

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

На правах рукописи

Кунакбаева Елена Геннадьевна

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ  
В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Специальность 14.01.04 - внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н. профессор

Вахрушев Яков Максимович

ИЖЕВСК 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1 Понятие о функциональной диспепсии.....	8
1.2 Этиология и патогенез функциональной диспепсии.....	11
1.3 Современные способы лечения функциональной диспепсии.....	20
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ.....	25
2.1 Общая характеристика обследованных больных.....	25
2.2 Специальные методы исследования.....	27
2.2.1 Биохимические исследования.....	27
2.2.2 Эндоскопические методы.....	27
2.2.3 Определение рН содержимого желудка.....	28
2.2.4 Определение <i>Helicobacter pylori</i> .....	29
2.2.5 Ультразвуковое исследование внутренних органов и почек.....	30
2.2.6 Определение гормонального статуса.....	30
2.2.7 Оценка психовегетативного статуса.....	30
2.2.8 Тест Спилберга-Ханина.....	30
2.2.9 Оценка качества жизни.....	31
2.3 Расчет объема выборки, статистическая обработка полученных результатов.....	33
2.4 Этическая сторона исследования.....	34
Глава 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ДИСПЕПСИЕЙ.....	35
3.1 Сравнительное изучение клинических симптомов функциональной и органической диспепсии.....	35
3.2 Данные эндоскопических исследований желудка и двенадцатиперстной кишки.....	38
3.3 Результаты интрагастральной рН-метрии.....	42
3.4 Исследование <i>Helicobacter pylori</i> .....	43

3.5	Результаты ультразвукового исследования.....	44
Глава 4. ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ДИСПЕПСИЕЙ.....		
4.1	Личная и реактивная тревожность.....	46
4.2	Анализ вегетативных нарушений.....	48
4.3.	Качество жизни у пациентов с диспепсией.....	50
4.4.	Функциональная диспепсия и социальные показатели.....	54
Глава 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ НАБЛЮДЕНИЙ.....		
5.1	Обоснование дифференцированной терапии.....	56
5.2	Динамика оценки качества жизни в процессе лечения.....	60
5.3	Влияние терапии на лабораторно-инструментальные показатели.....	64
5.3.1	Изменения липидного профиля после проведенного лечения.....	66
5.3.2	Изучение гормонов при функциональной диспепсии.....	69
5.4	Оценка эффективности эрадикационной терапии.....	76
5.5	Отдаленные результаты.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		
ВЫВОДЫ.....		
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....		

## ВВЕДЕНИЕ

Функциональная диспепсия (ФД) является наиболее распространенной нозологией среди группы функциональных желудочно-кишечных расстройств [Knill-Jones R.P., 1991]. Согласно данным популяционных исследований от 10 до 30 % всего населения отмечают диспепсические жалобы [McQuaid K. et al., 1998; Talley N.J. et al., 2000; Tack J. et al., 2006; Piessevaux H. et al., 2009; Houghton L.A. et al., 2016], однако к врачу обращается лишь четверть из них. Так доля больных с синдромом диспепсии среди всех случаев обращений к врачам общей практики составляет 2-5% пациентов [Holtmann G., Talley N.J., 2000; Peura D., 2005].

Симптомы диспепсии составляют 20-40% среди предъявляемых жалоб гастроэнтерологического характера [Бова А.А., Криушев П.В., 2009], при этом по литературным данным органические причины выявляются лишь у 40% больных, а у остальных диспепсия носит функциональный характер [Hotz J. Reizmagen, 1992; Shaib Y., El-Serag, 2004; Mahadeva S., 2006; Palsson O.S., 2014]. На снижение работоспособности и повседневной активности указывают около 50% пациентов с ФД [Van Oudenhove L. et al., 2008]. Следовательно, ФД значительно влияет на физическое, социальное, эмоциональное и психологическое функционирование больного, что приводит к снижению качества жизни [Wiklund I. et al., 1998; Staake M.J., 1998; Allescher H.D., 2000; Mones J. et al., 2002].

Актуальность настоящей работы определяют недостаточная изученность вопросов, касающихся этиологии, патогенеза и особенностей региональной распространенности ФД. До сих пор неоднозначно место воспалительных процессов в слизистой оболочке желудка и роли *Helicobacter pylori* в течении этого заболевания. Неоднозначным остается вопрос об алгоритме ведения таких пациентов, как в плане диагностических мероприятий, так и в плане рациональных схем применения лекарственных препаратов. Это особенно важно на амбулаторном этапе, где спектр диагностических процедур ограничен, нет ежедневного и круглосуточного наблюдения за пациентом.

Согласно государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1706) значительно возрастает роль амбулаторно-поликлинического звена, как первого и базисного уровня, обеспечивающего население медико-санитарной помощью. Учитывая основные направления структурных преобразований в сфере здравоохранения, согласно государственной программе, оптимизации коечного фонда и созданию межмуниципальных консультативно–диагностических центров первичной специализированной медицинской помощи, обследование и лечение пациентов с таким заболеванием как диспепсия будет осуществляться только в условиях поликлиники.

В этой связи успешная разработка данной проблемы в условиях поликлиники откроет путь к реальному улучшению результатов лечения и повышению качества жизни пациентов с ФД.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка эффективности дифференциальной диагностики и лечения больных с функциональной диспепсией в амбулаторно-поликлинических условиях.

## ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Сравнительное изучение клинической картины у пациентов с органической (вторичной) и функциональной диспепсией в условиях поликлиники.
2. Исследование секреторной активности посредством интрагастральной рН-метрии, морфологического состояния слизистой оболочки желудка и контаминации *Helicobacter pylori* при различных вариантах функциональной диспепсии.
3. Комплексная оценка психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов с функциональной и органической (вторичной) диспепсией.
4. Исследование роли вегетативной нервной системы, гормонов (кортизола, гастрин, инсулин) в этиологии и патогенезе функциональной диспепсии.

5. Комплексная оценка эффективности дифференцированного лечения больных с ФД в амбулаторно-поликлинических условиях по данным ближайших и отдаленных наблюдений, изучение влияния длительной терапии на липидный спектр крови.

### НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые дана сравнительная характеристика клинической картины у пациентов трудоспособного возраста с органической (вторичной) диспепсией (ОргД) и ФД в условиях поликлиники. Путем корреляционного анализа обнаружена сопряженность отдельных диспепсических жалоб в зависимости от типа деятельности ВНС, психоэмоционального статуса. Установлены особенности изменений нейрогуморальных регуляторных факторов при различных вариантах течения ФД, роль кортизола, гастрина, инсулина в патогенезе клинико-функциональных проявлений заболевания. Дано клинико-патогенетическое обоснование дифференцированной терапии больных с постпрандиальным дистресс-синдромом и эпигастральным болевым синдромом. В ходе терапии отмечена положительная динамика показателей качества жизни пациентов с ФД. Новым является выявление в условиях поликлиники негативных последствий кислотосупрессорной терапии в виде изменения липидного профиля. Впервые проведен анализ временной нетрудоспособности у пациентов ФД. Продемонстрирована рациональность и эффективность выполнения диагностических и лечебных мероприятий при ФД в амбулаторно-поликлинических условиях.

### ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Результаты исследований вносят вклад в углубление современных представлений об этиологии и патогенезе, клинических проявлениях, особенностях психоэмоционального статуса пациентов с ФД. Дифференцированная терапия с учетом варианта ФД является необходимым элементом успешного купирования симптомов, что получило подтверждение по данным клинических и лабораторно-

инструментальных наблюдений. Результаты изучения влияния диспепсии на качество жизни пациента являются ценным показателем динамики общего состояния больного в процессе терапии. Обследование и лечение больных с ФД целесообразно и экономически эффективно выполнять в условиях амбулаторного звена.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Понятие о функциональной диспепсии

Согласно рекомендациям согласительного совещания Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (Римские критерии IV, 2016г.) под ФД понимают комплекс расстройств, включающих в себя боли и чувство жжения в подложечной области, ранее насыщение и чувство переполнения в эпигастрии после еды, наблюдаемые у больного в течение определенного времени, а именно: 3 последних месяца при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев. При этом, несмотря на тщательное обследование, этот симптомокомплекс не должен являться проявлением какого-либо органического заболевания.

Впервые разработкой критериев диагностики и классификации функциональной гастроэнтерологической патологии занялся специальный рабочий комитет, учрежденный в Риме в 1988 г. во главе с Drossman D.A., в его состав входил отдел по руководством Talley N.J, занимающийся функциональными нарушениями в гастродуоденальной зоне. Были последовательно разработаны Римские критерии I [Talley N.J. et al., 1991], Римские критерии II [Talley N.J. et al., 1999], Римские критерии III (2006 г.) [Tack J. et al., 2006], Римские критерии IV (2016 г.) [Stanghellini V. et al., 2016], уточняющие понятие ФД и включаемый в него комплекс расстройств, методы диагностики и лечения.

В критериях 1999-го года выделяли три варианта ФД в зависимости от ведущих симптомов: язвенноподобный, дискинетический и смешанный (неспецифический). В Римских критериях III пересмотра классификация претерпела изменения, которые сохранились в последней редакции – Римских критериях IV. Так в соответствии с актуальными рекомендациями согласительного совещания Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, функциональная (гастродуоденальная) диспепсия имеет 2 категории:

1. Эпигастральный болевой синдром (ЭБС) - ведущим является болевой симптом, отмечаемый у больного, по меньшей мере, 1 раз в неделю, в виде умеренно или выраженной боли или чувства жжения в эпигастрии. При этом боли носят непостоянный характер, могут быть связаны с приемом пищи или возникать натощак, в других отделах живота не локализуются, после дефекации не уменьшаются и не сопровождаются признаками нарушения функции желчного пузыря или сфинктера Одди.

2. Постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) – диспепсические симптомы, вызываемые приемом пищи, возникающие по меньшей мере 3 раза в неделю, после еды. Основными симптомами являются чувство переполнения в эпигастральной области или раннее насыщение при приеме обычного объема пищи.

Согласно последним римским критериям, касающимся ФД, для постановки диагноза симптомы должны соответствовать условию: причинять беспокойство не менее 3 последних месяцев, при дебюте заболевания не менее 6 месяцев до обращения. Изжога не может быть доминирующим симптомом, так как свидетельствует о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которая может сочетаться с ФД, но не входит в это понятие [Tack J. et al., 2006; Kitapçioğlu G. et al., 2007; Циммерман Я.С., 2008; Lee S.Y., 2009; Плотникова Е.Ю., 2014; Stanghellini V. et al., 2016]. Тошноту также нельзя расценивать как основной компонент диспепсии, ввиду того, что она имеет центральный генез и в эпигастрии не возникает, однако тошнота и отрыжка могут рассматриваться как возможные дополнительные признаки ФД (possible adjunctive features). Римский консенсус III и IV признает возможность сочетания ПДС и ЭБС у одного пациента одновременно, но абсолютно отвергает смешанный вариант диспепсии по Римским критериям II [Talley N.J. et al., 1999; Алексеенко С.А. с соавт., 2006; Tack J. et al., 2006].

Симптомы диспепсии неспецифичны и могут сопровождать многие заболевания различные по своей природе [Holtmann G., Talley N.J., 2000; Moayyedi P. et al., 2006; Циммерман Я.С., 2008]. Диагноз «функциональная диспепсия» выставляется лишь после тщательного обследования, это диагноз исключения.

Необходимо дифференцировка с заболеваниями, относящимися к группе органической диспепсии (ОргД) [Van Lelyveld N. et al., 2008], которая согласно Римским критериям IV, именуется «вторичная». К ним относятся:

Эндогенные заболевания: заболевания желчевыводящих путей, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, злокачественные новообразования желудка, поджелудочной железы, кишечника, другие инфильтративные поражения желудка, синдром мальабсорбции, сосудистые мальформации.

Экзогенные поражения: лекарственные – после применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антибиотиков, теофиллина, препаратов наперстянки, железа, вследствие употребления алкоголя.

Другие: сахарный диабет, гипер- или гипотиреоз, гиперпаратиреоз, электролитные нарушения, заболевания соединительной ткани, заболевания печени.

В повседневной практике российского врача диагноз «функциональная диспепсия» выставляется редко: при обращении пациента с диспепсическими жалобами и исключении органических причин диагноз звучит как «хронический гастрит» [Рысс Е.С., Симаненков В.И., 2001; Циммерман Я.С., Циммерман И.Я., 2007]. В европейских странах термин «хронический гастрит» используют не клиницисты, а морфологи [Шептулин А.А., 2000; Sykora J. Et al., 2004; Chen C.L. et al., 2005], описывая морфологические изменения слизистой оболочки желудка и их связь с развитием язвенной болезни, рака желудка, с обсемененностью слизистой *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), отражая пути дальнейшего прогрессирования или регрессирования воспалительных, дегенеративных процессов [Sepulveda A.R., Patil M., 2008; Gao L. et al., 2009]. Диагноз «функциональная диспепсия» при этом широко используется практикующими гастроэнтерологами и врачами общей практики в Европе [Окороков А.Н., 1999; Шептулин А.А., 2003; Quigley E.M., 2004].

Диагноз «хронический гастрит» стал едва ли не самым ошибочным диагнозом нашего столетия, поскольку выставляется почти во всех случаях неясных диспепсических расстройств, относящихся к гастродуоденальной зоне [Talley N.J. et

al., 2000; Locke C.R. et al., 2000; Циммерман Я.С., Циммерман И.Я., 2007]. Однако отсутствие связи между наличием диспепсических жалоб и воспалительными изменениями слизистой желудка многократно доказывалось в проводимых в последние годы исследованиях [Wiklund I. et al., 1998; Шептулин А.А., Колмакова О.З., 2000; Talley N.J. et al., 2001; Stolte M., Meining A., 2001; Хавкин А.И. с соавт. 2002; Маев И.В. с соавт., 2003; Циммерман Я.С., 2004; Lieberman D., 2004]. При этом диагноз «хронический гастрит» вполне допустимо сочетать с термином «функциональная диспепсия», о чем говорят ведущие российские ученые [Шептулин А.А., 2010]. Это практикуется, к примеру, японскими клиницистами [Okumura T. et al., 2010; Kinoshita Y., Chiba T., 2011]. В МКБ 10 этому диагнозу соответствуют 2 шифра: К 30 – «диспепсия» и К 31 – «функциональное расстройство желудка».

## **1.2 Этиология и патогенез функциональной диспепсии**

Если говорить об этиопатогенетических аспектах ФД, то можно выделить несколько моментов [Tack J. et al., 2002; Haruma K. et al., 2008; Miwa H. et al., 2011]. До сих пор спорным остается вопрос о связи *H.pylori* и ФД [Sarnelli G. et al., 2003]. Изучалась возможная связь между наличием определенных симптомов диспепсии, их выраженностью, уровнем желудочной эвакуации, постпрандиальной релаксации желудка и показателями чувствительности к растяжению у *H.pylori*-позитивных и *H.pylori*-негативных пациентов [Perri F. et al., 1998; Pimau S. et al., 2004; Monnikes H. et al., 2005]. Достоверных различий выявлено не было [Mearin F. et al., 1995; Lopez Gaston A. et al., 2003]. Однако, ряд исследователей продемонстрировали в своих работах влияние *H.pylori* на увеличение толщины мышечного слоя желудка, что приводит к его ускоренному опорожнению [Saito Y. et al., 2011].

Крайне противоречивые результаты получены в многочисленных исследованиях эффекта эрадикации *H.pylori*. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании влияния эрадикации *H. pylori* у пациентов с ФД [Gwee K.A. et al., 2009; Miwa H. et al., 2011] – наблюдалось отсутствие значительных

изменений симптоматики ФД после эрадикации *H.pylori* [Wilhelmsen I. et al., 1994; Laheij R.J. et al., 1996; Joshi A. et al., 2001; Gisbert J.P. et al., 2004]. Хотя в более раннем мета-анализе приводились данные о небольшом, но статистически значимом уменьшении симптоматики ФД на протяжении 12 месяцев после проведенной эрадикационной терапии [Moayedi P. et al., 2005], но лишь у 6,7% пролеченных пациентов. В работах таких ученых как Suzuki, Hanyuey с соавт., а также одного из авторов рекомендаций Маастрихт-V Malfertheiner P., отмечено уменьшение явлений диспепсии и улучшения качества жизни пациентов с ФД [Malfertheiner P., 2001; Malfertheiner P. et al., 2003; Suzuki H. et al., 2005; Hanyuey R.F. et al., 2010]. Хотя по данным других исследователей эффект уменьшения диспепсических жалоб после эрадикационной терапии был сравним с плацебо (24 и 22% соответственно) [Madisch A. et al., 2004; Lee J. et al., 2005]. Та же неоднозначность присутствует и в Римских критериях IV [Stanghellini V. et al., 2016], где успешное купирование диспепсических жалоб после эрадикации является свидетельством значительной роли *H.pylori* в этиологии ФД. Однако, ссылаясь к положениям Киотского консенсуса [Sugano K. et al., 2015], диспепсия у таких пациентов признается ассоциированной с наличием этой бактерии в слизистой оболочке желудка.

Обсуждается вероятность манифестации ФД после перенесенного острого гастроэнтерита, особенно сальмонеллезного или вирусного, поскольку в биоптатах слизистой желудка этих пациентов отмечается инфильтрация эозинофилами, макрофагами и внутриэпителиальными лимфоцитами [Hall W. et al., 2003; Mearin F. et al., 2005; Futagami S. et al., 2010; Spiller R., Lam C., 2012]. Кроме того, в последние годы ученые говорят о роли воспалительных изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки низкой активности, в виде дуоденальной эозинофилии и повышенной проницаемости, и связи указанных изменений с ПДС в 40% случаев [Talley N.J., Ford A.C., 2015; Talley N.J., 2016]. «Постинфекционная» ФД встречается у 17% больных, и в этом случае наблюдаются нарушения аккомодации желудка в фундальном отделе, что обусловлено дисфункцией NO-зависимых нейронов и замедлением эвакуации из желудка [Corsetti M., Tack J., 2002]. Получены данные о

связи повышенного уровня цитокинов и определенного типа Т-лимфоцитов с более высокой интенсивностью боли, отрыжкой, тошнотой и рвотой, но не с чувством быстрого насыщения у пациентов с постинфекционной диспепсией [Liebregts T. et al., 2011].

Есть исследования, посвященные попытке выявить особенности генетики лиц с функциональными заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так получены данные об определенной генетической предрасположенности к ФД: более высок риск развития заболевания у родственников первой степени родства [Locke G.R. et al., 2000], что связывают с полиморфизмом G-белка b3 [Holtmann G. et al., 2004] при ЭБС, полиморфизмом транспортера белка серотонина (постпрандиальный дистресс-синдром) [Oshima T. et al., 2010]. Кроме того, выявлен полиморфизм фактора ингибирования воспаления и иммунного ответа и активации нормальных Т-клеток экспрессии и секреции RANTES-гена при эпигастральный болевом синдроме [Arisawa T. et al., 2007; Tahara T. et al., 2009].

О нарушениях моторики при ФД свидетельствует аномальная аккомодация дна желудка и аномальное опорожнение желудка [Tack J. et al., 1998; Troncon L.E. et al., 2006; Kindt S., Tack J., 2006; Haruma K. et al., 2008;] при исследовании посредством ультрасонографии, компьютерной томографии, баростата, сцинтиграфии. Свидетельства нарушенной аккомодации при ФД многочисленны и трудно оспоримы, однако вопрос о взаимосвязи с перечнем симптомов требует уточнения [Ricci R. et al., 1987; Troncon L.E. et al., 1994; Gilja O.H. et al., 1996; Kim D.Y. et al., 2001; Voeckxstaens G. et al., 2002; Bredenoord A.J. et al., 2003]. Так наблюдается значительное снижение аккомодации или даже ее отсутствие при ПДС [Parkman H.P. et al., 1997; Karamanolis G., et al., 2006; Troncon L.E. et al., 2006]. Ввиду нарушения способности желудка к физиологическому постпрандиальному расслаблению происходит быстрое попадание пищи в антральный отдел, его растяжение и возникновение чувства раннего насыщения [Stanghellini V. et al., 1996; Tack J. et al., 1998; Tack J. et al., 2003; Bharucha A.E. et al., 2011]. В других случаях наблюдалось замедление эвакуации из желудка и ослабление моторики антрального

отдела с последующим его расширением и гастропарезом, что также демонстрировало нарушение гастродуоденальной координации [Pfaffenbach V. et al., 1997; Delgado-Aros S. et al., 2004]. В работах Lin Z., Camilleri M. приведены результаты электрогастрографии у пациентов с ФД в виде нарушений миоэлектрической активности желудка, проявляющиеся тахи- и брадикастрией [Lin Z. et al., 1999; Camilleri M. et al., 1998]. Кроме того, у большинства больных ФД обнаруживаются изменение нормальных электрофизиологических показателей в виде замедления волн сокращения желудка во время и после приема пищи [Loreno M. et al., 2004; Sha W., Pasricha P.J., Chen J.D., 2009; Forys S. et al., 2009], коррелирующие с такими симптомами, как рвота, тошнота и чувство переполнения в эпигастрии [Gilja O.H. et al., 1996; Pfaffenbach V. et al., 1997; Lin Z., Eaker E.Y., Sarosiek I., McCallum R., 1999]. Предполагался эффект грелина и мотилина, которые связаны с гастроинтестинальным пептидом, в виде замедления опорожнения желудка, однако подтверждения этим данным в дальнейших исследованиях получено не было [Lee K.J. et al., 2009; Shindo T. et al., 2009; Ogiso K. et al., 2011].

Значение алиментарного фактора в этиологии ФД связывают не столько с нарушениями регулярности и сбалансированности пищевого рациона, сколько с висцеральной гиперчувствительностью к отдельным пищевым раздражителям, в том числе к жирной пище [Feinle-Bisset C., 2003]. Возможно, естественно вырабатываемые в ответ на пищевую стимуляцию гастроинтестинальные пептиды (пептид YY, холецистокинин и другие), играют роль провокаторов диспепсических симптомов [Lee K.J. et al., 2006]. Так с естественным увеличением количества вырабатываемого холецистокинина в ответ на введение в двенадцатиперстную кишку липидов, обусловленного процессом переваривания, у пациентов с ФД нарастает чувствительность стенки желудка к растяжению, клинически проявляющееся вздутием и тошнотой [Barbera R., Feinle C., Read N.W., 1995; Vjörnsson E. et al., 2003]. Известно, что вводимый парентерально холецистокинин, провоцирует у пациентов с ФД возникновение эпигастральных болей, тошноту, чувство тяжести в эпигастрии. И наоборот, прием препаратов, блокирующих ССК-А

холецистокининовые рецепторы, при введении липидов в дуоденум уменьшает жалобы, присущие ФД [Chua A.S. et al., 1994]. Однако факт сопоставимости концентраций холецистокинина в плазме здоровых людей и больных с ФД свидетельствует о повышенной чувствительности к этому гормону, вносящей вклад в формирование комплекса жалоб, а не о его аномально высокой секреции при ФД [Vjörnsson E. et al., 2003].

Повышенная чувствительность гастродуоденального отдела к растяжению и воздействию естественных химических компонентов, таких как кислота и желчь - висцеральная гиперчувствительность - также рассматривается как один из механизмов ФД [Collen M.J., Loebenberg M.J., 1989; Lemann M. et al., 1991; Simrén M. et al., 2003; Delgado-Aros S. et al., 2004]. В частности, есть данные, указывающие на гиперчувствительность к механической стимуляции желудка у пациентов с ЭБС даже при незначительном повышении давления в желудке, проявляющуюся виде болевых эпигастральных ощущений [Boeckxstaens G. et al., 2002; Piessevaux H. et al., 2001; Monnikes H. et al., 2005; Vandenberghe J. et al., 2005].

Оценка роли кислотно-пептического фактора в развитии ФД неоднозначна. У части пациентов с ЭБС-вариантом ФД уровень базальной и стимулированной секреции соляной кислоты соотносим с таковым у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, хотя у большинства пациентов с ФД он в пределах нормы [Collen M.J., Loebenberg M.J., 1989; El-Omar E. et al., 1995; Охлобыстина О.З., 2007]. Российскими учеными [Картавенко И.М., 2008; Ивашкин В.Т. с соавт., 2011], занимающимися проблемами ФД, получены достоверные различия в уровне рН при ЭБС и ПДС вариантах ФД при проведении 3-часовой рН-метрии. Так наиболее низкий показатель среднего уровня рН в теле желудка оказался у пациентов с ЭБС. Кроме того, у этих больных выявлены изменения, отсутствовавшие у больных с другим вариантом ФД, в виде субкомпенсированных нарушений ощелачивающей функции антрального отдела желудка, что может играть роль в возникновении эпигастральных болей. При этом рН в двенадцатиперстной кишке при ПДС двукратно превышал соответствующие минимальные значения рН в группе

пациентов с эпигастральным болевым синдромом. У таких пациентов наблюдается аномальное, гиперсенситивное восприятие слизистой двенадцатиперстной кишки рН-нормального содержимого [Simrén M. et al., 2003; Oshima T., et al., 2012] и повышенная чувствительность слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки к соляной кислоте, особенно при увеличении времени ее пребывания в двенадцатиперстной кишке [Samson M. et al., 1999; Holtmann G., Talley N.J., 2000].

В последние годы рассматривается связь ФД с нарушением восприятия боли, усилением ответа на болевые стимулы в результате повышения высвобождения нейромедиатора глутамата на уровне синапса в центральных сенсорных областях, активации через болевые пути спинного мозга тех болевых рецепторов, которые ранее задействованы не были [Knowles C.H., Aziz Q., 2008]. Есть некоторые данные о ненормальной региональной мозговой активности у пациентов, страдающих ФД [Van Oudenhove L. et al., 2010], а также о значительном отличии углеводного обмена на церебральном уровне и связи этих изменений с диспепсией [Zeng F. et al., 2011]. Зарегистрировано свидетельствующее об активном метаболизме повышенное потребление кислорода в определенных зонах мозга, что наблюдалось при растяжении стенок желудка пищей. Причем постпрандиальная активность зон и их топография у пациентов ФД и здоровых людей отличалась [Mearin F. et al, 1991; Van Oudenhove L. et al., 2010].

О «заинтересованности» центральной нервной системы в этиопатогенезе ФД свидетельствуют измененное восприятие информации, поступающей со стороны ЖКТ. Предполагается, что в формировании висцеральной гиперчувствительности стенки желудка к растяжению играет роль нарушенная передача импульсов в центральную нервную систему в виде увеличения частоты их передачи, усиления нормального импульса при прохождении структур спинного мозга или усиление в головном мозгу [Vanheel H., Farré R., 2013].

Некоторые авторы предполагают связь между содержанием мелатонина в крови и депрессией и тревожностью у пациентов с функциональными

заболеваниями, в том числе с ФД [Lu W.Z. et al., 2005]. Так есть данные о повышении концентрации мелатонина в крови при ПДС и понижение при ЭБС [Chojnacki C. et al., 2011], что может быть использовано при верификации типа диспепсии.

Психологический и социальный компонент в развитии ФД также важен, так как эти факторы определяют поведение, реакцию на заболевание и симптоматику [Бротийнгам В., Кристиан П., Рад М., 1999; Drossman D.A. et al., 1999; Chen T.S., Luo J.C., Chang F.Y., 2010]. Неоднократно доказано, что у таких пациентов высок уровень тревожности, невротических и ипохондрических реакций при отсутствии повышения уровня депрессивности [Castillo E.J. et al., 2004; Locke G.R. et al., 2004; Aro P. et al., 2009]. Повышенная тревожность является независимым прогностическим показателем развития заболевания через 12 лет - это данные масштабного проспективного когортного исследования относительно здоровых лиц [Koloski N.A. et al., 2012], представленного в 2012 г. Интересные данные представлены в работе Chen T.S и соавт: при сравнении 2 групп пациентов с идентичной гиперемической гастропатией диспепсические жалобы предъявляли именно те пациенты, у которых установлен высокий уровень тревожности и соматизации вне зависимости от конфессиональной приверженности [Chen T.S., Luo J.C., Chang F.Y., 2010].

Доказана связь возникновения ПДС с психическим стрессом посредством симпатической гиперактивности и последующим замедлением опорожнения желудка [Fischler B., De Gucht V., 2000; Geeraerts B. et al., 2005; De Giorgi F. et al., 2012], а также связь желудочной сенсомоторики и психосоциальных факторов [Fischler B. et al., 2001; Tominaga K., Higuchi K., Iketani T., 2007; Van Oudenhove L. et al., 2008]. Психологический стресс все шире признается в качестве патофизиологического компонента функциональных заболеваний ЖКТ [Haag S., Senf W., Tagay S., 2007; Chen T.S. et al., 2006; Talley N.J., Ford A.C., 2015; Stanghellini V. et al., 2016]. Так в исследовании под руководством Y.C. Hsu была выявлена корреляция между личностными особенностями и психическими

отклонениями пациентов и подтипами ФД. ПДС был независимо связан с психосоматическими проявлениями — депрессией и фобиями, тогда как корреляция этих психических факторов и ЭБС достоверно отсутствовала [Hsu Y.C. et al., 2009]. В ряде других исследований показано, что различные соматические проблемы также связаны с частотой возникновения и тяжестью симптомов ФД [Handa M. et al., 1999; Алексеенко С.А. с соавт., 2006; Mayer E.A., Tillisch K., Bradesi S., 2006; Van Oudenhove L. et al., 2008], предполагается причинно-следственная связь между психологическими расстройствами и функциональными заболеваниями ЖКТ (disorders of gut-brain interaction) [Drossman D.A., Hasler W.L., 2016]. Так Mayer E.(США), Mearin F. (Испания) в своих исследованиях, посвященных выяснению патофизиологических моделей развития ФД, приводят данные о выявленных функциональных нарушениях в различных компонентах оси «мозг-кишечник» (the brain-gut axis), которые включают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, симпатическую и парасимпатическую нервную системы, серотонинергическую и эндоканнабиноидную системы [Mearin F. et al., 1991; Mayer E.A., Collins S.M., 2002; Mayer E.A., Tillisch K., Bradesi S., 2006]. Так есть данные повышение кортизола и цитокин трансформирующего фактора  $\beta$  при ФД у мужчин в возрасте от 16 до 27 лет, также свидетельствующие о дисбалансе в оси «мозг-кишечник» [Поплавец Е.В., 2017].

Большой интерес представляют исследования, посвященные оценке качества жизни (КЖ) больных ФД. Крупнейшие из них были проведены зарубежными учеными. Выявлено отклонение КЖ в сторону понижения при ФД и органических заболеваниях ЖКТ в сравнении с категорией здоровых лиц [Allescher H.D. , 2000; Talley N.J., Verlinden M., Jones M., 2001; Mones J. et al., 2002]. В работах N.J. Talley et al. есть указания на значительно худшие показания уровня КЖ у пациентов с дискинетическим вариантом диспепсии в сравнении с таковыми при язвенноподобном синдроме [Talley N.J., Weaver A.L., Zinsmeister A.R., 1995]. Хотя некоторые исследователи не выявили достоверного снижения показателей КЖ у больных ФД при контроле показателей группы здоровых людей [Wiklund I. et al.,

1998]. Существенное снижение показателей качества жизни и выраженная гастроэнтерологическая симптоматика, как в фазе обострения, так и в фазе ремиссии отмечена у больных неязвенной диспепсией и в работах российских исследователей [Новик А.А., Ионова Т.И., Денисов Н.Л., 2003; Ионова Т.И. с соавт., 2003, 2004]. Медико-социальная значимость ФД определяется ее вкладом в патологию трудоспособного возраста, а также высоким уровнем затрат на медицинские и немедицинские расходы [Ayoola E.A. et al., 1996; Allescher H.D., 2000; Ивашкин В.Т., 2001; Shaib Y., El-Serag., 2004; Patrizi F. et al., 2006].

Диагностика функциональных заболеваний требует исключения органической патологии и, вследствие этого, применения широкого диапазона лабораторных и инструментальных методов, что характеризует ее как одну из наиболее дорогостоящих в гастроэнтерологии. Так к основным методам диагностики при первичном обращении пациента с диспепсическими жалобами, согласно Римским критериям IV, выполнение клинического и биохимического анализа крови, анализ кала, эзофагофиброгастродуоденоскопии (ЭФГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, определение H.pylori (методом ПЦР, серологическим, морфологическим методом, посредством быстрого уреазного теста - использование различных методов повышает достоверность исследования). Особое внимание рекомендуется уделить исключению симптомов тревоги [Ивашкин В.Т. с соавт., 2011, 2017]. Диагностика ФД включает в себя также при необходимости дополнительные методы: рентгенография желудка и двенадцатиперстной кишки, внутрижелудочная рН-метрия, исследование двигательной функции желудка и т.д. [Task J. et al., 2006; Ивашкин В.Т. с соавт., 2011, 2017].

Экономически обоснованным и оправданным с медицинской точки зрения является эмпирический подход, когда после скринингового обследования и отсутствия подозрений на органическое заболевание, назначается лечение сроком от 2 до 4 недель. В случае отсутствия эффекта и сохранении жалоб проводится углубленное исследование.

### **1.3 Современные способы лечения функциональной диспепсии**

В лечении пациентов с ФД, как и с множеством других заболеваний, важное место занимает коррекция образа жизни, диета, отказ от курения, физическая культура, которая в данном случае несет и некоторую психотерапевтическую функцию – снижение напряжения и стрессовых нагрузок.

