

ФУНКЦІОНАЛЬНА ДИСПЕПСІЯ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ

Редакція журналу організувала круглий стіл, присвячений питанням функціональної диспепсії. До участі у ньому були запрошені провідні спеціалісти, яким запропонували виступити на сторінках журналу з висвітленням сучасних уявлень про етіологію, патогенез, діагностику та лікування цього поширеного захворювання з точки зору доказової медицини.

У ньому взяла участь: **Олег Якович Бабак**, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор, директор Інституту терапії ім. Л.Т. Малої АМН України (Харків),

Іван Сергійович Чекман, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАН України і АМН України, завідувач кафедри фармакології з курсом клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця,

Юрій Миронович Степанов, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гастроентерології та терапії факультету післядипломної освіти Дніпропетровської державної медичної академії,

Вадим Петрович Шипулін, доцент кафедри факультетської терапії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий директор українсько-німецького гастроентерологічного центру «Бік Київ», директор Національного музею медицини (Київ).

Сергій Юрійович Штриголь, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та фітотерапії Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації (Харків).

Відкрив круглий стіл проф. О.Я. Бабак зі словами привітання і подяки за участь у цьому заході. Він зазначив, що така практика — публікація на сторінках журналу обговорень та дискусій провідних вчених і фахівців з найбільш актуальних питань гастроентерології буде і надалі підтримуватися редакцією.

У своїй доповіді «Диспепсія — современное состояние проблемы» О.Я. Бабак зазначив:

«Распространенность диспептических жалоб среди населения мира очень высока — от 19 до 41%, однако за медицинской помощью обращаются лишь 20—25% больных. По статистическим данным, каждый третий-четвертый житель развитых стран предъявляет жалобы на боли или дискомфорт в эпигастральной области.

Высокая частота диспепсических расстройств среди населения обуславливает повышенный интерес гастроэнтерологов и врачей общей практики к этой проблеме. Обилие терапевтических схем, предложенных для лечения функциональной диспепсии, наглядно иллюстрирует недостаточное знание ее патогенеза и вследствие этого — сомнительную эффективность. Результативность медикаментозного лечения и результативность плацебо ненамного отличаются друг от друга: от 20 до 60% лиц с функциональной диспепсией имеют положительный ответ на плацебо.

С этиологической точки зрения диспепсию можно разделить на три группы:

1) диспепсия с определенной органической причиной (язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, опухоли, ятрогении и т. п.);

2) диспепсия без органической патологии, но с патофизиологическими или микробиологическими нарушениями (*Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит, дуоденит, висцеральная гиперчувствительность, нарушения моторики);

3) диспепсия без выявленной причины.

Вторую и третью группы принято рассматривать как функциональную диспепсию. Термин «неязвенная диспепсия» в настоящее время использовать не рекомендуется.

За симптомами диспепсии (наиболее характерные жалобы — тяжесть в желудке, чувство переполнения, тошнота) могут скрываться как органические заболевания (пептическая язва, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), так и функциональное расстройство, при этом у 60% из числа обратившихся к врачу пациентов диагностируются различные варианты расстройств моторики желудочно-кишечного тракта и отсутствует органическая патология. Это означает, что чаще всего причиной диспепсических жалоб является именно функциональное расстройство желудка. Проблема функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта посвящено значительное количество зарубежных и отечественных исследований. Тем не менее довольно продолжительный период времени отсутствовал единый подход, который бы позволил определить унифицированные пути ее решения. Имелись значительные различия во мнениях не только относительно патогенеза, лечения, но и терминологии диспепсии.

Преодолению этой ситуации была посвящена работа Согласительной комиссии международных экспертов (Рим, 1999). Римские критерии II являются на сегодня основным документом, определяющим стандарты диагностики и лечения функциональной диспепсии во всем мире.

Согласно Римским критериям II (1999), под функциональной диспепсией понимают боль или дискомфорт, локализованные в

подложечной области ближе к срединной линии. Дискомфорт чаще всего заключается в ощущении тяжести в желудке, переполнения в эпигастрии, раннем насыщении. Боль или дискомфорт в эпигастрии могут но-

**Нарушения
двигательной функции
желудка выявляется
в 75% случаев**

силь переменяющийся характер или быть постоянными по интенсивности и локализации, а также не иметь четкой связи с приемом пищи.

