

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ
И ЛЕЧЕНИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ**

Москва - 2013

Рекомендации подготовлены сотрудниками кафедры и клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им.В.Х.Василенко ГБОУ ВПО «1 Московский государственный медицинский университет им.И.М.Сеченова»: академиком РАМН, профессором В.Т.Ивашкиным, профессором А.А.Шептулиным, доцентом Т.Л.Лапиной, канд. мед. наук И.М.Картавенко, канд. мед. наук В.А.Киприанисом, канд. мед. наук О.З.Охлобыстиной.

Содержание

1. Введение.....	
1.1. Цель рекомендаций.....	
1.2. Актуальность проблемы.....	
2. Обзор проблемы	
2.1. Определение.....	
2.2. Классификация.....	
2.3. Функциональная диспепсия и хронический гастрит	
2.4. Эпидемиология.....	
2.5. Этиология.....	
2.6. Патогенез.....	
3. Диагноз и дифференциальный диагноз.....	
3.1. Диагноз функциональной диспепсии - диагноза исключения.....	
3.2. Обследование больных.....	
4. Лечение.....	
4.1. Общие мероприятия.....	
4.2. Фармакотерапия.....	
4.3. Алгоритм лечения.....	
5. Прогноз.....	
6. Заключение.....	
Литература.....	

1.Введение

1.1. Цель рекомендаций

Цель указанных рекомендаций заключается в том, чтобы довести до практических врачей современные представления о функциональной диспепсии (ФД), ее взаимоотношениях с хроническим гастритом, причинах и механизмах возникновения данного заболевания, клинических вариантах течения, существующих в настоящее время подходах к диагностике ФД, дифференциальному диагнозу ФД с другими заболеваниями, протекающими с аналогичными клиническими симптомами, принципах лечения больных.

1.2. Актуальность проблемы

Актуальность проблемы ФД обуславливается прежде всего широкой распространенностью данного заболевания среди населения, не вполне правильным пониманием практическими врачами-терапевтами, к которым прежде всего обращаются такие больными, этиологии и патогенеза ФД, часто подменяющих этот диагноз диагнозом хронического гастрита и, как следствие, недостаточной эффективностью лечения таких пациентов.

2.Обзор проблемы

2.1.Определение

В соответствии с рекомендациями согласительного совещания Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (Римские критерии III, 2006 г.) под ФД понимают комплекс жалоб,

включающих в себя боли и чувство жжения в подложечной области, ощущение переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 месяцев) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями. Подробная характеристика указанных симптомов дана в приведенной ниже табл. 1 [47].

Таблица 1

Характеристика симптомов ФД

Симптомы	Определение
Боли в эпигастрии	Под эпигастрием понимается область, расположенная между мечевидным отростком грудины и пупочной областью и ограниченная справа и слева соответствующими среднеключичными линиями. Некоторые больные могут интерпретировать свои жалобы не как боли, а как неприятные ощущения.
Чувство жжения в эпигастрии	Представляет собой неприятные жгучие ощущения в эпигастральной области.
Чувство переполнения в эпигастрии после еды	Представляет собой неприятное ощущение длительной задержки пищи в желудке.
Раннее насыщение	Чувство, что желудок переполняется вскоре после начала приема пищи независимо от объема съеденной пищи, в результате чего прием пищи не может быть завершен.

О ФД ведут речь в тех случаях, когда у больного отсутствуют заболевания (язвенная болезнь, опухоли, хронический панкреатит и др.), позволяющие включить их в группу *органической диспепсии*.

2.2. Классификация

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных жалоб выделяют 2 основных клинических варианта ФД: синдром боли в эпигастрии (прежнее название – язвенноподобный вариант) и постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название – дискинетический вариант).

