

Функциональная диспепсия: современные патогенетические аспекты и терапевтические подходы

И.В. Егоров, <https://orcid.org/0000-0001-5896-429X>, ilegor@mail.ru

Институт интегративной семейной терапии; 117638, Россия, Москва, Симферопольский проезд, д. 1

Резюме

Функциональная диспепсия, распространенность которой в мире составляет до 20%, остается как причиной ограничения повседневной активности пациентов, так и очевидным экономическим бременем из-за затрат на здравоохранение. Несмотря на обширные исследования, этиология диспепсии у большинства пациентов остается неизвестной. Двигательная дисфункция кишечника долгое время считалась основной причиной, но недавние исследования показывают, что иммунные патофизиологические и молекулярные влияния в двенадцатиперстной кишке являются более вероятными предрасполагающими факторами. У большинства пациентов с этим заболеванием выявляется эозинофилия и увеличение тучных клеток как в двенадцатиперстной кишке, так и в слизистой оболочке желудка. В настоящее время появляется все больше данных о значимой роли нарушенной парацеллюлярной проницаемости слизистой, что у пациентов с функциональной диспепсией ассоциировано с субклиническим воспалением в подслизистом слое. Это объясняет слабую эффективность принятых лечебных мер. Практика показывает, что после эрадикационной терапии у большинства пациентов симптомы сохраняются или возвращаются. Ингибиторы протонной помпы и антидепрессанты не помогают при постпрандиальном дистресс-синдроме. Предлагается лечение монтелукастом и кромолином, однако пока этот подход не имеет распространения. Поэтому очевидна необходимость поиска иных терапевтических подходов. Один из них – более широкое использование прокинетиков, самым современным из которых является акотиамида. Механизм его действия имеет сходство с предыдущими поколениями прокинетиков (торможение активности ацетилхолинэстеразы), но отличается отсутствием вмешательства в дофаминергию, за счет чего препарат имеет куда меньше побочных явлений. Кроме того, обсуждается его влияние на выработку грелина, физиологическая роль которого активно изучается.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, патогенез, кишечные глиальные клетки, дегрануляция эозинофилов, грелин, акотиамида

Для цитирования: Егоров ИВ. Функциональная диспепсия: современные патогенетические аспекты и терапевтические подходы. *Медицинский совет.* 2023;17(18):9–14. <https://doi.org/10.21518/ms2023-300>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Functional dyspepsia: modern pathogenetic aspects and therapeutic approaches

Ilia V. Egorov, <https://orcid.org/0000-0001-5896-429X>, ilegor@mail.ru

Institute of Integrative Family Therapy; 1, Simferopolskiy Proezd, Moscow, 117638, Russia

Abstract

Functional dyspepsia, affecting up to 20% of individuals worldwide, remains both a cause of decreased activity of patients' daily life and an obvious economic burden due to healthcare costs. Despite extensive research, the etiology of dyspepsia is unknown in most patients. Intestinal motility dysfunction has long been considered the major culprit, but recent studies suggest that immune pathophysiological and molecular effects in the duodenum are far more likely predisposing factors. Eosinophilia and an increase in mast cells in both the duodenum and gastric mucosa are identified in most patients with this disease. More and more data on the significant role of impaired paracellular permeability of the intestinal mucosa are now available. It is associated with subclinical inflammation in the submucosal layer in patients with functional dyspepsia. This explains the poor effectiveness of the treatments taken. The evidence from practice suggests that symptoms persist or return after eradication therapy in most patients. Proton pump inhibitors and antidepressants do not ease postprandial distress syndrome. Montelukast and cromolyn therapy has been proposed, but this approach is not yet widely popular. Therefore, there is an obvious need in finding other therapeutic approaches. One of them is the increased use of prokinetics, the most recent of which is acotiamide. Its mechanism of action is similar to that of prior generation prokinetics (inhibition of acetylcholinesterase activity), but is distinguished by the absence of impact on dopaminergic, due to which the drug has far fewer side effects. In addition, its effect on the production of ghrelin, which physiological role is being actively studied, is discussed.

