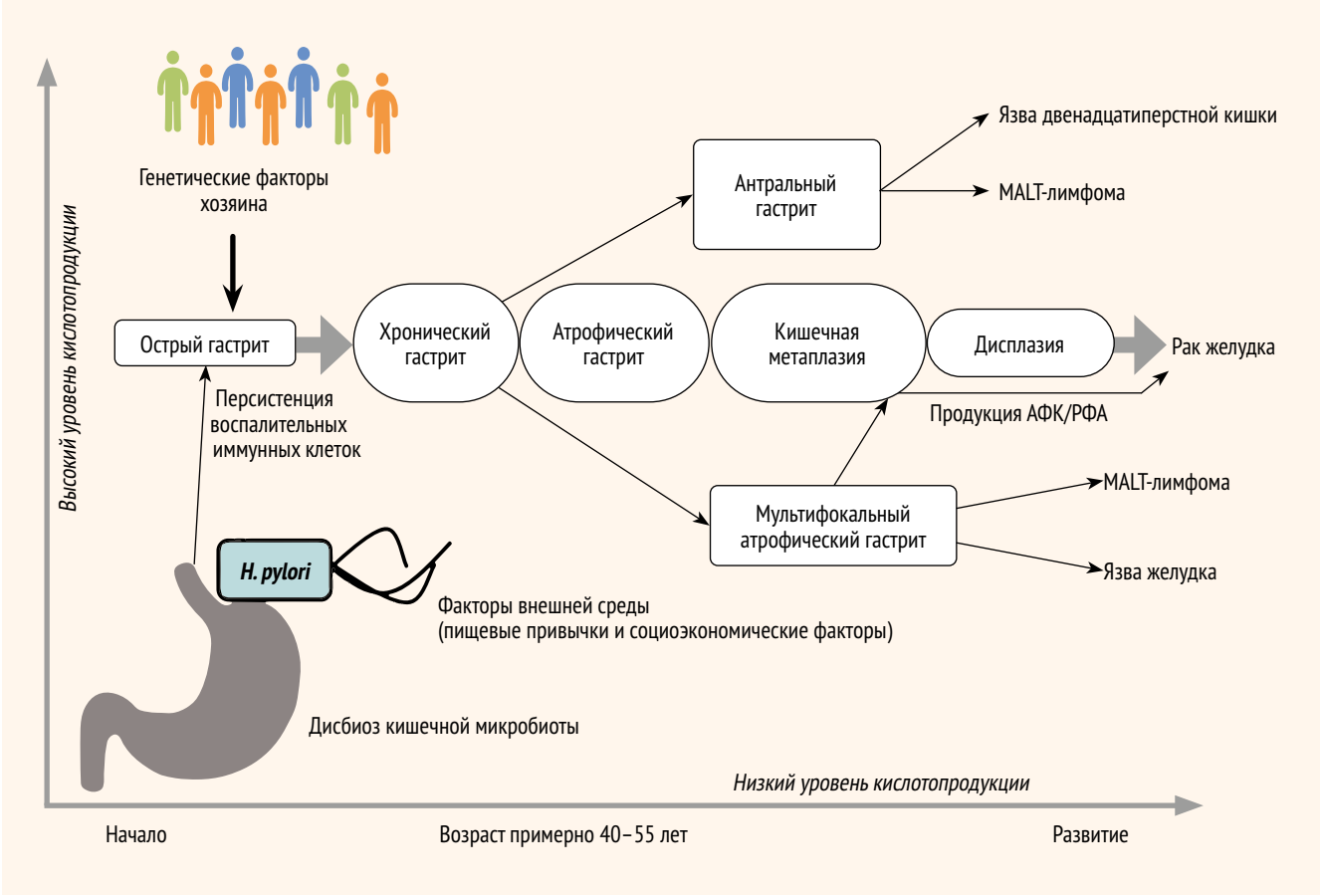
Длительное течение хронического гастрита приводит к развитию выраженных атрофических изменений слизистой оболочки желудка с последующим появлением метаплазии и дисплазии, которые негативно влияют на функциональную активность желудка [17].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И СВЯЗЬ НАРУШЕННОЙ МОТОРИКИ С ИНФЕКЦИЕЙ *H. PYLORI*

Клиническая картина хронического гастрита неспецифична: его симптомы могут носить функциональный и субъективный характер либо отсутствовать полностью. При этом достаточно часто пациенты попадают на первичный прием к специалисту с жалобами на синдром диспепсии.

