

# Функциональная диспепсия: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ АСПЕКТАМ

Д.Т. ДИЧЕВА<sup>1</sup>, Ю.С. СУББОТИНА<sup>2</sup>, Л.Г. БЕКТЕМИРОВА<sup>1</sup>, Д.Н. АНДРЕЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>2</sup> Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»: 123060, Россия, г. Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35

## Информация об авторах:

**Дичева Диана Тодоровна** – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

**Субботина Юлия Сергеевна** – врач-гастроэнтеролог, врач отделения радиоизотопной диагностики Федерального

казенного учреждения здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; тел.: +7 (499) 192-06-16

**Бектемирова Луиза Гильмановна** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

**Андреев Дмитрий Николаевич** – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

Функциональная диспепсия (ФД) является одним из наиболее распространенных заболеваний гастроэнтерологического профиля. В статье представлены современные взгляды на патогенез данного заболевания. Показано, что нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение релаксационной аккомодации) и сенситивности желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению) считаются одними из основных патофизиологических механизмов ФД. Авторами представлен современный алгоритм лечения пациентов с ФД, основанный на клинических рекомендациях Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017 г.). Рассматривается стратегия дифференцированного применения лекарственных препаратов при различных вариантах ФД.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, Римские критерии IV пересмотра, ингибиторы протонной помпы, прокинетика, *Helicobacter pylori*, эрадикация, ребамипид

**Для цитирования:** Дичева Д.Т., Субботина Ю.С., Бектемирова Л.Г., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: от патогенеза к терапевтическим аспектам. *Медицинский совет*. 2019; 3: 18-25. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-18-25>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Functional dyspepsia: FROM PATHOGENESIS TO THERAPEUTIC ASPECTS

Diana T. DICHEVA<sup>1</sup>, Yulia S. SUBBOTINA<sup>2</sup>, Luiza G. BEKTEMIROVA<sup>1</sup>, Dmitry N. ANDREEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St.

<sup>2</sup> Federal Public Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»: 123060, Russia, Moscow, 35, Narodnogo Opolocheniya St.

## Author credentials:

**Dicheva Diana Todorovna** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, gastroenterologist of «European Medical Center» JSC; tel.: +7 (495) 609-67-00

**Subbotina Yulia Sergeevna** – gastroenterologist, doctor of the Department of

Radioisotope Diagnostics of the Federal Public Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»; tel: +7 (499) 192-06-16

**Bektemirova Luiza Gilmanovna** – postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I.

Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (495) 609-67-00

**Andreev Dmitry Nikolaevich** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher of

## ABSTRACT

Functional dyspepsia (FD) is one of the most common gastroenterological diseases. The article presents modern views on the pathogenesis of the disease. It is shown that disorders of motor skills (retardation of voiding function, disturbance of relaxation accommodation) and stomach sensitivity (visceral hypersensitivity to stretching) are considered to be one of the main pathophysiological mechanisms of FD. The authors present a modern algorithm of treatment of patients with FD, based on the clinical recommendations of the Rome Consensus IV revision (2016) and the Russian Gastroenterological Association (2017). The strategy of differentiated use of pharmaceuticals for different variants of FD is considered.

**Keywords:** functional dyspepsia, Rome IV criteria, proton pump inhibitors, prokinetics, *Helicobacter pylori*, eradication, rebamipide

**For citing:** Dicheva D.T., Subbotina Y.S., Bektemirova L.G., Andreev D.N. Functional dyspepsia: from pathogenesis to therapeutic aspects. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 3: 18-25. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-18-25>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Функциональная диспепсия (ФД) является одним из наиболее распространенных заболеваний гастроэнтерологического профиля [1, 2]. Согласно последней работе, систематизирующей эпидемиологические данные о ФД в различных регионах мира, показано, что распространенность заболевания в западной популяции составляет 9,8–20,2%, а в восточной – 5,3–12,8% [3].

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) под термином ФД понимают наличие одного и более симптомов у пациента: боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы [4, 5]. Соответствие критериям должно иметь место при наличии симптомов в течение 3 мес. с момента их появления, по крайней мере за 6 мес. до установления диагноза [4]. Выраженность клинических проявлений ФД, а также характерное хроническое течение заболевания оказывают существенное влияние на качество жизни больных, а также сопряжены с прямыми и косвенными экономическими затратами [1, 6, 7]. Вышесказанное определяет актуальность своевременной постановки диагноза и последующего эффективного лечения пациентов с ФД. Однако применяемые сегодня методы лечения ФД нельзя признать высокоэффективными, что во многом связано с не до конца изученным патогенезом данного заболевания [8].

## КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от превалирования в клинической картине тех или иных диспепсических жалоб, в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра, выделяют два основных клинических варианта ФД:

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

СЭБ проявляется периодическими болями (как минимум умеренной интенсивности) в эпигастрии с частотой не менее 1 раза в неделю. Боль не генерализованная,

имеет четкую локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов. Признаков нарушения функции желчного пузыря и сфинктера Одди не наблюдается. Дополнительными критериями служат: жгучий характер боли без ретростернального компонента, связь болевого синдрома с приемом пищи или возникновение боли натощак, а также сопутствующий постпрандиальный синдром [4, 5]. Диагностическими критериями ПДС являются возникающее чаще 3 раз в неделю беспокоящее болезненное чувство полноты (тяжести в эпигастрии) после еды при приеме обычного объема пищи и (или) чувство раннего насыщения, не дающее завершить прием пищи. Данные симптомы могут сопровождаться тошнотой, отрыжкой, ощущением вздутия в верхней части живота, эпигастральной болью [4, 5].

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Несмотря на существенное продвижение в области изучения механизмов, индуцирующих симптоматику ФД, к настоящему моменту единой этиопатогенетической модели формирования рассматриваемой патологии не существует. В последние десятилетия изучение функциональных заболеваний ЖКТ в значительной мере проводилось с позиций нейрогастроэнтерологии – науки, позволяющей проанализировать особенности нейрональной регуляции деятельности органов ЖКТ [2]. Работы в этой области углубили наши знания о роли центральной и периферической нервной системы в функционировании, регуляции моторики органов ЖКТ и инициации ноцицептивных сигналов [9]. Впервые в Римских критериях IV пересмотра комитет экспертов акцентировал внимание на том, что функциональные заболевания (ФЗ) ЖКТ – это группа расстройств, характеризующаяся нарушением взаимодействия между ЦНС (головной мозг) и периферическим звеном нервной системы, обеспечивающего деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг – ЖКТ»). По сути, в этой характеристике отражена новая дефиниция ФЗ ЖКТ, предложенная экспертным советом обновленного Римского консенсуса [4].

Таким образом, на текущий момент этиопатогенез ФД рассматривается как сложный мультифакторный процесс, причинно-следственные связи которого продолжают активно изучаться. Наиболее вероятно, что ряд физиологических, генетических, экологических и психологических факторов у конкретного пациента ведет к развитию определенных комбинаций моторных нарушений ЖКТ и, как следствие, к проявлению симптомов диспепсии [8].

Среди этиологических факторов ФД традиционно принято выделять следующие:

- генетическая предрасположенность;
- инфекционный фактор:
  - перенесенные острые желудочно-кишечные инфекции (т. н. «постинфекционная ФД»);
  - инфекция *Helicobacter pylori*;
- психосоциальные факторы;
- алиментарный фактор;
- курение.

Традиционно нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение адаптивной релаксации) и чувствительности желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению и прочим стимулам) считаются одними из основных патофизиологических механизмов ФД [8, 10, 11]. Тем не менее недавние исследования продемонстрировали, что в генезе рассматриваемой патологии значимую роль могут играть механизмы альтерации дуоденальной чувствительности, а также субклиническое воспаление в двенадцатиперстной кишке [12].

Замедление эвакуаторной функции желудка рассматривается как один из ведущих механизмов генерации симптомов при ФД. Согласно ряду исследований данный механизм выявляется у 20–50% пациентов с ФД [13–15]. Относительную гетерогенность результатов по идентификации этого явления можно объяснить небольшим размером выборки пациентов и лиц группы контроля в некоторых работах. В крупных исследованиях, включавших 343, 344 и 392 пациентов, замедление эвакуаторной функции желудка регистрировалось у 33,5%, 30% и 23% соответственно [14, 16, 17]. В одном из крупнейших метаанализов (868 пациентов с симптомами диспепсии и 397 лиц контрольной группы) было продемонстрировано, что функция опорожнения желудка существенно замедлена примерно у 40% пациентов с ФД [15]. В ряде крупномасштабных исследований была продемонстрирована высокая распространенность таких симптомов, как тошнота, рвота, постпрандиальное чувство переполнения у пациентов со сниженной эвакуаторной функцией желудка [16–18].

Большое внимание в контексте патогенеза ФД в последнее время уделяется нарушению релаксационной аккомодации желудка, при котором не происходит адекватного расслабления проксимального отдела органа, что приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел желудка, его растяжению и появлению симптоматики заболевания [19]. У пациентов с ФД при проведении сцинтиграфии и ультрасонографии желудка, как правило, выявляется нарушенное внутрижелудочное распределение пищи с преобладающим накоплением химуса в дистальном отделе органа [20, 21]. В целом нарушение

релаксационной аккомодации желудка выявляется у примерно 40% пациентов с ФД, однако значение этого механизма в индукции симптоматики заболевания обсуждается [22, 23]. В одном из ранних исследований при анализе взаимосвязи нарушения аккомодации желудка и симптома раннего насыщения данный патофизиологический механизм был выявлен более чем у 90% пациентов с диагностированной ФД по сравнению с 40% в группе контроля, хотя в других работах однозначных выводов получено не было [22–24].