Функциональная диспепсия определяется при следующих условиях:

1) наличие в течение 12 недель (не обязательно подряд) на протяжении 12 месяцев постоянной или повторяющейся диспепсии (боль или дискомфорт, локализованные по центру в верхних отделах живота);

2) отсутствие доказательств органического заболевания (включая данные эндоскопии), которые могли бы объяснить симптомы диспепсии;

3) диспепсия не уменьшается после дефекации и не связана с изменениями частоты и характера стула (другими словами, исключен синдром раздраженной кишки).

В МКБ-10 функциональная диспепсия значится под шифром К-30 и является самостоятельной нозологической формой болезни.

Различают три варианта функциональной диспепсии в зависимости от доминирующего клинического симптома:

а) язвенноподобная диспепсия, когда доминирующим симптомом является боль по центру в верхних отделах живота (от умеренной до сильной);

б) дискинетическая диспепсия, когда доминирующим симптомом является дискомфорт (чувство, которое не описывается пациентом как боль; чаще описывается как чувство переполнения в верхних отделах живота, чувство раннего насыщения, вздутия, тошноты);

в) неспецифическая диспепсия (симптомы не подходят по описанию к первым двум вариантам).

Эта классификация отвечает существующим данным о том, что доминирующий симптом, а не группа симптомов, является главным в определении патогенеза диспепсии и в выборе лечения.

Следует отметить, что наиболее часто встречается дискинетический вариант функциональной диспепсии.

Нарушение двигательной функции желудка, по данным некоторых авторов, выявляется в 75% случаев функциональной диспепсии, при этом у 30—80% пациентов с диспепсическими жалобами наблюдается нарушение эвакуации пищи из желудка. Как известно, в норме функция желудка состоит в перемешивании, измельчении и проталкивании пищи в кишечник. Желудок, словно миксер, перемешивает фрагменты пищи с желудочным соком. Последний имеет кислую реакцию и является агрессивной средой для белков, быстро разрушая их. Пища, богатая белком, дольше всего задерживается в желудке — иногда до 8 ч, а пища, содержащая обычное количество белка, — до 4 часов. Пищевые фрагменты эвакуируются из желудка, когда их размер в диаметре достигает 1 мм или менее. При поступлении пищевого комка в желудок происходит рецептивная релаксация его проксимального отдела. В дальнейшем начинается адаптивная релаксация дна и тела желудка, необходимая для приема (аккомодации) относительно больших объемов пищи без увеличения напряжения желудочной стенки. За счет перистальтики дна желудка (с частотой 0,3—1 сокращение в минуту) содержимое фундального отдела продвигается в дистальную часть желудка для пе-

ремешивания, измельчения и эвакуации пищи. В обеспечении нормальной эвакуаторной функции желудка важное значение имеет антродуоденальная координация — синхронизация перистальтики антрального отдела желудка с

открытием пилорического сфинктера.

К нарушениям гастроудоденальной моторики, выявляемым у пациентов с диспеп-

сией, обычно относятся: гастропарез (ослабление моторно-эвакуаторной функции желудка), нарушение антродуоденальной координации, ослабление постпрандиальной моторики антрального отдела, нарушение распределения пищи внутри желудка (расстройства релаксации желудка; нарушенная аккомодация пищи в дне желудка), нарушения циклической активности желудка в межпищеварительном периоде: желудочные дисритмии (тахигастрия, брадигастрия, антральная фибрилляция), дуоденогастральный рефлюкс. Интермиттирующий характер желудочных дисритмий может обуславливать рецидивирующее течение симптомов диспепсии.

Нарушения моторики пищеварительного канала являются основополагающим патофизиологическим механизмом формирования функциональной диспепсии. Эти нарушения вызывают неприятные или болезненные ощущения в верхних отделах живота, которые в свою очередь мешают повседневной деятельности, ограничивают питание, передвижение, отдых, физическую активность, ухудшают качество жизни пациентов и, в конечном счете, являются причиной обращения к врачу.