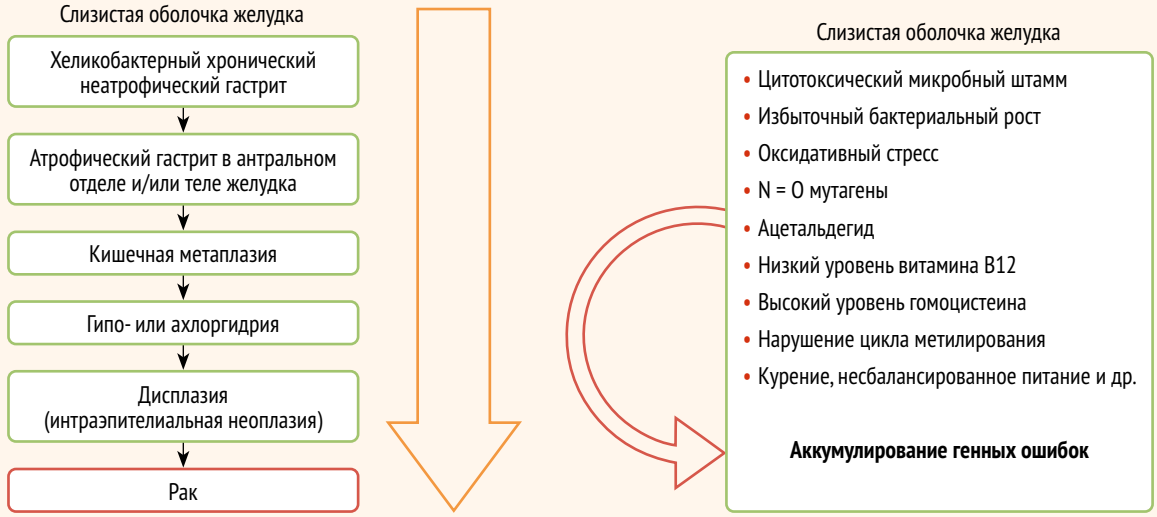
Исследования показали, что почти 50% пациентов с диспепсией инфицированы *H. pylori* [18]. По всей видимости,

Рисунок 4. Схематическое изображение патофизиологии рака желудка
Figure 4. Schematic representation of pathophysiology of gastric cancer

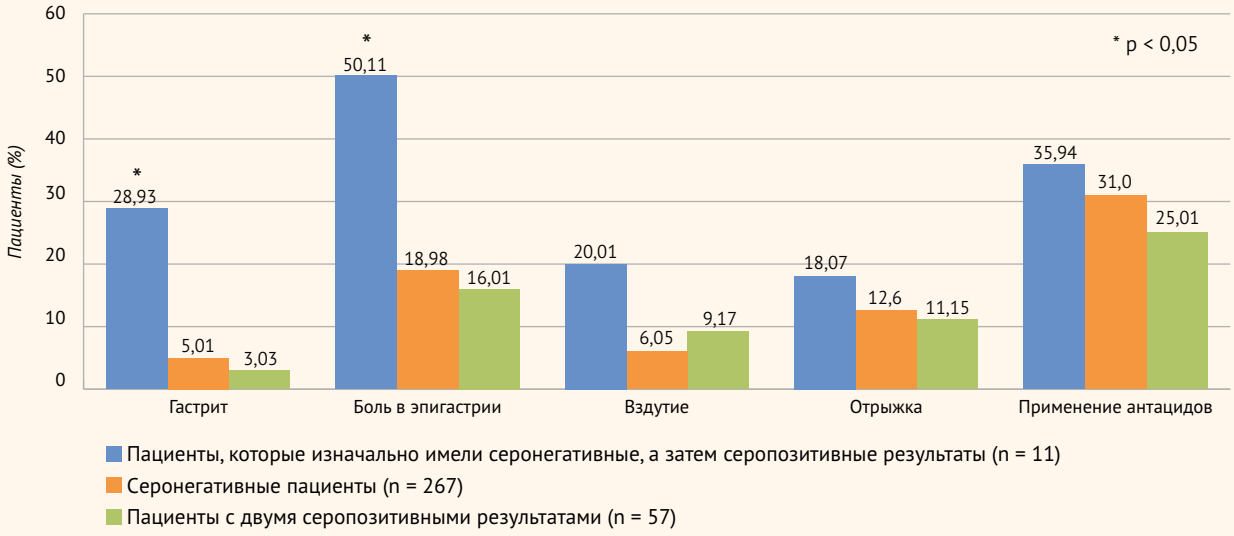


Примечание. АФК – активные формы кислорода, РФА – реактивные формы азота.

● ***Рисунок 5.*** Прогрессия ассоциированного с *H. pylori* гастрита из неатрофической формы в рак (каскад Correa) [5]
● ***Figure 5.*** Progression of *H. pylori*-associated gastritis from non-atrophic gastritis to cancer (Correa's cascade) [5]



● ***Рисунок 6.*** ЖКТ-симптомы в зависимости от серологических результатов *H. pylori* [19]
● ***Figure 6.*** Gastrointestinal symptoms according to results of *H. pylori* serological tests [19]