О *синдроме боли в эпигастрии* принято говорить в тех случаях, когда у больного, по меньшей мере, 1 раз в неделю, отмечаются умеренные или выраженные боли или чувство жжения в эпигастральной области. При этом боли не носят постоянный характер, связаны с приемом пищи или возникают натощак, не локализируются в других отделах живота, не уменьшаются после дефекации и не сопровождаются признаками дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди. Синдром боли в эпигастрии может сочетаться с постпрандиальным дистресс-синдромом.

В свою очередь, наличие *постпрандиального дистресс-синдрома* можно предполагать в тех ситуациях, когда у больного, по меньшей мере несколько раз в неделю, после еды, при приеме обычного объема пищи возникают чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение. При этом постпрандиальный дистресс-синдром может сочетаться с тошнотой и синдромом боли в эпигастрии,

Код по МКБ X : K30 - Диспепсия

2.3. Функциональная диспепсия и хронический гастрит

К сожалению, значительное число практических врачей (в частности, врачей-терапевтов, к которым прежде всего обращаются больные с симптомами диспепсии) до сих пор не приняли концепцию о ФД, предпочитая пользоваться в своей работе «проверенным» диагнозом хронический гастрит. («Мы знаем о ФД, - говорят обычно поликлинические врачи, - Но у нас нет таких больных. У нас все больные с хроническим гастритом»).

Между тем, оба приведенных выше заболевания не противоречат друг другу и могут сочетаться (а на практике - почти всегда сочетаются) у одного и того же больного. Диагноз «хронический гастрит» – это диагноз *морфологический*, не имеющий, как было многократно показано, какого-либо клинического эквивалента и протекающий чаще всего

бессимптомно. Диагноз функциональной диспепсии - это диагноз клинический, который отражает наличие у больного определенных клинических симптомов, возникающих не в результате сопутствующих хронических воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, а вследствие нарушений желудочной секреции, гастродуоденальной моторики, висцеральной чувствительности, нередко обусловленных нервно-психическими факторами. Правильное понимание практическими врачами взаимоотношений между хроническим гастритом и функциональной диспепсией остается чрезвычайно важным для выработки последующей тактики обследования и лечения таких больных.

Диагноз «хронический гастрит» в настоящее время практически *перестал существовать в зарубежной гастроэнтерологии как клинический диагноз. В западноевропейских странах этим термином сейчас пользуются только морфологи, характеризуя выраженность структурных изменений слизистой оболочки желудка (часто в связи с инфекцией Helicobacter pylori [HP]) и их прогрессирование. Если же говорить о гастроэнтерологах-клиницистах, то они в своих работах при обнаружении соответствующих клинических симптомов применяют в аналогичных ситуациях термин «функциональная диспепсия», несмотря на наличие у таких пациентов эндоскопически и гистологически подтвержденных признаков хронического гастрита.*

Из чего исходили создатели Римских критериев функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, когда при характеристике клинических симптомов, отмечающихся у таких больных, они стали применять вместо термина «хронический гастрит» термин «функциональная диспепсия» [50]? Из того, что *хронические воспалительные изменения слизистой оболочки желудка сами по себе не служат – вопреки прежним представлениям - причиной возникновения диспепсических жалоб.*

Хотя хронический гастрит и обнаруживается у большинства больных функциональной диспепсией, он столь же часто выявляется у лиц, не предъявляющих никаких жалоб [32], а уменьшение активности хронического гастрита после проведения эрадикации НР лишь в небольшом проценте случаев приводит к исчезновению симптомов диспепсии [52]. В свою очередь, эффективность лечения больных функциональной диспепсией антисекреторными препаратами не зависит от характера сопутствующих гастритических изменений [58]. Не случайно поэтому ни одна из трех современных классификаций хронического гастрита («Сиднейская», 1990; «Хьюстонская», 1994; классификация OLGA, 2008) *не содержат раздела, касающегося оценки клинических проявлений.*

Произошедшая в клинической гастроэнтерологии замена диагноза «хронический гастрит» диагнозом «функциональная диспепсия» имеет как свои плюсы, так и определенные минусы. К положительным сторонам этой замены можно отнести правильное понимание природы диспепсических жалоб, отмечающихся у пациентов с хроническим гастритом, что безусловно способствует оптимизации проводимого лечения и улучшению его результатов; к отрицательным – *отказ от оценки имеющихся у больных функциональной диспепсией морфологических изменений слизистой оболочки желудка.*

Что дает врачу и больному диагноз «хронический гастрит»? Этот диагноз несет информацию о морфологических процессах в слизистой оболочке желудка с позиций их значения как предраковых изменений.