Четких рекомендаций по набору продуктов для питания пациентов с диспепсией нет. Рекомендуется дробное питание 5-6 раз в день, некоторое ограничение в употреблении острой, жирной пищи и специй, крепкого чая и кофе, отказ от алкоголя. В рекомендациях по питанию таких пациентов преимущественно стоит опираться на индивидуальную переносимость тех или иных продуктов, сравнительный анализ пищевого набора у здоровых лиц и лиц с ФД не выявил существенных различий [Feinle-Bisset C. et al., 2003; Lee K.J., Kim J.H., Cho S.W., 2006].

Медикаментозное лечение пациентов страдающих ФД должно быть направлено на превалирующий в каждом конкретном случае вариант диспепсии – ЭБС, ПДС или их сочетание. В основе лечения ЭБС лежит использование ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые применяются как в стандартной, так и удвоенной дозировке [Moayyedi P. et al., 2004; Wang W.H. et al., 2007; Hsu Y., et al., 2011]. В лечении ПДС – назначение прокинетики [Stanghellini V. et al., 2016].

Несмотря на многочисленные исследования, в которых демонстрируется безопасность ингибиторов протонной помпы (Bazoli F., 1996, Edwards S.J., Lind T., Lundell L., 2001), есть данные об изменении содержания сывороточного пепсиногена I и гомоцистеина, липидов крови, весомых морфологических и клеточных ультраструктурных перестройках слизистой желудка и тонкого кишечника на фоне антисекреторной терапии у молодых мужчин на фоне приема ингибиторов протонной помпы (Софель С.А., 2003).

Есть данные об уменьшении диспепсических жалоб при применении препаратов висмута в сравнении с плацебо, что связывали с воздействием на H. pylori, но статистического подтверждения не было получено [Moayyedi P. et al.,

2003]. Данные Кокрановского обзора 2003г говорят о сопоставимости эффекта антацидов и сукральфата с плацебо [Moayyedi P., et al., 2003].

В ведении пациентов с диспепсией по-прежнему актуальной остается стратегии «test-and-treat» - «выявляй и лечи» [Malfertheiner P. et al., 2012; Stanghellini V. et al., 2016; Malfertheiner P. et al., 2017]. В рекомендациях Международного согласительного совещания «Маастрихт-V» предусмотрено проведение эрадикационной терапии H. Pylori-инфицированным пациентам с ФД (в странах с высокой инфицированностью населения прежде всего), что способствует снижению риска возникновения язвенной болезни и рака желудка даже в случае сохранения диспепсических жалоб [O'Morain C., 2005; Moayyedi P. et al., 2005; Moayyedi P. et al., 2006; Ивашкин В.Т. с соавт., 2011; Malfertheiner P. et al., 2012; Malfertheiner P. et al., 2017].

При неэффективности терапии ИПП пациентов с ЭБС и нормальных показателях суточной рН-метрии рекомендуется включение дополнительных компонентов – психотропных препаратов, таких как нейролептики и антидепрессанты [Tanum L., Malt U.F., 1998; Talley N.J., 2001; Mearin F. et al., 2004], селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [Tack J. et al, 2003; Haag S., Senf W., Tagay S., 2007]. В мета-анализе трех рандомизированных контролируемых исследований есть данные об устранении симптомов ФД субтерапевтическими дозами трициклических антидепрессантов [Jackson J.L. et al., 2000], тогда как эффективность других антидепрессантов (сертралин и венлафаксин), применяемых с целью уменьшения висцеральной гиперсенситивности, была сравнима с плацебо-эффектом [Ladabaum U., Glidden D., 2002; Van Kerkhoven L.A. et al., 2006]. Некоторые зарубежные исследователи рассматривают варианты лечения хронической боли при ФД неинвазивной модуляцией центральной нервной системы с помощью транскраниальной магнитной стимуляции [Patrizi F. et al., 2006].

Прокинетики играют ведущую роль в лечении пациентов с ПДС [Abell T.L. et al., 2006]. Эффективность прокинетиков, таких как метоклопрамид, домперидон, тримебутин, цизаприд, итоприд и мозаприд, в лечении этого заболевания доказано

значительно выше плацебо (61% и 41% соответственно) [Hallerback B.I. et al., 2002]. Эти данные приведены в обширном мета-анализе исследований, охватившем более полувековой период [Niyama T. et al., 2007].

В клинической практике чаще всего применяется несколько прокинетиков, доказавших свою эффективность при ФД: метоклопрамид, домперидон (эти препараты являются антагонистами допаминовых рецепторов) и итоприда гидрохлорид (препарат с комбинированным механизмом действия). Наибольшую и заслуженную популярность приобрел последний из них [Savant P. et al., 2004; Буеверов А.О., 2010]. Этот прокинетик выступает одновременно в роли антагониста допаминовых рецепторов и блокатора ацетилхолинэстеразы, активируя процесс освобождения ацетилхолина и препятствуя его регрессии. В экспериментальных и клинических исследованиях было продемонстрировано усиление пропульсивной моторики желудка и ускорение его опорожнения под действием итоприда гидрохлорида. Благодаря взаимодействию с D2-допаминвыми хеморецепторами триггерной зоны, препарат реализует противорвотное действие [Ивашкин В.Т., 2011].

Достоверное превышение показателей при приеме плацебо (41%) было установлено в ходе крупного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования: в результате применения итоприда гидрохлорида в течение 8 недель в дозах 50, 100 и 200 мг 3 раза в сутки наблюдалось купирование или значительное уменьшение клинических симптомов диспепсии у больных соответственно в 57, 59 и 64% случаев [Holtmann G. et al., 2006].

При назначении же метоклопрамида есть риск возникновения побочных эффектов в виде экстрапирамидных нарушений (гиперкинезы, мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры), побочные явления со стороны центральной нервной системы (иносомния, головные боли, головокружение, дезориентация, тревожность, депрессия и др.). Антагонист допамина периферического действия - домперидон, не обладает центральными побочными эффектами. Препарат улучшает функцию нижнего пищеводного сфинктера и

антродуоденальную моторику желудка, при этом не ускоряет опорожнение желудка. В материалах Кокрановского метаанализа есть данные о благотворном влиянии домперидона при приеме в дозировке по 10–20 мг 3 раза в сутки, что достоверно уменьшает выраженность симптомов ФД [Veldhuyzen Van Zanten S.J. et al., 2001]. Однако в последние годы проводился ряд исследований, в которых выявлена связь между наступлением внезапной смерти или выраженной желудочковой аритмии, приведшей к смерти, и приемом домперидона [Tanum L., Malt U.F., 1998; Straus, S.M., et al., 2005; Johannes C., et al., 2010]. Ввиду этого препарат нельзя использовать в высоких дозах, особенно у пациентов старших возрастных групп и с заболеваниями сердца.

Высокая эффективность итоприда гидрохлорида была продемонстрирована в работах как зарубежных [Kanath S., 2003; Amarapurkar D.N., Rank P., 2004; Savant P. et al., 2004], так и отечественных авторов [Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С., 2009; Касьяненко В.И., Денисов Н.Л., Васильев Ю.В., 2014], включая сравнительные исследования с метоклопрамидом, мозапридом, домперидоном. При применении итоприда гидрохлорида в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед наблюдалось полное купирование жалоб у 46,6% больных и значительное уменьшение их выраженности у 47,3% пациентов, кроме того было отмечен положительный эффект и в отношении таких функциональных гастроэнтерологических жалоб как тошнота, изжога, метеоризм, нарушения стула - частых спутниках ФД [Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С., 2009].

Уже в 2005 году в Монреале в рамках Всемирного конгресса гастроэнтерологов на симпозиуме, посвященном лечению функциональной ФД об оптимальности применения итоприда гидрохлорида с позиций соотношения эффективности и риска возникновения побочных эффектов на сегодняшний день [Task J., 2005; Holtmann G. et al., 2006].

Таким образом, несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению ФД, до сих пор остаются открытыми вопросы, касающиеся этиологии и патогенеза заболевания, спектра диагностических процедур и сроки их проведения, а также

эффективности и безопасности схем лечения. Учитывая тот факт, что в России более 70% всех пациентов получают обследование и лечение в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений, а также высокую распространенность диспепсических жалоб среди социально-активного трудоспособного населения, возрастает значимость своевременной и полноценной диагностики и эффективного лечения больных с ФД именно в условиях поликлиники.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ.**

### **2.1 Общая характеристика обследованных больных**

Под наблюдением находились 199 пациентов трудоспособного возраста (унифицировано независимо от половой принадлежности – от 18 до 55 лет), обратившиеся в поликлинику с диспепсическими жалобами. По результатам обследований было выделено 2 группы: 1 группа наблюдения – 89 человек - пациенты с ФД, 2 группа наблюдения – 110 человек – с ОргД. Среди обследованных пациентов с ФД группа с ЭБС составила 40 человек, с ПДС – 49 человек. При назначении лечения учитывалось сочетание ФД с ГЭРБ, численность таких пациентов составила 21 человек.

Критериями постановки диагноза ФД, согласно Римским критериям IV пересмотра, были жалобы на боли и чувство жжения в подложечной области, чувство переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, наблюдаемые у больного в течение 3 последних месяцев при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев.

Критерием исключения в первой группе стало наличие органической патологии: язвенная болезнь, эрозивное поражение желудочно-кишечного тракта, хронический холецистит, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, эндокринная патология, системные заболевания, прием лекарственных препаратов, которые могут явиться причиной гастропатии, онкологические заболевания. Пациенты, у которых диспепсия могла быть объяснена органическими причинами (поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта), были выделены во вторую группу. Критериями исключения в обеих группах были: беременность и лактация, сахарный диабет, онкологические заболевания, непереносимость применяемых лекарственных препаратов, лица с тяжелой соматической патологией, а также больные, непонимающие целей исследования.

В группе с ФД средний возраст составил  $29,2 \pm 7,2$  лет ( $M \pm s$ ), мужчин - 31 (34,8%), женщин – 58 (65,2%). Длительность заболевания составила от 1 года до 12 лет, в среднем  $5,8 \pm 2,6$ . В группе с ОргД средний возраст составил –  $44,7 \pm 7,1$  лет, женщин – 67 (61%), мужчин 43 (39%). Длительность заболевания – от 3 до 27 лет, в среднем  $16,1 \pm 6,1$ .

Контрольную группу составили 34 практически здоровых человек в возрасте от 18 до 55, средний возраст составил  $26 \pm 4,2$  г. Распределение обследованных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика больных по полу и возрасту

Возраст, лет	Пол	ФД		ОргД		Контрольн. группа	
		Абсол. число	%	Абсол. число	%	Абсол. число	%
18-30	Муж.	23	25,8	1	0,9	12	35,1
	Жен.	32	36	3	2,7	14	41,3
31-43	Муж.	7	7,9	16	14,5	2	5,9
	Жен.	22	24,7	20	18,3	5	14,8
44-55	Муж.	1	1,1	26	23,6	1	2,9
	Жен.	4	4,5	44	40	0	0

На каждого пациента была оформлена оригинальная карта, включающая в себя анкетные данные, описание жалоб (с указанием их выраженности по степеням: легкая, средняя, значительная), анамнез заболевания, анамнез жизни. В эту карту вносились результаты всех проведенных обследований, сведения о назначенном лечении и его эффективности.

Для оценки выраженности жалоб использовалась шкала, где 0 баллов - отсутствие жалоб, 1 балл – легкая интенсивность, 2 балла – умеренная, 3 балла – выраженная.

## **2.2 Специальные методы исследования**

Всем пациентам, обратившимся с диспепсическими жалобами, были проведены лабораторно-инструментальные исследования, входящие в клинический минимум: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ кала (копрограмма, анализ на скрытую кровь и яйца гельминтов), электрокардиограмма, флюорография. Данные лабораторно-инструментальных исследований сравнивались с данными контрольной группы.

### **2.2.1 Биохимические исследования**

Проводился анализ биохимических показателей крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, прямой и непрямой билирубин, глюкоза, общий белок, общий холестерин и липидограмма, щелочная фосфатаза, амилаза, гамма-глутамилтранспептидаза, мочевины, креатинин, мочевины, кислоты, ионы калия, натрия, кальция), показатели которого в комплексе с вышеуказанными исследованиями могут косвенно свидетельствовать о состоянии обменных процессов в организме, о функциональном состоянии пищеварительного тракта в том числе. В основе определения этих показателей лежит унифицированная химическая реакция, все методики подробно описаны в специальной литературе [Камышников В.С., 2009; Карпищенко А.И., 2012, 2013, 2014]. Исследования проводились с использованием наборов «Вектор-Бест» на автоматических биохимических анализаторах «НІТАСНІ 911» (ROCHE) и «EOS-BRAVO» (Hospitex). Используются калибраторы Вектор-Бест и контрольные сыворотки LYONORM LIPID HUM P (LYO LIP HUM P-патология).

### **2.2.2. Эндоскопические методы**

Проводилось эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки посредством гастроскопической стойки Pentax EPK-1700 с видеомонитором и видеоскопом EG-29 (Япония). При этом оценивалось визуально состояние слизистой, наличие эрозий, язв, геморрагий, эритемы,

отечности, рефлюксов, а также топография патологических процессов, согласно модифицированной Сиднейской системе [Dixon M.F. et al., 1996]. С целью уточнения диагноза осуществлялся забор четырех биоптатов (по 2) слизистой тела желудка и антрального отдела, в последующем проводилось гистологическое исследование полученного материала. В течение суток биоптаты фиксировались в формалиновом растворе 10% концентрации, затем после промывания в проточной воде, дегидратировались в спиртах восходящей концентрации и заливались парафином. Далее 6-7 мкм срезы, депарафинизированные и окрашенные гематоксилином-эозином, шифф-йодной кислотой, изучали под микроскопом с окуляром 10 и объективом на 20 и 40 [Крышень П.Ф., Пругло Ю.В., 1978].

### **2.2.3 Определение рН содержимого желудка**

Одним из факторов патогенеза многих кислотозависимых заболеваний, в том числе и ФД, является нарушение кислотообразующей функции. В изучении кислотопродуцирующей функции слизистой желудка нами использовался метод эндоскопической рН-метрии [О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, 2012]. Эта методика позволяет оценить кислотообразующую и кислотонейтрализующую функции желудка. Во время процедуры гастроскопии через инструментальный канал эндоскопа вводился специальный эндоскопический рН-зонд и путём соприкосновения измерительного электрода со слизистой оболочкой в стандартных точках, с помощью прибора ацидогастрометра "АГМ-03", регистрировался уровень рН среды желудка. Оценка данных проводилась по функциональным зонам: 1 – зона активного кислотообразования – это свод и тело желудка; 2 – зона щелочепродукции, соответствующая антральному отделу. Полученные данные сравнивались с нормой для стимулированной секреции, так как сама процедура эндоскопии является эмоциональным и механическим стимулятором кислотопродукции. Применялись следующие критерии оценки [Сотников В.Н. с соавт., 2005]:

- рН > 5,0 – анацидное состояние,

- рН 5,1 – 2,1 – гипоацидное,
- рН 1,2 – 2,0 – нормаацидное,
- рН < 1,2 – гиперацидное.

При рН>5 в средней трети антрального отдела ощелачивающая функция антрального отдела считается сохраненной.

#### **2.2.4. Определение *Helicobacter pylori***

Существует несколько методов определения обсемененности слизистой желудка *H.pylori*, которые можно разделить на 2 группы: инвазивные и неинвазивные. Согласно рекомендациям Маастрихт-V в рамках стратегии «test-and-treat» для диагностики *H.pylori* утверждены дыхательный тест с меченой <sup>13</sup>C мочевиной, иммуноферментный анализ кала [Malfertheiner P., 2016]. Однако стоит отметить, что каждый из методов в отдельности не может быть подтверждением наличия бактерии в организме. При проведении многочисленных сравнительных исследований установлено, что возможны ложноположительные и ложноотрицательные. Специфичность и чувствительность методов различна. С целью достоверной диагностики рекомендовано использовать минимум 2 метода и при совпадении полученных результатов считать пробу положительной или отрицательной. Для подтверждения отсутствия инфекции отдельными учеными рекомендовано использование трех методов [Bermejo San Jose F. et al., 2000]. Нами инфицирование *H.pylori* выявлялось посредством иммуноферментного анализа кала, дыхательного теста с меченой мочевиной, а также Хелпил-тест в случае взятия биоптата, при сомнительных результатах - дополнительно иммуноферментный анализ крови.

Контроль эрадикации осуществлялся через 6 недель после окончания лечения путем проведения анализа кала методом полимеразно-цепной реакции.

### **2.2.5. Ультразвуковое исследование внутренних органов и почек**

С целью выявления органической патологии, такой как желчнокаменная болезнь, панкреатит, а также злокачественные новообразования, проводилось комплексное УЗИ внутренних органов и почек. Оценивалось состояние печени, поджелудочной железы, желчного пузыря, желчных протоков, портальной вены, размеры селезенки. Использовался ультразвуковой сканер Sonix SP (Ultrasonix, Канада).

### **2.2.6. Определение гормонального статуса**

В группе пациентов с верифицированной ФД проводилось исследование уровня гормонов до и после проведенного лечения: кортизол, инсулин, гастрин. Определение гастрина, инсулина и кортизола осуществлялось методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа, анализатор Immulite 2000 XP (Siemens, Германия), наборами IMMULITE 2000 Cortisol, IMMULITE 2000 Insulin, IMMULITE 2000 Gastrin (Siemens, Германия). Анализ проводился на базе лаборатории, имеющей соответствующие нормативные документы.

### **2.2.7. Оценка психовегетативного статуса**

Вегетативный тонус оценивался по величине индекса Кердо, который рассчитывается по формуле:

$$(1 - \text{Диастолическое артериальное давление/пульс}) * 100.$$

Согласно номограмме величина индекса Кердо ниже -5 расценивалась как преобладание парасимпатического тонуса, выше +5 - как преобладание симпатического тонуса, [Kerdo I., 1966].

### **2.2.8. Тест Спилберга-Ханина**

Согласно данным масштабного когортного проспективного исследования, независимым прогностическим показателем развития ФД у практически здоровых

людей является тревожность [Koloski N.A. et al., 2012]. С целью определения уровня тревожности обследуемым был предложен тест, разработанный Спилебгом Ч.Д. и адаптированный Ю.Л.Ханиным, который дает представление о личностной тревожности (как устойчивой характеристике человека, склонности воспринимать различные ситуации как угрожающие) и реактивной тревожности (как характеристика самочувствия на момент обследования). Данный опросник состоит из двух блоков по 20 суждений. Показатели оцениваются в баллах, при интерпретации результатов следует использовать следующий ключ: до 30 баллов – низкая тревожность, 31- 45 умеренная тревожность, 46 и более – высокая тревожность. Данный метод исследования позволяет определить в каждом случае, является ли тревожность ситуативной или устойчивой.

### **2.2.9. Оценка качества жизни**

Качество жизни – одна из значимых характеристик, поскольку является субъективным показателем благополучия человека, отражающим его физическое и психическое здоровье, физическую работоспособность и социальную активность. С целью оценки качества жизни (КЖ) пациентам с диспепсией был предложен опросник SF-36 («Health Status Survey»). Этот наиболее распространенный и часто используемый тест представляет собой 36 утверждений, к каждому из которых тестируемый выбирает вариант, характеризующий степень субъективного согласия. Предложенные утверждения можно сгруппировать в 8 шкал, демонстрирующие результат в баллах, максимально 100. Чем выше результат – тем выше качество жизни, и наоборот чем ниже количество баллов – тем хуже воспринимается субъектом различные аспекты его жизни.

1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF) - отражает степень ограничения в выполнении физических нагрузок из-за физического состояния (ходьба, самообслуживание, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что состояние здоровья значительно ограничивает физическую активность пациента.

2. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP) – отражает степень влияния на повседневную рольную деятельность физического состояния (выполнение повседневных обязанностей, работа). Низкие показатели по этой шкале описывают значительное ограничение повседневной деятельности.

3. Интенсивность боли (Bodily pain - BP) – эта шкала характеризует выраженность боли, ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, ограничивающее активность пациента воздействием.

4. Общее состояние здоровья (General Health - GH) — степень оценки самочувствия пациентом своего состояния здоровья в данный момент и перспектив лечения.

5. Жизненная активность (Vitality - VT) – является отражением того, как ощущает себя пациент: полным энергии и сил или, напротив, ослабленным, утомленным.

6. Социальное функционирование (Social Functioning - SF) – баллы по этой шкале определяют степень ограничения социальной активности из-за физического или эмоционального состояния. Чем ниже балл, тем более низок уровень общения по причине ухудшения физического и эмоционального состояния.

7. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE) описывает самочувствие того, как эмоциональное состояние больного влияет на выполнение работы, повседневной деятельности (включая уменьшение объема работы, большие затраты времени, снижение ее качества и т.п.). Низкие баллы по этой шкале означают ухудшение эмоционального состояния, обуславливающее ограничение в выполнении повседневной работы.

8. Психическое здоровье (Mental Health - MH) характеризует общий показатель положительных эмоций, настроение, наличие тревоги, депрессии. Свидетельством психического неблагополучия, депрессивных, тревожных переживаний служит низкий показатель по этой шкале.

Первые 4 пункта группируются в «физический компонент здоровья», последние 4 представляют собой «психологический компонент здоровья».

В качестве сравнения полученных результатов использовались популяционные шкалы, рассчитанные у респондентов из 5 центров Российской Федерации при многоцентровом исследовании качества жизни «Мираж».

### **2.3. Расчет объема выборки, статистическая обработка полученных результатов**

Объем исследования формировался с применением случайной и типологической выборок. Для расчета минимального объема групп с целью сравнения показателей использовался пакет программ для персонального компьютера STATISTICA, применялась формула (1):

$$n = (Z\alpha + Z\beta)^2 \frac{S1^2 + S2^2}{\Delta^2}, \quad (1)$$

где n - минимальная численность группы обследуемых пациентов, человек;

$Z\alpha$  и  $Z\beta$  - критические значения нормального распределения, соответствующие заданным уровням ошибок 1 и 2 рода (ошибка 1 рода – отклонение нулевой гипотезы, ошибка 2 рода – ошибочное принятие нулевой гипотезы), которые определяются по таблицам;

$S1$  и  $S2$  - стандартные отклонения двух сравниваемых групп;

$\Delta$  - требуемая величина различий между средними значениями сравниваемых групп.

Поскольку группы были разновеликие, для формирования статистически значимого заключения о различиях в эффекте между ними использовалась следующая формула (2):

$$n2 = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2}{(\varphi2 - \varphi1)^2 \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2}{n1}}, \quad (2)$$

где n2 – требуемая численность группы обследуемых пациентов (человек) при известной численности контрольной группы, с учетом поправки (3):

$$\varphi = 2\arcsin\sqrt{p} \quad (3)$$

Распределение в выборке было нормальным, критерий Колмогорова-Смирнова незначим. Использовались методики вычисления относительных и средних величин с определением их ошибок. Для оценки достоверности использовались параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические критерии (критерий согласия  $\chi^2$ ). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . С целью выявления взаимосвязи признаков применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ ) и коэффициент парной корреляции Пирсона ( $r$ ), критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для произвольных таблиц.

Статистическая обработка полученных в результате исследования данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета программ Microsoft Office Excel, пакета программ для персонального компьютера STATISTICA, веб-ресурса Medstatistica [[www.medstatistica.ru](http://www.medstatistica.ru)].

#### **2.4. Этическая сторона исследования**

Исследование проведено в соответствии с руководством ICH по доброкачественной клинической практике, согласно правилам GCP (Good Clinical Practice) и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях. Каждый пациент, включенный в исследование, предварительно получил полную информацию о цели и алгоритме проведения исследования, возможных рисках и опасностях, которые могут возникнуть в период проведения исследований. Согласно пункту П.4.6.1. приказа №163 (ОСТ 9/500. 14.001 -2002) МЗ РФ от каждого пациента получено информированное согласие. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» (одобрительная форма №368 от 25.06.2013г). Пациенты, принимавшие участие в исследовании, не относились к какой-либо уязвимой категории, требующей соблюдения особых этических и правовых норм.

### Глава 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ДИСПЕПСИЕЙ

#### 3.1. Сравнительное изучение клинических симптомов ФД и ОргД

Жалобы исследуемых пациентов при первичном обращении в поликлинику отличались не только многообразием, но и различной интенсивностью проявлений. При этом стоит отметить, что не было пациентов, которых беспокоили симптомы, относящиеся исключительно к одному варианту ФД. Так, боль в эпигастральной области беспокоила 68,5 % пациентов с ФД. Постпрандиальную тяжесть отмечали 77,5 % пациентов, вздутие в эпигастрии – 69,7%, периодически возникающее чувство быстрой насыщаемости при небольшом объеме потребляемой пищи или жидкости – 79,7%, в разной степени сниженный аппетит – 55%, отрыжку – 31,5%, периодические эпизоды тошноты – 40,4%. У больных были отмечены признаки сопутствующей патологии верхних отделов, так 23,6 % больных ФД периодически отмечали разной выраженности изжогу, наталкивающую на мысль о сочетании заболевания с ГЭРБ.

Несмотря на обилие и многоликость жалоб, принадлежность пациентов к одному из вариантов ФД четко определяется положением Римских критериев IV, где ключевые симптомы должны иметь умеренную или значительную выраженность. Таким образом, игнорируются слабой выраженности симптомы и так называемый «смешанный вариант» теряет свою актуальность. Данные нашего исследования представлены в таблице 2.

Судя по данным таблицы, по большинству клинических гастроэнтерологических симптомов у больных с ФД и ОргД существенных различий не выявлено. Интенсивность основных гастроэнтерологических жалоб, которые лежат в основе понятия о ЭБС-варианте ФД [Tack J., 2006; Stanghellini V. et al., 2016]: боль и чувство жжения в эпигастрии после еды или натошак, не уменьшающиеся после дефекации и не сопровождающиеся признаками дисфункции желчевыводящих путей, фактически одинакова в сравниваемых группах.

Таблица 2 - Характеристика болевого синдрома и диспепсических симптомов в зависимости от типа диспепсии

Жалобы	Выраженность	ФД		ОргД (n=110)
		ЭБС (n=40)	ПДС (n=49)	
Боль и жжение в эпигастрии	Легкая	0	19 (38,8%)	27 (24,5%)
	Средняя	33 (82,5%)	2 (4,1%)	44 (40%)
	Значительная	7 (17,5%)	0	7 (6,3%)
Вздутие в эпигастрии	Легкая	13 (32,5%)	17 (34,7%)	28 (25,4%)
	Средняя	0	29 (51%)	32 (29,1%)
	Значительная	0	3 (6,1%)	5 (4,5%)
Изжога	Легкая	2 (5%)	2 (4,1%)	31 (28,2%)
	Средняя	9 (22,5%)	6 (12,2%)	19 (17,3%)
	Значительная	2 (5%)	0	9 (8,2%)
Тяжесть в животе и чувство переполнения	Легкая	18 (45%)	0	32 (29,1%)
	Средняя	2 (5%)	41 (83,7%)	41 (37,3%)
	Значительная	0	8 (16,3%)	7 (6,4%)
Быстрая насыщаемость	Легкая	19 (47,5%)	4 (8,2%)	30 (27,3%)
	Средняя	3 (7,5%)	38 (77,5%)	32 (29,1%)
	Значительная	0	7 (14,3%)	5 (4,5%)
Сниженный аппетит	Легкая	5 (12,5%)	23 (46,9%)	38 (34,5%)
	Средняя	4 (10%)	17 (34,7%)	31 (28,2%)
	Значительная	0	0	1 (0,9%)
Отрыжка	Легкая	3 (7,5%)	14 (28,6%)	24 (21,8%)
	Средняя	4 (10%)	7 (14,3%)	19 (17,3%)
	Значительная	0	0	2 (1,8%)
Тошнота	Легкая	6 (15%)	15 (30,6%)	19 (17,3%)
	Средняя	3 (7,5%)	9 (18,4%)	11 (10%)
	Значительная	0	3 (6,1%)	4 (3,6%)

Диспепсические проявления характерные для ПДС, такие как чувство переполнения в эпигастральной области после приема пищи, быстрая

насыщаемость, пациенты группы ФД характеризовали как более интенсивные. Но при сравнении совокупностей по качественным признакам с использованием  $\chi^2$  связь между интенсивностью гастроэнтерологических симптомов и наличием органической причины диспепсии не установлена, что отражено в таблице 3. Это в очередной раз подтверждает необходимость полноценного и всестороннего обследования пациента, предъявляющего диспепсические жалобы с целью уточнения природы заболевания и адекватного лечения.

Таблица 3 - Связь между типом диспепсии и выраженностью гастроэнтерологических жалоб

Гастроэнтерологические жалобы	Критерий хи-квадрат, $\chi^2$	p
Боль, жжение в эпигастрии	0,343	p>0,05
Вздутие в эпигастрии	0,226	p>0,05
Изжога	5,597	p>0,05
Тяжесть после еды	2,035	p>0,05
Быстрая насыщаемость	3,436	p>0,05
Сниженный аппетит	1,630	p>0,05
Отрыжка	1,448	p>0,05
Тошнота	5,180	p>0,05

Анализ публикаций исследователей, занимающихся изучением ФД, показал, что картина жалоб типичного пациента с ФД складывается не только из многообразия проявлений диспепсии, но и с включением экстраабдоминального компонента без очевидной органической основы [Mertz H. et al, 1998; Fischler B. et al, 2001; Vandenberghe J. et al., 2005; Tominaga K., Higuchi K., Iketani T., 2007; Van Oudenhove L. et al., 2008].

Так, при анализе жалоб пациентов с ФД в течение полугода предшествующего обследованию, выяснено следующее: периодические головные боли от слабой до значительной выраженности были у 53 пациентов (59,5%), боли в грудной клетке – у 41 (46,1%), боли в спине – у 65 (73%), суставах – у 51 (57,3%), ощущение комка в горле – у 52 (58,4%), учащенное сердцебиение – у 61 (68,5%), сжимание и покалывание в груди – у 53 (59,5%), кожный зуд – у 24 (27%), онемение и похолодание конечностей – у 24 (27%), мышечная утомляемость и скованность – у 33 (37,1%), сниженная толерантность к физической нагрузке и сниженная работоспособность – у 47 (52,8%), чрезмерная потливость – у 37 (41,6%), беспокойный сон и плохое засыпание – у 32 (35,9%).

Описанные данные анамнеза говорят о чрезмерной эмоциональной окраске и многоликости жалоб больных с ФД, отсутствии тенденции к постоянству, что свидетельствует о вегетативных нарушениях.

Проведя комплексный анализ первоначально полученных данных о пациентах в группе с ФД, можно полагать следующее: группы с различными вариантами ФД не отличались ( $p>0,05$ ) по возрасту больных ( $\chi^2 = 1,772$ ), полу ( $\chi^2 = 1,760$ ), длительности заболевания ( $\chi^2 = 1,921$ ), наличию жалоб общего характера ( $\chi^2 = 1,791$ ).

### **3.2. Данные эндоскопических исследований желудка и двенадцатиперстной кишки**

По литературным данным [Lieberman D. Et al., 2004; Moayyedi P. et al., 2004; Camilleri M. et al., 2005; Shaukat A., Wang A., 2015], регламентирующим ведение пациентов с неуточненной диспепсией, рекомендовано проведение диагностического курса медикаментозной терапии в течение 4-8 недель. При эффективности признается функциональный характер жалоб, безрезультативность становится основанием для проведения более глубокого обследования, включающего использование эндоскопических методов. Такой подход с точки зрения зарубежных коллег является более выгодным и эффективен с экономической точки зрения, поскольку проведение эндоскопических манипуляций всем больным с

диспепсией – финансовозатратно и неоправданно. Но российскими учеными [Ивашкин В.Т., 2001; Циммерман Я.С., 2008; Ивашкин В.Т. с соавт., 2011] пропагандируется предварительное проведение обследования, в том числе эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС), с целью выявления и уточнения органической патологии. Такой подход мы также считаем более оправданным с позиции своевременного выявления возможной органической патологии и полноценной терапии с учетом клинических рекомендаций в каждом случае.

По результатам ЭФГДС нами были получены следующие результаты: изменения слизистой желудка в виде поверхностного гастрита выявлены в теле желудка у 64 (32,1%), в антральном отделе – у 91 (45,7%), атрофического гастрита в теле желудка – у 11 (5,5%), в антральном отделе – у 25 (12,6%). Эрозии слизистой желудка в антральном отделе выявлены у 18 больных (9%), тела – у 8 (4%), из них сочетанное поражение слизистой тела и антрума – у 5 (2,5%), эрозии слизистой двенадцатиперстной кишки - у 12 (6%), сочетанное эрозивное поражение гастродуоденальной зоны - у 7 (3,5%). У 11 (5,5%) пациентов обнаружена язва желудка, из них в острой стадии у 4 (2%), у 29 (14,6%) – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, из них у 20 (10%) – рубцово-язвенная деформация двенадцатиперстной кишки, у 9 (4,5%) – острая язва, сочетанная язва желудка и дуоденума - 1 (0,5%). Дуоденогастральный рефлюкс выявлен – у 42 (21,1%). Изменения пищевода, характерные для гастроэзофагеального рефлюкса, установлены среди пациентов с ФД – у 21 (23,6%), с органической (вторичной) диспепсией - у 31 (28,2%) пациентов, из них у 4 (3,6%) эрозивный эзофагит.

Выявленные при ЭФГДС изменения, определяющие органическую природу диспепсии, представлены на рисунке 1.

В связи с тем, что основной задачей исследования было изучение отдельных аспектов функциональных желудочных расстройств, нам представлялось важным провести сравнительный анализ полученных результатов именно в группе ФД.