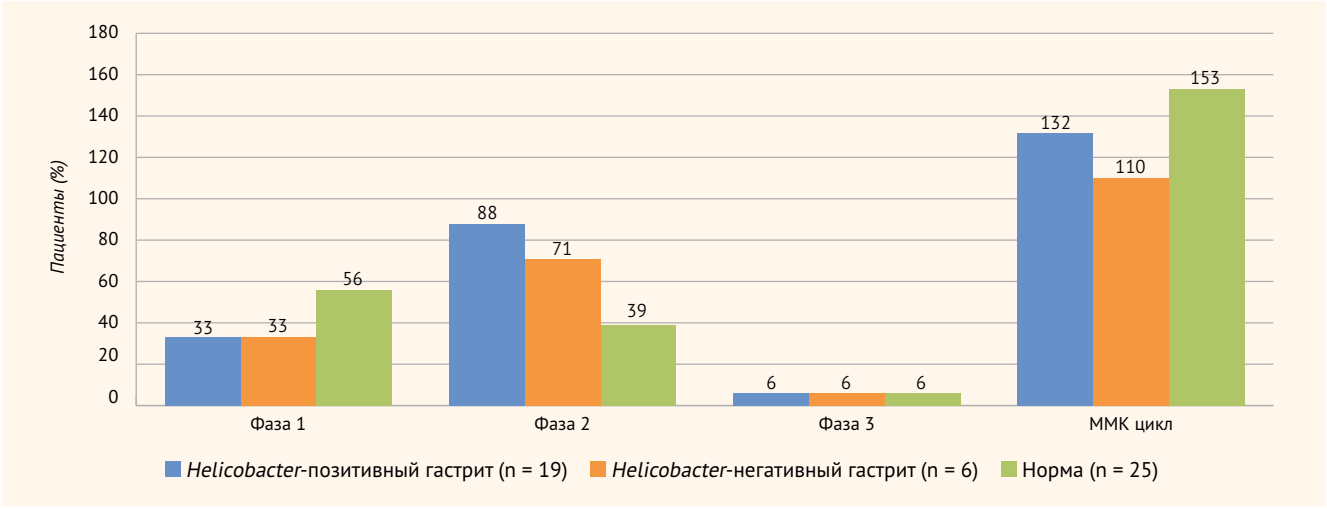
причина диспепсии многофакторна, и к разным ее подтипам могут приводить различные механизмы. У пациентов с *H. pylori*-ассоциированной диспепсией продемонстрировано изменение секреции желудочного сока. Независимо от основного диагноза пациенты этой категории имели более высокий стимулированный выход кислоты по сравнению с контрольной группой. Примерно 50% пациентов с диспепсией имеют нарушение секреции кислоты, сопоставимое с таковым при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [18].

Имеются данные, свидетельствующие, что инфицирование *H. pylori* предшествует возникновению симптомов у пациентов с диспепсией. Так, J. Parsonnet et al. показали, что инфекция *H. pylori* присутствовала до появления симптомов, и у субъектов с сероконверсией вероятность развития диспепсии была в 4 раза выше. У пациентов с сероконверсией был значительно чаще зафиксирован гастрит и боль в эпигастрии по сравнению с серонегативными пациентами или пациентами, имеющими стойкие серопозитивные результаты (*рис. 6*) [19].

Более позднее исследование с участием 3 589 пациентов показало, что пациенты с инфекцией *H. pylori* чаще жаловались на изжогу (отношение рисков 1,26), боль в животе (отношение рисков 1,33) и ночную боль (отношение рисков 1,62) по сравнению с пациентами без хеликобактерной инфекции. Лица с антителами IgG к *H. pylori,* но бессимптомные на момент исследования подвергались значительно более высокому риску развития симптомов в период последующего наблюдения (отношение рисков 1,71) [20].

В исследовании N. Ovist et al. было подтверждено нарушение моторной функции у пациентов с диспепсией

Рисунок 7. Продолжительность трех фаз мигрирующего моторного комплекса (ММК) у пациентов с неязвенной диспепсией [21]
Figure 7. Duration of three phases of the migrating motor complex (MMC) in patients with non-ulcer dyspepsia [21]



Примечание. Фаза I – фаза покоя. Фаза II – фаза нерегулярных сокращений с частотой от 1 до 3 в минуту или высокочастотных сокращений продолжительностью менее 3 мин. Фаза III – регулярные сокращения частотой 10–12 в минуту не менее 3 мин с типичным мигрирующим характером. Мигрирующий моторный комплекс (фаза I, фаза II, фаза III).

по сравнению со здоровыми пациентами, причем как у *H. pylori*-позитивных, так и у *H. pylori*-негативных пациентов [21].

Так, у пациентов с хеликобактерным гастритом длительность фазы покоя (фаза I) была намного короче ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля (среднее значение 33 мин по сравнению с 56 мин). Фаза нерегулярных сокращений (фаза II), напротив, была существенно длиннее в группе пациентов с гастритом (среднее значение 88 мин в группе гастрита и 39 мин в группе контроля) (*рис. 7*) [21].

В группе пациентов с хеликобактерным гастритом после эрадикации инфекции и успешной фармакотерапии заболевания моторно-эвакуаторная функция желудка была нормализована [21]. Такого же результата удалось достичь и в исследовании японских ученых, выяснивших, что у пациентов с задержкой опорожнения желудка эрадикация хеликобактерной инфекции обеспечивает нормализацию транзита и облегчение симптомов моторной дисфункции [22].

Это можно объяснить существованием связи между инфекцией *H. pylori* и моторной дисфункцией. Предположительно, патоген, не проникающий в стенку желудка, выбрасывает ряд токсинов, которые могут воздействовать на нервно-мышечную систему. Однако более вероятно, что замедление моторики обусловлено целым рядом факторов, связанных с развитием хронического гастрита [21].