Keywords: functional dyspepsia, pathogenesis, enteric glial cells, eosinophil degranulation, ghrelin, acotiamide

For citation: Egorov IV. Functional dyspepsia: modern pathogenetic aspects and therapeutic approaches. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(18):9–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-300>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Разделение симптоматики со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на органическую и функциональную диспепсию (ФД) относится уже к области студенческих знаний [1]. Согласно Римским критериям IV 2016 г. при ФД полный комплекс исследований не позволяет выявить у пациентов какой-либо причинный фактор. Как подчеркивалось и в предыдущей редакции критериев 2006 г., обсуждаемое состояние должно дебютировать как минимум за полгода до постановки диагноза, проявляясь клинически в течение последних трех месяцев [2]. К числу симптомов относятся:

- а) чувство переполнения в эпигастрии после еды три или более дня в неделю,
- б) чувство раннего насыщения три или более дня в неделю,
- в) боль в эпигастрии один или более дней в неделю,
- г) жжение в эпигастрии один или более дней в неделю,
- д) отсутствие признаков структурного заболевания по данным ЭГДС [3].

Функциональная диспепсия подразделяется на постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и синдром эпигастриальной боли (СЭБ) в зависимости от преобладающих симптомов.

Этиология представляется не вполне ясной. Попытки увязать ФД с инфицированием *H. pylori*, а также использованием антибиотиков и НПВП [4] остаются неубедительными в отличие от гипотезы психогенной природы обсуждаемого состояния, у которой немало сторонников [5–7]. Между тем, даже если остановиться на этой концепции, оставались не до конца понятными сами патогенетические механизмы, через которые реализовывалось психогенное влияние. Как правило, они рассматривались достаточно механистически: нарушение перистальтики двенадцатиперстной кишки, ее гиперчувствительность к кислоте и аномальная реакция на липиды, медленное опорожнение желудка и нарушение желудочной аккомодации [8]. Однако сегодня все больше данных о том, что молекулярной основой патогенеза ФД является иммунная дисрегуляция.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Как известно, иммунитет человека можно разделить на врожденный и приобретенный (адаптивный). Компоненты врожденного иммунитета включают физические барьеры, химические барьеры, естественные клетки-киллеры, белки плазмы, дендритные клетки и др. Приобретенный иммунитет можно далее разделить на гуморальный (опосредованный В-лимфоцитами

и плазматическими клетками, которые продуцируют антитела) и клеточно-опосредованный иммунитет (опосредованный Т-клетками, такими как Т-хелперы и цитотоксические клетки). Собственная пластинка слизистой кишечника содержит В-клетки, Т-клетки, макрофаги, эозинофилы, тучные клетки и т. д. Любое изменение нормального состояния слизистой оболочки – будь то из-за бактерий, пищевых антигенов, аллергенов или других факторов – может вызвать высвобождение провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-6 и -8, моноцитарный хемотаксический белок 1, ФНО-α и др. Дендритные клетки обеспечивают презентацию антигенов. Все это стимулирует названные выше иммунокомпетентные клетки, которые в дальнейшем опосредуют воспалительный процесс.

Кишечные глиальные клетки (КГК) связывают иммунную систему с нервной благодаря способности секретировать, помимо медиаторов воспаления, фактор роста нейронов. КГК не только поддерживают целостность эпителиального барьера слизистой, выступая в качестве компонента врожденной иммунной системы, но и функционируют как антиген-презентирующие клетки. Кроме того, они контролируют функционирование гладкой мускулатуры кишечника [9, 10]. В исследовании, проведенном К. Tominaga [11], у крыс, подвергшихся стрессу, отмечались структурные изменения в КГК. Известно, что стресс стимулирует ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» для высвобождения различных, связанных со стрессом медиаторов (кортикотропин-рилизинг-фактор, глюкокортикоиды, серотонин, глутамат, а также нейротрофический фактор глиальных клеток – НФГК), что, по-видимому, и изменяло внутриклеточную структуру КГК. Выделяемые ими в ответ цитокины опосредуют передачу сигналов кальция и влияют на энтеральную нервную систему.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Известно, что кортикотропин-рилизинг-фактор снижает экспрессию белков плотных контактов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у крыс, подвергшихся острому стрессу [12]. Это вполне укладывается в новое понимание роли плотных контактов в патогенезе ФД: в настоящее время появляется все больше данных о значимой роли нарушенной парацеллюлярной проницаемости слизистой [13]. Так, в исследовании Н. Vanheel было показано, что у пациентов с ФД отмечается более низкое трансэпителиальное электрическое сопротивление, а также увеличенная парацеллюлярная проницаемость, что свидетельствует об отсутствии целостности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на микроскопическом уровне [14]. И связано это в основном со снижением экспрессии белков, отвечающих за плотные контакты