Помимо нарушений желудочной моторики ключевую роль в патогенезе ФД играет феномен висцеральной гиперчувствительности (ВГ) [8, 10, 11]. Некоторые исследования наглядно продемонстрировали, что у пациентов с ФД имеется повышенная чувствительность к растяжению проксимального отдела желудка [25, 26]. В ряде исследований ВГ к растяжению желудка выявлялась у 34–66% пациентов, страдающих ФД [24, 26, 27]. Достаточно показательно, что в систематическом анализе 160 пациентов с ФД и 80 лиц группы контроля было продемонстрировано, что ВГ к растяжению желудка ассоциирована с такими симптомами, как отрыжка и боли после приема пищи [26]. Помимо этого, ВГ может проявляться повышением дуоденальной чувствительности в отношении различных стимулов и в первую очередь соляной кислоты, о чем свидетельствует несколько работ.

В последнее десятилетие теоретическое обоснование концепции ФД начало меняться в свете новых данных об основных патофизиологических механизмах этого расстройства с акцентом на двенадцатиперстную кишку [56].

В настоящее время появляется все больше данных о том, что в генезе ФД значимую роль может играть нарушение парацеллюлярной проницаемости слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [12]. Так, в исследовании Н. Vanheel (2014 г.) было показано, что у пациентов с ФД отмечается более низкое трансэпителиальное электрическое сопротивление, а также увеличенная парацеллюлярная проницаемость, что свидетельствует о нарушении целостности слизистой оболочки на микроскопическом уровне [28]. Помимо этого, была отмечена альтерация 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. Подтверждением этому являются исследования, в которых сообщается об увеличении количества тучных клеток и эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что подчеркивает потенциальную роль воспалительных механизмов в патогенезе ФД [29]. Так, в недавнем метаанализе, обобщившем результаты 37 исследований, было продемонстрировано, что у пациентов с ФД по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток (стандартизованная разность средних (СРС) = 0,66, 95% ДИ 0,20–1,13,  $p =$

0,005) и эозинофилов (СРС = 0,95, 95% ДИ 0,66–1,24;  $p < 0,001$ ) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [30]. Данные клетки являются эффекторными и в случае активации вырабатывают большое количество цитокинов, способных оказывать влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена ВГ или моторно-тонических нарушений гастродуоденальной зоны (описанных выше). Более того, именно субклиническое воспаление может отчасти объяснять сохранение диспепсической симптоматики после успешно проведенной эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. В силу вышеизложенного ведущие специалисты в области функциональных заболеваний ЖКТ (Jung H.K., Talley N.J.) в обзорной работе, опубликованной в 2018 г., констатируют, что гипотеза о том, что ФД является следствием субклинического воспаления слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на фоне нарушенной эпителиальной проницаемости, получает все большее признание мирового научного сообщества [12].

Все эти результаты бросают вызов классической парадигме, согласно которой у пациентов с ФД отсутствуют структурные изменения в ЖКТ. Очевидно, что нарушение функции кишечного барьера является патофизиологическим механизмом при ФД, и восстановление целостности кишечного барьера может быть потенциальной терапевтической целью в лечении пациентов с ФД [28].

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных с ФД строится по традиционному для пациентов с патологией ЖКТ плану. Помимо медикаментозной терапии важна роль отводится модификации образа жизни, диетическим рекомендациям, а в случае необходимости – коррекции психоэмоционального статуса.

Несмотря на малую доказательную базу, всем больным с ФД рекомендуется отказ от курения и употре-

бления алкоголя. Питание должно быть частое (4–6 раз в день), дробное, небольшими порциями, с ограничением жирной и острой пищи, красного перца, специй, а также кофеинсодержащих продуктов [31, 32]. Также следует исключить прием биологически активных добавок и препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды, препараты железа и др.), способных индуцировать возникновение симптомов диспепсии [32].

Согласно современным рекомендациям, выделяют четыре основных фармакотерапевтических направления лечения ФД: эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), антисекреторная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП), прокинетическая терапия, а также психотропная терапия с использованием антидепрессантов [4, 31, 32]. При этом часто назначаемые специалистами нашей страны для лечения признаков диспепсии препараты (ферменты, антациды, сорбенты, пробиотики, спазмолитики и пеногасители) не имеют существенной доказательной базы – проспективных контролируемых исследований высокого методологического качества по их применению при ФД просто нет [33].