Результаты отечественного исследования, проведенного на базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова [23], подтвердили, что у 90% пациентов с хроническим атрофическим гастритом наблюдается нарушение эвакуаторной функции желудка:

- недостаточность нижнего пищеводного сфинктера была зафиксирована у 40% пациентов;
- дуоденогастральный рефлюкс – у 20% пациентов;
- недостаточность нижнего пищеводного сфинктера в комбинации с дуоденогастральным рефлюксом – у 30% пациентов.

У 40% пациентов с хроническим атрофическим гастритом обнаружено нарушение функции привратника, причем в подавляющем большинстве случаев оно заключалось в зиянии привратника (34 случая по сравнению с 2 случаями у пациентов с хроническим атрофическим гастритом и 27 случаев по сравнению с 6 случаями у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом) [23].

Моторные нарушения были зафиксированы и у 80,6% пациентов с хроническим неатрофическим гастритом:

- недостаточность нижнего пищеводного сфинктера – у 22,6% пациентов;
- дуоденогастральный рефлюкс – у 32,3% пациентов;
- недостаточность нижнего пищеводного сфинктера в комбинации с дуоденогастральным рефлюксом – у 25,7% пациентов.

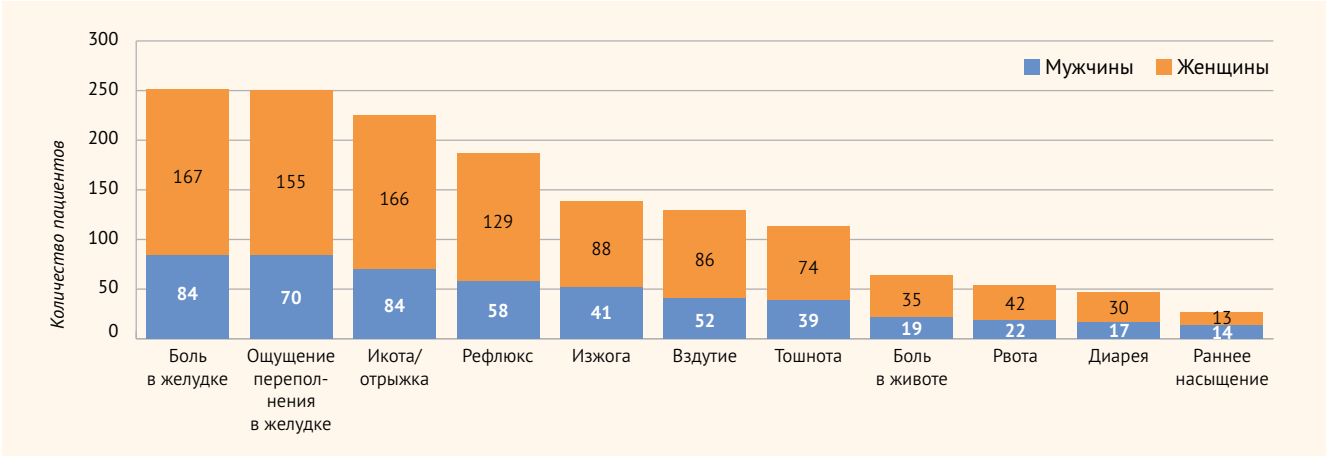
По данным многоцентрового китайского исследования с участием 8 892 пациентов с хроническим гастритом [24], симптомы, ассоциированные с нарушением моторики ЖКТ, в частности ощущение переполнения в желудке, были вторыми по встречаемости. В комбинации с другими симптомами, отражающими моторную дисфункцию, а именно вздутием, тошнотой, рвотой, они преобладают в клинической картине хронического гастрита (*рис. 8*) [25].

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ПРИ ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТА С НЕОБСЛЕДОВАННОЙ ДИСПЕПСИЕЙ

Первичный пациент с недавно возникшими жалобами на чувство тяжести, эпигастральные боли, тошноту, изжогу, вздутие, чувство переполнения, чувство раннего насыщения, не принимавший препараты, способные вызывать лекарственные поражения желудка, должен быть рассмотрен как пациент с необследованной диспепсией.

Первым шагом следует удостоверится, что синдром диспепсии у такого пациента не вызван приемом лекарственных препаратов, для этого стоит уточнить актуальный лекарственный анамнез пациента.

● ***Рисунок 8.*** Симптомы хронического гастрита [24]
● ***Figure 8.*** Symptoms of chronic gastritis [24]



Следующим шагом следует рассмотреть поиск инфекции *H. pylori*, однако прием препаратов из группы ИПП, антибиотиков или препаратов висмута может снижать чувствительность диагностических тестов.

Поэтому в случае если пациент принимает ИПП, то их следует отменить, при условии, что клиническая ситуация позволяет это сделать. По истечении 2-недельного интервала следует выполнить диагностический поиск *H. pylori*. Для антибиотиков и препаратов висмута интервал между окончанием приема и диагностикой *H. pylori* должен составлять 4 нед. [26].

Если пациент не принимает препараты этих групп, то его следует направить на выявление инфекции *H. pylori*.

В период до проведения тестирования наиболее рациональным будет назначение прокинетиков, в частности итоприда гидрохлорида (Ганатон) 50 мг 3 раза в день.