клеток. Более детальный анализ показал, что ослабление эпителиального барьера у пациентов с ФД ассоциировано с субклиническим воспалением в подслизистом слое. Выявлена значительная связь между степенью повышения проницаемости, уровнем экспрессии адгезивных белков и выраженностью субклинического воспаления.

Исследование, проведенное С. Cirillo, задокументировало инфильтрацию подслизистого слоя тучными клетками [15]. В другом исследовании, проведенном F. Tanaka [16], у пациентов с ФД экспрессия НФГК была увеличена и дополнительно коррелировала с симптомами. Эти исследователи предположили, что в ответ на легкое воспаление двенадцатиперстной кишки эпителиальные клетки высвобождают НФГК как модулятор воспаления и, таким образом, защищают КГК.

Немало исследований показало увеличение количества эозинофилов у пациентов с ФД и было объединено в хорошо спланированные системный обзор и метаанализ, которые показали, что большинство пациентов с этим заболеванием продемонстрировали эозинофилию и увеличение тучных клеток в двенадцатиперстной кишке. Помимо дуоденальной инфильтрации, в слизистой оболочке желудка отмечалась та же картина [17]. Исследование «случай – контроль», проведенное N. Talley в шведской популяции, показало значительную связь эозинофильного инфильтрата и неязвенной диспепсии у пациентов после того, как все другие состояния, которые могут вызывать эозинофилию, такие как аллергия, паразитарная инвазия и т. д., были исключены [18]. В другом исследовании, проведенном Du Lijun на пациентах стационаров, в двенадцатиперстной кишке наблюдалась более выраженная эозинофильная дегрануляция по сравнению с контрольной группой [19]. В другом когортном исследовании, проведенном M. Walker, при биопсии двенадцатиперстной кишки у пациентов с симптомами раннего насыщения и переполнения после приема пищи было обнаружено увеличение количества эозинофилов в пересчете на квадратный миллиметр [20]. Результаты этих исследований подтверждают роль эозинофилов и, возможно, тучных клеток в патофизиологии ФД. Тем не менее необходимы дополнительные исследования, чтобы установить причинную роль эозинофилов и, соответственно, разработать лучшие терапевтические стратегии.

РОЛЬ ГРЕЛИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

В XXI в. началось активное изучение грелина, который синтезируется энтероэндокринными клетками слизистой оболочки дна желудка. Его роль первоначально сводили только к усилению секреции соматотропного гормона и стимуляции аппетита, за что грелин прозвали «гормоном голода» [21]. Теперь доказан широкий спектр его действия. Грелин является регулятором способности к обучению, влияет на память, когнитивные функции мозга, процессы сна и бодрствования, защищает от беспокойства и депрессии, что доказано клинически и подтверждено экспериментально [22]. Грелин усиливает анаболизм,

участвует в регуляции роста, а главное, в поддержании гомеостаза. Оказалось, что он необходим для реализации репродуктивной функции [23]. A. Kheradmand описал его антиоксидантное действие [24].

В этом многообразии физиолого-биохимических эффектов грелина есть и влияние на моторику ЖКТ, на метаболизм липидов и углеводов, стимуляция желудочной секреции. Ацилированный грелин является активной формой этого медиатора. От него, в частности, зависит опорожнение желудка от пищи у здоровых добровольцев. А это уже гипотетически связывает ацил-грелин с симптоматикой ФД, поскольку задержка опорожнения желудка может быть связана с ощущением переполненности желудка после приема пищи и тяжелым ранним чувством насыщения у таких пациентов.