Учитывая, что ведущим патогенетическим механизмом развития функциональной диспепсии является нарушение моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, препаратами выбора для лечения синдрома функциональной диспепсии являются прокинетики — препараты, нормализующие моторную функцию пищеварительного канала.

К лекарственным средствам этой группы относится прежде всего блокатор периферических допаминовых рецепторов — домперидон. Клиническими эффектами действия этого прокинетики являются: повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, усиление аккомодации желудка, улучшение антродуоденальной координации, повышение продуктивной перистальтики кишки, повышение сократительной способности желчного пузыря. Стандартная доза домперидона — по 10 мг 3—4 раза в день. При отсутствии или недостаточной эффективности стандартной дозы домперидона она может быть повышена до 80 мг в сутки (в 3—4 приема) без повышения риска развития побочных действий препарата. Практический опыт применения домперидона показывает, что при правильно подобранных дозах симптомы функциональной диспепсии при дискинетическом варианте могут быть устранены у 88%, а при язвенноподобном варианте — у 81% пациентов.

В соответствии с существующими представлениями инфекции *H. pylori* может играть определенную роль в развитии диспепсии, поскольку она способна вызывать воспаление слизистой — хеликобактерный гастрит. Однако следует помнить, что не всегда диспеп-

Препаратами выбора для лечения функциональной диспепсии являются прокинетики

сические жалобы связаны с гастритом, так как в большинстве случаев течение гастрита является бессимптомным. Кроме того, диагноз хронического гастрита в обязательном порядке должен быть подтвержден гистологически. Имеются данные, что инфекция *H. pylori* сама по себе может вызывать нарушение моторной функции желудка. Это положение подтверждено рекомендациями последнего Маастрихтского Консенсуса 3-2005, согласно которым при функциональной диспепсии проведение антихеликобактерной терапии признано необходимым, особенно в регионах с высокой инфицированностью. Для таких пациентов рекомендована активная стратегия «Test & treat» (исследовать и лечить). По результатам метаанализа была доказана высокая частота исчезновения диспептических жалоб у пациентов с функциональной диспепсией после проведения эффективной антихеликобактерной терапии.

При смешанной форме диспепсии рекомендуется комбинированное назначение прокинетиков (домперидона) и антисекреторных препаратов, при этом предпочтительнее применять препараты пролонгированного действия, в частности ингибиторы протонной помпы, обладающие высокой эффективностью и максимальной безопасностью. С этой точки зрения препаратом выбора может быть рабепразол».

І.С. Чекман у своєму повідомленні «Клиническая фармакология прокинетиков и ферментных препаратов» спинився на фармакологічних властивостях зазначених засобів

«Препаратами выбора в лечении заболеваний, сопровождающихся нарушением тонуса и перистальтики желудочно-кишечного тракта, являются препараты, усиливающие его моторику, или прокинетики.

К сожалению, у практикующих врачей и провизоров под влиянием рекламы сложилось ошибочное мнение об эффективности ферментных препаратов при функциональной диспепсии. Показаниями для назначения ферментативных средств являются: хронический панкреатит с болевым и диспептическим синдромами, с внешне- и внутрисекреторной недостаточностью поджелудочной железы; состояния после резекции, большие кисты, опухоли поджелудочной железы, приводящие к уменьшению объема функционально активной паренхимы; обструкция протоков поджелудочной железы (например, опухолью), сахарный диабет, синдром Золлингера — Эллисона, муковисцидоз, генетически обусловленный изолированный ферментный дефицит, врожденная гипоплазия поджелудочной железы (синдромы Швахмана, Иогансона — Близзарда) или ее атрофия (синдром Кларка — Хэввилда) и другие состояния, сопровождающиеся внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Таким образом, ферментные препараты восполняют недостаток ферментов, вырабатываемых поджелудочной железой, и осуществляют ферментативное расщепление пищи в кишечнике. Ферменты действуют в щелочной среде, которая является нормальной для кишечника, а кислая среда желудка их разрушает. Поэтому все ферментные препараты покрыты специальной защитной

При функциональной диспепсии для назначения ферментных препаратов нет оснований

кислотоустойчивой (кишечнорастворимой) оболочкой, благодаря чему они действуют только в кишечнике. Вот почему нельзя ни в коем случае дробить таблетку ферментного препарата, не имеющего гранулированной лекарственной формы.