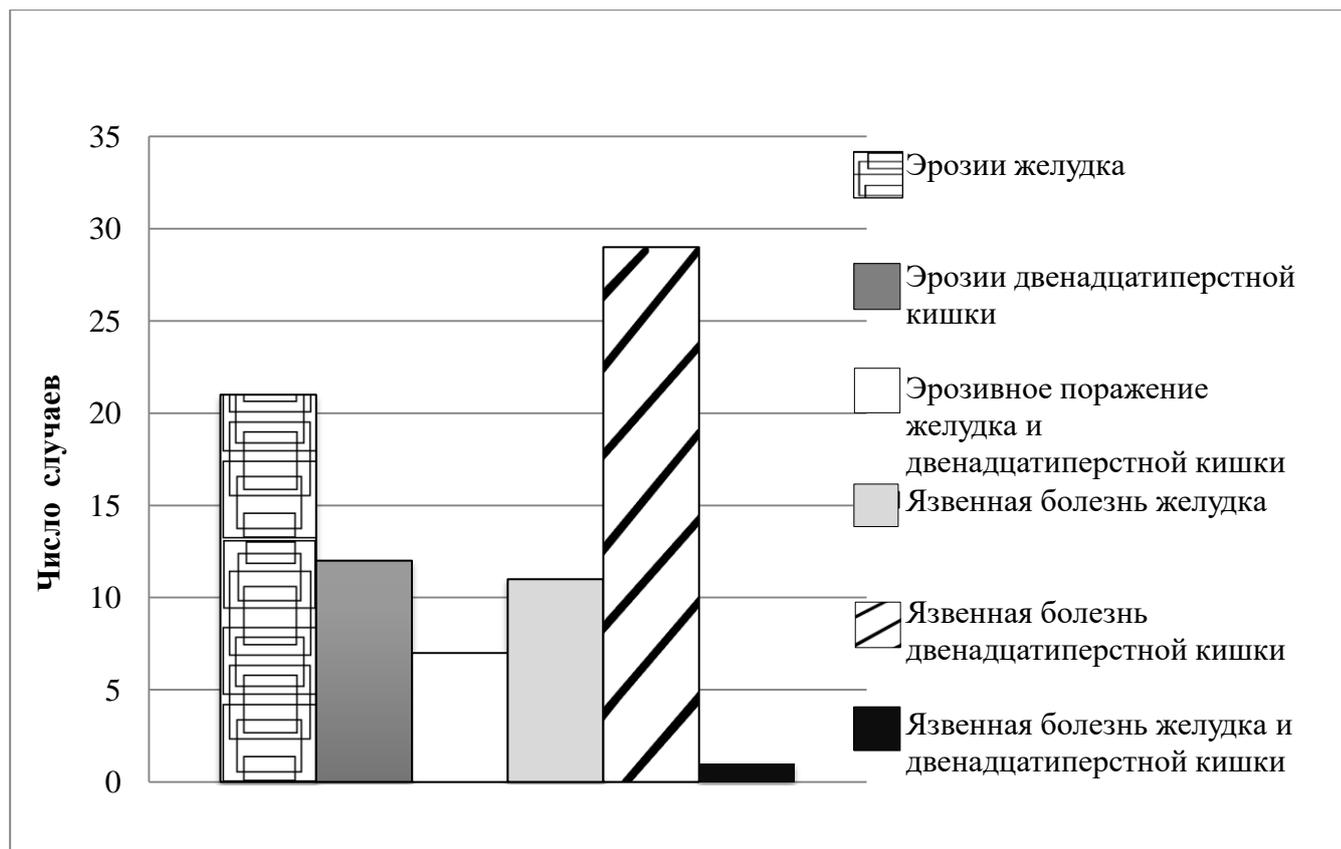


Рисунок 1 - Результаты ЭФГДС, определяющие органическую природу диспепсии.

Морфологическое исследование биоптатов СОЖ было проведено 46 пациентам с ФД. В результате гистологического анализа биоптатов выявлено следующее: гастрит на уровне тела желудка определен у 27 больных (58,7 %), при этом 0 степень воспаления – у 2 (7,4 %), 1 степень – у 14 (51,9 %), 2 степень – у 9 (33,3 %), наиболее выраженное воспаление – у 2 (7,4%) обследованных. Активность гастрита у 1 (3,7 %) соответствовала 3 степени, у 2 (7,4 %) – 2 степени, у 13 (48,2%) – 1 степени и не определялась она у 11 (40,7 %).

Атрофические изменения слизистой оболочки тела желудка 1 степени были у 3 обследованных. Атрофия 2 и 3 степени, а также метаплазия не выявлена ни в одном из взятых биоптатов на уровне свода и тела желудка.

Гастрит антрального отдела был обнаружен у 39 больных (84,8 %). Степень выраженности воспаления приравнена к минимальной у 9 (23,1%), к первой – у 13 (33,3%), ко второй – у 13 (33,3%), к третьей – у 4 (10,3%). Соотношение категорий

активности воспалительных изменений в антруме было таково: 0 степень – у 24 (61,5 %), 1- у 11 (28,2%), 2 – у 2 (5,1%), 3 – у 2 (5,1%).

Атрофия слизистой антрального отдела 1 степени выявлена у 8 человек, 2 и 3 степень – не диагностирована. Неполная кишечная метаплазия выявлена у 5 пациентов (10,7%).

Отметим, что у 6 обследованных не было выявлено воспалительных изменений слизистой оболочки желудка (13%).

Анализ зависимости между выраженностью основных симптомов диспепсии (согласно делению на типы ФД) и степенью выраженности и активности воспаления, степенью атрофии существенных связей не обнаружено. Результаты представлены в таблице 4, 5, 6, 7

Таблица 4 - Данные корреляционных исследований между интенсивностью боли в эпигастрии и морфологическими изменениями СОЖ у больных ФД

Показатели корреляции	СОЖ (тело и свод)		СОЖ (антральный отдел)		
	Выраженность	Активность воспаления	Выраженность	Активность воспаления	Атрофия
r	0,211	0,245	0,280	0,3	0,583
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Таблица 5 - Данные корреляционных исследований между интенсивностью жжения в эпигастрии и морфологическими изменениями СОЖ у больных ФД

Показатели корреляции	СОЖ (тело и свод)		СОЖ (антральный отдел)		
	Выраженность	Активность воспаления	Выраженность	Активность воспаления	Атрофия
r	0,197	0,249	0,281	0,33	0,457
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Таблица 6 - Данные корреляции между чувством быстрого насыщения и морфологическими изменениями СОЖ у больных ФД

Показатели корреляции	СОЖ (тело и свод)		СОЖ (антральный отдел)		
	Выраженность	Активность воспаления	Выраженность	Активность воспаления	Атрофия
r	- 0,049	- 0,051	0,176	0,280	0,444
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Таблица 7 - Данные корреляции между постпрандиальной тяжестью в эпигастрии и морфологическими изменениями СОЖ у больных ФД

Показатели корреляции	СОЖ (тело и свод)		СОЖ (антральный отдел)		
	Выраженность	Активность воспаления	Выраженность	Активность воспаления	Атрофия
r	- 0,076	- 0,055	0,155	0,273	0,625
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверной связи между воспалительным процессом в СОЖ и симптомами ФД, что не противоречит данным других исследователей [Talley N.J. et al., 2000; Locke C.R. et al., 2000; Шептулин А.А., Колмакова О.З., 2000; Talley N.J. et al., 2001; Stolte M., Meining A., 2001; Хавкин А.И. с соавт. 2002; Маев И.В. с соавт., 2003; Циммерман Я.С., 2004; Lieberman D., 2004; Chen T.S., Luo J.C., Chang F.Y., 2010].

### 3.3. Результаты интрагастральной рН-метрии

Известно, что в цепи этиологии и патогенеза ФД важным компонентом являются не только расстройства гастродуоденальной моторики и висцеральная гиперсенситивность, но и нарушение секреции соляной кислоты. Поскольку наше исследование посвящено пациентам амбулаторного этапа оказания помощи,

проводилось определение среды желудка и двенадцатиперстной кишки в процессе ЭФГДС – эндоскопическая рН-метрия.

Показатели рН при проведении эндоскопического исследования больным ФД были следующими: ЭБС в 82,5% случаев (33 пациента) – нормацидность ( $\text{pH}=1,6\pm 0,3$ ), гиперацидность ( $\text{pH}=1,1\pm 0,1$ ) в 15% (6), пограничная гипоацидность ( $\text{pH}=2,2$ ) в 2,5% (1). При ПДС – нормацидность ( $\text{pH}=1,55\pm 0,3$ ) установлена в теле желудка у 36,7% (18), гипоацидность ( $\text{pH}=2,7\pm 0,5$ ) - у 63,3% (у 31).

При оценке рН в средней трети антрума получены также достоверно различные данные при ЭБС и ПДС ( $p<0,05$ ). Выявлено нарушение ощелачивающей функции при ЭБС у 80% (32 человек) ( $\text{pH} 4,6\pm 0,3$ ) при ПДС – случаев закисления среды в этом отделе не выявлено ( $\text{pH} 5,8\pm 0,5$ ).

Таким образом, гиперпродукция хлористоводородной кислоты на уровне тела желудка и наблюдаемое нарушение ощелачивания в антруме являются одним из важных факторов в развитии и течении ЭБС, у этих пациентов вероятно аномальное гиперчувствительное восприятие кислоты СОЖ, как полагают и другие исследователи [Ishii M., 2010; Bratten J., 2009; Oshima T., et al., 2012]. Показатели рН антрального отдела достоверно ( $p<0,05$ ) отличались при разных вариантах ФД. Полученные данные позволяют целенаправленно воздействовать на фактор патогенеза и обосновать дифференцированный подход к терапии пациентов с разными вариантами ФД, тем самым повышая ее эффективность по полноте и времени купирования жалоб, способствуя увеличению длительности ремиссии.

### **3.4. Исследование *Helicobacter pylori***

Контаминация *Helicobacter pylori* установлена у 117 (58,8%) пациентов, обследованных по поводу диспепсии, из них у пациентов с диагностированной язвенной болезнью желудка у 7 (63,6%), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки - у 17 (45,9%), эрозивным поражением гастродуоденальной зоны – у 28 (60,9%), гиперемической гастропатией – у 58 (45,7%), атрофическим гастритом – у

(52,1%). Среди пациентов с ФД показатель инфицированности выявлен у 48 (53,9%) пациентов.

Попытка обнаружить связь между обсемененностью СОЖ *H.pylori* и жалобами при ЭБС и ПДС не дала достоверных различий ( $p>0,05$ ). Показатель хи-квадрат Пирсона был соответственно между контаминацией *H.pylori* и эпигастральной болью  $\chi^2=2,514$ , изжогой  $\chi^2=1,771$ , тяжестью в эпигастрии  $\chi^2=2,312$ , постпрандиальным вздутием в эпигастрии  $\chi^2=2,051$ , тошнотой  $\chi^2=1,271$ , быстрой насыщаемостью  $\chi^2=1,971$ . Сила связи несущественная.

### 3.5. Результаты ультразвукового исследования

УЗИ органов брюшной полости и почек было проведено у 199 пациентов с диспепсией. Получены следующие результаты: у 128 человек изменения не выявлены, признаки хронического некалькулезного холецистита определены у 17 больных, калькулезного - у 7, из них у 2 желчнокаменная болезнь в докаменной стадии. Диффузные изменения печени выявлены у 14 пациентов, признаки хронического гепатита – у 1, диффузные изменения поджелудочной железы – у 37, хронический панкреатит – у 7, у 32 – дискинезия желчевыводящих путей, в том числе при признаках перегиба желчного пузыря. У пациентов, включенных в группу ФД, изменений при УЗИ выявлено не было.

Таким образом, по результатам комплексного обследования, проведенного в условиях поликлиники, была сформирована группа ОргД. Результаты представлены в таблице 8. Данные таблицы наглядно демонстрируют: у значительной части больных в этой группе причиной диспепсических симптомов были выявленные язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и эрозивное поражение гастродуоденальной зоны. Полученные сведения свидетельствуют в пользу проведения ЭФГДС на амбулаторно-поликлиническом этапе у пациентов с диспепсией с целью уточнения этиологии беспокоящих симптомов и направленного лечения. Отметим, что у 76 больных было сочетание двух и более заболеваний.

Таблица 8 - Результаты исследования причин диспепсии в группе ОргД

Нозологическая форма	Выявлено у больных, случаев
Эрозивный гастродуоденит	40
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	41
ГЭРБ	35
Хронический некалькулезный холецистит	17
Желчнокаменная болезнь	7
Хронический панкреатит	7
ДЖВП	32
Хронический гепатит	1

## Глава 4. ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ДИСПЕПСИЕЙ

### 4.2. Личная и реактивная тревожность

Клиницисты уже давно рассматривают психологический и социальный факторы как неотъемлемую и очень важную часть причин возникновения и прогрессирования ФД. Доказана связь манифестации ФД с периодом хронических стрессовых ситуаций, жизненно важных для пациентов [McQuaid K., 1998; Talley N.J., Ford A.C., 2015; Stanghellini V. et al., 2016]. Результатом многочисленных зарубежных и отечественных исследований стало понятие о ФД как о биопсихосоциальном заболевании [Locke G.R. et al., 2004; Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А., 2006], одним из важных компонентов которого являются тревога и депрессия [Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983; Zagari R.M., 2010].

Результаты нашего исследования уровня личностной тревожности (ЛТ), как устойчивой характеристики личности и присущей ей склонности воспринимать разнообразные ситуации как угрожающие, и реактивной тревожности (РТ), которая описывает состояние человека на момент обращения, представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Результаты исследования РТ и ЛТ при различных типах диспепсий (в баллах)

Обследуемые группы		Реактивная тревожность (M±m)	Личностная тревожность (M±m)
ОргД		42,6 ±1,4*	38,1 ±1,5*
ФД	ЭБС	47,7 ±1,2*#	37,4 ±1,7*
	ПДС	50,4 ±1,1*#	40,2 ±1,4*
Контрольная группа		30,1 ±1,2	28,7 ±1,5

Примечание:\* - достоверные (p<0,05) изменения по отношению к контрольной группе, # - достоверные (p<0,05) изменения по отношению к ОргД

По результатам теста Спилберга-Ханина при ФД выявлена высокая ситуативная тревожность ( $49,2 \pm 0,85$ ) и умеренная личностная тревожность ( $38,9 \pm 1$ ). В группе пациентов с установленными органическими причинами диспепсии изменения РТ и ЛТ умеренные. Среднее количество набранных баллов теста в блоке РТ при ПДС и ЭБС статистически значимо превалирует. Выявлено достоверное преобладание величины обоих видов тревожности в группах пациентов с ФД и ОргД в сравнении с практически здоровыми людьми. При сравнении показателей РТ и ЛТ между ЭБС и ПДС достоверно значимого различия обнаружено не было. Преобладание высокой и умеренной личной тревожности в группах как с ОргД, так и с ФД отмечали ранее и другие исследователи [Bernasconi G., 1991].

Мы изучили связь между такими признаками как выраженность основных диспепсических жалоб и виды тревожности у пациентов с ФД. Корреляционный анализ ( $p < 0,05$ ) выявил следующее: прямая умеренная связь между интенсивностью болевого синдрома и РТ и ЛТ при ЭБС (коэффициент корреляции Пирсона  $r = 0,674$ ,  $r = 0,465$  соответственно), прямая умеренная связь между жжением в эпигастрии и РТ и ЛТ ( $r = 0,516$ ,  $r = 0,482$  соответственно), прямая умеренная связь между выраженностью тяжести в эпигастрии и РТ ( $r = 0,309$ ) и прямая слабая связь ( $r = 0,159$ ) с ЛТ, прямая слабая связь РТ ( $r = 0,22$ ) и ЛТ ( $r = 0,178$ ) со вздутием при ПДС. Наглядная иллюстрация результатов анализа представлена на рисунке 2.

Следовательно, тревожность как одно из свойств личности и как активный ответ на ситуацию, воспринимаемую как стрессовую, определяет интенсивность окраски жалоб: чем более выражены проявления тревожности, тем более выражены симптомы ФД. Полученные данные имеют подтверждения и в трудах других исследователей. Так в работах Chen T.S. с соавт. (2010г) установлена тесная связь тревожности и соматизации. При идентичной эндоскопической картине в виде гиперемической гастропатии, жалобы предъявляют пациенты, имеющие большую тревожность, а лица с низкой тревожностью часто не имеют никаких жалоб.

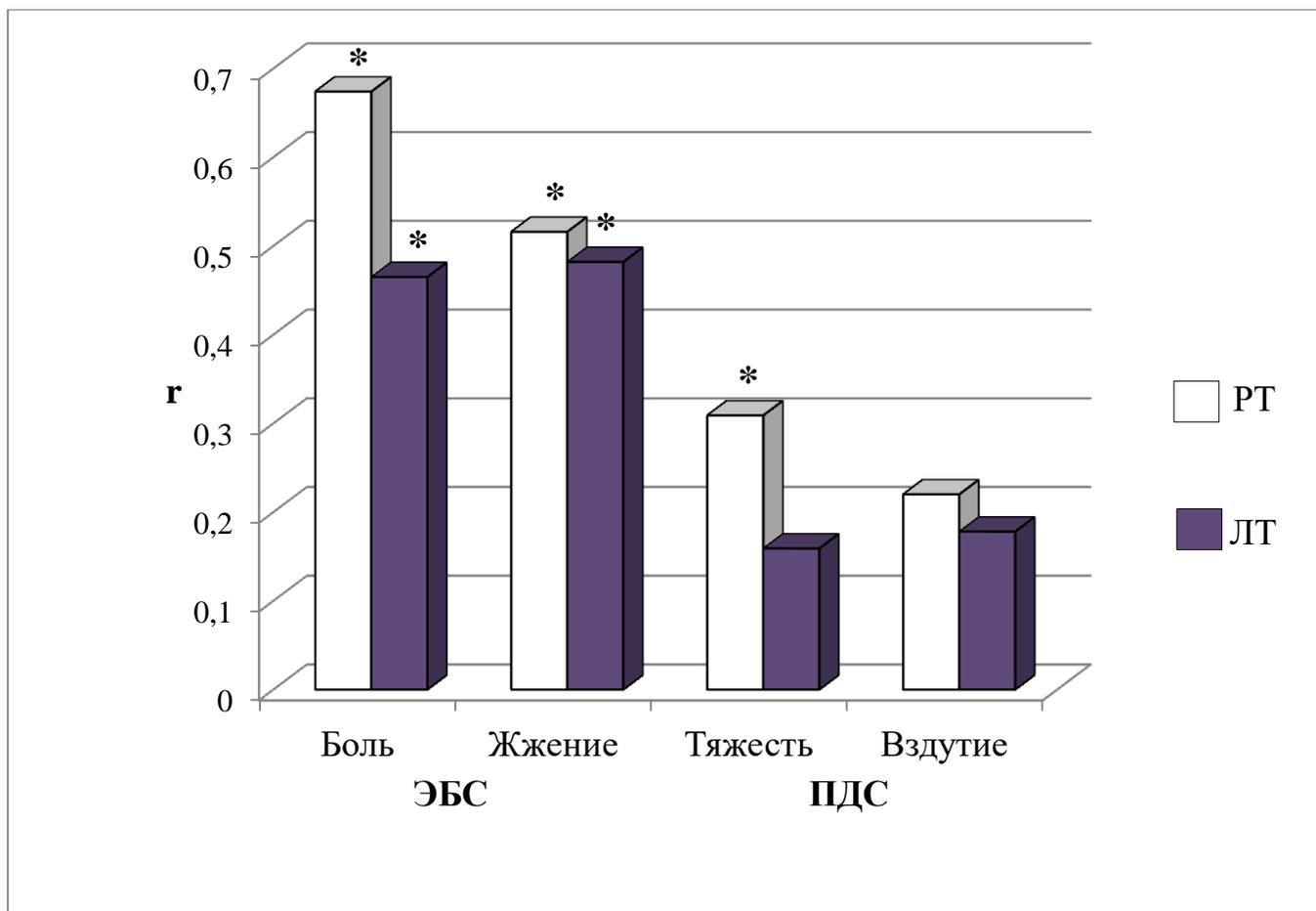


Рисунок 2 - Связь между основными диспепсическими жалобами и тревожностью.

Примечание: \* - умеренная корреляционная связь ( $p < 0,05$ )

#### 4.3. Анализ вегетативных нарушений у больных ФД

Вегетативная нервная система (ВНС) иннервирует внутренние органы, кровеносные и лимфатические сосуды, гладкую и скелетную мускулатуру, железы внутренней и внешней секреции, играя значительную роль в поддержании гомеостаза и процессе адаптации организма, тем самым оправдывая изменчивость функционального состояния. Одним из механизмов развития функциональных заболеваний и в частности ФД, согласно данным исследователей [Park D.I. et al., 2001; Keohane J., Quigley E.M., 2006], является вегетативная дисфункция. Поскольку основной темой изучения являлась ФД, нам представлялось важным провести сравнительный анализ с учетом варианта течения. С целью решения этой задачи мы использовали метод определения индекса Кердо. Этот простой и быстрый метод,

сам не оказывающий влияния на вегетативный тонус, не вызывает неприязнь у пациента ввиду рутинности и обыденности процедуры измерения пульса и артериального давления на амбулаторном приеме, при этом позволяет регистрировать относительно малые изменения активности ВНС. Результаты исследования вегетативного статуса посредством определения индекса Кердо у лиц с ФД и здоровых лиц представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Сравнительная оценка деятельности вегетативной нервной системы у лиц с различными вариантами ФД ( $M \pm m$ )

Вегетативный статус	ФД		Здоровые лица (n=34)
	ЭБС (n=40)	ПДС (n=49)	
Ваготонический	12 (-18,3±2,97)*	15 (-11,3±1,47)*	2 (-0,71±0,71)
Эутонический	14 (1,42±0,5)	13 (-0,23±0,63)	29 (0,48±0,24)
Симпатикотонический	14 (13,9±2,78)*	21 (18,7±1,72)*	3 (5,7±0,82)

Примечание: \* - статистически значимые различия с группой здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

Как показывают данные таблицы 10, у больных ФД значения индекса Кердо были значительно выше, чем у здоровых людей. В группе с ФД достоверно преобладали лица с отклонениями деятельности вегетативной нервной системы как в сторону симпатикотонии, так и ваготонии. Статистически значимых различий в показаниях вегетативного статуса между группами с ЭБС и ПДС не было ( $p > 0,05$ ).

С целью изучения патогенетических моментов мы провели корреляционный анализ между установленными отклонениями и преобладающими жалобами в каждой из групп больных с ЭБС и ПДС. Были получены следующие результаты: в группе с ЭБС выявлена связь с выраженностью болевого синдрома  $\chi^2 = 7,924$  ( $p < 0,05$ ), т.е. у лиц с преобладанием ваготонии выраженность боли и жжения в эпигастрии была достоверно выше, чем у лиц этой группы с преобладанием

симпатико- и эутонии. Однако, у больных с ПДС корреляционная связь между вегетативным статусом и выраженностью жалоб, определяющих принадлежность к группе, таких как эпигастральная тяжесть ( $\chi^2 = 1,947$ ), вздутие в эпигастрии ( $\chi^2 = 8,533$ ), быстрая насыщаемость ( $\chi^2 = 8,051$ ), не установлена ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, можно сделать вывод о важной роли выявленных вегетативных нарушений в патогенезе и клинических проявлениях вариантов ФД.

Патологическая аккомодация желудка при приеме пищи, нарушение фаз сокращения и расслабления отделов, висцеральная гиперчувствительность, дискоординация моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются патогенетической основой ФД [Talley N.J., 1992; Delgado-Aros S., 2004; Kusano M., 2011]. Кроме того, нарушение двигательной активности желудка ассоциировано с психосоциальными расстройствами [Chen T.S., 2006]. О связи психопатологических нарушений, таких как тревога и депрессия, с диспепсическими жалобами, говорят и другие исследователи [Koloski N.A., Talley N.J., Woys Ph.M., 2002; Locke G.R., 2004]. Нарушение баланса между активностью симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы является следствием отрицательного влияния высокого уровня тревожности у больных ФД. Повышенная тревожность и возбудимость, нарушение регуляции на уровне центральной (ось мозг-ЖКТ) и вегетативной нервной системы, формирующиеся висцеро-висцеральные рефлексy, оказывают значимое влияние на разлад в моторике [Gilja O.H., 1996; Lin Z., 1999; Loreno, M. et al., 2004; Forys S., et al., 2009; Sha W., Pasricha P.J., Chen J.D., 2009] и секреторной активности желудка и двенадцатиперстной кишки.

#### **4.3. Качество жизни у пациентов с диспепсией**

Качество жизни (КЖ) – интегральная характеристика физического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [Spilker B., 1996; Staque M.J., 1998; Новик А.А., Ионова Т.И., 2004]. Та оценка, которую больной сам дает своему состоянию, является

надежной и ценной и может помочь формированию всестороннего представления о диспепсии в разрезе различных сфер жизни каждого из пациентов.

С целью изучения влияния различных типов диспепсии на КЖ пациентов, обратившихся в поликлинику, мы использовали адаптированную русскую версию опросника SF-36, которая была одобрена Межнациональным центром исследования КЖ Санкт-Петербурга. С целью проведения сравнительного анализа показателей КЖ было проведено анкетирование лиц с установленными причинами диспепсии органической природы, с ФД и практически здоровых лиц. Результаты представлены в таблицах 11, 12.

Достоверная разница ( $p < 0,05$ ) наблюдалась при сравнении результатов контрольной группы с вариантами ФД, ОргД по всем пунктам физического и психологического компонентов. Данные таблиц 11 и 12 наглядно демонстрируют значительно более низкий уровень общего психологического и общего физического здоровья в обследованных группах в сравнении с практически здоровыми людьми. Значимых различий по шкалам, составляющим понятие КЖ, между ФД и ОргД не выявлено.

При анализе набранных баллов в группах с ЭБС и ПДС отметим, что низкий балл при самооценке интенсивности боли выставили пациенты с ЭБС ( $p < 0,05$ ) в сравнении с ПДС, что свидетельствует о выраженном влиянии боли на повседневную активность и снижении КЖ пациентов с ЭБС. По другим шкалам теста SF-36, а также по суммарным показателям физического и психологического здоровья, отличия в функционировании, основанном на субъективной оценке пациентов при различных вариантах ФД, не было.

Таблица 11 - Качество жизни по данным физических компонентов здоровья при различных вариантах диспепсий  
(в баллах)

Показатели	Контрольная группа	ФД		ОргД
		ЭБС	ПДС	
Физическое функционирование, PF	98,7 ± 0,4	81,5 ± 1,9*	82,9 ± 1,2*	79,7 ± 2,3*
Роловое функционирование, RP	98,7 ± 0,4	65,4 ± 2,6*	68,1 ± 1,9*	64,2 ± 2,4*
Интенсивность боли, ВР	99,0 ± 0,2	49,8 ± 1,2*	69,8 ± 1,7*	52,44 ± 2,1*
Общее здоровье, GH	97,9 ± 0,5	67,8 ± 1,1*	69,9 ± 1,4*	69,7 ± 2,9*
Общий показатель «физический компонент здоровья, РН»	61,7 ± 0,2	46,4 ± 0,6*	46,6 ± 0,6*	45,1 ± 0,7*

Примечание:\* - достоверные (p<0,05) изменения по отношению к контрольной группе

Таблица 12 - Качество жизни по данным психологических компонентов здоровья при различных вариантах диспепсий  
(в баллах)

Показатели	Контрольная группа	ФД		ОргД
		ЭБС	ПДС	
Эмоциональное функционирование, RE	98,1 ± 0,7	61,7 ± 1,9*	69,4 ± 2,1*	65,8 ± 3,0*
Социальное функционирование, SF	98,9 ± 0,5	71,3 ± 2,6*	71,5 ± 2,2*	68,6 ± 2,4*
Психическое здоровье, MH	92,9 ± 0,95	64,7 ± 1,4*	66,7 ± 1,3*	61,7 ± 2,2*
Жизненная активность, VT	93,6 ± 0,5	66,8 ± 1,2*	65,7 ± 1,3*	65,8 ± 2,0*
Общий показатель «психологический компонент здоровья, MH»	61,6 ± 0,1	46,3 ± 0,6*	46,6 ± 0,5*	44,2 ± 1,1*

Примечание: \* - достоверные (p<0,05) изменения по отношению к контрольной группе

Результаты проведенного исследования позволяют полагать о значительном снижении КЖ пациентов с диспепсией в сравнении со здоровыми людьми, а также о сопоставимости показателей эмоционального, социального функционирования пациентов с подтвержденными органическими причинами и без них. Поскольку существенное внимание нами уделялось изучению ФД среди трудоспособных лиц, то можно утверждать об отрицательном экономико-социальном влиянии заболевания, как отражении снижения показателей социального и ролевого функционирования.

#### **4.4. ФД и социальные показатели**

Функциональное заболевание является диагнозом исключения, что определяет большие расходы из бюджета здравоохранения на обследование и лечение таких пациентов. По данным зарубежных исследователей почти четверть пациентов ФД обращаются за врачебной помощью 4 и более раз в год [Koloski N.A., Talley N.J., Boyce Ph.M, 2002], в 2,6 раза чаще бывают нетрудоспособными при сравнении с другими сотрудниками [Nyren O. et al., 1985] и на 3-4 недели длительнее, чем среднестатистический показатель для населения [Muller-Lissner S., Koelz H.R., 1991].

Мы проанализировали обращаемость пациентов по поводу диспепсических жалоб в течение 2 лет до момента обследования. При изучении 53 амбулаторных карт (пациенты с длительностью ФД 2 года и более) выяснено следующее: 69,8% (37 пациента) обращались к врачу, отмечая симптомы диспепсии как одни из ведущих не менее 3 раз в год, 21,6% из них обращались 5 и более раз за указанный период.

Трудоспособность – такое состояние здоровья, которое позволяет качественно выполнять работу в определенном объеме. Вопрос длительности периодов нетрудоспособности пациентов особо актуален в рамках нашего исследования. Пребывание на листке нетрудоспособности по данным анализа 53 амбулаторных карт за последние 2 года выявлено в 9,4% случаев (5 человек),

причем один из пациентов был признан нетрудоспособным трижды за 2 года. Эти пациенты относились к категории умеренного и тяжелого физического труда. Длительность периода нетрудоспособности составила от 5 до 7 дней, в среднем 5,3 дня. Стоит отметить, что нетрудоспособными были признаны пациенты с ЭБС.

Короткие сроки отстранения от работы по причине ФД и малое количество выданных по поводу этого заболевания листков нетрудоспособности говорят о быстром уменьшении и купировании симптомов, определяющих невозможность выполнять профессиональный труд. Это служит подтверждением целесообразности проведения мероприятий по обследованию и лечению больных ФД в амбулаторно-поликлинических условиях, а также свидетельствует об экономической нерациональности госпитализации таких пациентов.

## **Глава 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ НАБЛЮДЕНИЙ**

### **5.1. Обоснование дифференцированной терапии**

Полиэтиологичность, полисимптоматичность и полипатогенетичность отличает функциональные заболевания ЖКТ. Данные литературы, освещающей проблемы этиологии, патофизиологии, клиники, лечения пациентов с ФД наглядно демонстрируют условность выделения клинических вариантов, поскольку очень часто имеет место сочетание жалоб, присущих обоим вариантам диспепсий. В минимум обследований, рекомендованный Российской гастроэнтерологической ассоциацией [Ивашкин В.Т. с соавт., 2017], не входят обследования, позволяющие выявить особенности моторики и висцеральную чувствительность верхних отделов ЖКТ (что позволило бы уточнить характер нарушений), поскольку не являются экономически оправданными, о чем говорят и западные исследователи [Ayoola E.A., 1996; Wiklund I., 1998; Lieberman D., 2004; Moayyedi P. et al., 2004; Camilleri M. et al., 2005]. В нашей работе при выделении типа ФД в неоднородной как клинически, так и патогенетически группе, мы ориентировались на более выраженный клинический признак.

Пациентам с ФД назначалась диета, исключая непереносимые пациентом продукты, со значительным ограничением жирной и жареной пищи, с исключением острой пищи, газированных напитков, рекомендовалось частое 5-6 раз день дробное питание.

Поскольку диссонанс в моторике верхних отделов ЖКТ и повышенная висцеральная чувствительность являются основными звеньями этиопатогенеза ФД, с целью коррекции нарушений в лечении пациентов применялись антисекреторный препарат и прокинетики.

Омепразол – активно блокирует фермент  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазу, таким образом уменьшает кислотообразование. Эффективность ингибиторов протонной помпы в

терапии ЭБС доказана многочисленными исследованиями, препараты этой группы входят в рекомендованные схемы лечения ФД.

Итоприда гидрохлорид – прокинетик комбинированного действия, который блокирует ацетилхолинэстеразу, активируя высвобождение ацетилхолина, и является антагонистом рецепторов к допамину. Эффективность данного препарата в лечении ФД наглядно продемонстрирована в работах отечественных и зарубежных авторов [Savant P. et al., 2004; Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С., 2009; Буеверов А.О. с соавт., 2010; Материалы консультативного совета по вопросам функциональной диспепсии и препарату Ганатон, 2010].

Лекарственная терапия проводилась дифференцированно с учетом варианта ФД. Больным с ЭБС было назначено лечение, включающее омепразол, при ПДС – итоприда гидрохлорид. Учитывая, что резистентность *H. pylori* к кларитромицину в России <10% [Ивашкин В.Т. и соавт., 2017], пациентам с выявленной обсемененностью СОЖ *H. pylori* проводилась терапия по эрадикационной схеме 1-й линии, включающая амоксициллин, омепразол и кларитромицин, согласно рекомендациям «Маастрихт -V» [Malfertheiner P. et al., 2017].