Итоприда гидрохлорид характеризуется высоким профилем безопасности, возможностью свободного сочетания с другими лекарственными препаратами, а также назначением курсов той длительности, которой требует клиническая ситуация.

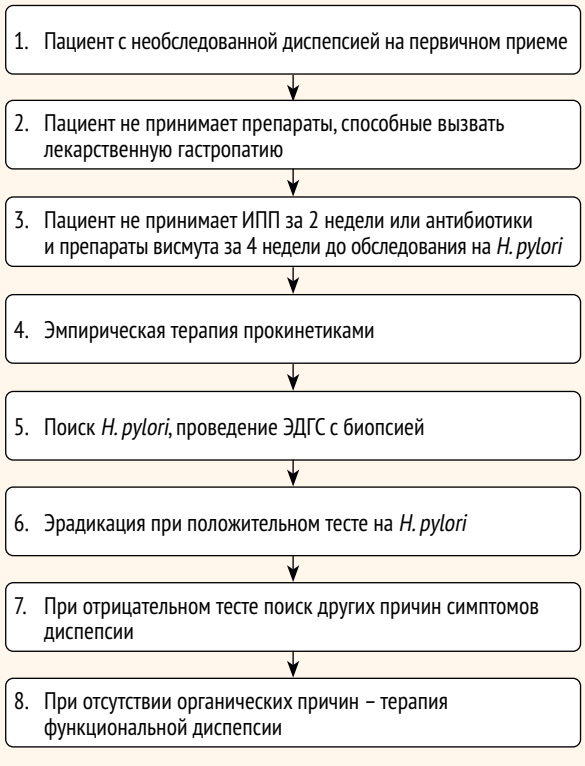
В положениях консенсуса Маастрихт VI подчеркивается, что предпочтительной стратегией диагностики инфекции остается неинвазивное тестирование: проведение уреазного дыхательного теста (^{13}С-УДТ) или детекции моноклонального антигена *H. pylori* в кале как для первичной диагностики, так и для контроля эрадикации. Подчеркивается, что ^{13}С-УДТ широко используется для диагностики инфекции *H. pylori*, а также для контроля эрадикации после лечения [27].

При выявлении инфекции *H. pylori* следует назначить пациенту эрадикационную терапию. В данном случае диагноз «*H. pylori*-ассоциированный гастрит» можно выставить на основании теста на *H. pylori* и без проведения ЭГДС.

Стоит отметить, что при наличии красных флагов (отклонения в лабораторных тестах, стремительная потеря веса, осложненный онкологический анамнез в отношении рака желудка) и условии, что пациенту более 50 лет, следует в обязательном порядке провести ЭГДС с биопсией с целью поиска атрофических изменений.

В случае отрицательного теста на *H. pylori* следует исключить возможные органические причины диспепсии. В случае их наличия назначается лечение основного заболевания в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. В случае отсутствия объективных органических причин симптомов и отрицательного теста на *H. pylori* следует рассматривать диагноз функциональной диспепсии. Терапия функциональной диспепсии зависит от предоминантного синдрома. Как правило, при постпрандиальном дистресс-синдроме (ППДС) развивается постпрандиальное и/или раннее насыщение, а при синдроме эпигастральной боли (СЭБ) проявления ограничиваются выраженным болевым синдромом, который может возникать как до приема

● ***Рисунок 9.*** Алгоритм ведения пациентов с диспепсией
● ***Figure 9.*** Algorithm for management of patients with dyspepsia



пищи, так и после него. Однако эти два подтипа ФД зачастую перекрещиваются, и тогда выделить определенный у конкретного пациента затруднительно. При ППДС назначаются прокинетики на срок не менее 8 нед. Однако стоит отметить, что не все прокинетики могут быть безопасно назначены на такой срок (метоклопрамид, например, ограничен в длительности терапии 5 днями, а домперидон – 7). При СЭБ решающую роль играет назначение ИПП. Прокинетики также могут быть полезны и при СЭБ.

Напомним, что ФД – комплекс симптомов, которые отмечаются в течение 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 мес.) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями [28].

ИТОПРИДА ГИДРОХЛОРИД – ПРОКИНЕТИК С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

Итоприда гидрохлорид, будучи и антагонистом допаминовых рецепторов, и блокатором ацетилхолинэстеразы, выделяется в ряду современных прокинетиков. Благодаря двойному механизму действия он одновременно активизирует высвобождение ацетилхолина и препятствует его деградации.

Кроме того, итоприда гидрохлорид оказывает модуляторное влияние на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему за счет повышения концентрации соматостатина, мотилина, снижения уровня холецистокинина и адренокортикотропного гормона.

Итоприда гидрохлорид оказывает тонизирующее действие на гладкую мускулатуру всех отделов пищеварительного тракта – от нижнего пищеводного сфинктера до ануса [29]:

- стимулирует двигательную активность желудка относительно жидкой и твердой фракции;
- увеличивает длительность антральных и дуоденальных сокращений;
- улучшает гастродуоденальную координацию;
- ускоряет эвакуацию желудочного содержимого;
- стимулирует пассаж содержимого кишечника.