Это предположение было подтверждено еще 15 лет назад японскими исследователями [25], изучившими зависимость между опорожнением желудка и уровнем грелина при ФД. По их данным, у таких пациентов показатели ацилированного грелина были значительно ниже, чем у здоровых добровольцев, тогда как время эвакуации содержимого из желудка было куда дольше и обратно коррелировало с уровнем грелина.

Это лишь краткий обзор некоторых современных данных о патогенезе функциональной диспепсии, за рамками которого остались вопросы постинфекционных иммунных механизмов, роль микробиоты, активно сейчас обсуждаемая, и изучение генетических предпосылок [26, 27]. Но и этого достаточно, чтобы понять, что ФД представляется сегодня процессом куда более сложным, чем это виделось в 1988 г., когда сам термин был введен в клиническую практику принятием Римских критериев I.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Переходя к обсуждению терапевтической стратегии, приходится признать, что используемые в настоящее время схемы и лекарственные препараты приносят облегчение совсем не так часто, как хотелось бы, либо их эффективность кратковременна.

Эффект эрадикационной терапии при ФД был предметом большого количества плацебо-контролируемых исследований. Ввиду отсутствия реальной этиотропной терапии международные гайдлайны, опираясь на метаанализы [28], навязчиво рекомендуют эрадикацию *H. pylori*, ссылаясь на ее «лечебный потенциал» [29]. При этом даже эксперты Maastricht IV честно признают: избавление от хеликобактера приводит к долговременному облегчению симптомов у одного из двенадцати пациентов с ФД [30], в то время как у остальных симптомы сохраняются или возвращаются, несмотря на эрадикацию.

Такая же неоднозначная ситуация складывается с ингибиторами протонной помпы (ИПП). С одной стороны, многочисленные рандомизированные исследования продемонстрировали благоприятный эффект ИПП при ФД, выражающийся, по данным метаанализов, в том, что эффективность лечения ИПП выше, чем у плацебо,

на 10–20% [31]. С другой стороны, при анализе подгрупп эффекты ИПП ограничиваются синдромом эпигастриальной боли (СЭБ), тогда как симптомы нарушения моторики в виде постпрандиального дистресс-синдрома (ПДС) не реагируют на ИПП. Отечественные гастроэнтерологи также оценивают вклад этой группы лекарств как весьма скромный: ИПП эффективны у 33% пациентов с ФД [32].

Антидепрессанты используются при безуспешности вышеупомянутых методов лечения. Эффективность была подтверждена для трициклических антидепрессантов, но не для ингибиторов обратного захвата серотонина [33]. В крупнейшем на сегодняшний день исследовании изучалось влияние амитриптилина (25 мг в течение 2 нед., затем 50 мг в течение 10 нед.), эсциталопрама (10 мг в течение 12 нед.) и плацебо у 292 пациентов. В то время как эсциталопрам не показал никакого эффекта, амитриптилин значительно уменьшил интенсивность боли в животе по сравнению с плацебо [34]. Однако опять же при ПДС такой подход нельзя считать оптимальным.

Фитотерапевтические средства давно используются в медицине и при изучении в плацебо-контролируемых исследованиях показали отрыв от плацебо по эффективности при лечении ФД. Такие препараты представляют собой в основном фиксированные комбинации масла мяты и тмина или смеси иберийки горькой, полыни, горечавки и корня дягиля, обычно в сочетании со спазмолитическими и седативными экстрактами [35].

Несколько исследований, проведенных на педиатрических пациентах с эозинофилией двенадцатиперстной кишки с применением монтелукаста, известного в основном как противоастматическое средство, показали многообещающие результаты [36]. Монтелукаст был эффективен в контроле симптомов у пациентов с ФД, хотя плотность эозинофилов и уровень их активации не изменились через 21 день лечения [37]. Кроме того, у детей с диспепсией и дуоденальной эозинофилией, которые не реагировали на H₂-блокаторы, использование перорального кромолина, который является стабилизатором тучных клеток, показало улучшение симптомов у 89% пациентов [38]. В дальнейшем проводились и другие работы в этом направлении, но на уровень рекомендаций такая терапевтическая тактика не вышла [39].