В лечении пациентов с ЭБС вариантом ФД использовалась следующая схема лечения: омепразол 20 мг 2 раза в сутки 10 дней, затем однократно в сутки 10 дней. При сочетании ЭБС и ГЭРБ – 13 человек - длительность приема омепразола 40 мг увеличивалась до 4 недель. Пациентам с ЭБС и *H. pylori* (+) – 23 человека, после окончания эрадикационного лечения, с 11-го дня в течение 10 дней омепразол 20 мг/сутки.

До начала лечения 7 (17,5%) пациентов характеризовали эпигастральную боль как выраженную, 33 (82,5%) как умеренную. Умеренную тяжесть после приема пищи отмечали 2 (5%), легкую – 18 (45%). Жалобы на выраженную изжогу предъявляли 2 больных (5%) с ЭБС, умеренную - 9 человек (22,5%), легкую – 2 (5%). Сниженный аппетит отмечали в умеренной степени 4 обследуемых этой группы (10%), легкой степени – 5 (12,5%), тошноту легкой степени – 6 (15%), средней - 3 (7,5%).

На фоне лечения через 10 дней в группе ЭБС достигнуты следующие результаты: полностью купировался болевой синдром у 21 пациентов, уменьшился у 18, сохранялся у 1. Изжога купировалась у 4, уменьшилась – у 9. Жалобы на тошноту умеренной выраженности предъявляли 11, легкую – 5 пациентов, которые принимали эрадикационное лечение.

При контроле через 4 недели отмечали возникновение эпигастральной боли слабой выраженности 7 (17,5%), умеренную – 2 (5%), не отмечали более 31 (77,5%) пролеченных пациентов. Изжога купировалась полностью у 10 сохранилась в легкой степени у 3, при этом пациенты связали возникновение изжоги с погрешностью в диете. Тошноту легкой степени отмечали лишь 4 пролеченных пациентов.

Таким образом, ингибиторы протонной помпы эффективно устраняют основные симптомы ЭБС: после проведенного лечения боль купировалась у 77,5%, уменьшилась у 22,5%, изжога купировалась у 76,9%, у 23,1% значительно уменьшилась.

При ПДС терапия включала в себя итоприда гидрохлорид по 50 мг 3 раза в сутки 4 недели. Пациентам с ПДС в сочетании с ГЭРБ – 8 человек - дополнительно назначался омепразол 40 мг/сутки до 4 недель. Пациентам с ПДС и Н.р. (+) – 25 человек - первоначально проводилась эрадикационная терапия, затем основная терапия.

Эрадикационная терапия по трехкомпонентной схеме [Bazolli F., 2005; Malfertheiner P. et al., 2017] длительностью 10 дней включала амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки.

До начала лечения жалобы на выраженную постпрандиальную тяжесть в эпигастрии были у 8 пациентов (16,3%), умеренную – у 41 (83,7%); вздутие в эпигастрии легкое – у 17, умеренное – у 29, выраженное – у 3; на изжогу умеренную – у 6 (12,2 %), легкую – у 2 (4,1 %); на легкую отрыжку – у 14 (28,6%), умеренную – у 7 (14,3%). Также лица, отнесенные к этой группе, отмечали сниженный аппетит в легкой степени - 23 человека (46,9%), умеренной - 17

(34,7%), быструю насыщаемость выраженную - 7 (14,3%), умеренную – 38 (77,5%), легкую – 4 (8,2%). Тошнота беспокоила в легкой степени – 13 (26,5%), умеренной – 9 (18,4%), значительной – 3 (6,1%). Эпигастральную боль легкой степени испытывали 19 больных (38,8%) с ПДС, умеренную – 2 (4,1%).

При контрольном осмотре на 10-й день лечения жалобы на тяжесть в эпигастрии выраженную предъявляли 3 человека, на умеренную - 24, легкой степени – 19, полностью купировалась – у 3. Жалобы на изжогу купировались у 5, сохранялись легкой степени у 3, отрыжку легкую отмечали 13 пациентов, умеренную – 3, у 5 она купировалась. Вздутие в эпигастрии легкое отмечали – 17, умеренное 13, полностью купировалось у 9 ранее предъявлявших жалобы пациентов. Эпигастральная боль купировалась в 15 случаях, легкой степени сохранялась – в 6. Быстрая насыщаемость стала умеренной у 23, легкой – у 26, умеренно сниженный аппетит отмечали 8, легкой степени - 27, нормализацию аппетита отметили – 5 больных.

Через 4 недели тяжесть в эпигастрии полностью купировалась у 38 пациента, сохранялась легкой – у 9, умеренной - у 1. Вздутие в эпигастрии отмечали легкой степени - 7, умеренной - 1, полностью купировались жалобы - у 41. Эпигастральная боль полностью купировалась у 18 пациентов, легкой степени сохранялась у 3. Изжога купировалась у 7, сохранялось легкой степени – у 1. При оценке эффективности терапии в аспекте жалоб на быструю насыщаемость и сниженный аппетит получены следующие данные: быстрая насыщаемость сохранялась умеренной у 3 пациентов, легкой степени – у 17, полностью купировалась у 29, аппетит нормализовался у 26, легкое снижение аппетита отмечали лишь 13 пациентов, тошноту в легкой степени - 7.

Таким образом, итоприда гидрохлорид эффективен в качестве препарата, нормализующего моторику верхних отделов ЖКТ и устраняющего одну из основных доказанных многочисленными исследованиями причину ПДС: постпрандиальная тяжесть купировалась у 78%, уменьшилась – у 22%, вздутие в эпигастрии купировалось в 63,3% случаев, быстрая насыщаемость – в 55,5%.

Все пациенты с ФД переносили терапию удовлетворительно, побочных действий, которые бы вынудили отказаться от продолжения установленного курса лечения, не наблюдалось. Однако стоит отметить, что лица, которым проводилась эрадикационная терапия, отмечали постоянную горечь во рту и чувство тошноты различной степени выраженности независимо от приема пищи и физической нагрузки, возникшие на фоне десятидневной терапии. Указанные жалобы купировались при отмене антибиотиков. Эти наблюдения стоит принимать во внимание, поскольку возникновение дополнительных отягощающих симптомов в процессе терапии снижает приверженность пациентов к ее продолжению.

Пациенты с подтвержденной органической природой диспепсии получали лечение согласно клиническим рекомендациям и медико-экономическим стандартам оказания медицинской помощи, утвержденным министерством здравоохранения Российской Федерации для каждой из выявленных нозологий.

## **5.2. Динамика оценки КЖ в процессе лечения**

Исследование качества жизни, связанного со здоровьем, позволяет изучить не только влияние заболевания на человека, но также отследить то, как меняется оценка своего состояния пациентом на разных этапах в процессе лечения. Информативной является и оценка результатов лечения в виде динамики показателей физического, психологического и социального компонентов [Spilker B., 1996; Новик А.А., Ионова Т.И., 2004]. Мы провели повторное тестирование больных ФД с помощью опросника SF-36 через 4 недели после окончания лечения. Результаты представлены в таблице 13, сравнительный анализ показателей КЖ до и после проведенного лечения наглядно проиллюстрирован на рисунках 3 и 4.

Наблюдалась достоверная динамика по всем шкалам как при ПДС, так и при ЭБС, которая свидетельствует об уменьшении степени ограничения в выполнении физической работы, уменьшение степени влияния физического состояния на ролевую деятельность и социальную активность.

Таблица 13 - Изменения показателей КЖ на фоне проведенной терапии (в баллах)

Показатели	ЭБС		ПДС	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Физическое функционирование, PF	81,5 ± 3,3	90,1 ± 2,1*	82,8 ± 2,3	89,6 ± 1,7*
Рольное функционирование, RP	65,8 ± 3,6	75,4 ± 3,1*	68,1 ± 2,9	75,8 ± 2,5*
Интенсивность боли, BP	49,9 ± 2,2	67,7 ± 2,4*	69,0 ± 2,7	77,1 ± 2,9*
Общее здоровье, GH	67,8 ± 4,1	74,1 ± 3,6*	69,9 ± 3,8	72,2 ± 3,8
Общий показатель «физический компонент здоровья, PH»	46,4 ± 0,9	50,1 ± 0,9*	46,6 ± 0,9	53,6 ± 1,0*
Эмоциональное функционирование, RE	61,9 ± 3,6	69,9 ± 3,2*	69,1 ± 3,4	75,1 ± 3,1*
Социальное функционирование, SF	71,1 ± 3,3	74,4 ± 2,2#	71,6 ± 3,1	78,1 ± 1,9#
Психическое здоровье, MH	64,7 ± 3,3	73,8 ± 3,1#	66,7 ± 3,4	72,2 ± 3,3#
Жизненная активность, VT	66,4 ± 2,4	74,4 ± 2,6*	64,2 ± 2,1	73,2 ± 2,4*
Общий показатель «психологический компонент здоровья, MH»	46,4 ± 0,9	49,2 ± 0,4*	46,6 ± 1,1	48,2 ± 0,7*

Примечание: \* - достоверные ( $p < 0,001$ ) изменения по отношению к исходному уровню,

# - достоверные ( $p < 0,05$ ) изменения по отношению к исходному уровню.

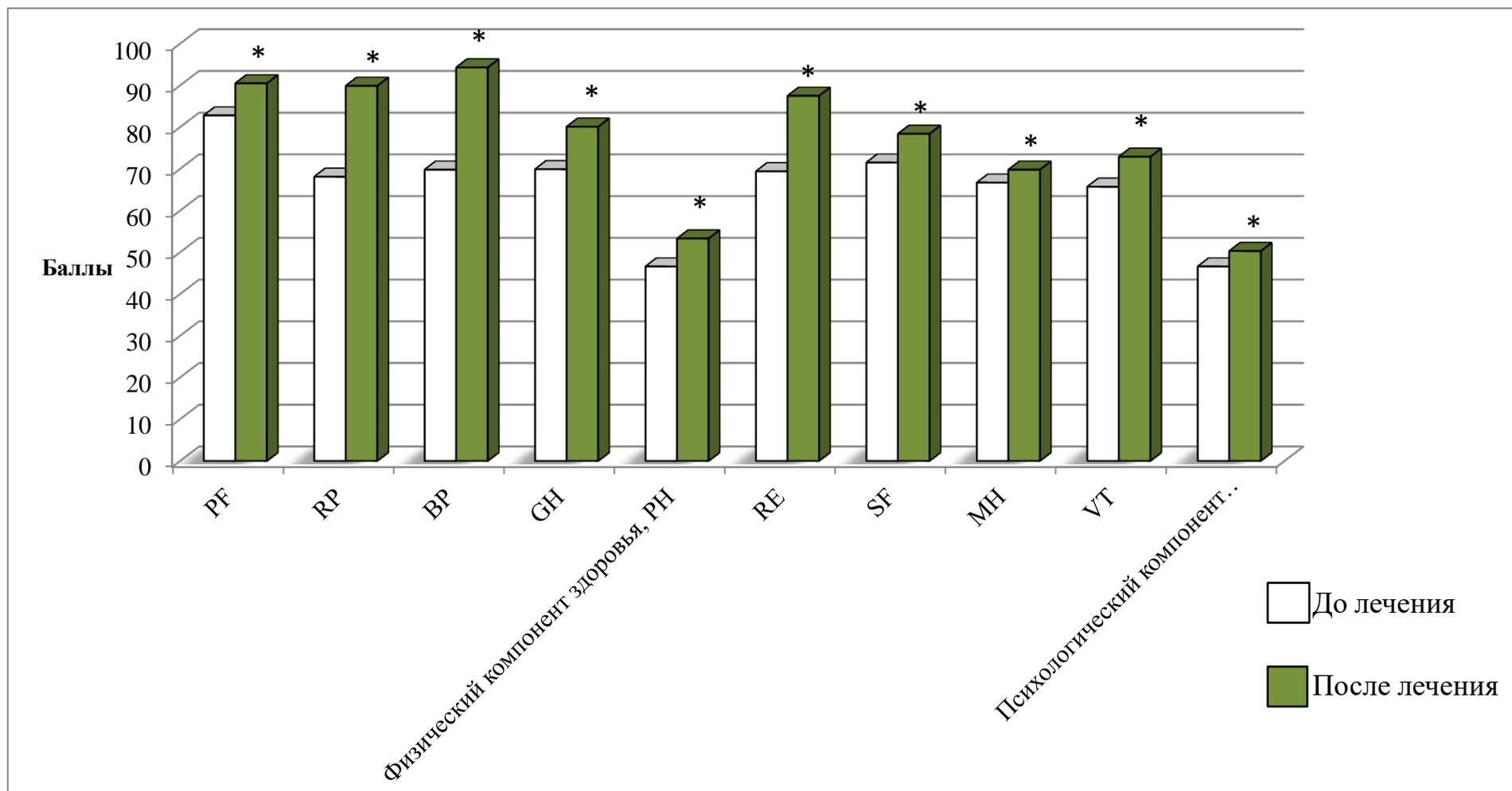


Рисунок 3 - Динамика показателей КЖ после проведенного лечения при ПДС.

Примечание: \* - достоверные ( $p < 0,05$ ) изменения по отношению к исходному уровню

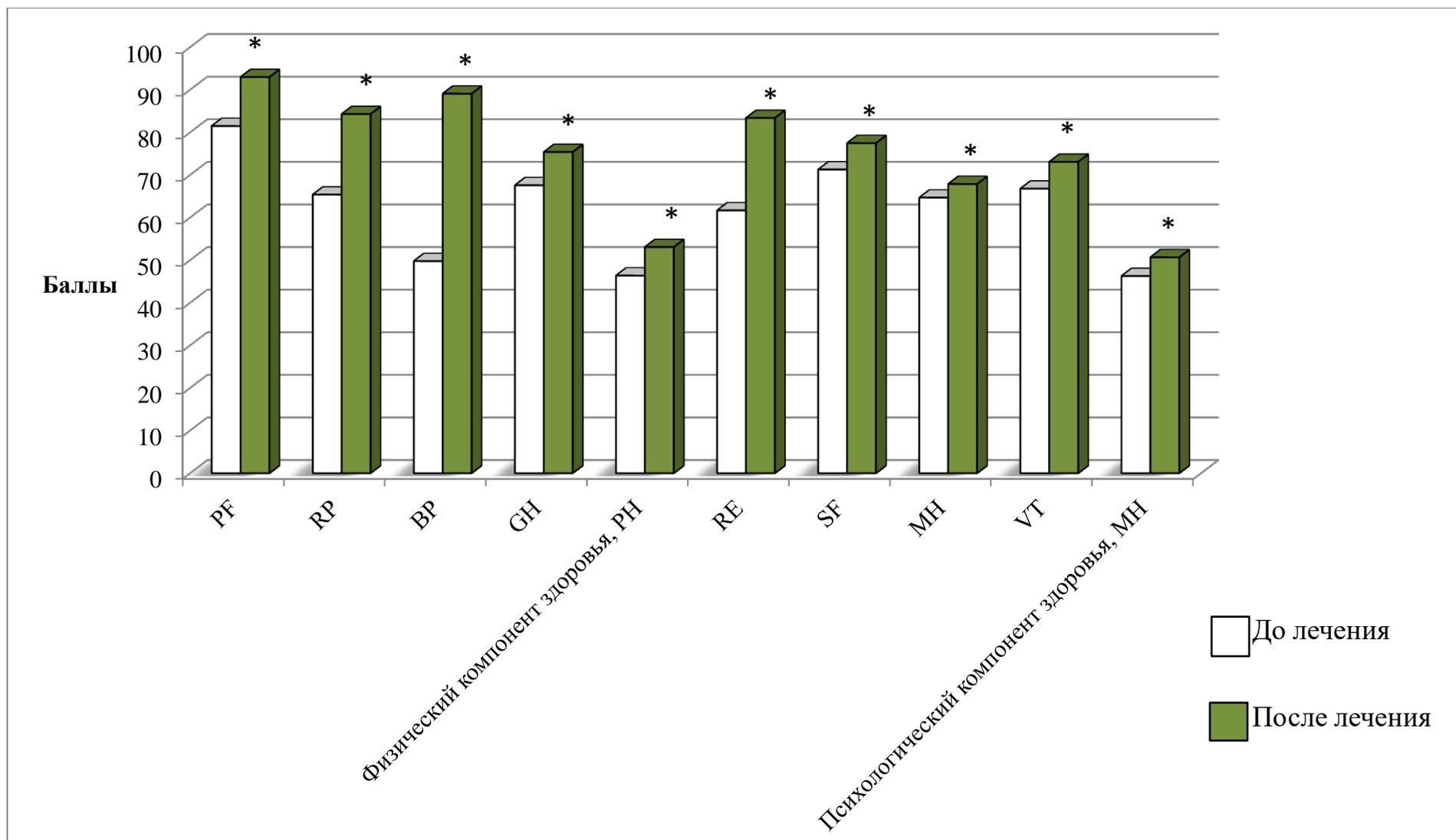


Рисунок 4 - Динамика показателей КЖ после проведенного лечения при ЭБС.

Примечание: \* - достоверные ( $p < 0,05$ ) изменения по отношению к исходному уровню

Достоверные изменения по шкале «интенсивность боли» позволяют судить о том, что болевой синдром стал значительно меньше влиять на повседневное функционирование, как на рабочем месте, так и в других социальных проявлениях. Значительно повысились показатели шкал, отражающие то, как ощущает и оценивает свое здоровье пациент, как оценивает перспективы в этом отношении (шкалы GH, VT).

Рост показателей по шкалам МН отражают эмоционально-настроенческое состояние пациента, снижение тревожности, играющих немаловажную роль в патогенезе ФД. Выявлено достоверное увеличение общего показателя физического компонента и психологического компонента здоровья при ЭБС и ПДС. То есть после проведения терапии и купирования либо уменьшения выраженности диспепсических проявлений, как результата лечебных мероприятий, наблюдаются положительные сдвиги в виде снижения ограничения жизнедеятельности во всех ее проявлениях по причине здоровья.

Таким образом, получены достоверные изменения в сторону улучшения КЖ пациентов с ФД после проведенного дифференцированного лечения.

### **5.3. Влияние терапии на лабораторно-инструментальные показатели**

В целях комплексного обследования пациентов для уточнения природы диспепсии и исключения органического поражения ЖКТ, в том числе «признаков тревоги», а также выявления сопутствующей патологии проводилось изучение общеклинического и биохимического состава крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, прямой и непрямой билирубин, глюкоза, общий белок, общий холестерин и липидограмма, щелочная фосфатаза, амилаза, гамма-глутамилтранспептидаза, мочевины, креатинин, мочевины, мочевины, мочевины, ионы калия, натрия, кальция). Изучаемые показатели косвенно свидетельствуют о состоянии обменных процессов в организме, а также о функциональном состоянии пищеварительного тракта, что представляет особый интерес с позиции изучения функциональных заболеваний. Анализировались данные, полученные до начала и

по окончании терапии, согласно типу ФД. Результаты лабораторных исследований до и после проведенного лечения отражены в таблице 14.

Таблица 14 - Биохимические показатели крови при ФД до и после лечения

Лабораторные показатели	ЭБС		ПДС	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АЛТ, Ед/л	24,2±2,7	24,3±3,5	24,1±2,4	24,2±3,2
АСТ, Ед/л	23,5±2,3	26,2±3,1	23,1±2,6	27,5±3,2
Билирубин общий, мкмоль/л	14,2±1,4	14,9±1,7	15,6±1,5	14,8±1,9
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,9±0,9	3,1±0,7	3,0±0,5	3,1±0,8
Глюкоза, ммоль/л	4,64±0,6	4,38±0,9	4,37±0,8	4,22±0,6
Общий белок, г/л	72,9±3,1	73,8±4,2	68,8±3,1	73,8±2,3
Креатинин, мкмоль/л	78,3±3,5	77,3±3,8	79,1±3,9	78,3±4,1
Мочевая кисл., ммоль/л	278,7±4,6	284,1±4,9	280,9±5,1	280,7±4,9
Щелочная фосфатаза	68,8±3,4	71,0±3,9	71,1±2,1	69,8±3,5
Альфа-амилаза, Ед/л	72,9 ±3,9	65,9 ±4,1	69,8 ±3,6	70,7 ±3,6
ГГТП, Ед/л	21,1±1,2	20,8±1,3	19,9±1,3	19,4±1,6
Калий, ммоль/л	4,29±0,4	4,26±0,4	4,28±0,4	4,28±0,3
Кальций, ммоль/л	2,27±0,08	2,32±0,07	2,37±0,09	2,34±0,09
Натрий, ммоль/л	139,9±0,9	141,3±0,8	140,6±0,7	140,3±1,1

Состав крови в разрезе изучаемых данных в обеих группах с ФД был в пределах нормы, как при первичном обращении, так и после проведенного лечения. Достоверной связи между изучаемыми показателями и одним из вариантов ФД не выявлено ( $\chi^2 = 1,947$ ).

Достоверной динамики в концентрации анализируемых показателей при двукратном анализе не выявлено ( $p > 0,05$ ).

### **5.3.2. Изменение липидного профиля на фоне проведенной терапии**

В составе определения биохимических показателей крови выполнялось исследование липидного спектра при первом обращении и сразу после окончания курса лечения. Анализ первоначально полученных данных продемонстрировал - показатели липидного обмена в группе ФД соответствовал нормальным значениям. Результаты исследований представлены в таблице 15, на рисунке 5.

Согласно данным таблицы 15, достоверное преобладание исходного коэффициента атерогенности в сравнении с контрольной группой было выявлено в группе с ЭБС без ГЭРБ. Другие показатели липидного спектра у пациентов достоверно не отличались. Также отметим, что в выделенной группе пациентов с ФД в сочетании с ГЭРБ не было значимых различий в показателях липидного спектра при ПДС и ЭБС, результаты представлены в таблице 16.

После проведенной терапии выявлены однонаправленные сдвиги в сторону увеличения липидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), уменьшения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в группе ФД в сочетании с ГЭРБ, у пациентов с ЭБС и ПДС. Статистически значимые сдвиги дислипидемического характера выявлены в группе пациентов с ФД в сочетании с ГЭРБ, которые получали омега-3 40 мг/сутки в течение 4 недель. Отмечен достоверный ( $p \leq 0,05$ ) прирост показателя общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ и коэффициента атерогенности, уменьшение ЛПВП в этой группе. При сравнительном анализе указанных показателей до и после проведенного лечения у пациентов с ПДС в сочетании с ГЭРБ и пациентов с ЭБС в сочетании с ГЭРБ достоверных различий не обнаружено ( $p \geq 0,05$ ), результаты представлены в таблице 16.

Таблица 15 - Результаты изучения показателей липидного обмена при различных вариантах ФД

Показатели липидного обмена	ФД						Контрольная группа (n=34)
	ФД+ГЭРБ (n=21)		ЭБС (n=27)		ПДС (n=41)		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Холестерин общий, ммоль/л	3,93±0,06	4,03±0,06*	3,97±0,06	4,0±0,05	3,89±0,04	3,93±0,04	3,84 ±0,06
ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,04	1,15±0,04*	1,09±0,04	1,06±0,04	1,19±0,03	1,17±0,03	1,18±0,06
ЛПНП, ммоль/л	1,94±0,08	2,08±0,07*	2,16±0,06	2,23±0,06	2,12±0,04	2,14±0,03	2,06±0,041
ЛПОНП, ммоль/л	0,61±0,04	0,7±0,04*	0,61±0,03	0,64±0,03	0,56±0,04	0,56±0,04	0,51±0,07
ТГ, ммоль/л	1,05±0,06	1,11±0,06*	1,09±0,03	1,09±0,03	1,04±0,04	1,07±0,04	1,01±0,03
Коэфф.атерогенности	2,28±0,06	2,52±0,04*	2,46±0,07#	2,70±0,08	2,31±0,06	2,36±0,07	2,24±0,07

Примечание:\* - достоверные ( $p \leq 0,05$ ) изменения по отношению к исходному уровню,

# - достоверные ( $p \leq 0,05$ ) изменения исходных показателей по отношению к контрольной группе.

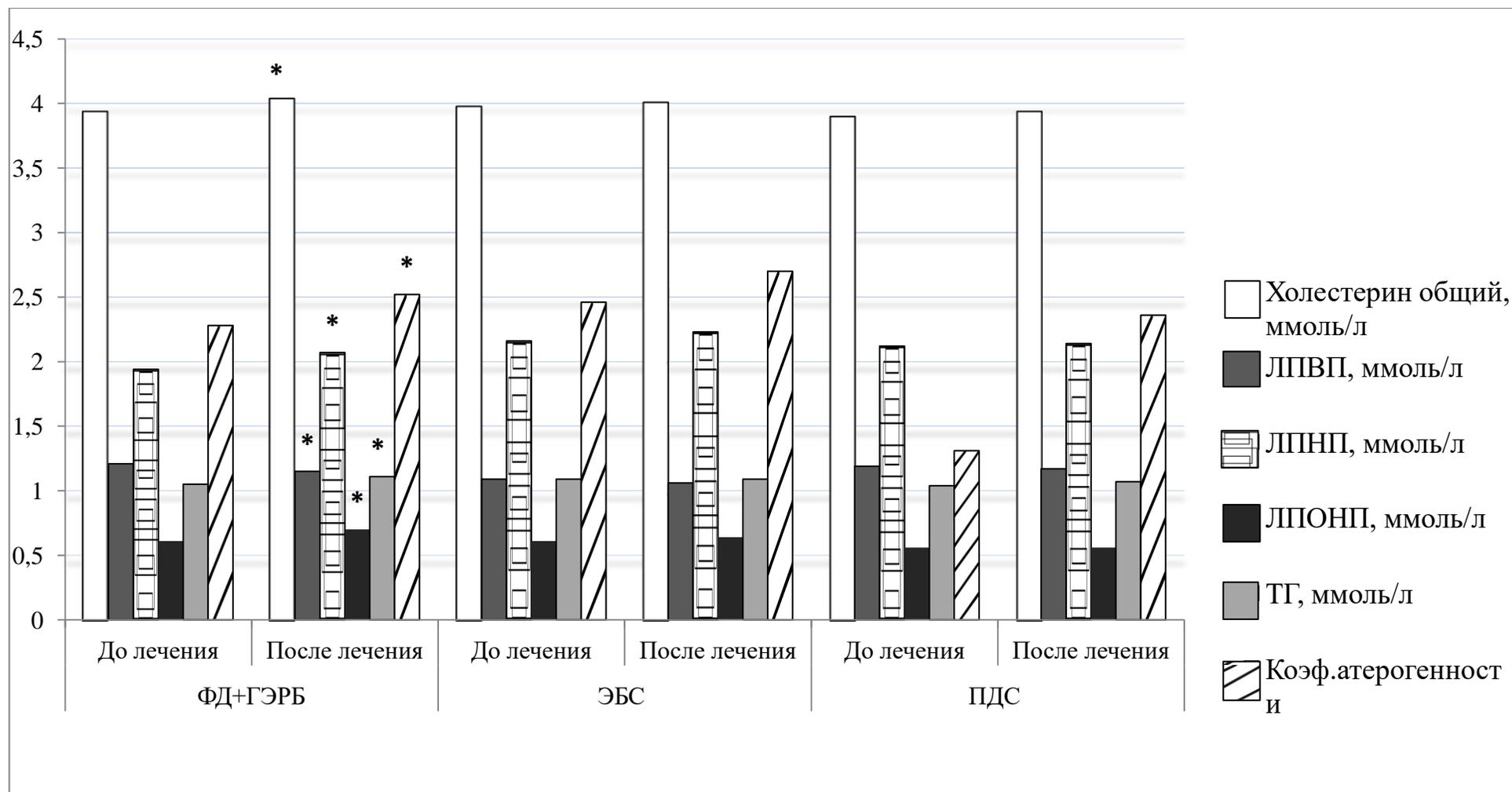


Рисунок 5 - Сравнение показателей липидного обмена у больных ФД до и после проведенного лечения

Примечание: \* - достоверные ( $p \leq 0,05$ ) изменения по отношению к исходному уровню.

Таблица 16 - Результаты изучения липидного обмена при различных вариантах ФД у пациентов с сопутствующей ГЭРБ

Показатели липидного обмена	ЭБС+ГЭРБ(n=13)		ПДС+ГЭРБ (n=8)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Холестерин общий, ммоль/л	3,83±0,06	3,92±0,06*	4,1±0,12	4,2±0,12*
ЛПВП, ммоль/л	1,16±0,05	1,11±0,05	1,28±0,06	1,21±0,08
ЛПНП, ммоль/л	1,92±0,08	2,08±0,07*	1,96±0,18	2,03±0,15
ЛПОНП, ммоль/л	0,62±0,06	0,68±0,06*	0,59±0,07	0,62±0,05
ТГ, ммоль/л	1,09±0,1	1,17±0,09*	0,98±0,11	1,09±0,1
Коэфф.атерогенности	2,28±0,06	2,52±0,04*	2,21±0,11	2,45±0,12

Примечание:\* - достоверные ( $p \leq 0,05$ ) изменения по отношению к исходному уровню.

### 5.3.3. Изучение гормонов в динамике лечения больных с ФД

Одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии, в том числе в сфере функциональных заболеваний, является изучение функциональных отношений между железами внутренней секреции и органами пищеварительного тракта. Важность двусторонне направленного взаимодействия в оси мозг-ЖКТ (brain-gut axis) в деятельности желудка и кишечника давно признается многими учеными [Mearin F. et al., 1991; Van Oudenhove L. et al., 2010; Mayer E.A., Tillisch K., Bradesi S., 2006]. Эта система оптимизирована для поддержания гомеостаза органов пищеварения и работает в комплексе с гуморальной системой, что позволяет говорить о существовании контура нейроэндокринной регуляции, который включает в себя кишечную эндокринную и гипоталамо-гипофизарную систему [Уголев А.М., 1995]. Наличие эндокринной связи между этими системами подтверждается многочисленными исследованиями, посвященными изучению гастроинтестинальных гормонов и желез внутренней секреции [Fried

M., Feinle C., 2002; Я.М.Вахрушев, Б.Г.Князева, 2005; Lee K.J. et al., 2009; Shindo T. et al., 2009; Ghoshal, U.C., 2011; Ogiso K., 2011].

Наш интерес к изучению гормональных изменений при ФД объясним стремлением изучить этиопатогенетическую связь течения ФД и деятельности эндокринной системы, что позволит определить диагностическую и прогностическую значимость гормонального статуса [Крышень П.Ф. с соавт., 1980; Акмаев И.Г., 1997].

Гастрин – гастроинтестинальный пептид, синтезируется в G-клетках слизистой оболочки антрального отдела желудка преимущественно в форме гастрин-17 и представляет собой около 90% всего, вырабатываемого в организме гормона. Кроме того, в небольшом количестве гастрин в форме гастрин-34, гастрин-13 вырабатывается и концентрируется в проксимальном отделе двенадцатиперстной и тощей кишки, в клетках поджелудочной железы. Действие гормона на пищеварительную систему многолико и разносторонне направленно [Sipponen P. et al., 2002]. Так, этот пептид усиливает ферментативно-секреторную функцию клеток желудка, поджелудочной железы, тонкого кишечника, стимулирует активность мышечного слоя стенки желудка, тем самым стимулирует последовательное сокращение проксимальных отделов, расслабление дистальных отделов, обеспечивая перистальтику. Усиливая кровоток, гастрин оказывает выраженное трофическое действие на слизистые оболочки как желудка, так и толстого и тонкого кишечника, поджелудочной железы. Под действием пептида усиливается метаболизм клеток, проявляющийся в усилении синтеза белка, нуклеиновых кислот, стимулируется митотическую активность клеток фундальных желез, тем самым, вызывая гиперплазию СОЖ в фундальном отделе [Вахрушев Я.М., Иванов Л.А., 1998; Sipponen P. et al., 2002]. Гастрин мощно усиливает выработку соляной кислоты, и при гипергастринемии наблюдается отчетливое снижение скорости эвакуации пищевой массы из желудка в двенадцатиперстную кишку [Циммерман Я.С., Михалева Е.Н., 2000], что вместе с висцеральной гиперчувствительностью, которая рассматривается как одна из причин ФД [Collen M.J., Loebenberg M.J., 1989; Lemann M., et al., 1991;

Moayyedi P., et al., 2003], может быть причиной возникновения болевого синдрома.

При исследовании уровня гастрина в крови пациентов с ЭБС до лечения наблюдалось повышенное содержание относительно показателей контрольной группы и достоверное превышение показателей группы с ПДС, что может рассматриваться как один из патогенетических моментов в развитии вариантов ФД. Концентрация гастрина в крови пациентов с ПДС была ниже, чем в контрольной группе.

При контрольном определении через 4 недели концентрация гастрина в крови достоверно снизилась в группе с ЭБС, что мы рассматриваем как следствие влияния антисекреторной терапии, в группе с ПДС достоверного изменения не наблюдалось. Результаты исследования гормонального статуса до и после проведенной терапии представлены в таблице 17.

Уровень инсулина до лечения в обеих группах пациентов ФД был достоверно ниже, чем в группе контроля и мало изменился после проведенного лечения. Состояние печени, поджелудочной железы, активность протеолитических ферментов крови, чувствительность тканей к инсулину, секреция других гастроинтестинальных пептидов – многие факторы влияют на концентрацию инсулина в крови [Вахрушев Я.М., Трусов В.В., Виноградов Н.А., 1992].

Известно, что влияние этого гормона на функциональное состояние верхних отделов ЖКТ разнообразно и часто разнонаправлено. Он обладает выраженным анаболическим действием, усиливает выработку хлористоводородной кислоты посредством гуморального и вагусного воздействия [Сторожков Г.И. с соавт., 1990], в то же время протективно воздействуя на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки [Вахрушев Я.М., 1996]. Под влиянием инсулина усиливается моторика гастродуоденальной зоны, нарушение которой имеет место в патогенезе ФД. Снижение концентрации инсулина при этой диспепсии относительно показателей практически здоровых лиц может также рассматриваться как показатель дезадаптации.