В настоящее время хорошо изучена последовательность структурных изменений слизистой оболочки желудка, развивающихся при ее колонизации НР (т.н. каскад Correa) [12]. У больных, инфицированных НР, возникает хронический поверхностный гастрит. В дальнейшем у этих пациентов постепенно (с частотой 1-3% ежегодно) начинают прогрессировать атрофические изменения, сопровождающиеся кишечной метаплазией и приводящие в конечном итоге к развитию дисплазии эпителия –

предракового состояния, способствующего развитию аденокарциномы кишечного типа.

Из 100% больных с НР-ассоциированным хроническим гастритом у 10% больных на фоне атрофических изменений развивается дисплазия эпителия, а у 1-2% пациентов – рак желудка. Показано, что колонизация слизистой оболочки желудка НР повышает риск развития рака желудка кишечного типа (некардиального) в 4-6 раз и 60-90% всех случаев рака желудка обусловлены именно этой инфекцией. Проведение эрадикационной терапии у больных хроническим гастритом дает возможность приостановить прогрессирование (а в ряде случаев - даже вызвать обратное развитие) атрофических изменений и предотвратить возникновение рака желудка.

В настоящее время широко применяется косвенная диагностика атрофических изменений слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка с помощью определения сывороточных маркеров: пепсиногена и гастрин-17 (т.н. «Гастропанель»). Обнаружение низкого уровня сывороточного пепсиногена (< 25 мкг/л) с высокой долей вероятности свидетельствует о наличии выраженной атрофии слизистой оболочки фундального отдела. При атрофических изменениях слизистой оболочки антрального отдела желудка выявляется низкий уровень базального и стимулированного гастрин-17, что обуславливается уменьшением количества G-клеток [4].

Таким образом, *указание в диагнозе больного о наличии у него хронического гастрита (прежде всего, его атрофических форм) абсолютно необходимо*, поскольку это позволяет правильно оценить риск развития рака желудка, определить показания к проведению эрадикационной терапии, включить больного в соответствующую группу диспансерного наблюдения.

В то же время диагноз «хронический гастрит» *не способен объяснить механизмы возникновения имеющихся у больного симптомов диспепсии и,*

соответственно, *не может помочь в выборе лекарственных препаратов, способствующих их устранению*

Указанные пробелы восполняет диагноз «функциональная диспепсия». Он позволяет правильно понять патогенез диспепсических симптомов, которые могут отмечаться у больных хроническим гастритом. Это, в свою очередь, позволяет оптимизировать лечение больных, определяя выбор тех или иных групп лекарственных препаратов.

Хронический гастрит, обнаруженный у больного при эндоскопическом исследовании (желательно, чтобы он был подтвержден при гистологическом исследовании), и клинический симптомокомплекс, свойственный ФД, могут и должны комбинироваться при постановке общего диагноза и шифроваться в МКБ-10 как с использованием рубрики «хронический гастрит», так и рубрики «функциональное расстройство желудка», как бы это ни казалось нелогичным, на первый взгляд (например: «Хронический поверхностный антральный гастрит, ассоциированный с инфекцией НР. Катаральный дуоденит. Язвенноподобный (болевого) вариант ФД» или «Хронический мультифокальный атрофический гастрит, ассоциированный с инфекцией НР. Дискинетический вариант ФД (постпрандиальный дистресс-синдром»).