В Римских критериях IV пересмотра инфекция *H. pylori* рассматривается в качестве одной из возможных причин возникновения ФД [4]. В целом доказательным базисом роли инфекции *H. pylori* в генезе ФД являются данные клинических исследований, демонстрирующих небольшой, но статистически значимый положительный эффект в купировании симптоматики ФД после эрадикации микроорганизма. Так, в Кокрановском метаанализе было установлено, что эффективность эрадикации *H. pylori* на 10% (95% ДИ: 6–14) выше по сравнению с плацебо с показателем NNT 14 (95% ДИ: 10–25). При этом нивелирование симптоматики в конечном счете происходит почти у 40% успешно эрацированных больных [34]. Недавний метаанализ, включивший в себя более современные исследования (14 исследований, 2993 пациента),

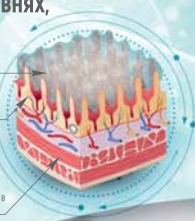
# РЕБАГИТ

ПРЕПАРАТ БАЗИСНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ<sup>1,2,3</sup>


**СПОСОБУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НА 3-Х СТРУКТУРНЫХ УРОВНЯХ,**


а именно:

- 1 СЛОЙ СЛИЗИ<sup>1</sup>
- 2 ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ СЛОЙ<sup>2,3</sup>
- 3 ПОДСЛИЗИСТЫЙ СЛОЙ, обеспечивающий кровоснабжение слизистой оболочки<sup>4</sup>



**ДЕЙСТВУЕТ НА ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ЖКТ<sup>5</sup>**





РЕБАГИТ 100 мг

ПУ ЛП-001831

1. Jealer M et al. «Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Digestive Diseases and Sciences* (2018) 63: 1250-1260.
2. Terano A et al. «Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial». *J Gastroenterol*. 2007 Aug; 42(8):890-3.
3. Zhang S et al. «Rebamipide Helps Defend Against Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Gastroenteropathy: A Systematic Review and Meta-analysis». *Dig Dis Sci*. 2015 Jul; 60(7):1991-2000.
4. K. Iijima et al. «Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastric Tests». *Dig Dis Sci*. 2009 Jul; 54(7):1620-1627.
5. Kleine A et al. «Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats». *Dig Dis Sci*. 1993; 38:1441-1448.
6. Suzuki T et al. «Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution». *J Pharmacol Sci*. 2008 Mar; 106(3):469-77.
7. Hayashi S et al. «Effect of Rebamipide, a Novel Antulcer Agent, on *Helicobacter pylori* Adhesion to Gastric Epithelial Cells». *Antimicrob Agents Chemother*. August 1998 vol. 42 no. 8 1995-1999.
8. Tarnawski AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci*. 2004 Feb; 49(2):202-9.
9. Matysiak-Budnik T et al. «Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier». *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 19 (Suppl. 1):55-62.

PRO.MED.CS  
Praha a.s.

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

подтвердил, что купирование симптоматики ФД возникает чаще после эрадикации *H. pylori* по сравнению с контролем (ОШ 1,38, 95% ДИ: 1,18–1,62,  $p < 0,0001$ ), без различий между популяциями пациентов в Европе, США и Азии [35]. Согласно данным последнего метаанализа, включившего в себя 23 исследования, эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* достоверно приводит к регрессу симптоматики в долгосрочной перспективе ( $\geq 1$  год) (ОР 1,24, 95% ДИ: 1,12–1,37,  $p < 0,0001$ ), но не при кратковременном наблюдении (ОР 1,26, 95% ДИ: 0,83–1,92,  $p = 0,27$ ) [36].

Подбор антибиотикотерапии должен осуществляться в зависимости от региональной резистентности [37, 38]. В соответствии с консенсусом «Маастрихт V» (2015 г.), выбор схемы эрадикационной терапии основывается на сведениях о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (включая двойную устойчивость к этим препаратам) в конкретном регионе мира. В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (<15%) тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) рассматривается в качестве терапии первой линии и может назначаться эмпирически. Квадротерапия с препаратами висмута (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат) является альтернативной. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (>15%) рекомендуется применение классической квадротерапии или квадротерапии без препаратов висмута (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол). В регионах с высоким показателем двойной резистентности как к кларитромицину, так и к метронидазолу рекомендуется классическая квадротерапия в качестве эрадикационной терапии первой линии [39]. Хотя в настоящее время данных федерального уровня об антибиотикорезистентности *H. pylori* в России не существует, Российская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует использовать в качестве терапии первой линии стандартную тройную терапию или квадротерапию с препаратами висмута. Последняя может применяться в качестве схемы терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной схемы наравне с тройной терапией с левофлоксацином [32]. При применении стандартной тройной терапии целесообразно добавлять к схеме висмута трикалия дицитрат или ребамипид для повышения эффективности лечения [40].