Таблица 17 - Уровень гормонов при ФД до и после проведенного лечения

Гормоны	Пациенты с ФД, М±m				Контрольн. группа
	До лечения		После лечения		
	ЭБС	ПДС	ЭБС	ПДС	
Гастрин, пг/мл	69,5 ±3,1* $\gamma$	39.1 ±3,7*	49,9 ±3,7#	34,4 ±2,4	53,4 ±5,6
Инсулин, мкМЕ/мл	4,9 ±0,3*	4,7 ±0,4*	4,8 ±0,3	4,8 ±0,3	5,8 ±0,2
Кортизол, нмоль/л	617,3 ±22,5*	593,6 ±23,3*	528,3 ±21,1* #	526,3 ±20,2#	374,3 ±22,4

Примечание:\* - достоверные ( $P \leq 0,05$ ) изменения по отношению к контрольной группе;  $\gamma$  - достоверные ( $P \leq 0,05$ ) изменения по отношению к ПДС; # - достоверные ( $P \leq 0,05$ ) изменения по отношению к исходному уровню.

В тесной взаимосвязи находится секреция гормонов заинтересованных в деятельности ЖКТ, таких как гастрин, кортизол, инсулин, соматостатин, что оказывает значительное влияние на поддержание гомеостаза в организме под контролем гипоталамо-гипофизарной системы, и обнаруживая непосредственное отношение к деятельности вегетативной нервной системы [Вахрушев Я.М., Трусов В.В., Виноградов Н.А., 1992; Уголев А.М., 1995; Вахрушев Я.М., 1996].

Известно, что гормоны коры надпочечников обладают катаболическим действием на состояние слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, способствуют атрофическим процессам и нарушению микроциркуляции в этих тканях. При повышении концентрации кортизола в крови усиливается кислотопродуцирование обкладочными клетками, снижая при этом активность добавочных клеток слизистой, нарушая тем самым протективный барьер. Определенные закономерности в выраженности воспалительного процесса в слизистых и гиперсекреции глюкокортикостероидов демонстрируются в работах многих исследователей [Мосин В.И., 1974, 1981; Уголев А.М., 1995]. Увеличение секреции кортизола наблюдается обычно при стрессовых ситуациях, в данном

случае это может сопровождать нарастание уровня тревоги и депрессии [Castillo E.J. et al., 2004; Locke G.R. et al., 2004; Шкатова Е.Ю., 2008].

Концентрация кортизола до лечения при ПДС и ЭБС была достоверно выше в сравнении с контрольной группой. После проведенного лечения мы наблюдали достоверное уменьшение уровня кортизола при обоих вариантах ФД.

С целью изучения патогенетических моментов течения ЭБС и ПДС мы провели корреляционный анализ между уровнем гормонов и жалобами пациентов, данными лабораторно-инструментальных исследований, а также результатами тестирования показателей КЖ.

При корреляционном исследовании показателей по шкале интенсивности боли нами выявлена прямая заметная связь между интенсивностью болевого синдрома концентрацией гастрина (с использованием корреляционно-регрессионного коэффициента Пирсона) и концентрацией кортизола, слабая обратная связь с концентрацией инсулина. Результаты наглядно представлены на рисунке 6.

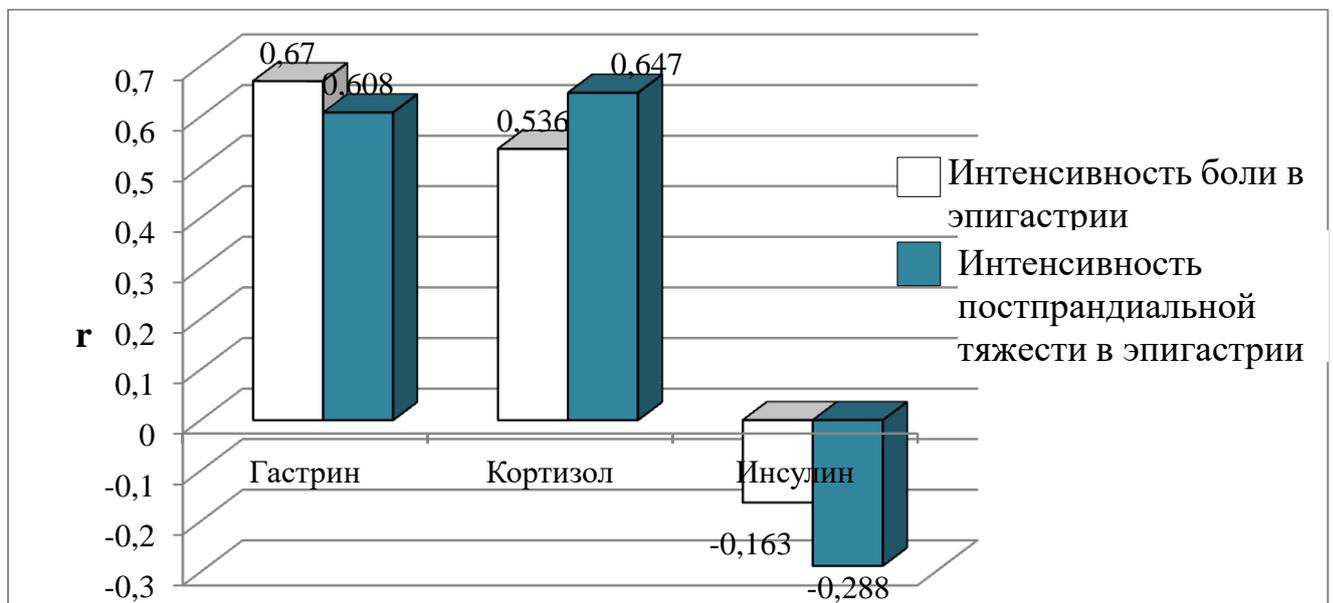


Рисунок 6 - Данные корреляционных исследований основных диспепсических жалоб и концентрации гормонов у больных ФД.

Заметная прямая связь между жалобами на постпрандиальную тяжесть и вздутие в эпигастрии и кортизолом, гастрином, обратная слабая с инсулином.

Таким образом, прослеживается достоверная связь между выраженностью основных жалоб при ФД и уровнем гастрина и кортизола. Снижение уровня гастрина и кортизола на фоне дифференцированной терапии способствовало купированию болевого синдрома.

Кортизол оказывает мощное влияние на основные обменные процессы в организме, участвуя в поддержании гомеостаза. Известно, что изменение концентрации этого гормона в крови способствует активации аденоциклезной системы и усиленному липолизу жировой ткани [Герасимова Е.Н., 1977]. Однако значимой корреляции ( $p > 0,05$ ) между уровнем кортизола и общим холестерином, ЛППН, ЛПОНП, ТГ нами выявлено не было. Результаты приведены на рисунке 7.

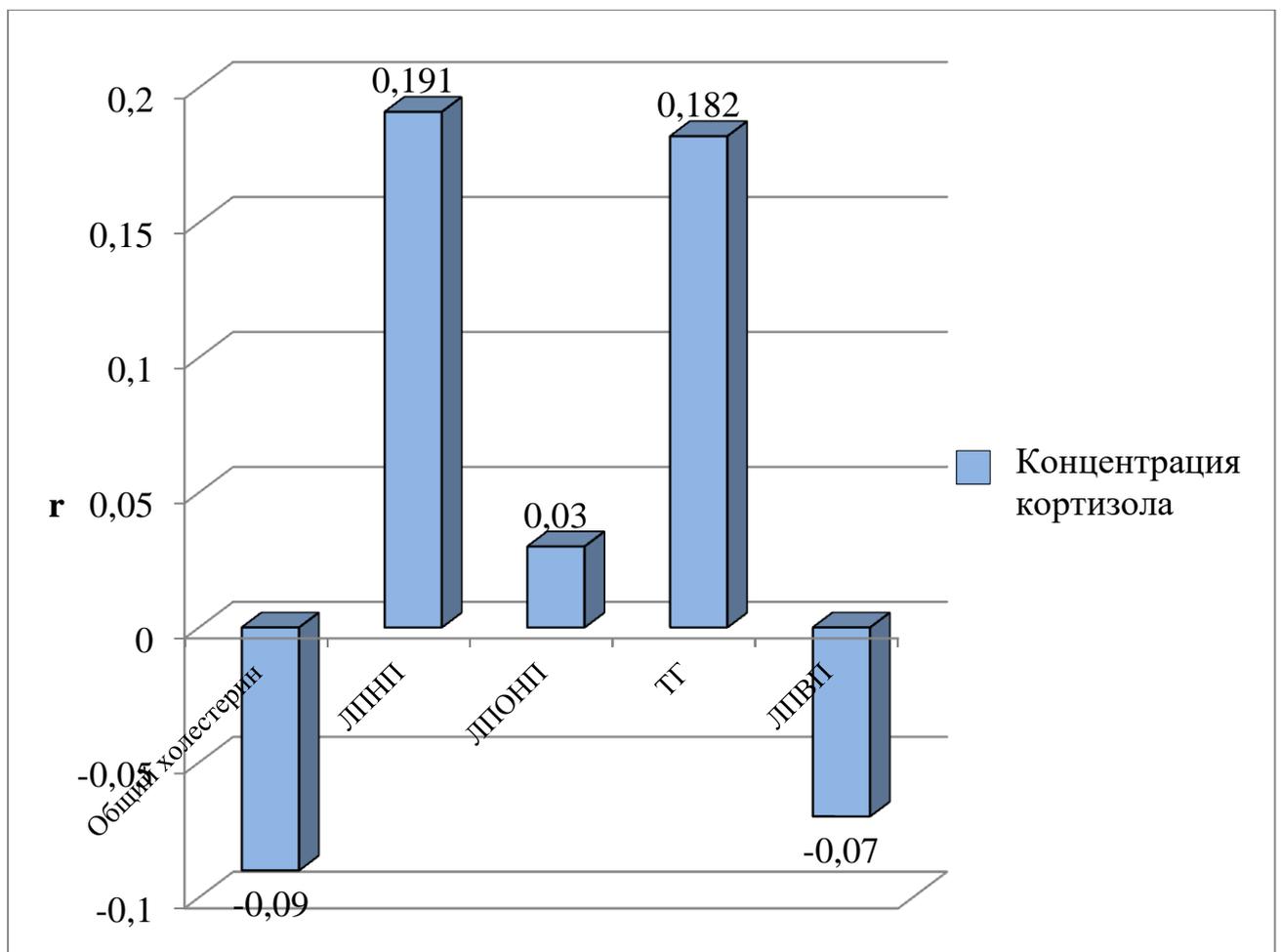


Рисунок 7 - Связь концентрации кортизола и показателей липидного обмена у больных ФД.

Поскольку кортизол отражает сдвиги энергетического гомеостаза, предположительна связь между увеличением длительности заболевания и

базальным уровнем гормона. Однако при соотнесении анамнестических данных и показателей крови корреляции не выявлено. Выявлена прямая тесная связь между кортизолом и уровнем ситуативной тревожности, умеренная прямая с уровнем личной тревожности ( $p < 0,05$ ). Связь между тревожностью и концентрацией инсулина – обратная слабая, концентрацией гастрина – прямая слабая. Наглядная иллюстрация результатов корреляционного анализа концентрации гормонов и ЛТ и РТ представлена на рисунке 8.

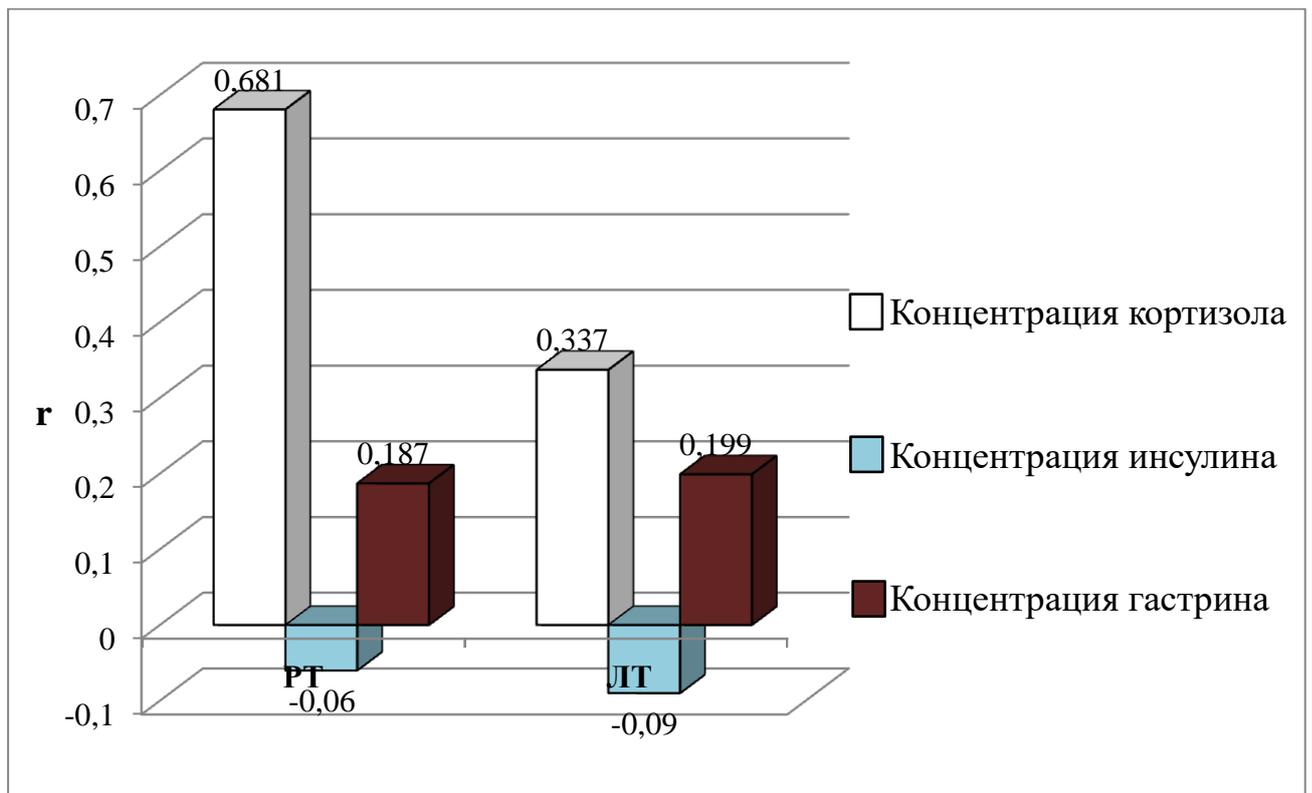


Рисунок 8 - Связь концентрации гормонов и уровня тревожности у больных ФД.

Прямая слабая связь выявлена между уровнем рН и уровнем гастрина у пациентов с ФД ( $r = 0,154$ ), отсюда следует, что увеличение секреции гастрина усиливает кислотообразование и вносит вклад в возникновение болевых ощущений в эпигастрии. Следовательно, существует сложнейшая целостная многокомпонентная система регуляции деятельности ЖКТ, включающая в себя взаимодействие и взаиморегуляцию функциональной и нейрогормональной систем гастродуоденальной зоны.

#### **5.4. Оценка эффективности эрадикационной терапии**

В ведении пациентов с диспепсией актуальной остается стратегии «test-and-treat» - «выявляй и лечи» - которая была вновь озвучена и в рамках Международного согласительного совещания «Маастрихт-V» [Stanghellini V. et al., 2016; Malfertheiner P. et al., 2017]. В рекомендациях предусмотрено проведение эрадикационной терапии *H.pylori*-инфицированным пациентам с ФД с последующим контролем.

При исходном обследовании пациентов с ФД инфицированность *H.pylori* выявлена у 48, что составило 53,9%, из них в группе с ЭБС 23 человека, с ПДС – 25. Эрадикационная терапия была одним из обязательных компонентов терапии у таких больных. Через 6 недель после окончания лечения был проведен контроль эффективности эрадикационной терапии посредством исследования кала методом полимеразно-цепной реакции. Были получены следующие результаты: показатель эрадикации у пациентов с ФД составил 83,3%, из них с ЭБС составил 82,6%, у пациентов с ПДС – 84 %. Таким образом, использованная схема лечения была эффективна.

#### **5.5. Отдаленные результаты**

С целью изучения эффективности терапии мы в течение года анализировали срок возникновения диспепсических жалоб после проведенного лечения у 37 пациентов из группы с ЭБС, 48 – с ПДС. Пациентам было рекомендовано соблюдение общих диетических рекомендаций, а также ограничение жирной пищи.

Отметим, что первое обращение после курса терапии было через 2 месяца. Так за период от 2 до 4 месяцев после проведенного лечения возобновление умеренной и выраженной интенсивности симптомов ФД отметили 9 пациентов с ЭБС, из них 7 – ЭБС в сочетании с ГЭРБ, 14 пациентов с ПДС, из них 8 – ПДС в сочетании с ГЭРБ. В течение следующих 2 месяцев возвращение диспепсии отметили 21 больной с ЭБС и 25 – с ПДС. За период от 6 до 8 месяцев после проведенной терапии - 7 пациентов с ЭБС, 9 – с ПДС.

Различные временные периоды от момента окончания терапии и до повторного возникновения жалоб говорят о необходимости повторных курсов лечения, частота которых должна определяться индивидуально в соответствии с клиническими проявлениями. Курсы лечения следует сопровождать проведением лабораторно-клинических исследований, в частности при назначении кислотосупрессорной терапии оценивать состояние липидного обмена.

В пользу эффективности терапии говорит и такой немаловажный аспект как трудоспособность - в течение года ни один из пациентов не был признан нетрудоспособным по причине ФД. Это в очередной раз подтверждает отсутствие необходимости в госпитализации и рациональность проведения обследования и лечения пациентов с ФД в амбулаторно-поликлинических условиях.

Для иллюстрации приводим клинические примеры.

1. Больная С., 24 года (амбулаторная карта 86519/2013). При первом обращении предъявляла жалобы на периодические умеренные ноющие боли в эпигастрии, без четкой связи с приемом пищи, иногда натошак в ночные часы. Редко отрыжка воздухом, изжогу не отмечает. Тяжесть небольшую после приема пищи - четкой связи с характером пищи нет, питание разнообразное, полноценное, несколько сниженный аппетит. Нарушения стула не отмечает. Боли средней интенсивности (2 балла) возникают 1-2 раза в неделю в течение последних 4 месяцев. Прием антацидов ("Фосфалюгель") малоэффективен. Кроме того, беспокоят периодические головные боли, метеочувствительность.

Впервые стала отмечать возникновение болей 2 года назад, по этому поводу тогда же обращалась к врачу. Эндоскопически визуальная картина соответствовала хроническому гастриту, биопсия не проводилась. Уреазный дыхательный тест - положительный. Выставлен диагноз: Хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, обострение. Была проведена эрадикационная терапия с улучшением в виде купирования боли. Вновь ухудшение около года назад - на фоне стрессовой ситуации (экзамены) стала вновь отмечать умеренные боли ноющего характера в эпигастрии. После

нерегулярного приема препарата "Нольпаза" и "Фосфалюгель" в течение 2 недель боли купировались. Настоящее ухудшение связывает с характером труда, эмоциональной нагрузкой (индивидуальный предприниматель, управляющая магазином).

Аллергические реакции отрицает. Семейный анамнез по гастропатологии не отягощен. Курит 3-6 сигарет в день в течение 4 лет.

Объективно: Состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Дыхательная система без особенностей. Сердечно-сосудистая система: АД 107/70, ЧСС 75 в минуту. Язык влажный, обложен белым налетом у корня умеренно. Живот мягкий, незначительно чувствительный в эпигастрии. Печень не выступает из-под реберной дуги. Индекс массы тела= 21.

Общеклинические и биохимические показатели крови в пределах нормы, общий холестерин - 3,5 ммоль/л, ЛПВП - 1,2 ммоль/л, ЛПНП - 1,8 ммоль/л, ТГ - 0,98 ммоль/л, коэффициент атерогенности - 1,9. Копрограмма без особенностей, реакция Грегерсена отрицательная. Гормоны: инсулин 3,9 мкМЕ/мл, гастрин 49,1 пг/мл; кортизол 670 нмоль/л.

Заключение ЭФГДС: эритематозная гастропатия.

Результаты морфологического исследования биоптата: хронический неактивный гастрит (рисунок 9, 10, 11, 12).

Данные интрагастральной рН-метрии: кислотопродуцирующая функция в кислотопродуцирующих точках соответствует норме (рН 1,35), ощелачивающая функция субкомпенсирована (рН в антруме 4,7). ИФА анализ кала на Н.р.отрицательный, уреазный дыхательный тест -отрицательный.

УЗИ внутренних органов и почек: без патологии.

Результаты тестирования: РТ - 49, ЛТ - 38 баллов. КЖ: физический компонент здоровья - 43,8, психологический компонент - 45,6 баллов. Индекс Кердо - 6,7.

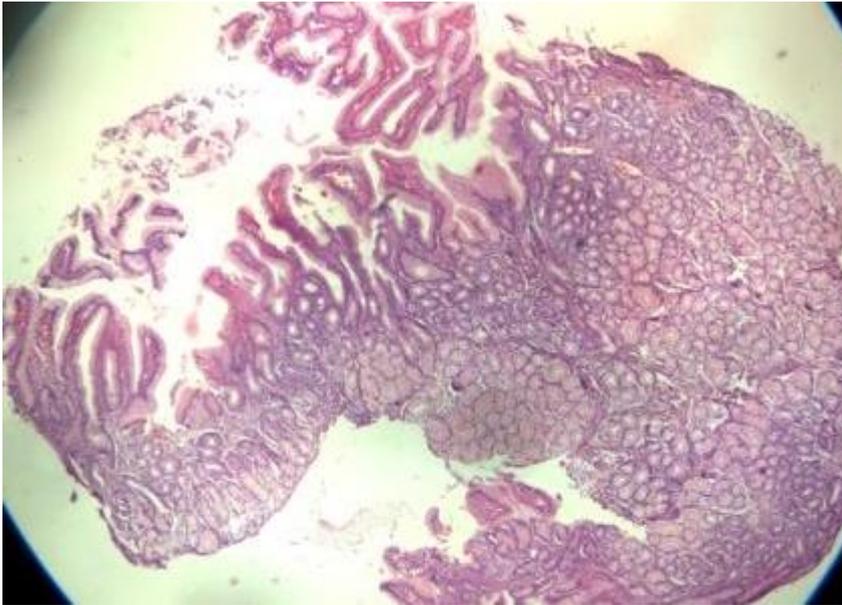


Рисунок 9 - Больная С., 24 года (амбулаторная карта 86519/2013). Хронический неактивный гастрит. Фрагмент слизистой антрального отдела желудка. Проплиферация покровно-ямочного эпителия. Ямки глубокие (окраска гематоксилином и эозином, x50)

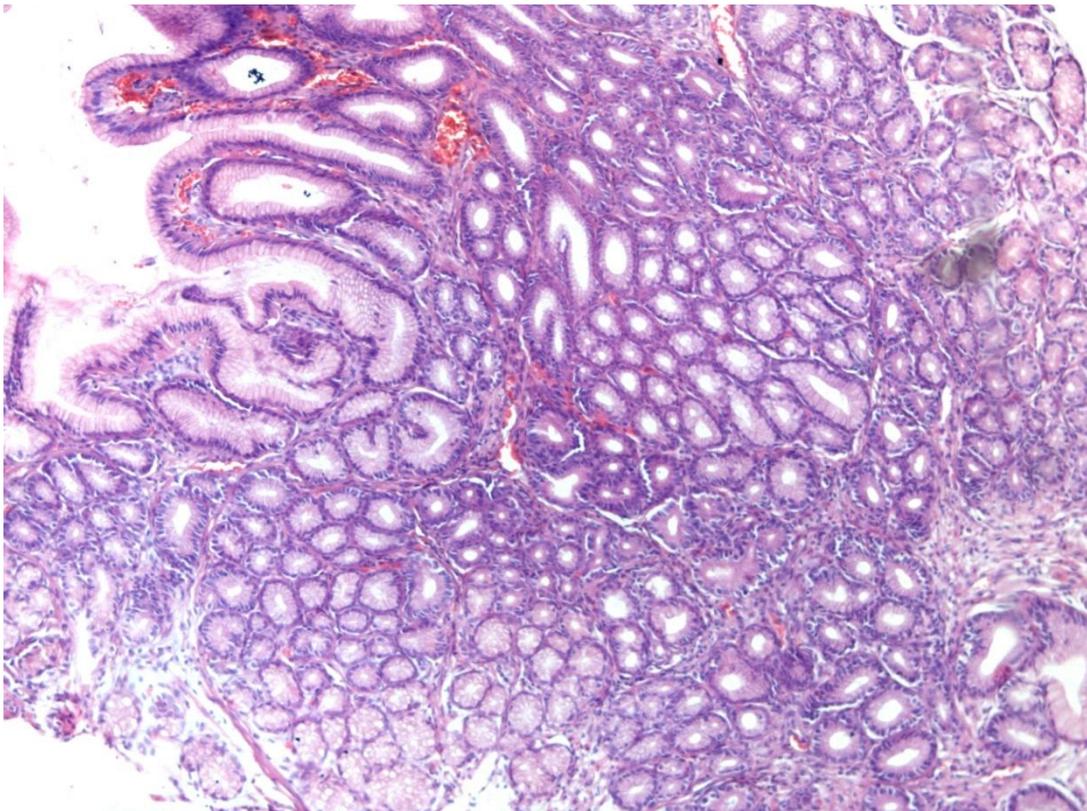


Рисунок 10 - Больная С., 24 года (амбулаторная карта 86519/ 2013). Хронический неактивный гастрит. Фрагмент слизистой антрального отдела желудка. Эпителий железистых структур высокий цилиндрический. В интерстиции определяются разрозненно расположенные клетки воспаления: единичные лимфоциты, эозинофилы, плазматические клетки, фиброз, кровеносные сосуды капиллярного типа с эритростазом, диапедезные кровоизлияния (окраска гематоксилином и эозином, x200).

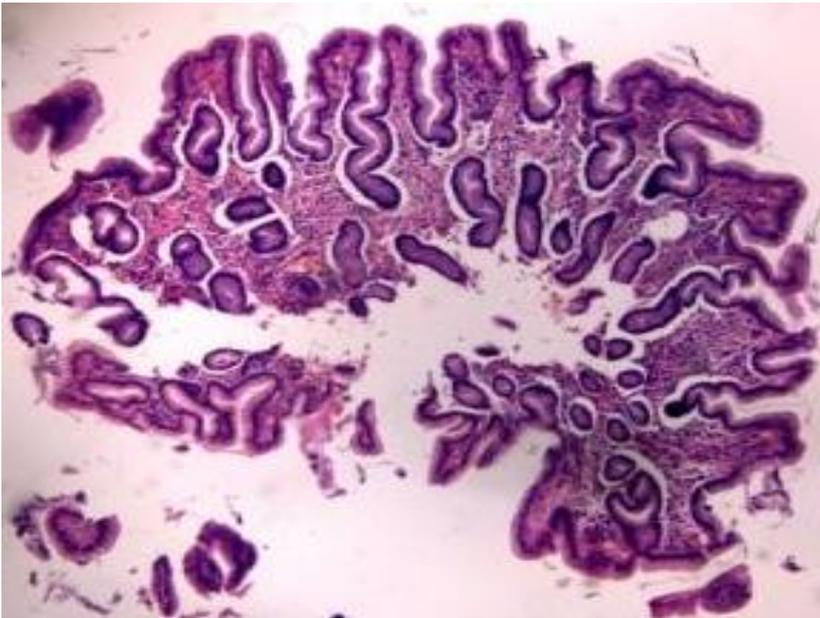


Рисунок 11 - Больная С., 24 года (амбулаторная карта 86519/ 2013). Хронический неактивный гастрит. Фрагмент слизистой тела желудка. Покровно-ямочный эпителий цилиндрический. В собственной пластинке определяется воспалительная инфильтрация и фиброз (окраска гематоксилином и эозином, х50).

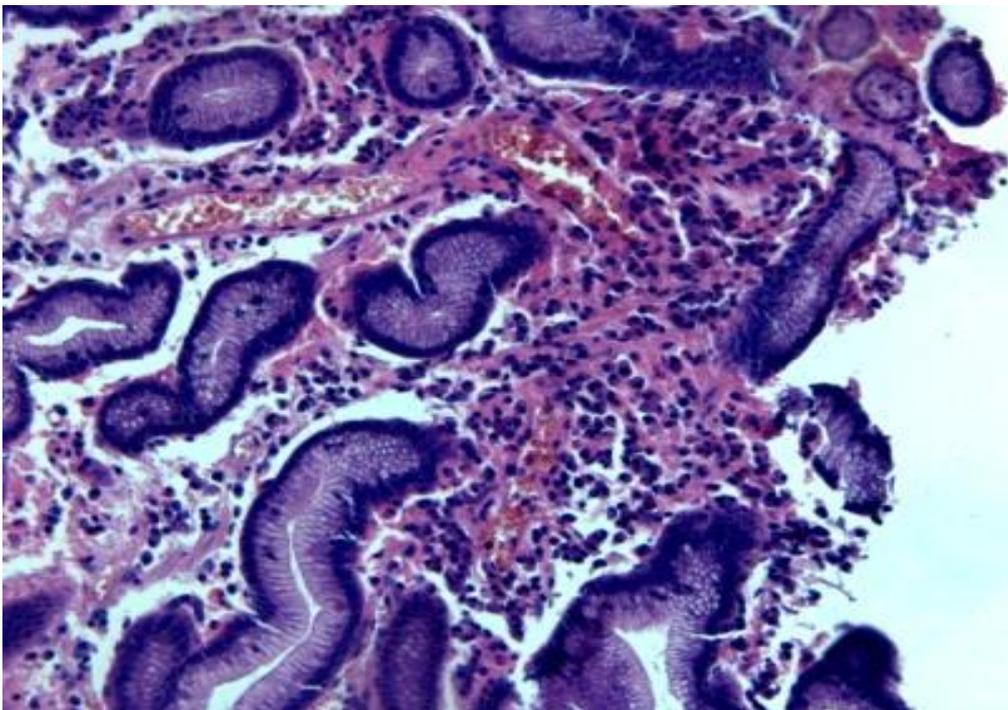


Рисунок 12 - Больная С., 24 года (амбулаторная карта 86519/ 2013). Хронический неактивный гастрит. Фрагмент слизистой тела желудка. В воспалительном инфильтрате среди лимфоцитов, эозинофилов преобладают плазматические клетки. Кровеносные сосуды капиллярного типа с расширенным просветом и явлениями эритростаза (окраска гематоксилином и эозином, х200).

Диагноз: Хронический неактивный гастрит, *H.pylori* - негативный. Функциональная диспепсия (эпигастральный болевой синдром).

Амбулаторно проведено лечение: омепразол 40 мг в сутки в течение 10 дней. Затем омепразол 20 мг 10 дней. Кроме того, пациентка принимала седативный фитопрепарат («Персен») по 2 т 2 раза в день. На фоне лечения эпигастральная боль купировалась полностью на 10-й день лечения. Пациентка отметила улучшение аппетита и купирования тяжести и вздутия в эпигастрии.

Биохимический анализ: общий холестерин - 3,62 ммоль/л, ЛПВП - 1,2 ммоль/л, ЛПНП - 1,8 ммоль/л, ТГ 0,98 ммоль/л, коэффициент атерогенности -2.

Повторное тестирование с целью определения КЖ: общий физический компонент - 54,1, психологический компонент - 53,8.

2. Больной Д., 31 год (амбулаторная карта 27656/ 2014). Жалобы на малой и средней интенсивности боли в эпигастрии (1 балл), без четкой связи с приемом пищи. Периодически отрыжка воздухом. Тяжесть после приема пищи от умеренной до выраженной (3 балла), ощущение вздутия и распираания в эпигастрии (2 балла) после приема пищи, не может выпить больше стакана воды одновременно из-за ощущения сжимания, переполненности в эпигастрии. Отмечает нечеткую связь жалоб с приемом овощей и фруктов. Нарушения стула не отмечает. Отмечает некоторое снижение работоспособности. Периодически невыраженные боли и ломота в спине, в конечностях без связи с физической нагрузкой, плохое засыпание.

Больным себя считает около 3 лет, но выраженных явлений диспепсии не отмечал. Ранее по поводу патологии ЖКТ не обследовался. В последние 6-7 месяцев отмечает ухудшение, связывает с эмоциональной нагрузкой (развод). 4 месяца назад выполнена компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, патологии не выявлено.

Аллергическая реакция по типу крапивницы на цитрусовые. Семейный анамнез: по гастропатологии не отягощен. Курит 7-10 сигарет в день в течение 14 лет.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечно-сосудистая система: АД 129/82, ЧСС 74 в минуту. Язык влажный, обложен белым налетом умеренно. Живот мягкий, незначительно чувствительный в эпигастрии. Печень не выступает из-под реберной дуги. Индекс массы тела= 26.

Общеклинические и биохимические показатели крови в пределах нормы, общий холестерин - 4,3 ммоль/л, ЛПВП - 1,01 ммоль/л, ЛПНП - 2,7 ммоль/л, ЛПОНП – 0,59 ммоль/л, ТГ - 1,2 ммоль/л, коэффициент атерогенности - 3,2. Копрограмма без особенностей, реакция Грегерсена отрицательная. Гормоны: инсулин 2,5 мкМЕ/мл, гастрин 35,3 пг/мл; кортизол 623 нмоль/л.