По такому пути - комбинации двух заболеваний - пошли, например, в Японии - стране, в которой отмечается наиболее высокая частота рака желудка и в которой - в отличие от европейских стран - клиницисты не отказались от диагноза хронического гастрита. При этом, однако, японские врачи, в отличие от российских, не ограничиваются констатацией той или иной формы обнаруженного хронического гастрита, а дополняют его - при наличии клинических симптомов - указанием на соответствующий вариант ФД, признавая тем самым, что эти клинические симптомы не связаны с имеющимся у пациента хроническим гастритом.

2.4. Эпидемиология

Симптомы диспепсии относятся к наиболее часто встречающимся гастроэнтерологическим жалобам. По данным популяционных исследований, проведенных в Северной Америке, Европе и Австралии, общая распространенность симптомов диспепсии среди населения колеблется от 7 до 41% и составляет в среднем около 25% [32, 47, 54)]. Эти цифры относятся к т.н. «необследованной диспепсии» (uninvestigated dyspepsia), включающей в себя как органическую, так и функциональную диспепсию.

По разным данным, к врачам обращается лишь каждый второй-четвертый пациент с синдромом диспепсии. Эти больные составляют около 2-5% пациентов, приходящих на прием к врачам общей практики [18, 40]. Среди всех гастроэнтерологических жалоб, с которыми больные обращаются к этим специалистам, на долю симптомов диспепсии приходится 20-40% [26].

Сравнительные показатели распространенности ФД у мужчин и женщин, приводимые в литературе, неоднозначны. Все же в настоящее время преобладает точка зрения, что в отличие от таких функциональных расстройств, как синдром раздраженного кишечника (СРК), синдром функциональной абдоминальной боли, функциональные запоры и др., которые чаще встречаются у женщин, показатели распространенности ФД среди мужчин и женщин существенно не различаются.

Высокая распространенность синдрома диспепсии среди населения определяет и большие расходы, которые несет здравоохранение на обследование и лечение таких пациентов. Почти 25% больных ФД обращаются к врачу более 4 раз в год [27]. Пациенты с ФД в 2,6 раз чаще берут больничный лист по сравнению с другими работниками [39] и пребывают в течение года на больничном листе на 3-4 недели больше по сравнению со средними показателями, рассчитанными для всего населения [37].

2.5. Этиология

Факторы, способствующие развитию функциональной диспепсии, остаются пока еще недостаточно изученными.

Определенная роль отводится *наследственным факторам*. Было показано, что у детей с функциональными желудочно-кишечными расстройствами родители достоверно чаще страдают функциональными гастроинтестинальными заболеваниями, чем родители детей без упомянутых нарушений желудочно-кишечного тракта, причем в значительной части случаев наблюдается совпадение вариантов функциональных желудочно-кишечных расстройств у детей и родителей [9]. В последние годы был проведен ряд исследований, касающихся изучения роли полиморфизма некоторых генов в развитии ФД. Установлено, в частности, что в возникновении данного заболевания может иметь значение полиморфизм гена GN-β3. Риск развития функциональной диспепсии (особенно дискинетического варианта) у лиц с генотипом GN-β3 CC оказывается в 2 раза выше, чем у людей с генотипами TT или TC. Высказано предположение, что при наличии генотипа GN-β3 CC может нарушаться чувствительность рецепторов к нейротрансмиттерам, стимулирующим двигательную функцию желудка (например, 5-HT₄-рецепторов - к серотонину), и замедляться опорожнение желудка [20].

Алиментарные погрешности играют, по мнению большинства гастроэнтерологов, скромную роль в развитии ФД. Все же было показано, что многие больные ФД избегают приема определенных пищевых продуктов из-за возможного последующего усиления диспепсических расстройств. К продуктам, которые такие пациенты переносят хуже всего, относятся красный перец, лук, майонез, орехи, цитрусовые, шоколад, кофе, газированные напитки [17, 18].

Курение, по некоторым данным, повышает риск развития ФД в 2 раза [7], а его прекращение ведет, напротив, к нормализации двигательной функции желудка [24].