МЕСТО ПРОКИНЕТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Поскольку нарушения моторики являются основным патогенетическим механизмом ФД, особенно в форме ПДС, немалый потенциал видится в применении прокинетиков. Метаанализ 14 исследований показал, что они более эффективны, чем плацебо [40]. Однако кардиотоксичные свойства домперидона, и в первую очередь метоклопрамида, выражающиеся в удлинении интервала QT, ограничивают их длительное применение. В России врачи хорошо знакомы с другим прокинетиком – итоприда гидрохлоридом, двойной механизм действия которого хорошо изучен: на рынке эта молекула присутствует почти 30 лет. С одной стороны, препарат ингибирует

ацетилхолинэстеразу (АХЭ), не позволяя разрушаться ацетилхолину – важнейшему естественному медиатору прокинетике для ЖКТ. Но с другой стороны, так же как метоклопрамид и домперидон, итоприд влияет на дофаминергию через D₂-рецепторы, что теоретически может вызвать негативные эффекты со стороны сердца [41]. Впрочем, это не влияет на отношение к итоприда гидрохлориду как к достаточно безопасному средству.

В 2013 г. мир облетело сообщение о появлении в Японии нового прокинетика – акотиамида, отличного от всех известных на тот момент. Российские гастроэнтерологи могли узнавать новости лишь по публикациям, количество которых росло с каждым годом по экспоненте [42]. Буквально за несколько лет итоприд перестал быть в японских клинических рекомендациях препаратом выбора при ФД (хотя молекула итоприда, напомним, была разработана и выпущена именно в Японии), а его место занял акотиамид [43], безопасность которого оценивалась значительно выше: продолжительность лечения оригинальным итопридом (согласно инструкции) в исследованиях составляла 8 нед., тогда как акотиамидом – до 28 нед.

Сегодня же наши соотечественники могут сами убедиться в эффективности обсуждаемой молекулы, потому что в России вышел первый препарат с данным МНН Диспевикт® компании Dr. Reddys. Поэтому столь необходимо знать его механизм действия и особенности назначения. Диспевикт®, подобно итоприду, обратимо ингибирует активность АХЭ, продлевая жизнь ацетилхолина. Этому же способствует блокада пресинаптических мускариновых ауторецепторов. Влияния же на дофаминовые рецепторы не происходит [44], что способствует хорошей переносимости. Сообщалось, что акотиамид изменяет экспрессию генов, связанных со стрессом, таких как рецепторы ГАМК и нейромедин U [45], т.е. предупреждает негативное влияние на глиальные кишечные клетки, о которых шла речь в начале настоящего обзора, через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось.

Диспевикт® интересен еще и тем, что, видимо, способен влиять на степень и скорость опорожнения желудка совершенно неожиданным путем. Акотиамид продемонстрировал статистически значимое повышение выработки грелина [46], который, как было сказано выше, обычно снижен у больных с ФД.

В японское многоцентровое исследование было включено 892 пациента, из которых 450 получали в течение 4 нед. акотиамид по 100 мг 3 раза в день, а 442 – плацебо [47]. Общая эффективность лечения была отмечена у 52,2% больных, получавших акотиамид, и у 34,8% больных, получавших плацебо ($p < 0,001$). При этом в основной группе по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо, достоверно улучшилось качество жизни. Частота побочных эффектов в обеих группах была одинаковой, при этом значимых кардиологических побочных эффектов отмечено не было. Важным представляется исследование S. Shinozaki, в котором наблюдались 33 пациента с СЭБ и 41 – с ПДС, получавшие в течение трех месяцев акотиамид в дозе 100 мг 3 раза в день [48]. Через месяц лечения в группе больных

с СЭБ улучшение отметили 63% пациентов, а полное исчезновение жалоб – 42% больных. Через три месяца лечения указанные показатели составили, соответственно, 69 и 39%. В группе больных с ПДС выраженность жалоб уменьшилась через месяц у 56% пациентов, через три месяца – у 78% больных ($p = 0,021$). Полное исчезновение жалоб отмечалось через месяц у 17%, пациентов, через 3 мес. – у 46% больных ($p = 0,004$). Эффективность лечения была ниже при тяжелом течении ФД ($p = 0,013$). Главный вывод этой работы: акотиамид эффективен как при СЭБ, так и при ПДС.