Заключение ЭФГДС: хронический гастрит. По результатам морфологического исследования биоптата: хронический гастрит с низкой степенью активности (рисунок 13, 14, 15).

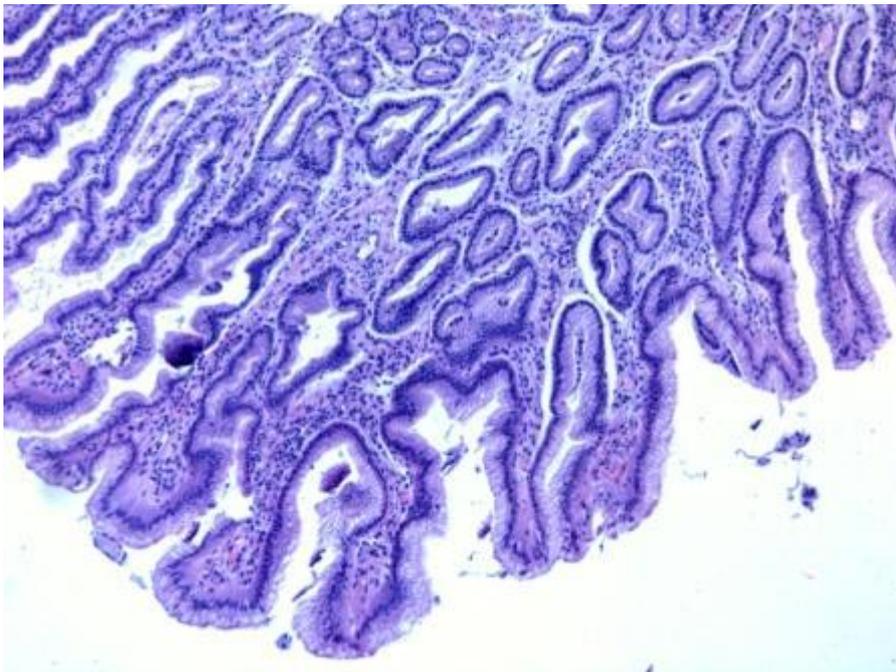


Рисунок 13 - Больной Д., 31 год (амбулаторная карта 27656/ 2014). Хронический неатрофический гастрит низкой активности. Поверхностные полиповидные фрагменты слизистой антрального отдела желудка. В собственной пластинке слизистой имеется очаговая воспалительная инфильтрация. Интерстициальный фиброз (окраска гематоксилином и эозином, x100).

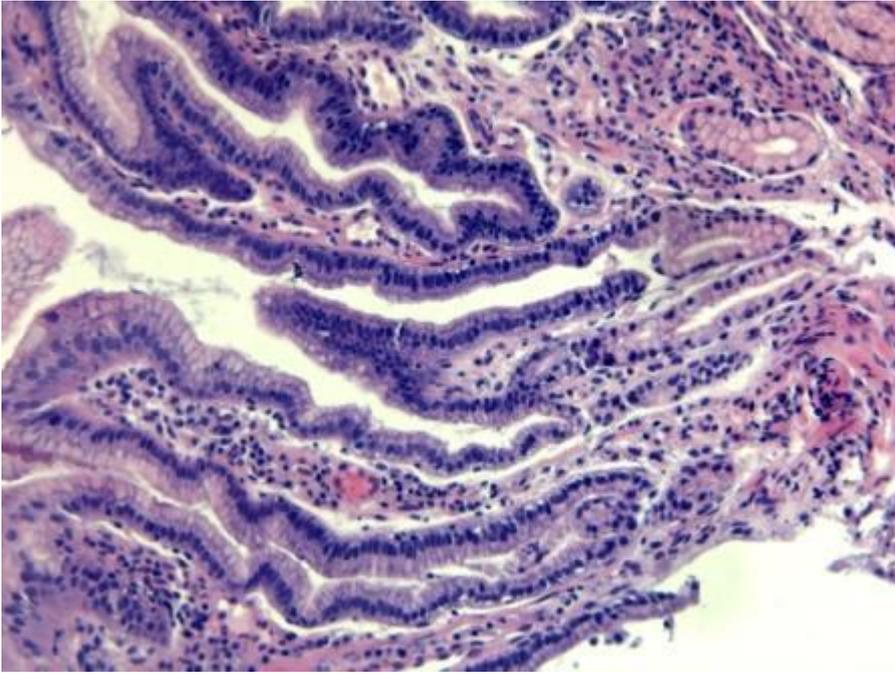


Рисунок 14 - Больной Д., 31 год (амбулаторная карта 27656/ 2014). Хронический неатрофический гастрит низкой активности. Среди воспалительного инфильтрата, представленного преимущественно лимфоцитами, плазмócитами, единичными эозинофилами, определяются скопления нейтрофильных гранулоцитов (окраска гематоксилином и эозином, x200).

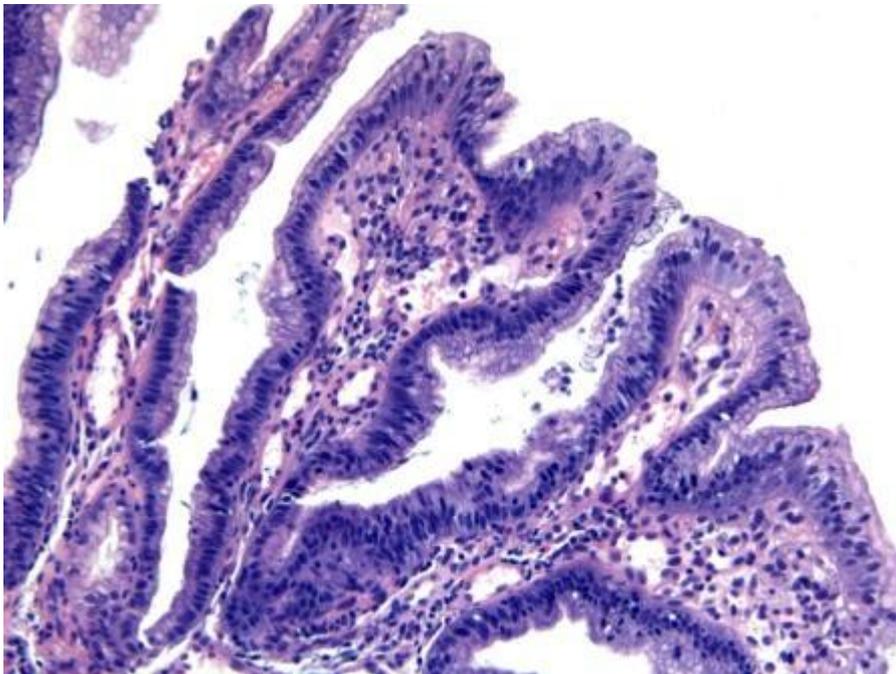


Рисунок 15 - Больной Д., 31 год (амбулаторная карта 27656/2014). Хронический неатрофический гастрит низкой активности. Капилляры собственной пластинки с расширенным просветом, с наличием в просвете единичных кровеносных сосудов эритроцитов (эритростаз), клеток воспаления (нейтрофилов, эозинофилов и плазмócитов). Окраска гематоксилином и эозином, x400.

Данные интрагастральной рН-метрии: кислотопродуцирующая функция в кислотопродуцирующих точках снижена (рН 5,93), ощелачивающая функция компенсирована (рН в антруме 6,1). ИФА анализ кала на Н.р.отрицательный,, уреазный дыхательный тест отрицательный.

УЗИ внутренних органов и почек: без патологии.

Результаты тестирования: РТ - 47, ЛТ - 36 баллов. КЖ: физический компонент здоровья - 49,7 психологический компонент - 40,6 баллов. Индекс Кердо - 10.

Диагноз: Хронический неатрофический гастрит, низкой активности, Н.р.-негативный, обострение. Функциональная диспепсия (постпрандиальный дистресс-синдром).

Амбулаторно проведено лечение: итоприда гидрохлорид 50 мг 3 р/сутки 4 недели. С целью нормализации сна был рекомендован растительного происхождения седативный препарат «Персен» по 3 таблетки перед сном. На фоне лечения уменьшение вздутия и тяжести в эпигастрии отметил на 7й день, эпигастральные боли к этому сроку лечения купировались полностью. К моменту окончания курса лечения - пациент отметил значительное улучшение аппетита и купирования тяжести и вздутия в эпигастрии.

Биохимический анализ после проведенного лечения: общий холестерин - 4,2 ммоль/л, ЛПВП - 1,0 ммоль/л, ЛПНП - 2,7 ммоль/л, ЛПОНП – 0,5 ммоль/л, ТГ - 1,2 ммоль/л, коэффициент атерогенности - 3,2. Гормоны: инсулин 2,5 мкМЕ/мл, гастрин 40,3 пг/мл; кортизол 541 нмоль/л.

Повторное тестирование с целью определения КЖ: общий физический компонент -53,9, психологический компонент - 46,9.

3. Больная М., 44г (амбулаторная карта 1738/ 2013). Жалобы на периодические боли ноющего характера от умеренных до выраженных в эпигастрии (3 балла), чаще после приема жирной пищи, изжогу (2 балла) после приема сладкой и жареной пищи, хлебобулочных изделий, работе внаклон сразу после приема пищи (работа по дому). В ночные часы - редко. Боли уменьшаются

при приеме «Алмагель А». Кроме того, часто тяжесть в эпигастрии (1 балл) после приема пищи, сниженный аппетит (1 балл), редко отрыжка воздухом. Питание разнообразное, полноценное. Стул оформленный 1 раз в 1-2 дня. Кроме того, беспокоят периодические головные боли, метеочувствительность, отмечает раздражительность.

Ранее по поводу эпигастральных болей обращалась к врачу, принимала «Де-нол» с улучшением, ЭФГДС не выполнялась.

Настоящее ухудшение связывает с характером труда, эмоциональной нагрузкой на работе (бухгалтер).

Аллергические реакции отрицает. Семейный анамнез отягощен: у брата матери рак желудка. Не курит.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Дыхательная система без особенностей. Сердечно-сосудистая система: АД 127/85, ЧСС 80 в минуту. Язык влажный, обложен белым налетом умеренно. Живот мягкий, умеренно чувствительный в эпигастрии. Печень по краю реберной дуги. Индекс массы тела= 28,3.

Общеклинические и биохимические показатели крови в пределах нормы, общий холестерин – 3,9 ммоль/л, ЛПВП - 1,1 ммоль/л, ЛПНП – 2,4 ммоль/л, ЛПОНП - 0,4 ммоль/л, ТГ - 1,3 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 2,5. Копрограмма без особенностей, реакция Грегерсена отрицательная. Гормоны: инсулин 3,2 мкМЕ/мл, гастрин 98 пг/мл; кортизол 597 нмоль/л.

Заключение ЭФГДС: хронический гастрит. Недостаточность кардии, рефлюкс-эзофагит. Дуоденогастральный рефлюкс. По результатам морфологического исследования биоптата: хронический гастрит с низкой степенью активности (рисунок 16, 17).

Данные интрагастральной рН-метрии: кислотопродуцирующая функция в кислотопродуцирующих точках повышена (рН 1,2), ощелачивающая функция декомпенсирована (рН в антруме 4,1).

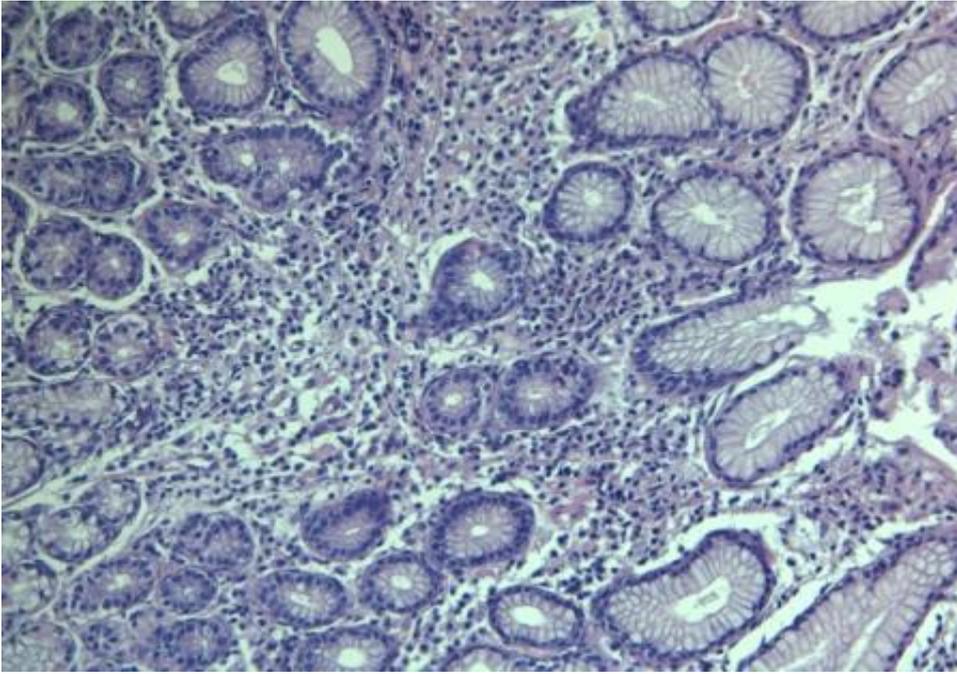


Рисунок 16 - Больная М., 44г. (амбулаторная карта 1738/ 2013). Слизистая тела желудка. В фундальных железах эпителий цилиндрический. В строме очаговая полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация и фиброз. В воспалительном инфильтрате собственной пластинки преобладают плазматические клетки, визуализируются единичные нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты. Отмечается интерстициальный фиброз (окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200).

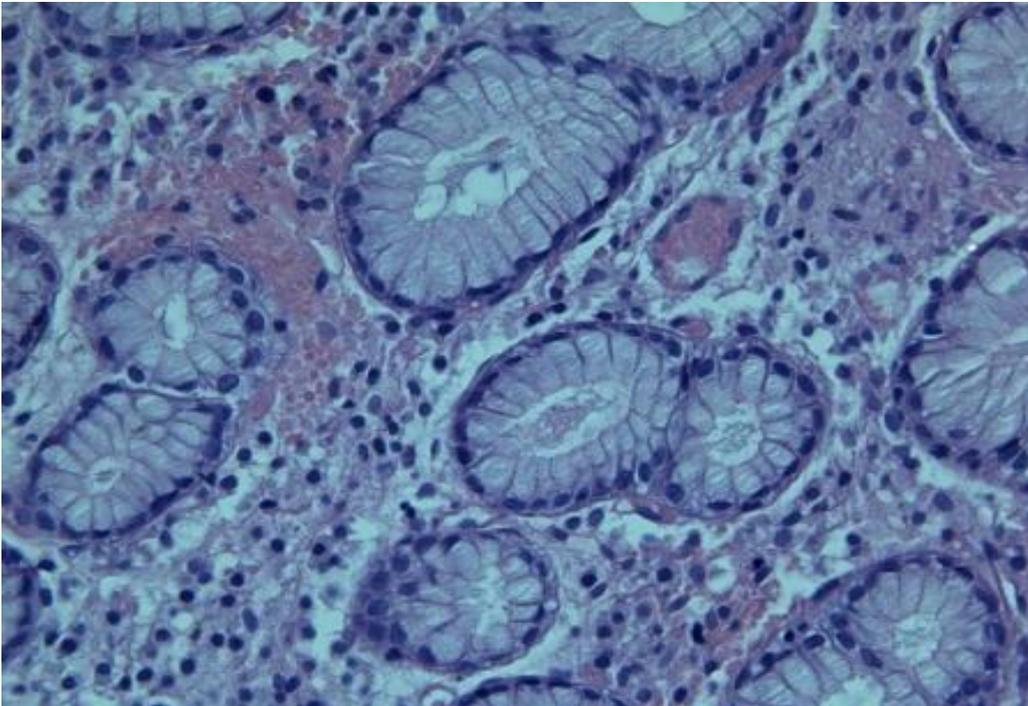


Рисунок 17 - Больная М., 44г. (амбулаторная карта 1738/ 2013). Слизистая тела желудка. В интерстиции определяется фокальный отек, кровеносные сосуды с эритростазом, отмечаются диапедезные кровоизлияния (окраска гематоксилином и эозином, x400).

ИФА анализ кала на Н.р.положительный, уреазный дыхательный тест положительный. УЗИ внутренних органов и почек: без патологии.

Результаты тестирования: РТ - 46, ЛТ - 37 баллов. КЖ: физический компонент здоровья - 41,1, психологический компонент - 39,6 баллов. Индекс Кердо = -6,25.

Диагноз: Хронический неатрофический гастрит, низкой активности, Н.р. - позитивный, обострение. Функциональная диспепсия (эпигастральный болевой синдром). ГЭРБ, 2 стадия, рефлюкс-эзофагит.

Амбулаторно проведено лечение: амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки - в течение 10 дней. Затем омепразол 40 мг/сутки до 4 недель. На 10-й день пациентка предъявляла жалобы на умеренную тошноту, постоянную горечь во рту, однократно жидкий стул накануне дня явки, изжога меньше. При явке на 20й день лечения отмечает купирование изжоги, отсутствие тошноты и горечи во рту, улучшение аппетита, боли в эпигастрии неинтенсивные (до 1 балла).

Через 4 недели после лечения: боли в животе не беспокоят, тошнота и вздутие купировались, аппетит нормальный, стул - оформленный. Изжога невыраженная в положении наклон после приема пищи. Биохимический анализ: общий холестерин - 4,05 ммоль/л, ЛПВП - 0,98 ммоль/л, ЛПНП - 2,5 ммоль/л, ЛПОНП - 0,57 ммоль/л, ТГ - 1,6 ммоль/л, коэффициент атерогенности - 3,13. Гормоны: инсулин 3,5 мкМЕ/мл, гастрин 63 пг/мл; кортизол 511 нмоль/л.

Повторное тестирование с целью определения КЖ: общий физический компонент - 54,8, психологический компонент - 49,9. Тест контроль эрадикации *H. pylori* через 6 недель - отрицательный.

Таким образом, изучение патогенеза, клинического течения в тесной взаимосвязи с психологическим компонентом при различных вариантах ФД способствует лучшему пониманию природы функциональных нарушений и более качественной терапии с учетом особенностей типа заболевания, а также аспектов и возможностей амбулаторно-поликлинического звена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФД диагностируют у 10-30% населения в экономически развитых странах [McQuaid K., 1998; Tack J. et al., 1998; Kinoshita Y., Chiba T., 2011; Houghton L.A., et al., 2016]. Социальная роль ФД определяется значительным снижением КЖ, как в связи с симптомами заболевания, так и вынужденным ограничением употребляемых продуктов ввиду непереносимости, что является источником проблем социального характера. Изучению этиопатогенетических звеньев ФД посвящено множество исследований, но единого мнения относительно механизмов возникновения и течения нет. На сегодня ФД рассматривается как биопсихосоциальное заболевание [Locke G.R. et al., 2004; Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А., 2006; Chen T.S., 2006], как многокомпонентный комплекс, состоящий из физиологических процессов ЖКТ, ВНС, желез внутренней секреции при неотъемлемости психосоциального фактора посредством оси «мозг-кишечник».

В России исследования, посвященные дифференциальной диагностике и частоте встречаемости ФД в популяции и среди пациентов с диспепсическими жалобами немногочисленны. Высока распространенность ФД в основном у лиц молодого и среднего возраста. Практически все население, которому требуется медицинская помощь, проходят через амбулаторно-поликлиническое звено, и лишь немногие из них госпитализируются. Так по данным Министерства здравоохранения РФ 70% всех пациентов получают обследование и лечение, минуя госпитализацию, на которую приходится лишь 30%. В опубликованных работах российских ученых [Картавенко И.М., 2008; Кашеварова С.С., 2011; Махов В.М. с соавт., 2012; Махов В.М. с соавт., 2013] приводятся данные обследований госпитализированных больных ФД, что не отражает в полной мере картину заболевания, распространенности, особенностей течения в виду ограниченности временными рамками, а также небольшой долей полученного стационарного лечения среди таких больных.

В силу личных и социально-экономических причин, преимущественное большинство пациентов предпочитают лечение и обследование в амбулаторных условиях. Кроме того, государственной программой Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1706) значительная роль в сохранении и поддержании здоровья граждан отведена амбулаторно-поликлиническому звену, как первому и базисному уровню, обеспечивающему население медико-санитарной помощью. Поскольку одним из направлений структурных преобразований в сфере здравоохранения, согласно государственной программе, является оптимизация коечного фонда, обследование и лечение пациентов с таким заболеванием как диспепсия будет осуществляться только в условиях поликлиники.

Мы не встретили работ, в которых бы проводилась комплексная сравнительная оценка неорганической и органической природы диспепсии среди лиц трудоспособного возраста в условиях поликлиники, а также работ, посвященных исследованию КЖ, изучению психовегетативного состояния среди амбулаторных пациентов. Кроме того, несмотря на исследования, посвященные патогенетическим аспектам ФД, не изучалась роль гастроинтестинальных гормонов в развитии разных клинических типов.

Целью нашей работы было изучение клинической картины различной по природе возникновения диспепсии у пациентов на амбулаторном этапе, комплексное исследование состояния ЖКТ, совершенствование лечения различных типов ФД в поликлинических условиях. В задачи исследования входило изучение отдельных аспектов патогенеза, в частности роли некоторых гормонов в патогенезе заболевания, взаимосвязей между вариантом ФД и вегетативным статусом, а также комплексное динамическое изучение роли диспепсических жалоб в снижении показателей КЖ у трудоспособных лиц, влиянии на социальную и бытовую стороны жизнедеятельности.

Для решения поставленных задач было проведено комплексное обследование 199 пациентов, обратившихся с диспепсическими жалобами в поликлинику, из них у 89 (44,7%) не было выявлено органической причины

диспепсии, то есть, была установлена ФД. Длительность заболевания ФД составила в среднем  $5,8 \pm 2,6$ , тогда как пациенты с ОргД указывали на более длительные сроки -  $16,1 \pm 6,1$  лет. Выявлено различие в возрасте между ОргД и ФД: средний возраст больных с органической патологией ЖКТ  $44,7 \pm 7,1$  лет, с ФД -  $29,2 \pm 7,2$  лет. В обеих группах преобладали женщины, в группе ФД - 65,2%, в группе с ОргД - 61%. Наши данные согласуются с имеющимися работами, освещающими проблемы функциональных расстройств гастродуоденальной зоны - имеется гендерный перекоп в подверженности заболеванию в сторону женского пола [Ballenger J.C., Davidson J., Lecrubier Y., 2001; Naliboff B.D., Berman S., Chang L., 2003]. Имеется предположение, что женщины преобладают в группе функциональной патологии ввиду склонности чаще обращаться за медицинской помощью [Martinez S.D., Malagon I.B., Garewal H.S., 2003].

При сравнительной оценке интенсивности и разнообразия, связи с приемом пищи и физической нагрузке, симптомы гастроэнтерологического локуса не имели значимых различий между ОргД и ФД. Однако жалобы больных ФД не имели строго очерченной периодичности и идентичной интенсивности при оценке длительного анамнестического периода. При этом у этих пациентов выявлено обилие многообразных жалоб негастроэнтерологического характера, таких как слабость, боли в конечностях, головные боли, потливость, утомляемость и др. Взаимосвязь подобных симптомов, объясняемых расстройствами ВНС, отмечена также зарубежными учеными [Watson W.C., et al., 1978; Chang L., 1998; Heitkemper M. et al., 1998; Vandenberghe J. et al., 2005; Tominaga K., Higuchi K., Iketani T., 2007; Van Oudenhove L. et al., 2008].

Согласно Римским критериям IV при постановке диагноза ФД и при выделении ЭБС и ПДС вариантов заболевания необходимо руководствоваться не только присутствием характерного симптома, но и определять его интенсивность, выраженность. Это позволяет, при наличии эпигастральной боли и постпрандиальной тяжести у одного и того же пациента, исключить так называемый «смешанный вариант ФД», основываясь на выделении ведущего симптома.

Эндоскопическое исследование играет важнейшую роль в дифференциальной диагностике ОргД и ФД. Так у большинства (63,8%) обследованных выявлена гиперемическая гастропатия: в 63,8% поражение антрума, в 37,2% – тела желудка, у 18,6% пациентов - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в различной стадии. Римские критерии, последнего пересмотра в том числе, указывают на частое сочетание ГЭРБ с ФД, по нашим данным – у 23,6%. Полученная эндоскопическая картина у пациентов с ФД в нашем обследовании согласуется с данными других исследователей, причем за рубежом до сих пор остается открытым вопрос о целесообразности и малой информативности эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ, в том числе ввиду малой информативности в аспекте выделения варианта [Van Kerkhoven L.A. et al., 2006; Fischler B. et al., 2001; Lieberman D. et al., 2004; Chen T.S., Luo J.C., Chang F.Y., 2010; Shaukat A., Wang A., 2015].

Мнения исследователей о наличии воспалительных изменений СОЖ как источника диспепсии разделились [Fung W.P, 1978; Mertz H. et al., 1998; Шептулин А.А., Колмакова О.З. , 2000; Talley N.J., Phung N., Kalantar J.S., 2001; Stolte M., Meining A., 2001; Lieberman D. et al., 2004]. По полученным нами данным морфологического анализа биоптатов пациентов с выделением варианта ФД, не выявлено достоверных отличий в состоянии СОЖ при ЭБС и ПДС, не выявлена взаимосвязь между выраженностью и активностью воспалительных изменений стенки желудка и разнообразием и интенсивностью ведущих жалоб. Также отсутствовала корреляция определяющих тип ФД жалоб и контаминации *H.pylori*, которая составила 53,9%. Аналогичные результаты можно наблюдать в трудах многих авторов [Parsonnet J., Blaser M.J., 1990; Mearin F. et al., 1995; Joshi A., 2001; Lopez Gaston, A., 2003; Jones M.P., Maganti K., 2004].

При исследовании рН среды выявлены превалирование (82,5%) нормацидности при ЭБС и гипоацидности при ПДС (63,3%). Предположительно наибольший вклад в возникновение симптомов диспепсии вносит не гиперсекреция соляной кислоты, а гиперсенситивность рецепторов слизистой гастродуоденума, что отмечают в своих работах многие исследователи [El-Omar

E. et al.,1995; Samson M. et al.,1995; Holtmann G., Talley N.J., 2000; Van Lelyveld N. et al., 2006; Картавенко И.М., 2008]. При ЭБС имеет существенное значение увеличение длительности контакта слизистых с кислым содержимым, что подтверждается выявленным нарушением ощелачивания в антруме у 80% обследованных. При ПДС наблюдается повышенный уровень рН в желудке, еще более высокие показатели рН в антруме, что, вероятно, ввиду снижения концентрации естественного стимулирующего фактора – кислоты - нарушает моторику этой зоны, способствуя развитию характерных симптомов вздутия, распираания, быстрой насыщаемости. Таким образом, изменения рН, гиперчувствительность хеморецепторов слизистых желудка и двенадцатиперстной кишки к уровню рН тесно связаны с изменениями моторики при ФД, выявленными другими учеными [Camilleri M. et al., 1998; Lin Z. et al., 1999; Forys S. et al., 2009; Bharucha A.E. et al., 2011], образуя основополагающий этиопатогенетический комплекс.

Важная роль психосоциальных факторов в развитии и течении ФД установлена в работах как зарубежных, так и отечественных авторов [Drossman D.A. et al.,1999; Locke G.R. et al., 2004; Hsu Y.C. et al., 2009; Махов В.М. с соавт., 2012; Махов В.М. с соавт., 2013].

Нами установлен достоверно более высокий уровень личностной и реактивной тревожности у пациентов с ОргД и ФД в сравнении со здоровыми лицами. Показатели ситуативной тревожности достоверно были выше в группе ФД, чем при ОргД. Сравнительный анализ уровня тревожности между ЭБС и ПДС не выявил значимых различий. Установлена корреляция между выраженностью основных симптомов при обоих вариантах ФД и реактивной и личностной тревожностью, из чего следует взаимосвязь интенсивности и эмоциональной окраски жалоб пациентов и характеристиками личности, что подтверждает факт соматизации. Отсюда следует вывод о тесной связи физиологии ЖКТ и психосоциального компонента (the brain-gut axis), что стоит учитывать при разработке алгоритма ведения таких пациентов. Так, подтверждается мнение специалистов о целесообразности консультации

психотерапевта и включения в терапию пациентов с ФД препаратов седативного ряда и антидепрессантов [Tanum L., Malt U.F., 1998; Talley N.J., 2001; Hsu Y.C. et al., 2009].

В нашей работе выявлено расстройство ВНС у пациентов с ФД в сравнении с группой здоровых лиц в виде симпатикотонии и ваготонии, что не противоречит работам других исследователей [Park D.I., 2001; Lorena S.L. et al., 2002]. При этом достоверного различия внутри группы и связи преобладающего влияния одного из отделов ВНС с вариантом ФД не установлено. Однако установлена корреляционная связь ( $\chi^2 = 7,924$ ,  $p < 0,05$ ) между интенсивностью таких симптомов как боль и жжение у больных с ЭБС и вегетативным статусом: отклонение деятельности ВНС в сторону ваготонии сопровождалось большей выраженностью симптомов.

Физиология ЖКТ немыслима без ВНС, а дисбаланс ее активности в непосредственной связи с повышенной тревожностью и нарушением корковых механизмов регуляции вносят весомый вклад в патогенез ФД, воздействуя на висцеро-висцеральные связи, усиливая сенситивность слизистых к химическим (кислота, пища) и физическим (растяжение, давление) факторам, нарушая нормальную моторику гастродуоденума.

Определение показателей КЖ – это возможность увидеть отпечаток заболевания на самоощущении пациента в различных сферах жизнедеятельности. Нами было установлено достоверное снижение КЖ у пациентов с ОргД и ФД в сравнении с группой здоровых лиц, что свидетельствует о значительном вкладе диспепсии в ухудшение КЖ. При этом сопоставимость результатов у лиц с органическими причинами и без них говорит о выраженном влиянии диспепсических симптомов на повседневную деятельность. Клинический вариант ФД не стал определяющим моментом по результатам анкетирования. О негативном влиянии ФД на КЖ говорят и другие авторы [Allescher H.D., 2000; Talley N.J., Verlinden M., Jones M., 2001; Mones J. et al., 2002].

В работах зарубежных ученых, освещающих экономическую сторону ФД, есть данные о частой обращаемости к врачу и признании пациента

нетрудоспособным [Nyren O. et al., 1985; Koloski N.A. et al., 2002]. Итогом проведенного нами анализа 53 амбулаторных карт пациентов за 2 предшествующих года стали следующие данные: 69,8% обращались в поликлинику, указывая среди ряда причин диспепсию 3 и более раз в год, из них 21,6% обращались 5 раз и более. Полученные данные согласуются с данными зарубежных коллег. Однако, при оценке дней нетрудоспособности по причине ФД (в данном случае ЭБС), мы не отметили тенденции к частому и длительному пребыванию на листке нетрудоспособности. Так, за 2 года лишь у 9,4% больных (5 человек) были записи о выдаче листка нетрудоспособности, длительностью от 5 до 7 дней, в среднем каждый эпизод составил 5,3 дня. Тогда как иностранные исследователи отмечают, что периоды нетрудоспособности пациентов с ФД на 3-4 недели больше, чем среднестатистический показатель населения [Muller-Lissner S. et al., 1991]. По результатам проведенного анализа первичной амбулаторной документации лишь малая часть лиц из числа обследованных с ФД была признана нетрудоспособными по причине выраженных диспепсических жалоб, а небольшой срок отстранения от работы косвенно свидетельствуют о быстром уменьшении и купировании жалоб и восстановлении трудоспособности. Это подтверждает целесообразность обследования и лечения больных ФД на амбулаторно-поликлиническом этапе, а также экономическую нерациональность госпитализации таких пациентов.

Проводилось лечение с учетом клинического варианта ФД, а также с учетом сопутствия ГЭРБ основному заболеванию. При ПДС назначался прокинетики комбинированного действия итоприда гидрохлорид, при ЭБС – ингибитор протонной помпы омепразол. У всех пациентов ФД в сочетании с ГЭРБ омепразол являлся обязательным компонентом. Проведенная дифференцированная терапия доказала свою эффективность. Позитивные изменения по всем пунктам субъективной симптоматики отметили все пациенты. У пациентов с ЭБС боль купировалась в 77,5%, уменьшилась у 22,5%, изжога купировалась у 76,2%, у 23,8% значительно уменьшилась.

При ПДС купирование постпрандиальной тяжести отметили – 78% пролеченных, уменьшение значительно - 22%, в 63,3% случаев купировалось вздутие в эпигастрии, быстрая насыщаемость купировалась – у 55,5% Пациенты отметили нормализацию или улучшение аппетита, уменьшение или купирование тошноты.

Итоприда гидрохлорид эффективно устранял нарушения моторики гастродуоденальной зоны, способствуя продвижению пищевых масс из желудка в двенадцатиперстную кишку, воздействуя тем самым на одно из основных звеньев патогенеза ФД [Savant P. et al., 2004; Ивашкин В.Т. с соавт., 2009]. Использование ингибитора протонной помпы обосновывается необходимостью уменьшить концентрацию кислоты, уменьшая тем самым контакт со СОЖ, способствуя нормализации рН среды антрума и, тем самым, способствуя корректной моторике [Kanath S., 2003; Amarapurkar D.N., Rank P., 2004; Holtmann G. et al., 2006].

Таким образом, необходим дифференцированный подход с учетом патогенетических особенностей клинических вариантов ФД при назначении терапии. Лечение все больные переносили удовлетворительно, ухудшения самочувствия не отмечали.