Дальнейший выбор медикаментозной терапии должен осуществляться в зависимости от клинического варианта ФД [4, 31, 32, 41, 42]. Так, при СЭБ препаратами выбора являются ИПП, а при ПДС – препараты, стимулирующие моторику ЖКТ (прокинетики). В случае смешанных и недифференцированных клинических вариантов ФД целесообразно использование комбинации прокинетики и ИПП.

Метаанализ 7 работ, включавших в общей сложности 3725 больных с ФД, продемонстрировал достоверно более высокую результативность применения ИПП по сравнению с плацебо (соответственно 40,3% и 32,7%). При этом показатель NNT составил 14,6 (95%

ДИ 8,7–57,1) [43]. Наиболее хорошие результаты достигаются при лечении СЭБ и при сочетании ФД с ГЭРБ, эффективность при ПДС у ИПП ниже. Последний метаанализ 16 исследований, опубликованный в 2017 г., также продемонстрировал, что терапия ИПП (курсами от 2 до 8 нед.) эффективнее плацебо в рамках регресса симптоматики ФД (ОР 0,88, 95% ДИ 0,82–0,94) с показателем NNT 13. При этом комбинация ИПП с прокинетики эффективнее, чем монотерапия ИПП (ОР 0,85, 95% ДИ 0,68–1,08) [44].

Среди препаратов с прокинетиическим действием в настоящее время наиболее широкое распространение получили антагонисты дофаминовых  $D_2$ -рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и прокинетики с двойным комбинированным механизмом действия (итоприд). Эффективность данной группы препаратов у пациентов с ФД подтверждена рядом исследований. В частности, в метаанализе из Кокрановской библиотеки, обобщившем результаты 24 исследований (3178 пациентов), эффективность прокинетики в лечении ФД составила 57%, что достоверно превышало таковую при приеме плацебо (47%) [45]. Последний метаанализ, опубликованный в 2019 г., включивший 38 исследований, также продемонстрировал эффективность этой группы препаратов в купировании симптомов ФД (ОШ 0,81, 95% ДИ 0,74–0,89) с показателем NNT 7 [46]. В настоящее время с учетом субоптимального профиля безопасности метоклопрамида (экстрапирамидальные эффекты, акатизия, фокальная дистония и пр.) и домперидона (повышение риска внезапной сердечной смерти при длительном приеме или высоких дозах) большинство специалистов при лечении пациентов с ФД отдает свое предпочтение итоприду [47]. Недавний метаанализ, включивший в себя 9 контролируемых исследований (2620 пациентов с ФД), подтвердил эффективность итоприда гидрохлорида у пациентов с преобладанием ПДС, с низким риском развития побочных явлений [48].

Однако в ряде последних опубликованных обзоров все чаще пишется о том, что существующие методы лечения ФД не обеспечивают полного устранения симптомов и достижения ремиссии. Только ликвидации факторов агрессии недостаточно для разрешения воспаления и симптомов диспепсии. Например, в исследовании N.J. Talley et al. не получено достоверного уменьшения выраженности клинических проявлений ФД после эрадикации *H. pylori* в течение 12 мес. после лечения [57].

В 2018 г. была опубликована статья американских ученых V. Rangan и F. Cremonini, посвященная ФД, где авторы сообщают о том, что, несмотря на очевидные успехи в диагностике диспепсии и ее подтипов, эффективное лечение этого состояния не достигается. Ни один из существующих лечебных подходов не поддерживается высококачественными научными доказательствами, в связи с чем необходимы поиск и разработка новых лечебных подходов [58].

С учетом появления все большего количества работ и экспертных мнений касательно роли в генезе ФД субклинического воспаления двенадцатиперстной кишки