Следует особо подчеркнуть, что при функциональной диспепсии для назначения ферментов нет оснований, поскольку внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы проявляется диареей и стеатореей. Учитывая, что ведущим патогенетическим механизмом развития функциональной диспепсии является нарушение моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, препаратами выбора для лечения синдрома функциональной диспепсии являются прокинетики — препараты, нормализующие двигательную функцию желудочно-кишечного тракта.

Прокинетики оказывают свое действие в основном за счет блокады допаминовых рецепторов. Ускорение опорожнения желудка, вызываемое прокинетиками, связано не только с повышением частоты и амплитуды сокращений антрального отдела желудка, но и со способностью этих препаратов синхронизировать антральные и дуоденальные сокращения.

Единственным препаратом из группы блокаторов допаминовых рецепторов длительное время оставался метоклопрамид. Но его широкое применение в лечении диспепсии ограничено в связи с его центральным побочным действием (развитием экстрапирамидных реакций) и гиперпролактинемическим эффектом, приводящим к возникновению галактореи и аменореи, а также гинекомастии.

Более современным блокатором допаминовых рецепторов является домперидон (оригинальное название препарата — «Мотилиум»). В отличие от метоклопрамида, он практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, что свидетельствует о его селективном действии, а также не вызывает побочных действий со стороны ЦНС. Фармакодинамическое действие домперидона связано с его блокирующим влиянием на периферические допаминовые рецепторы, локализованные в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки. Домперидон повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливает сократительную способность желудка, улучшает скоординированность сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, предупреждает возникновение дуоденогастрального рефлюкса».

Виступ Ю.М. Степанова був присвячений його особистому досвіду застосування «Мотиліуму» у хворих з функціональною диспепсією

«Наше исследование проводилось с целью выявления наиболее характерных нарушений моторики гастродуоденальной зоны и желчевыводящих путей у больных с дискинетическим вари-

антом функциональной диспепсии и проведения комплексной оценки (клинической, инструментальной) эффективности «Мотилиума» в лечении указанных расстройств. Всем пациентам, кроме общеклиничес-

ких методов обследования, проводили полиметрическое дуоденальное исследование (пофазное изучение моторики двенадцатиперстной кишки), ультрасонографию (изучение состояния желчного пузыря), фиброгастродуоденоскопию и pH-мониторинг. Больные принимали препарат в режиме монотерапии по 10 мг 3 раза в сутки в течение 3 недель. В результате исследования были сделаны такие выводы:

- у больных с дискинетическим вариантом функциональной диспепсии отмечается развитие сложных нарушений моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с изменением нормального трехфазного физиологического цикла периодической моторики двенадцатиперстной кишки;

- нарушение моторики затрагивает не только антродуоденальную зону, но — у большей части больных — и билиарный сегмент, обуславливая полиморфность клинической картины;

- лечение больных с функциональной диспепсией (дискинетический вариант) «Мотилиумом» в режиме монотерапии приводит к исчезновению или уменьшению выраженности большинства симптомов, восстановлению нормальной периодической моторной деятельности гастродуоденальной зоны с нормальным чередованием фаз;

- применение «Мотилиума» улучшает дуоденобилиарную координацию, предотвращая дуоденогастральный рефлюкс, и способствует полноценному сокращению желчного пузыря».

В.П. Шипулін узагальнив світовий досвід лікування функціональних диспепсій

«В настоящее время в литературе опубликованы результаты многочисленных многоцентровых контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности применения домперидона у больных с диспепсией. В странах Европы, например в Германии, при диспепсии основными назначаемыми препаратами являются прокинетики.