Эффективность проведенного лечения мы отслеживали путем оценки не только лабораторно-инструментальных исследований, но и показателей КЖ. Так через 4 недели после окончания лечения наблюдалось увеличение количества баллов по всем шкалам, что означало улучшение самочувствие, эмоционального фона, уменьшение жалоб, негативно влияющих на повседневную бытовую и ролевую деятельность. Этот эффект важен ввиду значительного влияния заболевания в социальном плане.

Контроль эрадикационной терапии через 6 недель продемонстрировал эффективность использованной схемы: показатель эрадикации у пациентов с ФД составил 83,3%, из них с ЭБС составил 82,6%, у пациентов с ПДС – 84 %.

Нами выявлены изменения в обмене липидов на фоне проведенного лечения в сторону дислипидемии у пациентов, длительно принимавших ингибитор протонной помпы. Достоверное повышение общего холестерина, коэффициента

атерогенности, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ и снижение ЛПВП наблюдалось в группе ФД в сочетании с ГЭРБ, пациенты которой принимали омепразол 40 мг/сутки в течение 4 недель. Вероятно, это связано со значительной кислотосупрессией, подавлением ферментативной активности поджелудочной железы и несостоятельности липазы в отношении расщепления жиров. Это в свою очередь ведет к нарушению пищеварения и процессов абсорбции в тонком кишечнике. По принципу обратной связи при уменьшении поступления холестерина из пищи, увеличивается его синтез в печени.

В связи с недостаточной изученностью проблемы, большой практический интерес представляет исследование гормонального статуса у больных с ФД. С целью уточнения патогенетических механизмов заболевания проводился анализ ряда гормонов, играющих роль в поддержании гомеостаза и деятельности ЖКТ, в том числе гастрин, инсулин, кортизол.

Достоверно отличный от контрольной группы базальный уровень гастрина, активно влияющего на деятельность фундальных желез, наблюдался при обоих вариантах ФД. При этом у пациентов с ЭБС уровень гастрина был значимо выше, чем при ПДС. В нашем исследовании выявлена прямая умеренная связь концентрации гастрина и определяющих вариант ФД симптомов: интенсивности боли и постпрандиальной тяжести и вздутия в эпигастрии. Снижение уровня гастрина после проведенного лечения сопровождало уменьшение жалоб и клинических проявлений ЭБС.

Базальная концентрация кортизола, обладающего мощным катаболическим действием, была выше, чем в контрольной группе. Кортизол стимулирует активность обкладочных клеток, усиливает продукцию хлористоводородной кислоты, способствует снижению факторов протекции СОЖ. В нашем исследовании уровень кортизола коррелировал с активностью предъявляемых жалоб при ЭБС и ПДС. Кроме того, выявлена прямая значительная корреляция с показателем реактивной тревожности, умеренная с показателем ЛТ, что подтверждает значимость психосоциального компонента в развитии и течении заболевания, а также тесную связь физиологических процессов и

психологических факторов. На фоне проведенного лечения достоверно снизился уровень кортизола в обеих группах ФД, что способствовало уменьшению болей, постпрандиальной тяжести.

Концентрация инсулина при ФД как базальная, так и после проведенного лечения была достоверно ниже, чем в контрольной группе. Известно, что инсулин обладает анаболическим действием на СОЖ, поэтому снижение уровня этого гормона мы рассматриваем как свидетельство дезадаптационных процессов в системе сложных нейрогормональных взаимоотношений, поддерживающих гомеостаз в организме.

Проведенные исследования показали отсутствие достоверной разницы в базальном уровне кортизола и инсулина между ЭБС и ПДС, что говорит о сходных патогенетических механизмах развития и течения обоих вариантов ФД.

Полученные результаты исследования подтверждают существование сложного комплекса, включающего в себя гипоталамо-гипофизарную и систему гастроинтестинальных и секретируемых железами внутренней секреции гормонов. Этот комплекс осуществляет нейроэндокринную регуляцию деятельности гастродуоденальной зоны и двусторонне отражает дисбаланс оси «мозг-кишечник» (the brain-gut axis).

Результаты отдаленных наблюдений (в течение года) за пациентами с ФД говорят о необходимости повторных курсов лечения, частота которых должна определяться индивидуально в соответствии с клиническими проявлениями. Ввиду выявленных изменений показателей липидного обмена на фоне лечения, курсы лечения следует сопровождать проведением лабораторно-клинических исследований. Так временной промежуток от окончания лечения до возникновения жалоб составил 2 месяца, большая часть больных предъявляли жалобы на умеренные и выраженные явления, свойственные ФД, в период от 4 и до 8 месяцев после проведенного лечения: ЭБС – 70%, ПДС – 69,3% пролеченных.

В пользу эффективности терапии говорит и такой немаловажный аспект как трудоспособность - в течение года ни один из пациентов не был признан

нетрудоспособным по причине ФД, что в очередной раз подтверждает отсутствие необходимости в госпитализации и целесообразность проведения обследования и лечения пациентов с ФД в амбулаторно-поликлинических условиях.

Таким образом, ФД - заболевание, этиопатогенез которого представляет собой сложный многокомпонентный интегрированный комплекс, в котором физиологические аспекты неразрывно связаны с психосоциальными факторами, что отражается не только на клинической картине заболевания, но и социально-ролевым функционированием пациента.

## ВЫВОДЫ

1. Клинические симптомы при функциональной диспепсии не являются специфичными в сравнении с органической (вторичной) диспепсией и сопровождаются негастроэнтерологическими жалобами, обусловленными расстройствами ВНС и психо-эмоциональным состоянием.
2. Степень активности и выраженности воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки желудка, а также инфицированность *H.pylori* существенно не определяют клинические проявления функциональной диспепсии ( $p > 0,05$ ). По данным интрагастральной рН-метрии у больных с ЭБС наблюдается превалирование нормацидности (у 82,5%) и нарушение ощелачивания в антруме. При ПДС преобладает гипоацидность (у 63,3%).
3. Высокий уровень реактивной и умеренный уровень личностной тревожности при функциональной диспепсии, умеренный уровень реактивной и личностной тревожности при органической (вторичной) диспепсии снижает качество жизни у пациентов по всем шкалам, включая физический и психологический компоненты здоровья ( $p < 0,05$ ). При этом повышенная тревожность не является дифференциальным признаком, разделяющим функциональную и вторичную диспепсии.
4. Исследование выявленной активности ВНС в виде ваготонии (у 30% больных с ЭБС, у 30,1% - с ПДС) и симпатикотонии (у 35% больных с ЭБС, у 42,8% - с ПДС) и уровня гормонов (уровень базального гастрина повышается при ЭБС и снижается при ПДС, концентрация кортизола повышается при обоих вариантах, базального инсулина - снижена при обоих типах) во взаимосвязи с клиническими данными и функциональными показателями желудка позволило показать их важное значение в появлении клинических симптомов, развитии высокой реактивной и личностной тревожности и нарушении функционального состояния желудка при функциональной диспепсии.
5. Назначение дифференцированной терапии больным функциональной диспепсией (при ЭБС ингибитор протонной помпы, при ПДС итотрида

гидрохлорид) оказывает выраженный клинический эффект в виде купирования и уменьшения симптомов диспепсии, а также достоверно улучшает психологические и физические компоненты качества жизни ( $p < 0,05$ ). Кислотосупрессорная терапия омепразолом в дозе 40 мг в сутки более 4 недель сопровождается у больных функциональной диспепсией в сочетании с ГЭРБ возникновением дислипидемии, проявляющейся достоверным увеличением общего холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности, уменьшением липопротеинов высокой плотности ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексном обследовании пациентов с диспепсией в условиях поликлиники, помимо жалоб и физикальных данных, необходимо использовать ЭФГДС с последующим морфологическим исследованием слизистой оболочки желудка и проведением интрагастральной рН-метрии, изучение контаминации *H.pylori*. При этом полученные данные важны в дифференциальной диагностике функциональной и органической (вторичной) диспепсии.
2. Полученные данные о психосоциальных факторах, способствующих развитию функциональной диспепсии, необходимо использовать при обосновании комплексного лечения пациентов.
3. При длительной более 4 недель кислотосупрессорной терапии омепразолом в дозе 40 мг в сутки следует в динамике исследовать липиды крови в связи с возможным развитием дислипидемии.
4. Наблюдения в отдаленном периоде показали, что курсы лечения ФД целесообразно повторять. Частота должна определяться индивидуально в соответствии с клиническими проявлениями и сопровождаться динамическими клинико-функциональными исследованиями.
5. Обследование и лечение в условиях амбулаторного звена позволяет успешно дифференцировать этиологию диспепсии и эффективно устранять симптомы у пациентов с ФД. Госпитализация таких пациентов экономически нецелесообразна.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ВНС – вегетативная нервная система
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- КЖ – качество жизни
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности
- ЛТ – личная тревожность
- ОргД – органическая (вторичной) диспепсия
- ПДС – постпрандиальный дистресс-синдром
- РТ – реактивная тревожность
- СОЖ – слизистая оболочка желудка
- ТГ - триглицериды
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФД – функциональная диспепсия
- ЭБС – эпигастральный болевой синдром
- ЭФГДС – фиброгастродуоденоскопия
- H. pylori* - *Helicobacter pylori*

## Список использованной литературы

1. Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1706 «Об утверждении методических рекомендаций по разработке органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации планов мероприятий («дорожных карт») «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения в субъекте Российской Федерации».
2. Акмаев, И.Г. Взаимодействие основных регулирующих систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений / И.Г.Акмаев // Клиническая медицина. -1997. -№11. – с.8-14.
3. Алексеенко, С.А. Соответствие Римских критериев II и III в диагностике функциональной диспепсии и сравнительная оценка эффективности ее лечения малыми дозами фамотидина / С.А.Алексеенко [и др.]. // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. - 2006. -№ 5. - С. 25–27.
4. Бова, А.А. Диспепсия в свете Римского III Консенсуса / А.А.Бова, П.В.Криушев // Военная медицина. - 2009. - №3.- С. 15-24.
5. Бротийнгам, В. Психосоматическая медицина / В.Бротийнгам, П.Кристиан, М.Рад - М.: Гэотар Медицина,1999. - 376 с.
6. Буеверов, А.О. Разработка оптимального алгоритма диагностики и лечения функциональной диспепсии/ А.О. Буеверов, И.В. Маев, А.А. Самсонов, Кочетов С.А. // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. - 2010.-№5.- С.3-9.
7. Вахрушев, Я.М. Печень и гормоны / Я.М.Вахрушев, В.В.Трусов, Н.А.Виноградов - Ижевск, 1992. - 112с.
8. Вахрушев, Я.М. Полипы желудка / Я.М.Вахрушев, Б.Г.Князева - Ижевск, 2005. - 220с.
9. Вахрушев, Я.М. Постгастрорезекционные симптомы / Я.М.Вахрушев, Л.А.Иванов - Ижевск: Экспертиза, 1998. – 140с.
10. Вахрушев, Я.М. Состояние нейрогуморальной регуляции при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Я.М.Вахрушев,

- В.И.Крючкова // Очерки по нейрогуморальной регуляции дыхательной и пищеварительной систем - Ижевск - 1993. - С.49-92.
11. Вахрушев, Я.М. Специфическое динамическое действие пищи (гормональные аспекты) / Я.М.Вахрушев - Ижевск, 1996. - 116с.
12. Герасимова, Е.Н. Стероидные гормоны и метаболизм липопротеидов / Е.Н.Герасимова // Липиды: структура, биосинтез, превращения и функции: Сборник научных трудов. М.: «Наука», 1977. - С.28-41.
13. Ивашкин, В.Т. Избранные лекции по гастроэнтерологии / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин. М.: «МЕДпресс», 2001. - С.34–52.
14. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / В.Т.Ивашкин, А.А.Шептулин, И.В.Маев, Е.К.Баранская, А.С.Трухманов, Т.Л.Лапина, С.Г.Бурков, А.В.Калинин, А.В.Ткачев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2016. - 26(6). – с.40-54.
15. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.А. Шептулин, Т.Л. Лапина, А.С. Трухманов, И.М. Картавенко, В.А. Киприанис, О.З. Охлобыстина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2017. -27(1) – с.50-61.
16. Ивашкин, В.Т. Обследование и лечение больных с синдромом диспепсии: методическое пособие для врачей / В.Т. Ивашкин. - М. МЕДпресс», 2001. - С.52.
17. Ивашкин, В.Т. Диагностика и лечение функциональной диспепсии / В.Т.Ивашкин, А.А.Шептулин, Т.Л.Лапина, И.М.Картавенко, В.А.Киприанис. // Методические рекомендации для врачей / М.: РГА, 2011. – 28 с.
18. Ивашкин, В.Т. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией / В.Т.Ивашкин, А.А.Шептулин, А.С.Трухманов // Фарматека. – 2009. – № 13. – С. 50–54.
19. Ионова, Т.И. Исследование качества жизни в гастроэнтерологии / Т.И.Ионова, К.В.Лядов, А.А.Новик, В.А.Шуваев // Вестник Межнародного центра исследования качества жизни - 2003. - №1-2 - С. 72-78.

20. Ионова, Т.И. Параметры качества жизни и симптомы у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и неязвенной диспепсией / Т.И.Ионова, В.Я.Мельниченко, А.В.Киштович, В.А.Шуваев // Вестник Межнародного центра исследования качества жизни. - 2004. - № 3-4. - С.53-62.
21. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике (третье издание) / Камышников В.С – М. Изд.: «МЕДпресс-информ», 2009. - 896 стр.
22. Карпищенко, А.И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) / под ред. А.И. Карпищенко — СПб: Интемедика, 2014. – 696с.
23. Карпищенко, А.И. Медицинские лабораторные технологии: Справочник / под ред. А.И. Карпищенко – СПб: Интермедика, 2012. – Т.1 – 472с.
24. Карпищенко, А.И. Медицинские лабораторные технологии: Справочник / под ред. А.И. Карпищенко – СПб: Интермедика, 2013. – Т.2. – 792с.
25. Картавенко, И.М. Морфо-функциональная оценка двенадцатиперстной кишки у лиц с функциональной диспепсией: автореферат дисс. к.м.н., 14.00.47/ Картавенко Илона Михайловна. – Москва. - 23с.
26. Касьяненко, В.И. Применение итотрида при симптомах функциональной диспепсии в России: результаты проспективного открытого многоцентрового клинического исследования IV фазы / В.И.Касьяненко, Н.Л.Денисов, Ю.В.Васильев // Терапевтический архив. - 2014.- №8. – С.35-41.
27. Кашеварова, С.С. Клиническая картина, личностные особенности, психологический статус и качество жизни пациентов с функциональной диспепсией: автореф.дисс.к.м.н.,14.01.28, 14.01.06/ Кашеварова Светлана Сергеевна – Москва, 2011. – 26с.
28. Койчубеков, Б.К. Определение размера выборки при планировании научного исследования. / Б.К. Койчубеков, М.А.Сорокина, К.Э.Мхитарян // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. - №4 –С.71-74.

29. Крышень, П.Ф. Морфологическая диагностика заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / П.Ф.Крышень, Ю.В. Пругло // Киев. – Здоровье. – 1978. – с.13- 107.
30. Крышень, П.Ф. Гастроинтестинальные гормоны: экспериментальные и клиничко-морфологические аспекты / П.Ф.Крышень, Ю.В.Пругло, В.Н.Арделен и др. // Актуальные вопросы гастроэнтерологии.- М., 1980.- С. 76-81.
31. Маев, И.В. Нарушения полостного пищеварения у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и их коррекция современной эрадикационной и полиферментной терапией / И.В.Маев, А.А.Самсонов, Н.Н.Голубев, Е.В.Белявцева, Е.В.Жаркова // Альманах клинической медицины. - 2006. - №14. - С.46-54.
32. Маев, И.В. Новые подходы к диагностике и лечению хронических эрозий желудка / И.В.Маев, Ю.А.Кучерявый, М.Г.Гаджиева // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2003. - Т.13. - №1. -С. 43-50.
33. Материалы консультативного совета по вопросам функциональной диспепсии и препарату Ганатон. Азиатско–Тихоокеанский регион. Тайланд, Чанг–Май, 2010.
34. Махов В.М. Мультифакторность клинической картины функциональной диспепсии / В.М.Махов, Л.В.Ромасенко, Н.Н.Шептак, С.С.Кашеварова // Российский медицинский журнал. - №15 - 2012.- с. 778.
35. Махов, В.М. Факторы, влияющие на формирование клинической симптоматики функциональной диспепсии / В.М.Махов, Л.В.Ромасенко, Т.В.Турко, С.С.Кашеварова // Лечение и профилактика. – 2013. - №3(7). – с.103-109.
36. Молчанова, Л.Ф. Статистическая оценка достоверности результатов статистических исследований / Л. Ф. Молчанова, Е. А. Кудрина - Ижевск, 2004. - 96 с.
37. Мосин, В.И. Желудок и гормоны / В.И.Мосин - Ставрополь: Ставропольское книжное издательство, 1974. — 207с.

38. Мосин, В.И. Желудок и гормоны / В.И.Мосин - Ставрополь: Кн.Изд-во, 1981.- 181с.
39. Новик, А.А. Исследование качества жизни в медицине: [учеб. пособие] / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 304 с.
40. Новик, А.А. Концепция и стратегия исследования качества жизни в гастроэнтерологии (обзор) / А.А.Новик, Т.И.Ионова, Н.Л.Денисов // Терапевтический архив. – 2003. - № 10. - с. 42-46.
41. О कोरोков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов / А.Н.О कोरोков. – М.; Дубль Фрейд, 1999. – С.48-52.
42. Охлобыстина, О.З. Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома функциональной диспепсии: автореф. дисс.к.м.н, 14.00.47/ Охлобыстина Оксана Зауровна - М., 2007. - 24 с.
43. Плотникова, Е.Ю. Сочетание функциональной диспепсии с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и хроническим гастритом./ Е.Ю. Плотникова, О.А. Краснов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. - №3. - С.21-28.
44. Рысс, Е.С. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта / Е.С. Рысс, В.И. Симаненков // Новые Санкт- петербургские ведомости. - 2001. – №2. (прил.). – С.56
45. Сидоров, П.И. Психосоматическая медицина. Руководство для врачей./ П.И.Сидоров, А.Г.Соловьев, И.А. Новикова. Под ред. академика РАМН Сидорова П.И. - М.: Медпресс-информ, 2006.- 568 с.
46. Сотников, В.Н. Значение эндоскопической рН-метрии в определении кислотопродуцирующей функции желудка. Пособие для врачей / В.Н. Сотников, Т.К. Дубинская, А.В. Волова, Г.А. Яковлев - Москва: РМАПО, 2005. – 35 с.
47. Софель, С.А. Клинико-морфологическая эффективность и состояние липидного обмена при антисекреторной фармакотерапии омепразолом хронического неатрофического гастрита и неязвенной диспепсии у лиц молодого

- возраста : автореф. дисс.к.м.н, 14.00.05/ Софель Сергей Анатольевич - СПб., 2003. - 20 с.
48. Сторожков, Г.И. Изменения соотношения некоторых гормонов при язвенной болезни и хроническом гастрите / Г.И.Сторожков, С.И.Фомченков и др. // Четвертый Всесоюзный съезд гастроэнтерологов. Москва. - 1990. -С.583-584.
49. Сторонова, О.А. Практическому врачу о продолжительной интрагастральной рН-метрии. Пособие для врачей / О.А. Сторонова, А.С. Трухманов - Москва: Медпрактика- М, 2012. - 16с.
50. Уголев, А.М. Гормоны пищеварительной системы / А.М.Уголев, О.С. Родбиль – М.:Наука, 1995. – 282с.
51. Успенский Ю.П. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, с учетом современных рекомендаций / Ю.П.Успенский, Н.В. Барышникова // Сб. статей. Акт. вопр. оздоровления детей и подростков с пом. стационарзамещающих технологий. - СПб. – 2016. - С. 37–48.
52. Хавкин, А.И. Функциональные заболевания пищеварительного тракта у детей. Принципы рациональной терапии: практ. рук-во / А.И. Хавкин, С.В. Бельмер, Г.В. Волынец, Н.С. Жихарева - М., 2002. - С. 7-8.
53. Циммерман, Я.С. «Римские критерии – III» и синдром функциональной (гастродуоденальной) диспепсии / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2008. - №4. – С 59-66.
54. Циммерман, Я.С. Актуальные проблемы гастроэнтерологии в нашей стране / Я.С. Циммерман, И.Я. Циммерман // Клиническая медицина. – 2007. - №5. – С.15-23.
55. Циммерман, Я.С. Язвенная болезнь и иммунная система организма / Я.С.Циммерман, Е.Н.Михалева // Клиническая медицина. – 2000. - №7. –с.15-21.
56. Циммерман, Я.С. Синдром функциональной диспепсии: современные представления, спорные и нерешенные вопросы / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2004. — №5. — С. 16-22.

57. Шептулин, А.А. Хронический гастрит и функциональная диспепсия: есть ли выход из тупика? / А.А.Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2010. - 20(2) – с.84-88.
58. Шептулин, А.А. Синдром функциональной (неязвенной) диспепсии / А.А.Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – Т.1. - №8. – С.13-17.
59. Шептулин, А.А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома функциональной диспепсии / А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2003. - № 1.- С.19–25.
60. Шептулин, А.А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра / А.А.Шептулин, А.А.Курбатова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2016 - 26(4). – С.124-128.
61. Шептулин, А.А. Алгоритм диагностики и лечения при синдроме неязвенной диспепсии / А.А. Шептулин, О.З. Колмакова // Рус. мед. журн. - 2000. - Т. 2. №5. - С.291-293.
62. Шкатова, Е.Ю. Механизмы формирования торпидного течения гастродуоденальных язв, разработка многофакторного прогнозирования и патогенетического лечения: авторефер.дисс.д.м.н. / Шкатова Елена Юрьевна. - Москва, 2008. - 327с.
63. Abell, T.L. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review / T.L.Abell, R.K.Bernstein, T.Cutts, G.Farrugia, J.Forster, W.L.Hasler // Neurogastroenterol Motil. - 2006. – 18 - С. 263–283.
64. Allescher, H.D. Quality of life in functional dyspepsia long term epidemiology and impact of management / H.D. Allescher // 8th UEGW. - Brussels, 2000. - Abstracts // Gut. - 2000. - Vol. 32 (Suppl.1). - P.A45-A45.
65. Amarapurkar, D.N. Randomized, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia / D.N.Amarapurkar, P.Rank // J. Indian Med. Assoc. – 2004. – Vol. 102. – P. 735–760.

66. Arisawa, T. Genetic polymorphisms of molecules associated with inflammation and immune response in Japanese subjects with functional dyspepsia / T.Arisawa, T.Tahara, T.Shibata et al. // *International J Molecular Medicine*. - 2007. -20(5)-p.717-723.
67. Aro P. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study / P.Aro, N.J.Talley, J.Ronkainen, T.Storskrubb, M.Vieth, S.E.Johansson, et al. // *Gastroenterology*. - 2009. – p.94–100.
68. Ayoola, E.A. Diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy in relation to age and gender: a study of 10112 patients / E.A.Ayoola, R.S. al-Rashed, I.A. al-Moflesh, F.Z. al-Faleh, M.Laajam // *Hepatogastroenterology* – 1996.- V.43- p.409-415.
69. Ballenger, J.C. Consensus statement on depression, anxiety and functional gastrointestinal disorders / J.C.Ballenger, J.R.T.Davidson, Y.Lecrubier // *J. Clin. Psychiatry*. - 2001. - 62 (suppl. 8).-p. 48-51.
70. Barbera, R. Abnormal sensitivity to duodenal lipid infusion in patients with functional dyspepsia / R.Barbera, C.Feinle, N.W.Read // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 1995. – v.7(11). –p.1051-1057.
71. Bazolli, F. Choice of first line treatments to optimise eradication H. pylori resistance and management strategies./ F.Bazolli // – *World Congress of Gastroenterology*. – Montreal, 2005 (oral presentation).
72. Bazzoli, F. Italian Omeprazole Triple Therapy-1-Week Regimen/ F.Bazzoli F. // *Scand. J. Gastroenterol*. - 1996. - Vol.31, №4. - p.1 18
73. Bermejo San Jose, F. Efficacy of four widely used techniques of the diagnosis of Helicobacter pylori infection in gastric ulcer disease / F.Bermejo San Jose, D.Boixeda de Miguel, J.Gisbert et al. // *Rev. Clin. Esp*. – 2000. – Vol. 200. – P. 475-479.
74. Bernasconi, G. Psychological approach to functional dyspepsia. Pathophysiological and clinical features / G.Bernasconi, G.Borgerini, F.Di Mario, G.Magni // *Piccin. Nuova Libreria, Padua*. – 1991. - p. 37-47.
75. Bharucha, A.E. Gastric motor disturbances in patients with idiopathic rapid gastric emptying / A.E.Bharucha, A.Manduca, D.S.Lake, J.Fidler, P.Edwards, R.C.Grimm et al. // *Neurogastroentero Motil*. – 2011. - 617-e252.

76. Björnsson, E. Effects of duodenal lipids on gastric sensitivity and relaxation in patients with ulcer-like and dysmotility-like dyspepsia / E.Björnsson, J.Sjöberg, G.Ringström, M.Norström, M.Simrén, H.Abrahamsson // *Digestion*. – 2003. – v.67(4). –p.209-217.
77. Boeckxstaens, G. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspeptics / G.Boeckxstaens, D.Hirsch, S.Kuiken, et al. // *Am J Gastroentero.* – 2002. – v.97- p.40–48.
78. Bratten, J. Prolonged recording of duodenal acid exposure in patients with functional dyspepsia and controls using a radiotelemetry pH monitoring system / J.Bratten, M.P. Jones // *J. Clin.Gastroenterol.* – 2009. – 43(6). -527-533.
79. Bredenoord, A.J. Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms / A.J.Bredenoord, H.J.Chial, M.Camilleri et al.// *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2003. - v. 1. - p. 264-272.
80. Camilleri, M. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study / M.Camilleri, D.Dubois, B.Coulie, et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – v.3. – p.543-552.
81. Camilleri, M. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory / M.Camilleri, W.I.Hasler, H.P.Parkman et al.// *Gastroenterology.* - 1998. -Vol.115. - P.747-762.
82. Castillo, E.J. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia / E.J.Castillo, M.Camilleri, G.R.Locke et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2004. - v. 21. - p. 985-996.
83. Chang, L. The association of functional gastrointestinal disorders and fibromyalgia / L.Chang // *Eur J Surg Suppl.* - 1998 - №583 - p. 32-36.
84. Chen, C.L. Dyspeptic symptoms and water load test in patients with functional dyspepsia and reflux disease / C.L. Chen, H.H. Lin, M.C. Chen, L.C. Huang // *Scand. J. Gastroenterol.* 2005. - Jan. -Vol. 40(1). - P.28-32.
85. Chen, T.S. Psychosocial-spiritual factors in patients with functional dyspepsia: a comparative study with normal individuals having the same endoscopic features /

T.S.Chen., J.C. Luo, F.Y.Chang. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. - v. 22 (1). - p. 75-80.

86. Chen,T.S. Psychosocial distress is associated with abnormal gastric myoelectrical activity in patients with functional dyspepsia / T.S.Chen, Y.C.Lee, F.Y.Chang, H.C.Wu, S.D.Lee // *Scand J Gastroenterol.* – 2006. - Jul;41(7). - 791-796.

87. Chojnacki, C. Secretion of melatonin and 6-sulfatoxymelatonin urinary excretion in functional dyspepsia / C.Chojnacki, T.Poplawski, G.Klupinska, J.Blasiak, J. Chojnacki, R.J.Reiter // *World Journal of Gastroenterology.* - 2011. - Vol. 17 (21) - P.2646–2651.

88. Chua, A.S. Cholecystokinin hyperresponsiveness in dysmotility-type nonulcer dyspepsia / A.S.Chua, T.G.Dinan, L.C. Rovati, P.W. Keeling // *Ann N Y Acad Sci.* – 1994. – v.713. –p.298-299.

89. Chua, A.S. Clinical efficacy and prokinetic effect of the CCK-A antagonist loxiglumide in nonulcer dyspepsia / A.S.Chua, M.Bekkering, L.C.Rovati, P.W.Keeling // *Ann N Y Acad Sci.* – 1994. - v.713 - p.451-453.

90. Collen, M.J. Basal gastric acid secretion in nonulcer dyspepsia with or without duodenitis / M.J.Collen, M.J.Loebenberg // *Digestive Diseases Sciences* - 1989. V.34(2) – p.246-250.

91. Corsetti, M. Mechanisms of functional dyspepsia and its relation to IBS - Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment / M.Corsetti, J.Tack Ed. M.Camilleri, M.C.Spiller , W.B.Saunders - London, 2002. - p.117-126.

92. De Giorgi, F. Increased severity of dyspeptic symptoms related to mental stress is associated with sympathetic hyperactivity and enhanced endocrine response in patients with postprandial distress syndrome / F.Giorgi, G.Sarnelli, C.Cirillo et al.// *Neurogastroenterol Motility.* – 2012. – V.25(1) – p.31-38.

93. Delgado-Aros, S. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia / S.Delgado-Aros, M.Camilleri, F.Cremonini et al. // *Gastroenterology.* - 2004. - v.127. - p. 1685-1694.

94. Dixon, M.F. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 / M.F.Dixon,

- R.M.Genta, J.H.Yardley, P.Correa // *Amer. J. Surg. Pathol.*- 1996.- Vol. 20. - P. 1161 - 1181.
95. Drossman, D.A. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders /D.A.Drossman, F.H.Creed, K.W.Olden et al. // *Gut.* — 1999. — v. 45 (suppl 2). p. 25-30.
96. Drossman, D.A. Rome IV - Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction / D.A.Drossman, W.L.Hasler // *Gastroenterology.* – 2016. - 150(6).- p.1257-1261.
97. Edwards, S.J. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux eosophagitis / S.J. Edwards, T.Lind, L.Lundell // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2001. - Vol. 15, №8. - p. 1729-1736.
98. El-Omar, E. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients / E.El-Omar, I.Penman, J.E.Ardill et al.// *Gut.* - 1995. - Vol.36. – p.534-538.
99. El-Serag H.B. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia / H.B. El-Serag, N.J. Talley // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2004. -19(6). - 643–654.
100. Feinle-Bisset, C. Diet, food intake and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia / C.Feinle-Bisset, R.Vozzo, M.Horowitz, N.J.Talley // *Amer.J.Gastroenterol.* - 2003. - Vol.99. - p.170-181.
101. Feinle, C. Cholecystokinin-A receptors modulate gastric sensory and motor responses to gastric distension and duodenal lipid / C.Feinle, M.D’Amato, N.W.Read // *Gastroenterology.* – 1996. - 110(5). –p.1379-1385.
102. Fischler, B. Evidence-based subtypes in functional dyspepsia with confirmatory factory analysis: psychosocial and physiopathological correlates / B.Fischler, J.Vandenbergh, P.Persoons, V.D.Gucht, D.Broekaert, K.Luyckx, et al.// *Gastroenterology.* – 200. – V.120(Suppl 1) - A51-A52.
103. Fischler, B. Psychosocial correlation of gastric hypersensitivity in dyspepsia / B.Fischler, V.D.Gucht // *Gut.* 2000. - v. 47 (Suppl. 3). - p. 87.

104. Forys, S. Electrogastrography in various clinical forms of functional dyspepsia / S.Forys, C.Rudnicki, E.Walecka-Kapica, J.Chojnacki // *Pol. Merkur. Lekarski.* - 2009. - v. 26 (155).-p. 373-377.
105. Fried, M. The role of fat and cholecystokinin in functional dyspepsia / M.Fried, C.Feinle // *Gut.* 2002. - v. 51 (Suppl 1). - p. 154-157.
106. Fung, W.P. Immunological studies in chronic atrophic gastritis and chronic (superficial) gastritis / W.P.Fung, R.J.Rigby, P.Trenchev, L.R.Mats // *Am. J. Gastroent.* - 1978. - V.69(1). - p.51.
107. Futagami, S. Migration of eosinophils and CCR2-CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia / S.Futagami, T.Shindo, T.Kawagoe, et al. // *Am J Gastroenterol.* - 2010. - 105(8) – p.1835-1842.
108. Gao, L. Alcohol consumption and chronic atrophic gastritis: Population-based study among 9,444 older adults from Germany / L.Gao, M.N.Weck, C.Stegmaier, et al.// *Int J Cancer.* – 2009. - 125.- 2918-2922.
109. Geeraerts, B. Influence of experimentally induced anxiety on gastric sensorimotor function in humans / B.Geeraerts, J.Vandenbergh, L.Van Oudenhove, et al. // *Gastroenterology.* - 2005. - v. 129. - p. 1437-1444.
110. Gilja, O.H. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia / O.H.Gilja, T.Hausken, I.Wilhelmsen, A.Berstad // *Dig. Dis. Sci.* - 1996. - v. 41.-p. 689-696.
111. Gisbert, J.P. Lack of benefit of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with functional dyspepsia. Randomized one-year follow-up study / J.P. Gisbert, A.I.Cruzado, R.Garcia-Gravalos, J.M.Pajares. // *Hepatogastroenterology.* - 2004. - v.51.— p. 303-308.
112. Gisbert, J.P. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a critical review/ J.P.Gisbert, J.M. Pajares // *Aliment Pharmacol Ther/* - 2004. –v.20 - p.1001-1017.
113. Ghoshal, U.C. Epidemiology of Uninvestigated and Functional Dyspepsia in Asia: Facts and Fiction / C.U.Ghoshal, R.Singh, F.Y.Chang, B.C.Yu Wong // *J Neurogastroenterol Motil.* - 2011 Jul. - Vol. 17 (3). - p.235–244.