Ряд исследований был посвящен оценке эффективности комбинированного применения акотиамида и антисекреторных препаратов (ИПН, блокаторов H_2 -рецепторов гистамина). Так, было показано, что комбинированное применение акотиамида (в дозе 300 мг/сут) и рабепразола (в суточной дозе 10 мг) достоверно уменьшало выраженность жалоб как у больных с СЭБ, так и у пациентов с ПДС [46]. S. Maayanagi et al. [49] применяли акотиамид в дозе 100 мг 3 раза в день у больных ФД, у которых монотерапия эзомепразолом в дозе 20 мг в день была недостаточно эффективной. Через 2 нед. комбинированной терапии у 78% пациентов отмечалось уменьшение выраженности симптомов как СЭБ, так и ПДС.

Исследования, проведенные на японской популяции, важны, и их результаты значимы. Но насколько корректно экстраполировать их на россиян? Чтобы избежать сомнений, в 32 центрах Российской Федерации было проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовало 389 пациентов, половина из которых лечилась

Диспепвиком, а у другой использовалось плацебо [50]. Эффективность препарата от основных симптомов ФД оценивалась после 4 нед. терапии. Результаты проведенного клинического исследования позволили сделать вывод, что Диспепвик® в дозе 300 мг/сут является эффективным средством для лечения взрослых пациентов с диагнозом «ФД с постпрандиальным дистресс-синдромом». Профиль безопасности оценивался как благоприятный. Значимых изменений внутри каждой группы и выраженных различий между группами исследования по всем оцениваемым показателям жизненно важных функций не выявлено. Клинически значимых отклонений в результатах ЭКГ не было зарегистрировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В завершение следует сказать, что лечение функциональной диспепсии остается не до конца решенной проблемой и требует дальнейшего поиска патогенетически оправданных средств, внедрение которых поможет в работе гастроэнтерологам и терапевтам. Однако уже понятно, что принятые на сегодняшний день стереотипные схемы, и прежде всего с включением ингибиторов протонной помпы и/или проведением эрадикации *H. pylori*, не дают ожидаемого эффекта. Клиницистам необходимо более глубоко понимать патогенез этого заболевания и шире использовать препараты из группы прокинетики.



Поступила / Received 15.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 01.09.2023
Принята в печать / Accepted 04.09.2023