Немаловажно, что метаболизм итоприда гидрохлорида осуществляется не через систему цитохрома Р450, а с помощью флавина, который содержит монооксигеназу. За счет этого препарат не вступает в лекарственные взаимодействия с варфарином, диазепамом, диклофенаком, ИПП и другими лекарственным средствами, которые метаболизируются посредством системы Р450 [30] и могут применяться в т. ч. и при диспепсии.

Препарат обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер в головной и спинной мозг, не влияет на продолжительность интервала QT, что определяет его благоприятный профиль безопасности. Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, изучающих свойства итоприда у 1 170 пациентов с ФД, показали, что профиль его безопасности и переносимость были сопоставимы с плацебо, за исключением подъема уровня пролактина, который более часто регистрировался в основной группе (18 из 579 пациентов в группе итоприда по сравнению с 1 из 591 пациента в группе контроля) [29].

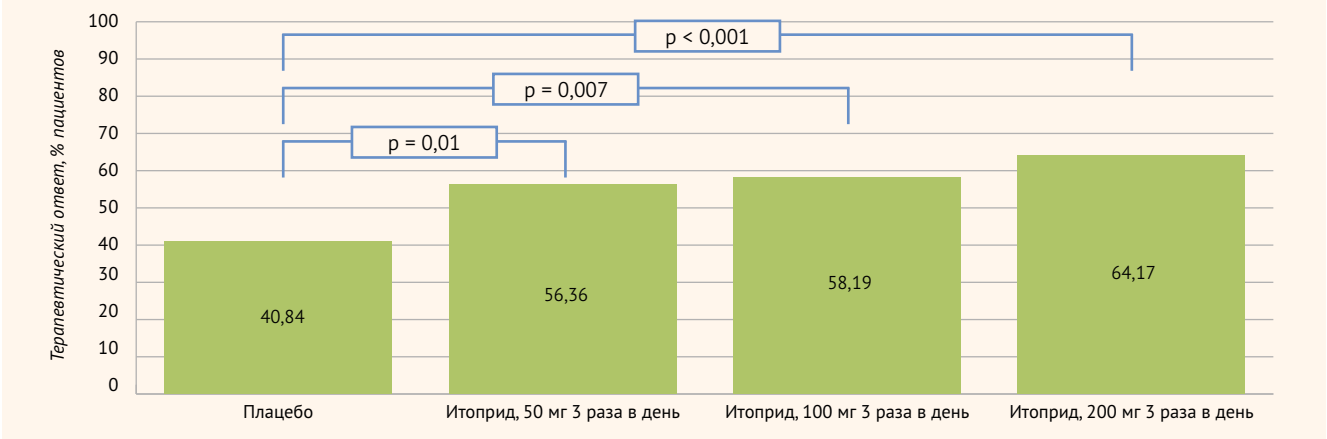
В отличие от метоклопрамида и домперидона, итоприда гидрохлорид можно применять неограниченно долго, что особенно актуально при диспепсии, лечение которой должно продолжаться длительный период.

В ряде исследований продемонстрировано преимущество итоприда при лечении ФД по сравнению с другими прокинетиками, в т. ч. метоклопрамидом [31] и домперидоном. Так, в слепом рандомизированном исследовании была показана более высокая эффективность итоприда по сравнению с домперидоном у пациентов с неязвенной диспепсией (облегчение симптомов у 81% пациентов в группе итоприда и 70% – в группе домперидона, $p > 0,05$) [32].

Благодаря способности влиять на моторику всех отделов пищеварительного тракта, Ганатон показан при различных желудочно-кишечных симптомах, связанных с нарушением моторики, в т. ч. при вздутии, быстром насыщении, чувстве переполнения в желудке после еды, боли и дискомфорте в эпигастрии, снижении аппетита, изжоге, тошноте и рвоте. Поэтому Ганатон® применяется при заболеваниях, которые невозможно дифференцировать на первичном приеме, – хронический гастрит, ГЭРБ и ФД.

Активность итоприда гидрохлорида при ФД хорошо изучена. Так, в плацебо-контролируемом исследовании

Рисунок 10. Эффективность итоприда гидрохлорида при функциональной диспепсии [33]
Figure 10. Efficacy of itopride hydrochloride in the treatment of functional dyspepsia [33]



с участием 554 пациентов, в течение 8 нед. получавших препарат, показано, что итоприда гидрохлорид обеспечил купирование симптомов диспепсии в 64% случаев по сравнению с 41% в группе контроля [33] (*рис. 10*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение эвакуации содержимого желудка, наряду с нарушением кислотопродукции желудка и инфекцией *H. pylori,* может быть одним из ведущих патогенетических механизмов хронического гастрита, симптомы которого способны существенно влиять на качество жизни пациента и требовать безотлагательной фармакотерапии. Подбирая препараты, следует учитывать, что на этапе диагностики заболевания ИПП назначать нецелесообразно вследствие их возможного влияния на точность результатов тестирования на *H. pylori*. С учетом этих факторов особый интерес вызывают прокинетики, и в частности препарат Ганатон® (действующее вещество итоприда гидрохлорид), подтвердивший способность облегчать симптомы за счет улучшения эвакуации пищи из желудка и разрешенный к длительному применению. Назначение прокинетика Ганатон® в качестве эмпирической терапии диспепсии неуточненной этиологии, в т. ч. и пациентам с предварительным диагнозом «гастрит», можно рассматривать как патогенетически обоснованное решение, направленное на улучшение состояния пациента в краткие сроки, до момента установки клинического диагноза.