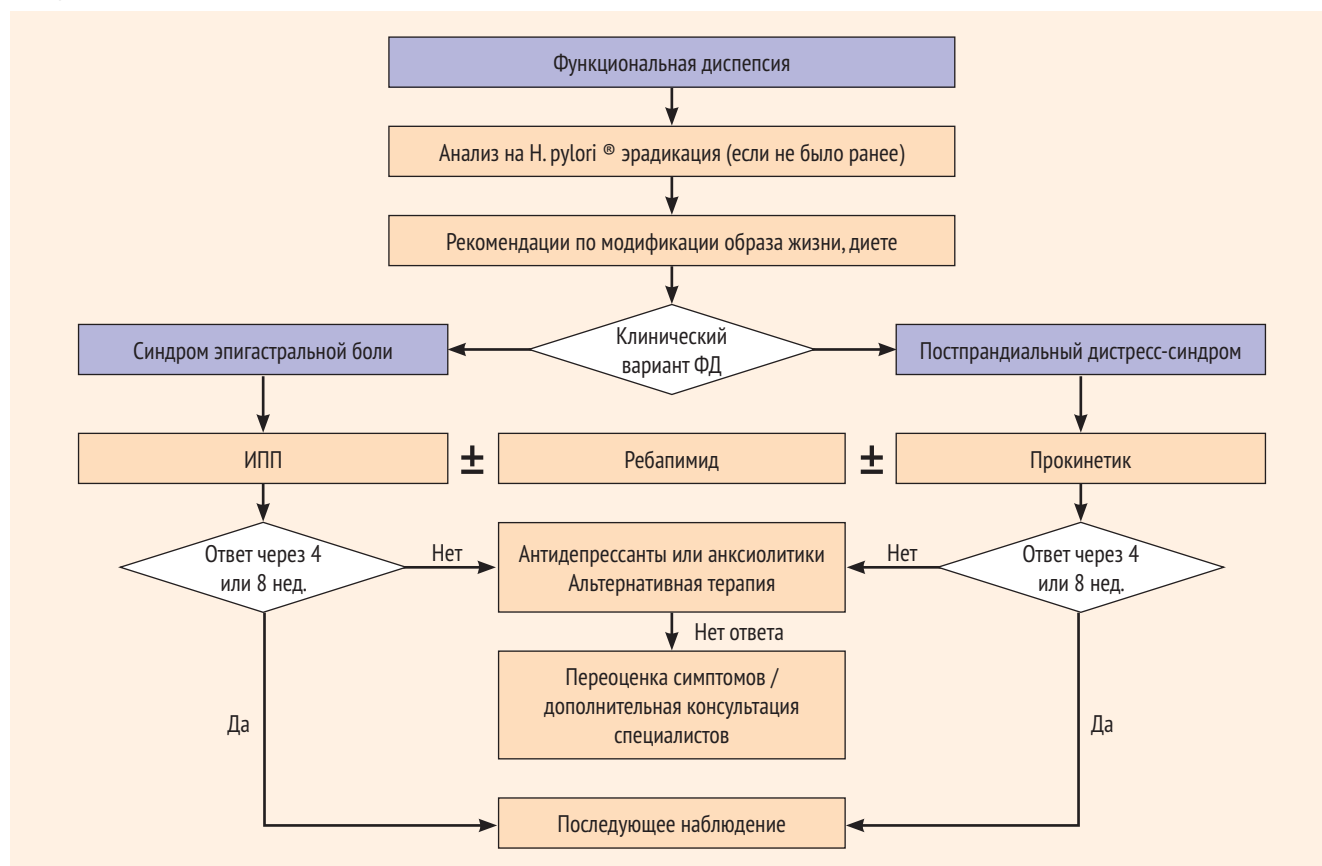
на фоне нарушения эпителиальной проницаемости на сегодняшний день активно изучаются терапевтические возможности назначения лекарственных средств, обладающих цитопротективным действием по отношению к слизистой оболочке ЖКТ [12, 28, 49]. В настоящий момент доказательная база эффективности гастропротективных препаратов при ФД продолжает активно формироваться. Так, в недавно опубликованном мета-анализе оценивалась эффективность гастропротективного препарата ребамипид у пациентов с ФД и органической диспепсией [50]. Данная работа, обобщившая результаты 17 РКИ (2170 пациентов), продемонстрировала, что терапия ребамипидом была ассоциирована с уменьшением симптомов диспепсии в сравнении с плацебо / контрольными препаратами (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,64–0,93,  $p < 0,001$ ) [50]. Отдельно стоит упомянуть, что в одном из РКИ было показано, что терапия ребамипидом, помимо купирования симптоматики ФД, оказывает положительное влияние на динамику индикаторов качества жизни пациентов [51]. Действие ребамипида обусловлено как его противовоспалительным эффектом за счет активации синтеза простагландинов, подавления активности нейтрофилов и нейтрализации свободных радикалов, так и положительным воздействием на барьерную функцию эпителия [52, 53]. Противовоспалительный эффект препарата был продемонстрирован в

открытом исследовании на популяции пациентов ( $n = 30$ ) с клинически активным (диспепсические явления) хроническим гастритом, резистентным к терапии ИПП. Назначение ребамипида в дозе 300 мг ежедневно в течение 8 нед. привело к значительному улучшению клинических симптомов (боли в желудке, тяжесть в желудке и чувство переполнения в животе), а также регрессу морфологических признаков гастритических изменений слизистой (снижение степени функциональной активности нейтрофилов и мононуклеарной инфильтрации слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка по сравнению с исходным уровнем) [54].