114. Gwee, K.A. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of *Helicobacter pylori* infection / K.A.Gwee, L.Teng, R.K.M., K.Y.Ho, et al. // *European J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2009. - 21(4) - P.417-424.
115. Haag, S. Is there a benefit from intensified medical and psychological interventions in patients with functional dyspepsia not responding to conventional therapy? / S.Haag, W.Senf, S.Tagay // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2007. - v. 25 (8). - p. 973-86.
116. Hall, W. Gastric mucosal mast cells are increased in *Helicobacter pylori*-negative functional dyspepsia / W. Hall, M. Buckley, P. Crotty, C.A. O'Morain // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2003. - Sep. - Vol. 1(5). - p. 363-369.
117. Hallerback, B.I. Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study / B.I.Hallerback, G.Bommelaer, E.Bredberg, et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2002. - v. 16. - p. 959-67.
118. Handa, M. Esophageal motility and psychiatric factors in functional dyspepsia patients with or without pain / M.Handa, K.Mine, H.Yamamoto, et al. // *Dig. Dis. Sci.* - 1999. v. 44 (10). - p. 2094-2098.
119. Haruma, K. Diagnosis and pathogenesis in functional dyspepsia / K.Haruma, H.Imamura, H.Kusunoki, et al // *Nippon Rinsho.* - 2008. - v. 66 (7). - p. 1379-84.
120. Haryey, R.F. Clinical trial: prolonged beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication on dyspepsia consultations – the Bristol *Helicobacter* Project / R.F.Haryey, J.A.Lane, P.Nair, et al. // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2010. – 32. – p.394-400.
121. Heitkemper, M. Self-report and polysomnographic measures of sleep in women with irritable bowel syndrome / M.Heitkemper, A.B.Charman, J.Shaver, M.J.Lentz, M.E.Jarrett. // *Nurs Res.* – 1998. - №47(5) - p.270-277.
122. Hiyama, T. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia / T.Hiyama, M.Yoshihara, K.Matsuo, et al. // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2007. - Mar; 22(3). - 304-10.
123. Holtmann, G. G-protein beta 3 subunit 825 CC genotypeis associated with unexplained (functional) dyspepsia / G.Holtmann, W.Siffert, S.Haag, et al. // *Gastroenterol.* - 2004. -26(4) – p.971-979.

124. Holtmann, G. Clinician's manual on managing dyspepsia. / G.Holtmann, N.J.Talley - Life Science Communications: London, 2000. – 88 p.
125. Holtmann, G. Hypothesis driven research and molecular mechanisms in functional dyspepsia: the beginning of a beautiful cooperation in research and practice? / G.Holtmann, N.J.Talley // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 593–595.
126. Holtmann, G. A placebocontrolled trial of itopride in functional dyspepsia / G.Holtmann, Talley N.J., T.Liebregts et al. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 832–840.
127. Hotz, J. Reizmagen. Gastroenterologie (Hrsg. H.Goebell) / J.Hotz - Munchen – Wien – Baltimore, 1992; Bd.2:417–26.
128. Houghton, L.A. Age, gender and women's health and patient / L.A.Houghton, M.Heitkemper, M.D.Crowell, et al. // Gastroenterology. - 2016. - 150(6) - p.1332-1343.
129. Hsu, Y. Proton pump inhibitor versus prokinetic therapy in patients with functional dyspepsia: is therapeutic response predicted by Rome III subgroups? / Y.Hsu, J.Liou, T.Yang et al. // Journal of Gastroenterology. - 2011.-Vol.46. - p.183–190.
130. Hsu, Y.C. Psychopathology and personality trait in subgroups of functional dyspepsia based on Rome III criteria / Y.C.Hsu, J.M.Liou, S.C Liao, et al. //Am J Gastroenterol. - 2009. - 104(10). – p.2534-2542.
131. Ishii, M. Evaluation of duodenal hypersensitivity induced by duodenal acidification using transnasal endoscopy / M.Ishii, Kusunoki H., Manabe N., et al. // J.Gastroenterol. Hepatol. - 2010. – 25(5) – p.913-8.
132. Jackson, J.L. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis / J.L.Jackson, P.G.O'Malley, G.Tomkins et al. // Am. J.Med. – 2000. – Vol. 108. – P. 65–72.
133. Johannes, C., et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010. –V.19- p.887-888.
134. Jones, M.P. Symptoms, gastric function, and psychosocial factors in functional dyspepsia / M.P.Jones, K.Maganti // J Clin Gastroenterol. - 2004. - Nov-Dec;38(10). - p.866-72.

135. Joshi, A. Symptom score does not correlate with gastritis grade and *Helicobacter pylori* infection in non-ulcer dyspepsia / A.Joshi, S.D.Gupta, V.Ahuja // *Trop. Gastroenterol.* - 2001. - v. 22 (4). - p. 194-196.
136. Kanath, S. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride and metaclopramide in patients with non-ulcer dyspepsia // *JAMA-India.* – 2003. – Vol. 2. – p. 95–98.
137. Karamanolis, G. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia / G.Karamanolis, P.Caenepeel, J.Arts, J.Tack // *Gastroenterology.* – 2006. – 130. – p.296-303.
138. Keohane, J. Functional dyspepsia: The role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis / J.Keohane, E.M.Quigley // *World J.Gastroenterol.* - 2006. - Vol.12. - P.2672-2676.
139. Kerdo, I. Einaus der Blutzirkulation kalkulierten Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage / I.Kerdo // *Acta neurovegetativa.* – 1966. - №2 – P.250-268.
140. Kim, D.Y. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia / D.Y.Kim, S.Delgado-Aros, M.Camilleri et al. // *Am. J. Gastroenterol.* - 2001. - v. 96. - p.3099-3105.
141. Kindt, S. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia / S.Kindt, J.Tack // *Gut.* - 2006. – v.55. – p.1685 -1691.
142. Kinoshita, Y. FUTURE Study Group. Characteristics of Japanese patients with chronic gastritis and comparison with functional dyspepsia defined by Rome III criteria: based on the large-scale survey, FUTURE study / Y.Kinoshita, T.Chiba // *Intern Med.* - 2011. - 50. - p.2269-2276.
143. Kitapçioğlu, G. Overlap of symptoms of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the community / G.Kitapçioğlu, A.Mandiracioğlu, C.Caymaz Bor, S.Bor // *Turk J Gastroenterol.* - 2007. -18.- p.14-19.
144. Knill-Jones, R.P. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia / R.P.Knill-Jones // *Scand. J.Gastroenterol.* - 1991 - Vol. 26. - Suppl.182. - p.17-24.

145. Knowles, C.H. Visceral hypersensitivity in nonerosive reflux disease / C.H.Knowles, Q.Aziz // *Gut*. - 2008. - 57(5)- p.674-683.
146. Koloski, N.A. The brain — gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study / N.A.Koloski, M.Jones, J.Kalantar, et al. // *Gut*. - 2012. - 61(9) – p.1284-1290.
147. Koloski, N.A. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study / N.A.Koloski, N.J.Talley, Ph.M.Boyce // *Amer.J.Gastroenterol.*- 2002.-Vol.97. - p.2290-2299.
148. Kusano, M. Rapid gastric emptying, rather than delayed gastric emptying, might provoke functional dyspepsia / M.Kusano, H.Zai, Y.Shimoyama, et al. // *J Gastroenterol Hepatol.* - 2011. - v.26(3) – p.75-78.
149. Ladabaum, U. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline on gastric sensitivity and compliance in healthy humans / U.Ladabaum, D.Glidden // *Neurogastroenterol Motil.* - 2002. -v.14- p.395-402.
150. Laheij, R.J. Review article: Symptom improvement through eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia / R.J.Laheij, J.B.Jansen, E.H.van de Lisdonk et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 1996. - v. 10. - p. 843-850.
151. Lee, K.J. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea / K.J.Lee , B.Demarchi, I.Demedts, D.Sifrim, P.Raeymaekers, J.Tack // *Am J Gastroenterol.* – 2004. – v.99(9) – p.1765-1773
152. Lee, K.J. Plasma ghrelin levels and their relationship with gastric emptying in patients with dysmotility-like functional dyspepsia / K.J.Lee, D.Y.Cha, S.J.Cheon, et al. // *Digestion.* - 2009. - v.80(1) – p.58-63.
153. Lee, K.J. Dietary influence on electro-gastrography and association of alterations in gastric myoelectrical activity with symptoms in patients with functional dyspepsia / K.J.Lee, J.H.Kim, S.W.Cho // *J Gastroenterol Hepatol.* - 2006. - v.21. - p.59–64.
154. Lee, S.Y. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study / S.Y.Lee, K.J.Lee, J.H.Kim, S.W.Cho // *Digestion.* - 2009. -v.79. - p.196-201.

155. Lee, J. Impact of clarithromycin resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in *Helicobacter pylori* infected adults / J. Lee, J. Shin, I. Roe et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2005. - Vol. 49. - p.1600-1603.
156. Lemann, M. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. The irritable stomach syndrome / M.Lemann, J.P.Dederding, B.Flourie, et al. // *Digestive Diseases Sciences.* -1991. - v.36(9) –p.1249-1254.
157. Lieberman, D. A Endoscopic evaluation of patients with dyspepsia: results from the national endoscopic data repository / D.Lieberman, M.B.Fennerty, C.D.Morris, J.Holub, et al. // *Gastroenterology.* - 2004. -v.127. - p.1067-1075.
158. Liebrechts, T. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia / T.Liebrechts, B.Adam, C.Bredack, et al. // *Am J Gastroenterol.* - 2011. - v.106(6)- p.1089-1098.
159. Lin, Z. Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia / Z.Lin, E.Y.Eaker, I.Sarosiek, R.McCallum // *Amer.J.Gastroenterol.* - 1999. - Vol.94. - p.2384-2389.
160. Locke, G.R. *Helicobacter pylori* and dyspepsia: a population-based study of the organism and host / C.R. Locke, N.J. Talley, D.K. Nelson // *Amer. J. Gastroenterol.*-2000.-Vol. 95.-№8. - p.1906-1913.
161. Locke, G.R. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders / G.R.Locke, A.R.Zinsmeister, N.J.Talley, S.L.Fett // *Mayo Clin. Proc.* - 2000. –v. 75. - p.907-912.
162. Locke, G.R. Psychological factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study / G.R.Locke, A.L.Weaver, L.J.Melton, N.J.Talley // *Amer.J.Gastroenterol.* -2004. - Vol.99. - p.350-357.
163. Lopez Gaston, A. Dyspepsia funcional e infección por *Helicobacter pylori*: no existe relación causal / A. Lopez Gaston, A. Andrusch, P. Catuogno // *Acta Gastroenterol. Latinoam.* - 2003. - Vol. 33(1). - p.13-21.

164. Lorena, S.L. Autonomic function in patients with functional dyspepsia assessed by 24-hour heart rate variability / S.L.Lorena, M.J.Figueiredo, J.R.Almeida, M.A.Mesquita // *Dig. Dis. Sci.* - 2002. - v. 47 (1). - p. 27-31.
165. Loreno, M. Pattern of gastric emptying in functional dyspepsia: an ultrasonographic study / M. Loreno, A.M. Bucceri, F. Catalano, L.A. Muratore, A. Blasi, A. Brogna // *Dig. Dis. Sci.* 2004. - Mar. - Vol. 49(3). - P.404-407.
166. Lu, W.Z. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study / W.Z.Lu., K.A.Gwee, S.Moochhalla, K.Y.Ho // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2005. - Nov 15. Vol. 22 (10). - p.927–934.
167. Madisch, A. Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation; A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial / A. Madisch, G. Holtmann, G. Mayr et al. // *Digestion.* - 2004. - Vol. 69. - p. 45-52.
168. Mahadeva, S. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective / S. Mahadeva, K.L. Goh // *World J. Gastroenterol.* – 2006. - 12(17). – p. 2661–2666.
169. Malfertheiner, P. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia -new evidence for symptomatic benefit / P.Malfertheiner // *Eur.J.Gastroenterol. Hepatol.* 2001. -v.13 (suppl.2). - p.9-13.
170. Malfertheiner, P. Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia / P.Malfertheiner, W.Fischbach, P.Layer, et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2003. - v. 18. - p. 615-625.
171. Malfertheiner, P. Maastricht guidelines: an evolving concept / P.Malfertheiner // *Maastricht-3 Guidelines for Helicobacter pylori infection.* — 13 United European Gastroenterology Week. — Copenhagen, 2005. — P. 126-128.
172. Malfertheiner, P. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O’Morain et al. // *Gut.* - 2012. - Vol. 61. -p. 646–664.
173. Malfertheiner, P. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O’Morain et al. // *Gut.* – 2017. - 66 (1).- p.6–30.

174. Martinez, S.D. Non-erosive reflux disease (NERD) acid reflux and symptoms patterns / S.D.Martinez, I.B.Malagon, H.S.Garewal // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2003. -v. 17.-p. 537-545.
175. Mayer, E.A. Evolving pathophysiologic models of functional gastrointestinal disorders / E.A.Mayer, S.M.Collins // *Gastroenterology.* - 2002. - v. 122. - p. 2032-2048.
176. Mayer, E.A. Review article: Modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease / E.A.Mayer, K.Tillisch, S.Bradesi // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2006. - v. 24. - p. 919-933.
177. McQuaid, K. Dyspepsia. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease / McQuaid, Ed. M.Feldman et al. 6th ed. - Philadelphia-London-Toronto-MontrealSydney-Tokyo, 1998. - 105-117.
178. Mearin, F. Does *Helicobacter pylori* infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia? / F.Mearin, X.de Ribot, A.Balboa et al. // *Gut.* - 1995. - v.37. - p.47-51.
179. Mearin, F. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study / F.Mearin, M.Perez-Oliveras, A.Perello, et al. // *Gastroenterol.* - 2005. - v.129(1) – p.98-104.
180. Mearin, F. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia / F.Mearin, M.Cucala, F.Azpiroz, J.R.Malagelada // *Gastroenterology.* — 1991. - v.101. - p. 999-1006.
181. Mearin, F. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: a randomized, doublemasked trial / F.Mearin, L.Rodrigo, A.Perez-Mota, et al. // *Clin. Gastroenterol. Plepatol.* - 2004. - v. 2. - p. 301-308.
182. Meineche-Schmidt, V. Classification of dyspepsia and response to treatment with proton-pump inhibitors / V.Meineche-Schmidt // *Aliment.Pharmacol.Ther.* - 2004. - v. 20. - p. 1171-1179.
183. Mertz, H. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia / H.Mertz, S.Fullerton, B.Naliboff, E.A.Mayer // *Gut.* - 1998. - v. 42. - p. 814-822.

184. Miwa, H. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia / H.Miwa, J.Watari, H.Fukui, et al. // *J.Gastroenterol Hepatol.* - 2011. - 26 (suppl. 3) – p.53-60.
185. Moayedi, P. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia / P. Moayedi, S. Soo, J. Deeks et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. - Vol. 25. - CD002096.
186. Moayyedi, P. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? / P.Moayyedi, N.J.Talley, M.B.Fennerty, N.Vakil // *JAMA.* - 2006. - v.295. - p.1566-1576.
187. Moayyedi, P. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis / P.Moayyedi, B.C.Delaney, N.Vakil // *Gastroenterology.* - 2004. - v. 127. - p. 1329-1337.
188. Moayyedi, P. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia / P.Moayyedi, S.Soo, J.Deeks, et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. - №2. - CD002096.
189. Moayyedi, P. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia / P.Moayyedi, S.Soo, J.Deeks, et al. // *Cochrane Database of Syst Rev.* - 2003. - 1:CD001960.
190. Moayyedi, P. Systematic review: antacids, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia / P.Moayyedi, S.Soo, J.Deeks, D.Forman, A.Harris, et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2003. - v.17.- p.1215-1227.
191. Mones, J. Quality of life in functional dyspepsia / J.Mones, A.Adán, J.L.Segu, et al. // *Dig. Dis. Sei.* 2002. - v. 47. - p. 20-26.
192. Monnikes, H. Gastric perception thresholds are low and sensory neuropeptide levels high in *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia / H. Monnikes, I.R. van der Voort, B. Wollenberg et al. // *Digestion.* 2005. -Vol. 71(2).-p.111-123.
193. Muller-Lissner, S. Dyspepsiefibel / S.Muller-Lissner, H.R.Koelz - Berlin-Heidelberg-New York, 1991. - 67 p.

194. Naliboff, B.D. Sex-related differences in IBS patients: central processing of visceral stimuli / B.D.Naliboff, S.Berman, L.Chang // *Gastroenterology*. - 2003. - v.124 (7). - p.1738-1747.
195. Nyren, O. Social economic effects of non-ulcer dyspepsia / O.Nyren, H.Adami, S.Gustavsson et al. // *Scand.J.Gastroenterol.*-1985.-Vol.20.- SUPPI.109.-P.41-45.
196. O'Morain, C. Indications for Helicobacter pylori infection eradication / C.O'Morain // *Maastricht-3 Guidelines for Helicobacter pylori infection*. – 13. United European Gastroenterology Week. – Copenhagen, 2005 (oral presentation).
197. Ogiso, K. Ghrelin: a gut hormonal basis of motility regulation and functional dyspepsia / K.Ogiso, A.Asakawa, H.Amitani, A.Inui // *J Gastroenterol Hepatol*. - 2011. - 26(suppl. 3). - p.67-72.
198. Okumura, T. Prevalence of functional dyspepsia in an outpatient clinic with primary care physicians in Japan / T.Okumura, S.Tanno, M.Ohhira, S.Tanno // *J Gastroenterol*. - 2010. -v.45. - p.187-194.
199. Oshima, T. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects / T.Oshima, T.Okugawa, T.Tomita, et al. // *Aliment.Pharmacol.Ther*. – 2012. – 35(1). – 175-182.
200. Oshima, T. The G-Protein  $\beta 3$  subunit 825TT genotype is associated with epigastric pain syndrome-like dyspepsia / T.Oshima, S.Nakajima, T.Yokoyama, et al. // *BMC Medical Genetics*. - 2010. -v.11(1)- article 13.
201. Palsson, O.S. Uninvestigated dyspepsia in the US general population results from the Rome Normative Gastrointestinal Symptoms Survey / O.S.Palsson, M.A.Van Tiburg, B.M.Spiegek et al. // *Gastroenterologie*. – 2014. – v.146. – p.179.
202. Park, D.I. Role of autonomic dysfunction in patients with functional dyspepsia / D.I.Park, P.L.Rhee, Y.H.Kim et al. // *Dig. Liver Dis*. - 2001. - v. 33 (6). - p. 464-471.
203. Parkman, H.P. Electrogastrography and gastric emptying scintigraphy are complementary for assessment of dyspepsia / H.P.Parkman, M.A.Miller, D.Trate et al. // *J. Clin. Gastroenterol*. - 1997. - v. 24. - p. 214-219.

204. Parsonnet, J. Association of *Helicobacter pylori* infection with dyspeptic symptoms in patients undergoing gastroduodenoscopy / J.Parsonnet, M.J.Blaser // *Am J Med.* - 1990. - Oct;89(4). - p.464-469.
205. Patrizi, F. Novel therapeutic approaches to the treatment of chronic abdominal visceral pain / F.Patrizi, S.D.Freedman, A.Pascual-Leone, F.Fregni // *Scientific World Journal.* - 2006. - v. 6. - p. 472-490.
206. Perr, F. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying / F.Perri, R.Clemente, V.Festa et al. // *Am. J. Gastroenterol.* - 1998. - v. 93. - p. 2082-2088.
207. Peura, D. Meeting expectations in FD: clinical and regulatory objectives. Clinician's viewpoin. Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes./ D.Peura - Abstract book. Montreal, 2005. - P.16-18
208. Pfaffenbach, B. Gastric dysrhythmias and delayed gastric emptying in patients with functional dyspepsia / B.Pfaffenbach, R.J.Adamelc, C.Bartholomaus, M.Wegener // *Dig. Dis. Sci.* - 1997. - v. 42. - p. 2094-2099.
209. Piessevaux, H. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings / H.Piessevaux, B. Winter, E.Louis, V. Muls, et al. // *Neurogastroenterol Motil.* - 2009.- v.21. - p.378–388.
210. Piessevaux, H. Perception of changes in wall tension of the proximal stomach in humans / H.Piessevaux, J.Tack, A.Wilmer, et al. // *Gut.* - 2001. - v. 49. - p. 203-208.
211. Pimanau, S. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among asymptomatic young adult population and patients with duodenal ulcer: study in Belarus / S.Pimanau, A.Makarenka, A.Voropaeva // *Helicobacter.*- 2004. - v. 9 (5). - p. 516.
212. Qi, Zhu. Recent Data of Itopride in the Treatment of Functional Dyspepsia in Chinese Patients; Ganaton Regional Advisory Board Meeting Thailand 2010; 3 :1–8.
213. Quigle, E.M. Functional dyspepsia and non-erosive reflux disease (NERD) overlapping or discrete entities? / E.M.Quigley // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* - 2004. – Aug. – Vol. 18 (4)/ - P.695-706.

214. Ricci, R. Dyspeptic symptoms and gastric antrum distribution. An ultrasonographic study / R.Ricci, I.Bontempo, A.La Bella, et al. // *Ital. J. Gastroenterol.* - 1987. - v. 19.-p. 215-217.
215. Saito, Y. Dysfunctional gastric emptying with down-regulation of muscle-specific MicroRNAs in helicobacter pylori-infected mice / Y.Saito, H.Suzuki, H.Tsugawa, et al. // *Gastroenterology.* - 2011. - 140(1). - p.189-198.
216. Samson, M. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients / M.Samson, M.A.Verhagen, G.P.van Berge-Henegouwen et al. - *Gastroenterology.* - 1999. -Vol.116. - P.515-520.
217. Sarnelli G. Symptom patterns and pathophysiological mechanisms in dyspeptic patients with and without Helicobacter pylori / G.Sarnelli, R.Cuomo, J.Janssens, J.Tack // *Digestive diseases and sciences.* - 2003. – v.48. – p.2229-2236.
218. Savant, P. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia / P.Savant, H.S.Das, N.Desai et al. // *JAPI.* – 2004. – Vol. 52. – P. 626–628.
219. Sepulveda, A.R. Practical approach to the pathologic diagnosis of gastritis / A.R.Sepulveda, M.Patil // *Arch Pathol Lab Med.* - Oct 2008. - 132(10) – p.1586-1593.
220. Sha, W. Correlations among electrogastrogram, gastric dysmotility, and duodenal dysmotility in patients with functional dyspepsia / W.Sha, P.J.Pasricha, J.D.Chen // *J Clinical Gastroenterol.* - 2009. - 43(8). – p.716-722.
221. Shaib, Y. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States / Y.Shaib, El-Serag // *Am. J. Gastroenterol.* - 2004. - v. 99(11).-p. 2210-2216.
222. Shaukat, A. The role of endoscopy in dyspepsia / A.Shaukat, A.Wang // *Gastrointestinal endoscopy.* - 2015.- Vol. 82, № 2. –p.227-232.
223. Shindo, T. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease / T.Shindo, S.Futagami, T.Hiratsuka, et al. // *Digestion.* - 2009. - 79(2) – p.65-72.

224. Simrén, M. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects / M.Simrén, R.Vos, J.Janssens, J.Tack // *Am J Physiol.* - 2003. - v.285(2). – p.309-315.
225. Sipponen, P. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: An observational case-control study / P. Sipponen, P. Ranta, T. Helske, I. Kaarlaintn // *Gastroenterol.* - 2002. – Vol. 37, № 7. – P. 785-791.
226. Spilker, B. *Quality of Life and Pharmacoeconomic in Clinical Trials / Second Edition*, edited by B. Spilker. - Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia: New York Lippincott-Raven, 1996. – 1253p.
227. Spiller, R. An update on postinfectious irritable Bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome / R.Spiller, C.Lam // *J.Neurogastroenterol Motility.* - 2012. - v.18(3) – p.258-268.
228. Spiller, R.C. Inflammation as a basis for functional GI disorders / R.C.Spiller // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* - 2004. - v. 18. - p. 641-661.
229. Stanghellini, V. Gastroduodenal disorders / V.Stanghellini, F.C.L.Chan, W.L.Hasler., et al. // *Gastroenterology.* - 2016. - v.150(6). p.1380-1392.
230. Stanghellini, V. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia / V.Stanghellini, C.Tosetti, A.Paternico, et al // *Gastroenterology.* - 1996. - Vol.110. - p.1036-1042.
231. Staque, M.J. *Quality of Life assessment in clinical trials: [monography]* / M.J. Staque. – Oxford, N.Y., Tokyo: Oxford University Press, 1998. – P.360.
232. Stolte, M. The updates Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. / M.Stolte, A.Meining // *Can. J. Gastroenterol.*- 2001.-Vol. 15.-P. 591-598.
233. Straus, S.M., et al. *Eur Heart Journal* 2005; 19 – p.2007-2012.
234. Sugano, K. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K.Sugano, J.Tack, E.J.Kuipers, et al. // *Gut.* - 2015. -v. 64. - p.133-167.
235. Suzuki, H. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy /

- H.Suzuki, T.Masaoka, G.Sakai et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2005. - v. 20. - p.1652-60.
236. Sykora, J. Gastric emptying of solids in children with H.pylori-positive and H.pylori-negative non-ulcer dyspepsia / J. Sykora, A. Malan, J. Zahlava et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 2004. - Sep. - Vol. 39(3). - P. 246-252.
237. Tack, J. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia / J.Tack, I.Demedts, G.De Hondt, P.Caenepeel, B.Fischler, M.Zanddecki et al. // *Gastroenterology.* - 2002. - v.122. - p.1738–1747.
238. Tack, J. New therapeutic targets for FD: what, how and whom? / J.Tack // *Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes* . – Abstract book. – Montreal, 2005. – P. 22–24.
239. Tack, J. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia / J.Tack, R.Bisschops, G.Sarnelli // *Gastroenterology.* - 2004. - v. 127. - p. 1239-1255.
240. Tack, J. Influence of the selective serotonin re-uptake inhibitor, paroxetine, on gastric sensorimotor function in humans / J.Tack, D.Broekaert, B.Coulie, et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2003. - v.17. - p.603-608.
241. Tack, J. Assessment of meal induced gastric accommodation by a satiety drinking test in health and in severe functional dyspepsia / J.Tack, P.Caenepeel, H.Piessevaux, et al. // *Gut.* - 2003. - v. 52. - p. 1271-1277.
242. Tack, J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia / J.Tack, H.Piessevaux, B.Coulie, et al. // *Gastroenterol.* - 1998.- 115(6) – p.1346-1352.
243. Tack, J. Functional gastroduodenal disorders / J.Tack, N.J.Talley, M.Camilleri et al. // *Gastroenterology.* – 2006.– Vol. 130. – P. 1466–1479.
244. Tahara, T. The role of RANTES promoter polymorphism in functional dyspepsia / T.Tahara, T.Shibata, H.Yamashita, et al. // *J Clinical Biochemistry Nutrition.* - 2009. - 45(2) - p.235-240.
245. Talley, N.J. Functional gastroduodenal disorders / N.J. Talley et al. // *Gut.* -1999. — Vol. 45. - Suppl. 2. - P 37-42.

246. Talley, N.J. Dyspepsia: How to sort out the mess? / N.J.Talley. - Dig Dis Week, San Diego, 2016. Oral presentation.
247. Talley, N.J. Indigestion: When is it Functional ? / N.J.Talley, N.Phung, J.S.Kalantar // BMJ. - 2001. - Vol. 323. - P. 1294-1297.
248. Talley, N.J. Therapeutic options in nonulcer dyspepsia / N.J.Talley // J Clin Gastroenterol. - 2001. - v.32. - p.286-293.
249. Talley, N.J. Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based-study / N.J.Talley, S.L.Helgeson, A.R.Zinsmeister et al. // Gastroenterology. - 1994. - Vol. 107. - P. 1040-1049.
250. Talley, N.J. Functional gastroduodenal disorders / N.J.Talley, V.Stanghellini, R.C.Heading, et al. // Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders / Ed. D.A.Drossman, 2th Ed. - Allen Press. - 2000. - P. 299-350.
251. Talley, N.J. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotilitylike dyspepsia? / N.J.Talley, M.Verlinden, M.Jones // Am. J. Gastroenterol. - 2001. - v. 96. - p.1422-1428.
252. Talley, N.J. Impact of functional dyspepsia on quality of life / Talley N.J., A.L.Weaver, A.R.Zinsmeister // Dig. Dis. Sci. - 1995. - v. 40. - p. 584-589.
253. Talley, N.J. Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management / N.J.Talley, D.Colin-Jones, K.L.Koch, M.Koch, O.Nyren, V.Stanghellini// Gastroenterology International. - 1991. - v.4. - p.145-160.
254. Talley, N.J. Functional dyspepsia / N.J.Talley, A.C.Ford // N. Engl. J. Med. - 2015. - 373(19). -p.1853-1863.
255. Tanum, L. A new pharmacologic treatment of functional gastrointestinal disorder. A double-blind placebo-controlled study with Mianserin / L.Tanum, U.F.Malt // Am J Gastroenterol. - 1998. - v.93. - p.160-165.
256. Thompson, W.G. The road to rome / W.G.Thompson // Gastroenterology. - 2006. - v. 130 (5). - p.1552-1556.
257. Tominaga, K. Comparison of gastrointestinal symptoms and psychological factors of functional dyspepsia to peptic ulcer or panic disorder patients / K.Tominaga, K.Higuchi, T.Iketani // Inflammopharmacology. — 2007. — v. 15 (2). p. 84-89.

258. Troncon, L.E. Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients / L.E.Troncon, R.J.Bennett, N.K.Ahluwalia, D.G.Thompson // *Gut*. 1994. - v. 35. - p. 327-332.
259. Troncon, L.E. Relationships between intragastric food maldistribution, disturbances of antral contractility, and symptoms in functional dyspepsia / L.E.Troncon, J.R.Herculano, R.D.Savoldelli et al. // *Dig. Dis. Sci.* - 2006. - v. 51. - p. 517-526.
260. Vanheel, H. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia / H.Vanheel, R.Farré // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – v.10(3). – p.142-149.
261. Van Kerkhoven, L.A. Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia / L.A.Van Kerkhoven, L.G.Van Rossum, M.G.Van Oijen et al. // *Endoscopy.* - 2006. - v.38 - p.879-885.
262. Van Lelyveld, N. Lack of relationship between chronic upper abdominal symptoms and gastric function in functional dyspepsia / N.Van Lelyveld, M.Schipper, M.Samsom // *Dig Dis Sci.* - 2008. - v.53. - P.1223–1230.
263. Van Lelyveld, N. Partial gastric volumes and upper abdominal sensations in functional dyspeptic and GERD patients: a 3D ultrasonographic study / N.Van Lelyveld, R.Scheffer, M.Mundt, M.Samson // *Amer.J.Gastroenterol.* - 2006. -Vol.101. - P.1845-1852.
264. Van Oudenhove, L. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: a H<sub>2</sub> 15O-PET study / L.Van Oudenhove, J.Vandenberghe, P.Dupont, et al. *Am J Gastroenterol.* - 2010. - v.105(4) - p.913-924.
265. Van Oudenhov, L. Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factors or omatisation?/ L.Van Oudenhove, J.Vandenberghe, B.Geeraerts, et al // *Gut.* - 2008. - v.57(12). - p.1666-1673.
266. Vandenberghe, J. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitization of pain specific or multimodal pathways? / J.Vandenberghe, R.Vos, P.Persoons et al. // *Gut.* - 2005. - v. 54. - p. 914-919.

267. Veldhuyzen Van Zanten, S.J. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis / S.J.Veldhuyzen Van Zanten, M.J.Jones, M.Verlinden, N.J.Talley // *Am J Gastroenterol.* - 2001. - v. 96 – p.689-696.
268. Wang, W.H. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / W.H.Wang, J.Q.Huang, G.F.Zheng H.H.Xia, W.M.Wong, X.G.Liu, J.Karlberg, B.C.Wong // *Clin Gastroenterol Hepatol.* - 2007. - Feb;5(2). - p.178-185.
269. Watson, W.C. Globus and headache: common symptoms of the irritable bowel syndrome / W.C.Watson, et al. // *Can Med Assoc J.* - 1978. - №118. - p. 387-388.
270. Wiklund, I. Does endoscopy have a positive impact on quality of life in dyspepsia? / I. Wiklund et al. // *Gastrointest. Endosc.* 1998. - Vol. 47. - P. 449-454.
271. Wilhelmsen, I. Helicobacter pylori in functional dyspepsia / I.Wilhelmsen, T.Haug, P.Sipponen, A.Berstad // *Scand.J.Gastroenterol.* - 1994. - Vol.29. – p.522-527.
272. Zagari, R.M. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study / R.M.Zagari, G.R.Law, L.Fuccio et al. // *Gastroenterology.* – 2010. - vol. 138, no. 4. - p. 1302–1311.
273. Zeng, F. Abnormal resting brain activity in patients with functional dyspepsia is related to symptom severity / F.Zeng, W.Qin, F.Liang, et al. // *Gastroenterol.* - 2011.- 141(2) – p.499-506.
274. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S.Zigmond, R.P.Snaith // *Acta Psychiatr Scand.* -1983. – Vol.67(6). - p.361-370.
275. Веб-ресурс «Медстатистика» URL: <http://medstatistic.ru/calculators>
276. Malfertheiner P. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht V/ Florence Consensus report [электронный ресурс]/ P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain et al. // *Gut Online First*, published on October 5. - 2016. URL:<http://gut.bmj.com/> on October 12, 2016 as 10.1136/ gutjnl-2016-312288.