Поступила / Received 22.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.04.2023
Принята в печать / Accepted 12.04.2023

Список литературы / References

1. Malagelada J.-R. Gastrointestinal motor disturbances in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;182:29–32. https://doi.org/10.3109/00365529109109534.
2. Бакулина Н.В., Оганезова И.А., Топалова Ю.Г., Бакулин И.Г. Гастрит и диспепсия: два имени одной проблемы? Отношение преобладающих симптомов к синдромальной характеристике пациента с заболеваниями верхних отделов ЖКТ: результаты опроса врачей-терапевтов. *Медицинский совет*. 2021;(15):30–39. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-30-39.
   Bakulina N.V., Oganesova I.A., Topalova Yu.G., Bakulin I.G. Gastritis and dyspepsia: 2 names of one problem? Relations between predominant symptom and syndromal characteristics of upper GI disorders: results of a survey of physicians. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(15):30–39. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-30-39.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;(4):70–99. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99.
   Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;(4):70–99. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99.
4. Плавник Р.Г., Бакулина Н.В., Мареева Д.В., Бордин Д.С. Эпидемиология *Helicobacter pylori*: клинико-лабораторные параллели. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;(36):16–20. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-36-16-20.
   Plavnik R.G., Bakulina N.V., Mareeva D.V., Bordin D.S. Epidemiology of *Helicobacter pylori*: clinical and laboratory parallels. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;(36):16–20. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-36-16-20.
5. Sipponen P., Maaroos H.I. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(6):657–667. https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1019918.
6. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2015-309252.
7. Maaroos H.I., Vorobjova T., Sipponen P., Tammur R., Uibo R., Wadström T. et al. An 18-Year Follow-up Study of Chronic Gastritis and Helicobacter pylori: Association of CagA Positivity with Development of Atrophy and Activity of Gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2009;34(9):864–869. https://doi.org/10.1080/003655299750025318.
8. Kekki M., Siurala M., Varis K., Sipponen P., Sistonen P., Nevanlinna H.R. Classification principles and genetics of chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1987;141:1–28. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3481655.
9. Siurala M., Sipponen P., Kekki M.M. Chronic Gastritis: Dynamic and Clinical Aspects. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1985;109:69–76. https://doi.org/10.3109/00365528509103939.
10. Sipponen P., Valle J., Varis K., Kekki M., Ihamäki T., Siurala M. Fasting Levels of Serum Gastrin in Different Functional and Morphologic States of the Antrofundal Mucosa: An Analysis of 860 Subjects. *Scand J Gastroenterol*. 1990;25(5):513–519. https://doi.org/10.3109/00365529009095523.
11. Sipponen P., Kekki M., Seppälä K., Siurala M. The relationships between chronic gastritis and gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(1):103–118. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1996.22164011.x.
12. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C.P. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745.
13. Kokkola A., Kosunen T.U., Puolakkainen P., Sipponen P., Harkonen M., Laxen F. et al. Spontaneous disappearance of Helicobacter pylori antibodies in patients with advanced atrophic corpus gastritis. *APMIS*. 2003;111(6):619–624. https://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2003.1110604.x.
14. Sipponen P., Kekki M., Siurala M.P. Age-related trends of gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma patients and in controls representing the population at large. *Br J Cancer*. 1984;49(4):521–530. https://doi.org/10.1038/bjc.1984.80.
15. Kekki M., Ihamäki T., Varis K., Siurala M. Chronic Gastritis Profiles in Sibs of Probands Calculated to Carry a Highly Increased Risk of Gastric Carcinoma. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;186:29–32. https://doi.org/10.3109/00365529109103984.
16. Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(5):504–509. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3364410.
17. Павлович И.М., Голофеевский В.Ю. Особенности морфологической структуры и моторно-эвакуаторной дисфункции желудка при различных типах хронического гастрита. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2005;(4):131–133.
   Pavlovich I.M., Golofeevsky V.Yu. Features of the morphological structure and motor-evacuation dysfunction of the stomach in various types of chronic gastritis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2005;(4):131–133. (In Russ.)
18. Mc Namara D.A., Buckley M., O'Morain C.A. Nonulcer Dyspepsia: Current Concepts and Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29(4):807–818. https://doi.org/10.1016/s0889-8553(05)70148-5.
19. Parsonnet J., Blaser M.J., Perez-Perez G.I., Hargrett-Bean N., Tauxe R.V. Symptoms and risk factors of Helicobacter pylori infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology*. 1992;102(1):41–46. https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91782-y.
20. Frazzoni M., Lonardo A., Grisendi A., Della Casa G., Pulvirenti M., Ferrari A.M. et al. Are routine duodenal and antral biopsies useful in the management of "functional" dyspepsia? A diagnostic and therapeutic study. *J Clin Gastroenterol*. 1993;17(2):101–108. https://doi.org/10.1097/00004836-199309000-00004.
21. Qvist N., Rasmussen L., Axelsson C.K. Helicobacter pylori-associated gastritis and dyspepsia. The influence on migrating motor complexes. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29(2):133–137. https://doi.org/10.3109/00365529409090451.
22. Murakami K., Fujioka T., Shiota K., Ito A., Fujiyama K., Kodama R. et al. Influence of Helicobacter pylori infection and the effects of its eradication on gastric emptying in non-ulcerative dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7(1):S93–97. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8574747.
23. Павлович И.М., Альпер Г.А., Гордиенко А.В., Проскунов Д.И., Яковлев В.В. Хронический гастрит: нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;(4):37–42. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=csuuww.
   Pavlovich I.M., Al'per G.A., Gordienko A.V., Proskunov D.I., Yakovlev V.V. Chronic gastritis: impaired motor-evacuation function of the stomach. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;(4):37–42. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=csuuww.
24. Li Y., Su Z., Li P., Li Y., Johnson N., Zhang Q. et al. Association of Symptoms with Eating Habits and Food Preferences in Chronic Gastritis Patients: A Cross-Sectional Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:5197201. https://doi.org/10.1155/2020/5197201.