Таким образом, включение ребамипида наряду с ИПП (при СЭБ) или прокинетики (при ПДС) является перспективным направлением лечения ФД, что обусловлено цитопротективным действием препарата, позволяющим купировать субклиническое воспаление, потенциально играющее роль в генезе формирования ФД (рис.). В последних рекомендациях по диагностике и лечению ФД Азиатского региона (Таиланд), опубликованных в 2019 г., комитетом экспертов предлагается использовать цитопротективный препарат ребамипид (наряду с прокинетики и трициклическими антидепрессантами) у пациентов, не ответивших на терапию ИПП (уровень достоверности: умеренный; степень рекомендации: предложение; уровень согласия: 95,2%) [55].

● **Рисунок.** Терапевтический алгоритм при ФД

● **Figure.** Therapeutic algorithm in FD



Таким образом, ребамипид, используемый в настоящее время в РФ и Азии, способен усилить защитные механизмы слизистой оболочки, модулируя преэпителиальные, эпителиальные и микрососудистые факторы, и улучшить симптомы у лиц с диспепсией. Действуя на всем протяжении ЖКТ, препарат способен устранить нарушенную проницаемость эпителиального барьера ЖКТ и восстановить нарушенные структуры плотных контактов эпителиоцитов, которые являются одними из основных механизмов формирования функциональных расстройств гастроинтестинального тракта, включая ФД.

Дальнейшие специально спланированные рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности ребамипида в рамках лечения ФД в различных популяциях мира помогут более детально оценить вклад этого препарата в терапию данного заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФД является часто встречающимся заболеванием, ассоциированным с различными гетерогенными патогенетическими механизмами, требующим адекватной медикаментозной терапии в силу значительного снижения качества жизни пациентов. Традиционно нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение адаптивной релаксации) и сенситивности желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению и прочим стимулам) считаются одними из основных патофизиологических механизмов ФД. Тем не менее недавние исследования продемонстрировали, что в генезе рассматриваемой патологии значимую роль играет повышенная парациеллюлярная проницаемость слизистой оболочки, приводящая к развитию субклинического воспаления, нарушениям моторики и висцеральной гиперчувствительности двенадцатиперстной кишки.



Поступила/Received 05.03.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение: научное доось. М.: СТ-Принт, 2015. [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N. Functional dyspepsia: epidemiology, classification, etiopathogenesis, diagnostics and treatment: scientific profile. Moscow: ST-Print, 2015.] (Russ.)
2. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *РЖГГК*. 2017;1:4-11. [Andreev D.N., Zaborovskiy A.V., Trukhmanov A.S., et al. Evolution of ideas about functional diseases of the gastrointestinal tract in the light of the Rome IV revision criteria (2016). *RJGHC*. 2017;1:4-11.] (Russ.)
3. Mahadeva S., Ford A.C. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(2):167-74.
4. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92.
5. Маев И.В., Дичева Д.Т., Щегланова М.П. и др. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016;2:5-10. [Maev I.V., Dicheva D.T., Shcheglanova M.P., et al. Functional dyspepsia in the light of the Rome IV revision criteria (2016). *Gastroenterology. Appendix to the journal Consilium Medicum [Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum]*. 2016;2:5-10.] (In Russ.)
6. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД*. 2013;4:38-45. [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. et al. Functional dyspepsia: current state of the problem. *Medical bulletin of the Ministry of Internal Affairs [Medicinskij vestnik MVD]*. 2013;4:38-45.] (In Russ.)
7. Tack J. Dyspepsia. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2015: chap 14.
8. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии. *РЖГГК*. 2015;4:15-22. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A. et al. Current views on the pathophysiological foundations of functional dyspepsia syndrome. *RJGHC*. 2015;4:15-22.] (In Russ.)
9. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61.
10. Vanheel H., Farré R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(3):142-9.
11. Miwa H., Watari J., Fukui H., Oshima T., Tomita T., Sakurai J., Kondo T., Matsumoto T. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(Suppl. 3):53-60.
12. Jung H.K., Talley N.J. Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Jul 30;24(3):345-354.
13. Rahim M.K., Durr-e-Sabih, Mateen A. et al. Studies of gastric emptying time in patients with non-ulcer dyspepsia. *Nucl Med Commun*. 2007;28:852-858.
14. Maes B.D., Ghooys Y.F., Hiele M.I., Rutgeerts P.J. Gastric emptying rate of solids in patients with nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci*. 1997;42(6):1158-62.
15. Quarterio A.O., de Wit N.J., Lodder A.C. et al. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9):2028-33.
16. Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1996;110(4):1036-42.
17. Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B. et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):783-8.
18. Perri F., Clemente R., Festa V. et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of Helicobacter pylori infection and delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(11):2082-8.
19. Piessevaux H., Tack J., Walrand S. et al. Intra-gastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms. *Neurogastroenterol Motil*. 2003;15:447-455.
20. Gilja O.H., Hausken T., Wilhelmsen I., Berstad A. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci*. 1996;41(4):689-96.
21. Troncon L.E., Rosa-e-Silva L., Oliveira R.B. et al. Abnormal intragastric distribution of a liquid nutrient meal in patients with diabetes mellitus. *Dig Dis Sci*. 1998;43(7):1421-9.
22. 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):1346-52.
23. Kim D.Y., Delgado-Aros S., Camilleri M. et al. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(11):3099-105.
24. Boeckxstaens G.E., Hirsch D.P., Kuiken S.D. et al. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(1):40-8.
25. Vandenberghe J., Vos R., Persoons P. et al. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? *Gut*. 2005;54:914-919.
26. Tack J., Caenepeel P., Fischler B., Piessevaux H., Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2001;121(3):526-35.
27. Mertz H., Fullerton S., Naliboff B., Mayer E.A. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut*. 1998;42(6):814-22.
28. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014 Feb;63(2):262-71.
29. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:193-217.
30. Du L., Chen B., Kim J.J., Chen X., Dai N. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis.