Двойные слепые плацебоконтролируемые рандомизированные исследования — наиболее достоверный способ оценить эффективность лекарственных препаратов с точки зрения доказательной медицины. Двойные слепые исследования домперидона при диспепсии были проведены на более чем 800 пациентах. Домперидон продемонстрировал отличный эффект в лечении функциональной диспепсии по сравнению с плацебо (80% против 10% при плацебо). Эта же доза, принимаемая в течение 2 недель, привела к статистически достоверному улучшению по сравнению с плацебо у больных как с функциональной, так и с органической диспепсией. В мультицентровом исследовании на 484 пациентах домперидон продемонстрировал статистически большую эффективность, чем метоклопрамид, в лечении тошноты, рвоты, чувства распирания и абдоминальной боли. В исследованиях по сравнению эффективности домперидона и плацебо при функциональной диспепсии и диспептических жалобах при органических заболеваниях домперидон продемонстрировал лучшую эффективность.

В сравнительном исследовании домперидона и метоклопрамида домперидон продемонстрировал зна-

чительно большую эффективность в устранении 7 из 9 диспептических симптомов у больных с функциональной диспепсией. В целом домперидон показал значительную эффективность в лечении симптомов диспепсии по сравнению с плацебо и метоклопрамидом.

В целом при анализе результатов европейских двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности применения домперидона в лечении больных с функциональной диспепсией установлено, что это наиболее эффективный из всех препаратов, назначаемых при этом заболевании.

В то же время в научной литературе не выявлено ни одного случая использования ферментных препаратов в лечении симптомов функциональной диспепсии».

С.Ю. Штриголь у повідомленні «Фармацевтична опіка при диспепсії і внешнесекреторної недостаточності піджелудочної залози» основну увагу зосередив на фармацевтичному опікуванні амбулаторних пацієнтів з функціональною диспепсією. Він зазначив, що 80% хворих віддають перевагу самолікуванню. Тому вибір препарату часто зумовлений рекомендаціями провізора.

Підбиваючи підсумки круглого столу, усі присутні зазначили, що застосування ферментних препаратів при функціональній диспепсії є одним з найпоширеніших помилок. З метою поліпшення моторики шлунка та усунення проявів функціональної диспепсії доцільно застосовувати прокінетики. Найефективнішим і найбезпечнішим прокінетиком є домперідон (оригінальний препарат — «Мотиліум»).

Літературні джерела, на які спиралися учасники круглого столу:

1. Васильев Ю.В. Функциональная диспепсия, хронический гастрит: лечение больных // Consilium medicum.— 2004.— Т. 6.— № 6.
2. Ивашкин В.Т., Нечаев В.М. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. Римские критерии II // РМЖ.— 200.— Т. 2, № 2.
3. Минушкин О.Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта // Consilium medicum.— 2004.— Т. 6, № 6.
4. Шептулин А.А. Синдром функциональной (неязвенной) диспепсии // Росс. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол.— 200.— Т. 1, № 1.
5. Blum A.L., Arnold R., Stolte M. et al. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: results depend on Helicobacter pylori status. The Frosch Study Group // Gut.— 2000.— Vol. 47 (4).
6. Clouse R.E., Richter J.E., Heading R.C. et al. In: Drossman D.A., Corazziari E., Talley N.Y. et al. Eds. Rome II: The functional gastrointestinal disorders. 2nd edn.— McLean VA: Degnon Associates, 2000.
7. Fritz N., Birknet B., Heldwein W., Rosch T. Compliance with terminology standards in reflux, ulcers, and gastritis: A study of 881 consecutive upper gastrointestinal endoscopy reports // Gastroenterol.— 2001.— Vol. 39 (12).
8. Gisbert J.P., Calvet X., Gabriel R., Pajares J.M. Helicobacter pylori infection and functional dyspepsia. Meta-analysis of efficacy of eradication therapy // Med. Clin. (Barc).— 2002.— Vol. 118 (11).
9. Talley N.J. Dyspepsia: management guidelines for the millennium // Gut.— 2002.— Vol. 50.