В последние годы было предложено выделять вариант ФД, этиологически связанный с *перенесенной пищевой токсикоинфекцией* (т.н. «постинфекционная» ФД). Результаты обследования больных, перенесших острый инфекционный гастроэнтерит, показали, что постинфекционная ФД возникает в последующем у 20% пациентов [43]. Полагают, что этот вариант встречается у 17% больных ФД и протекает с нарушением аккомодации фундального отдела желудка, обусловленным дисфункцией NO-зависимых нейронов, а также замедлением эвакуации из желудка [13].

Важную роль в развитии ФД могут играть *психо-социальные факторы*. В настоящее время установлено, что почти у всех пациентов развитию заболевания или ухудшению его течения предшествует хотя бы один из жизненно значимых хронических стрессовых факторов (семейных, производственных, финансовых, жилищных и др.) [32].

У больных ФД в анамнезе чаще выявляются элементы физического насилия в детские годы, а также эпизоды сексуального принуждения. Таким пациентам в последующем свойственно более частое обращение за медицинской помощью [51].

У больных ФД был выявлен более высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению со здоровыми, а также показана взаимосвязь с данными психопатологическими нарушениями ряда диспепсических симптомов [3, 27, 30].

В течение длительного времени велась дискуссия о возможной роли *инфекции Helicobacter pylori (HP)* в развитии ФД. Мета-анализ работ о частоте выявления HP у больных ФД свидетельствовал о том, что, по данным большинства авторов, инфекция HP у таких пациентов обнаруживается чаще (в 60-65% случаев), чем в контрольной группе (в 35-40% случаев) [8]. Однако проведенные исследования продемонстрировали

отсутствие какой-либо связи между инфекцией НР и наличием у пациентов с ФД нарушений двигательной функции желудка и висцеральной чувствительности, а также выраженностью диспепсических жалоб и свидетельствовали о невысокой клинической эффективности эрадикации НР, которая в большинстве случаев не приводит к исчезновению диспепсических симптомов у этих больных [52, 59]. Тем не менее, как будет показано в разделе «Лечение», проведение эрадикационной терапии у больных ФД признано целесообразным.

2.6. Патогенез

Патогенетические звенья ФД включают в себя нарушения секреции соляной кислоты, расстройства гастродуоденальной моторики и изменение висцеральной чувствительности.

Роль *кисотно-пептического фактора* в развитии ФД оценивается неоднозначно. Средний уровень базальной и стимулированной секреции соляной кислоты остается у многих больных ФД в пределах нормы, хотя у части пациентов с язвенноподобным вариантом он может приближаться к такому у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [14]. Было выдвинуто предположение, что, возможно, у больных ФД имеется повышенная чувствительность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к соляной кислоте, особенно при увеличении времени ее пребывания в двенадцатиперстной кишке [18, 41].

Эффективность ингибиторов протонной помпы у больных с язвенноподобным вариантом ФД подтверждает предположение о том, что по крайней мере у пациентов с данным вариантом заболевания, кислотно-пептический фактор может играть важную роль в индуцировании клинических симптомов.

Результаты изучения кислотообразующей функции желудка у больных ФД, полученные с помощью модифицированной 3-х часовой рН-метрии с

определением рН в антральном отделе и теле желудка, а также в двенадцатиперстной кишке, показали, что средний уровень рН в теле желудка был наиболее низким у больных с язвенноподобным вариантом течения заболевания, у которых он был достоверно ниже, чем у пациентов с дискинетическим вариантом, и приближался к таковому у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Кроме того, у больных с язвенноподобным вариантом ФД, как и у пациентов с язвенной болезнью, отмечались субкомпенсированные нарушения ощелачивающей функции антрального отдела желудка, которые отсутствовали у больных с дискинетическим вариантом.

Что же касается результатов определения рН в двенадцатиперстной кишке, то у больных с дискинетическим вариантом ФД даже минимальные показатели интрадуоденального рН были в 2 раза выше соответствующих минимальных значений рН в группе пациентов с язвенноподобным вариантом [2].