- Neurogastroenterol Motil.* 2018 Apr;30(4):e13304.
31. Moayyedi P.M., 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.
  32. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *РЖГГК.* 2017;1:50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *RJGHC.* 2017;1:50–61.] (In Russ.)
  33. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: современный алгоритм терапии и реалии российской практики. *Гастрэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2014;1:27-32. [Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N. Functional dyspepsia: modern algorithm of therapy and realities of Russian practice. *Gastroenterology. Appendix to the journal Consilium Medicum [Gastroehnterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum].* 2014;1:27-32.] (In Russ.)
  34. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD002096.
  35. 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.
  36. Du L.J., Chen B.R., Kim J.J. et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(12):3486-95.
  37. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. *Лечащий врач.* 2014;2:34-39. [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: from clinical value to molecular mechanisms. The attending physician. [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: from clinical value to molecular mechanisms. The attending physician [Lechashchij vrach.]. 2014;2:34-39.] (In Russ.)
  38. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет.* 2013;10:11-15. [Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N., Barkalova E.V. Clinical and molecular aspects of *Helicobacter pylori* resistance. Medical advice [Medicinskij sovet.]. 2013;10:11-15.] (In Russ.)
  39. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6-30.
  40. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевт. архив.* 2017;2:76-83. [Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V. Possibilities of optimization of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Therapeutic archive [Terapevt. arkhiv].* 2017;2:76-83.] (In Russ.)
  41. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. *Медицинский совет.* 2012;9:13-20. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Kochetov S.A. Differentiated tactics of treatment of functional dyspepsia syndrome. Medical advice [Medicinskij sovet.]. 2012;9:13-20.] (In Russ.)
  42. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача.* 2013;7-8:42-44. [Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Proton pump inhibitors as a basis for treatment of acid-dependent diseases. *Handbook of the polyclinic doctor [Spravochnik poliklinicheskogo vracha.].* 2013;7-8:42-44.] (In Russ.)
  43. Wang W.H., Huang J.Q., Zheng G.F. et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(2):178-185.
  44. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Bercik P., Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD011194.
  45. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD001960.
  46. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P. et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol.* 2019 Feb;114(2):233-243.
  47. Van Noord C., Dieleman J.P., van Herpen G. et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf.* 2010;33(11):1003-14.
  48. Huang X., Lv B., Zhang S. et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(48): 7371-7.
  49. Du L., Chen B., Kim J.J., Chen X., Dai N. Microinflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018 Apr;30(4):e13304.
  50. Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P., Rampal S., Mahadeva S. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2018 May;63(5):1250-1260.
  51. Miwa H., Osada T., Nagahara A. et al. Effect of a gastro-protective agent, rebamipide, on symptom improvement in patients with functional dyspepsia: a double-blind placebo-controlled study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Dec;21(12):1826-31.
  52. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jul;18(Suppl 1):55-62.
  53. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jun;4(3):261-70.
  54. Chitapanarux T., Praisontarangkul O.A., Lertprasertsuke N. An open-labeled study of rebamipide treatment in chronic gastritis patients with dyspeptic symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Dig Dis Sci.* 2008 Nov;53(11):2896-903.
  55. Pittayanon R., Leelakulsolvong S., Vilaichone R.K. et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019 Jan 31;25(1):15-26.
  56. Fan K., Talley N.J. Functional dyspepsia and duodenal eosinophilia: A new model. *J Dig Dis.* 2017 Dec;18(12):667-677.
  57. Talley N.J., Janssens L., Lauritsen K. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow up. *Br Med J.* 1999;318:833-837.
  58. Rangan V., Cremonini F. Rebamipide in Functional and Organic Dyspepsia: Sometimes the Best Offense Is a Good Defense. *Digestive Diseases and Sciences.* 2018;63:1089–90.