Список литературы / References

- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480–1491. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.061>.
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
- Enck P, Azpiroz F, Boeckstaens G, Elsenbruch S, Feinle-Bisset C, Holtmann G et al. Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17081. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.81>.
- Adibi P, Keshetli AH, Daghighzadeh H, Roohafza H, Pournaghshband N, Afshar H. Association of anxiety, depression, and psychological distress in people with and without functional dyspepsia. *Adv Biomed Res*. 2016;5:195. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.190936>.
- Rodrigues DM, Motomura DI, Tripp DA, Beyak MJ. Are psychological interventions effective in treating functional dyspepsia? A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(8):2047–2057. <https://doi.org/10.1111/jgh.15566>.
- Esterita T, Dewi Sh, Suryatenggara FG, Glenardi G. Association of Functional Dyspepsia with Depression and Anxiety: A Systematic Review. *J Gastrointestinal Liver Dis*. 2021;30(2):259–266. <https://doi.org/10.15403/jglid-3325>.
- Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel 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).
- Ochoa-Cortes F, Turco F, Linan-Rico A, Soghomonyan S, Whitaker E, Wehner S et al. Enteric Glial Cells: A New Frontier in Neurogastroenterology and Clinical Target for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):433–449. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000667>.
- Ruhl A. Glial cells in the gut. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17(6):777–790. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2005.00687.x>.
- Tominaga K, Fujikawa Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T et al. Structural changes in gastric glial cells and delayed gastric emptying as responses to early life stress and acute adulthood stress in rats. *Life Sci*. 2016;148:254–259. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.025>.
- Lee HS, Kim D-K, Kim YB, Lee KJ. Effect of acute stress on immune cell counts and the expression of tight junction proteins in the duodenal mucosa of rats. *Gut Liver*. 2013;7(2):190–196. <https://doi.org/10.5009/gnl.2013.7.2.190>.
- Jung HK, Talley NJ. Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(3):345–354. <https://doi.org/10.5056/jnm18060>.
- Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, Oudenhove LV, Martinez C, Keita AV et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(2):262–271. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303857>.
- Cirillo C, Bessissow T, Desmet A-S, Vanheel H, Tack J, Berghie PV. Evidence for neuronal and structural changes in submucosal ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(8):1205–1215. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.158>.
- Tanaka F, Tominaga K, Fujikawa Y, Nagami Y, Kamata N, Yamagami H et al. Concentration of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Positively Correlates with Symptoms in Functional Dyspepsia. *Dig Dis Sci*. 2016;61(12):3478–3485. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4329-5>.
- Du L, Chen B, Kim J, Chen X, Dai N. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(4):e13304. <https://doi.org/10.1111/nmo.13304>.
- Talley N, Walker M, Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Hindley L et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1175–1183. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.05.01>.
- Du L, Shen J, Kim J, Yunxian Y, Ma L, Dai N. Increased Duodenal Eosinophil Degranulation in Patients with Functional Dyspepsia: A Prospective Study. *Sci Rep*. 2016;6:34305. <https://doi.org/10.1038/srep34305>.