25. Du Y., Bai Y., Xie P., Fang J., Wang X., Hou X. et al. Chronic gastritis in China: A national multi-center survey. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:21. https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-21.
26. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В., Эмбутниекс Ю.В. Методы диагностики инфекции Helicobacter pylori в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2018;(12):133–139. https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000020.
Bordin D.S., Voynovan I.N., Kolbasnikov S.V., Embutnieks Yu.V. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2018;(12):133–139. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000020.
27. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Мозговой С.И., Андреев Д.Н., Маев И.В. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;(9):5–21. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21.
Bordin D.S., Livzan M.A., Osipenko M.F., Mozgovoy S.I., Andreyev D.N., Maev I.V. The key statements of the Maastricht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;(9):5–21. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21.
28. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; (1):50–61. Режим доступа: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/123.
Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;(1):50–61. (In Russ.) Available at: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/123.
29. Tsubouchi T., Saito T., Mizutani F., Yamauchi T., Iwanaga Y. Stimulatory Action of Itopride Hydrochloride on Colonic Motor Activity in Vitro and in Vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306(2):787–793. https://doi.org/10.1124/jpet.102.048603.
30. Mushiroda T., Douya R., Takahara E., Nagata O. The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug Metab. Dispos.* 2000;28(10):1231–1237. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10997945.
31. Kamel E.M., Shabayek H.A., Aly F.A., Elgarhi R.I. The prokinetic effect of itopride, a comparative study with metoclopramide. *Al-Azhar J Phar Sci.* 2015;51(1):18–30. https://doi.org/10.21608/ajps.2015.12489.
32. Sawant P., Das H.S., Desai N., Kalokhe S., Patil S.P. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *J Assoc Physicians India.* 2004;52:626–628. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15847356.
33. Holtmann G., Talley N.J., Liebregts T., Adam B., Parow C. A Placebo-Controlled Trial of Itopride in Functional Dyspepsia. *N Engl J Med.* 2006;354(8):832–840. https://doi.org/10.1056/NEJMoa052639.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.С. Бордин**
Написание текста – **Д.С. Бордин**
Сбор и обработка материала – **М.А. Ливзан**
Обзор литературы – **Ю.А. Кучерявый**
Анализ материала – **Ю.А. Кучерявый**
Редактирование – **Ю.А. Кучерявый, С.В. Мозговой**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.С. Бордин, М.А. Ливзан, Ю.А. Кучерявый, С.В. Мозговой**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Dmitry S. Bordin**
Text development – **Dmitry S. Bordin**
Collection and processing of material – **Maria A. Livzan**
Literature review – **Yury A. Kucheryavyy**
Material analysis – **Yury A. Kucheryavyy**
Editing – **Yury A. Kucheryavyy, Sergei I. Mozgovoi**
Approval of the final version of the article – **Dmitry S. Bordin, Maria A. Livzan, Yury A. Kucheryavyy, Sergei I. Mozgovoi**

Информация об авторах:

Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; d.bordin@mknc.ru

Ливзан Мария Анатольевна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, врач-гастроэнтеролог, главный внештатный специалист-терапевт Минздрава России по Сибирскому ФО, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mlivzan@yandex.ru

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., ведущий гастроэнтеролог, АО «Ильинская больница»; 143421, Россия, г. о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2 к. 2; proped@mail.ru

Мозговой Сергей Игоревич, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; ogmapath@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry S. Bordin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; d.bordin@mknc.ru

Maria A. Livzan, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Gastroenterologist, Chief Freelance Therapist of the Ministry of Health of Russia for the Siberian Federal District, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; mlivzan@yandex.ru

Yury A. Kucheryavyy, Cand. Sci. (Med.), Leading Gastroenterologist, Ilyinskaya Hospital JSC; 2, Bldg. 2, Urban District Krasnogorsk, Village Glukhovo, Rublevskoe Predmest'e St., 143421, Russia; proped@mail.ru

Sergei I. Mozgovoi, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; ogmapath@mail.ru