20. Walker M, Aggarwal K, Shim L, Bassan M, Kalantar J, Weltman M et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(3):474–479. <https://doi.org/10.1111/jgh.12419>.
21. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal M, Suganuma T et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. 2000;141:4255–4261. <https://doi.org/10.1210/endo.141.11.7757>.
22. Васюкова ОВ, Витебская АВ. Грелин: биологическое значение и перспективы применения в эндокринологии. *Проблемы эндокринологии*. 2006;52(2):3–7. <https://doi.org/10.14341/probl20065223-7>.
Vasyukova OV, Vitebskaya AV. Ghrelin: biological significance and prospects for use in endocrinology. *Problemy Endokrinologii*. 2006;52(2):3–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl20065223-7>.
23. Fuglsang J, Skjaerbaek C, Espelund U, Frystyk J, Fisker S, Flyvbjerg A, Ovesen P. Ghrelin and its relationship to growth hormones during normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(5):554–559. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02257.x>.
24. Kheradmand A, Alirezaei M, Asadian P, Rafiei Alavi E, Joorabi S. Antioxidant enzyme activity and MDA level in the rat testis following chronic administration of ghrelin. *Andrologia*. 2009;41(6):335–340. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2009.00932.x>.
25. Shindo T, Futagami S, Hiratsuka T, Horie A, Hamamoto T, Ueki N et al. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. *Digestion*. 2009;79(2):65–72. <https://doi.org/10.1159/000205740>.
26. Fukui H, Xu X, Miwa H. Role of Gut Microbiota-Gut Hormone Axis in the Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(3):367–386. <https://doi.org/10.5056/jnm1807>.
27. Park MI. Is There Enough Evidence for the Association of GNBeta3 C825T Polymorphism With Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome? *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(3):348–349. <https://doi.org/10.5056/jnm.2012.18.3.348>.
28. Zhao B, Zhao J, Cheng W-F, Shi W-J, Liu W, Pan X-L, Zhang G-X. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:241–247. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31829f2e25>.
29. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling 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>.
30. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646–664. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>.
31. Wang W, Huang J, Zheng G, Xia H, Wong W, Liu X et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:178–185. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.012>.
32. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шептулин АА, Лапина ТЛ, Трухманов АС, Картавенко ИМ и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50–61. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61>.
Ivashkin VT, Mayev IV, Sheptulin AA, Lapina TL, Trukhmanov AS, Kartavenko IM et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61>.
33. Ford A, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens G, Moayyedi P, Talley N. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66:410–420. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310721>.
34. Talley N, Locke G, Saito Y, Almazar A, Bouras E, Howden C et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: A multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2015;149:340–349. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.020>.
35. Melzer J, Rösch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1279–1287. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02275.x>.
36. Friesen C, Kearns G, Andre L, Neustrom M, Roberts C, Abdel-Rahman S. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(3):343–351. <https://doi.org/10.1097/00005176-200403000-00021>.
37. Friesen C, Neilan N, Schurman J, Taylor D, Kearns G, Abdel-Rahman S. Montelukast in the treatment of duodenal eosinophilia in children with dyspepsia: effect on eosinophil density and activation in relation to pharmacokinetics. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:32. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-9-32>.
38. Friesen C, Sandridge L, Andre L, Roberts C, Abdel-Rahman S. Mucosal eosinophilia and response to H1/H2 antagonist and cromolyn therapy in pediatric dyspepsia. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006;45(2):143–147. <https://doi.org/10.1177/000992280604500205>.
39. Friesen CA, Schurman JV, Colombo JM, Abdel-Rahman SM. Eosinophils and mast cells as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2013;4(4):86–96. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v4.i4.86>.
40. Talley NJ. Functional dyspepsia: Advances in diagnosis and therapy. *Gut and Liver*. 2017;3:349–357. <https://doi.org/10.5009/gnl16055>.
41. Huang X, Lv B, Zhang S, Fan Y-H, Meng L-N. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(48):7371–7377. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7371>.
42. Ueda M, Iwasaki E, Suzuki H. Profile of acotiamide in the treatment of functional dyspepsia. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:83–88. <https://doi.org/10.2147/CEG.S72172>.
43. Miwa H, Nagahara A, Asakawa A, Arai M, Oshima T, Kasugai K et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2012;57(2):47–61. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01843-7>.
44. Kusunoki H, Haruma K, Manabe N, Imamura H, Kamada T, Shiotani A et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):540–545. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01897.x>.
45. Seto K, Sasaki T, Katsunuma K, Kobayashi N, Tanaka K, Tack J. Acotiamide hydrochloride (Z-338), a novel prokinetic agent, restores delayed gastric emptying and feeding inhibition induced by restraint stress in rats. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(9):1051–1059. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01135.x>.
46. Yamawaki H, Futagami S, Kawagoe T, Maruki Y, Hashimoto S, Nagoya H et al. Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1037–1047. <https://doi.org/10.1111/nmo.12805>.
47. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Saito Y, Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut*. 2012;61(6):821–828. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301454>.
48. Shinozaki S, Osawa H, Sakamoto H, Hayashi Y, Kawarai Lefor A, Yamamoto H. The effect of acotiamide on epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome in patients with functional dyspepsia. *J Med Invest*. 2016;63(3.4):230–235. <https://doi.org/10.2152/jmi.63.230>.
49. Mayanagi S, Kishino M, Kitagawa Y, Sunamura M. Efficacy of acotiamide in combination with esomeprazole for functional dyspepsia refractory to proton-pump inhibitor monotherapy. *Tohoku J Exp Med*. 2014;234(3):237–240. <https://doi.org/10.1620/tjem.234.237>.
50. Бакулин ИГ, Хлынов ИБ, Саблин ОА, Пахомова ИГ, Павлова НВ. Клиническая эффективность применения ацотиамида у пациентов с функциональной диспепсией: результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2023;17(13):108–115. <https://doi.org/10.21518/ms2023-253>.
Bakulin IG, Khlynov IB, Sablin OA, Pakhomova IG, Pavlova NV. Clinical efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results of a multicenter study. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;13(13):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-253>.

Информация об авторе:

Егоров Илья Вадимович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины, Институт интегративной семейной терапии; 117638, Москва, Симферопольский проезд, д. 1; ilegor@mail.ru

Information about the author:

Ilia V. Egorov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Family Medicine, Institute of Integrative Family Therapy; 1, Simferopolskiy Proezd, Moscow, 117638, Russia; ilegor@mail.ru