Таким образом, на основании полученных данных можно было сделать заключение о том, что высокая кислотная продукция и нарушение ощелачивания в антральном отделе желудка у больных с язвенноподобным вариантом ФД могут играть роль в возникновении основного клинического симптома – болей в эпигастральной области. В свою очередь, гипо- и анацидный тип рН-грамм у больных с дискинетическим вариантом заболевания может быть отражением не только снижения желудочной секреции, но и наличия эпизодов дуодено-гастрального рефлюкса, приводящих к «защелачиванию» содержимого в просвете тела и антрального отдела желудка.

Одним из важнейших патогенетических факторов ФД служат различные *расстройства двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки*. Так, было показано, что у 40-60% больных ФД отмечаются *нарушения аккомодации* (способности фундального отдела желудка расслабляться после приема пищи), в

результате чего адекватного расслабления проксимального отдела желудка после приема пищи не происходит. Это приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел желудка, его растяжению и появлению чувства раннего насыщения [48, 56].

Исследования, проведенные с помощью электрогастрографии, показали, что у 36-66% больных ФД обнаруживаются *нарушения миоэлектрической активности желудка*, проявляющиеся тахи- и брадикастрией [11, 29]. К другим нарушениям двигательной функции желудка, обнаруживаемым у больных ФД, относятся *ослабление моторики антрального отдела желудка*, а также нарушения *антро-дуоденальной координации* (синхронного расслабления привратника при сокращении антрального отдела желудка), что имеет своим следствием *замедление опорожнения желудка* и появление чувства переполнения в подложечной области [13, 29, 42, 46].

Существенное место в патогенезе ФД занимает повышенная чувствительность рецепторного аппарата стенки желудка и двенадцатиперстной кишки к растяжению (т.н. *висцеральная гиперчувствительность*). Было показано, что у больных ФД боли в эпигастральной области возникают при значительно меньшем повышении внутрижелудочного давления по сравнению со здоровыми лицами (53). Висцеральная гиперчувствительность выявляется у 34-65% больных ФД и коррелирует с выраженностью симптомов диспепсии [10, 23, 25, 49].

У разных больных ФД в качестве ведущих звеньев патогенеза могут выступать различные факторы. Так, у многих пациентов с болевым (язвенноподобным) вариантом заболевания основным фактором, вызывающим боли в эпигастрии, следует считать гиперсекрецию соляной кислоты. При дискинетическом варианте (постпрандиальном дистресс-синдроме) таким фактором могут служить изменения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, а также висцеральной чувствительности. Выделение ведущего патогенетического звена у каждого больного ФД

является очень важным, поскольку оно определяет и основное направление последующего лечения.

3. Диагноз и дифференциальный диагноз

3.1. Диагноз функциональной диспепсии - диагноз исключения

Приведенные выше диагностические критерии ФД *не являются специфичными и могут встречаться при многих других заболеваниях.*

Поэтому **диагноз ФД – это диагноз исключения, который может быть поставлен только после тщательного обследования больного.** В табл.2 представлены основные заболевания, входящие в группу органической диспепсии, которые необходимо исключать при постановке диагноза ФД.

Таблица 2.

Заболевания, входящие в группу органической диспепсии [18]

Эндогенные заболевания

Частые

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Менее частые

- заболевания желчевыводящих путей
- хронический панкреатит

Редкие

- злокачественные опухоли желудка, поджелудочной железы, толстой кишки
- другие инфильтративные поражения желудка
- синдром мальабсорбции
- сосудистые мальформации

Экзогенные поражения

- лекарственные (нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП], антибиотики, теофиллин, препараты наперстянки, железа)
- алкоголь

Другие

- сахарный диабет
- гипер- или гипотиреоз
- гиперпаратиреоз
- электролитные нарушения
- заболевания соединительной ткани
- заболевания печени

Говоря о необходимости проведения дифференциального диагноза между ФД и *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ)*, необходимо помнить и о частом сочетании между собой этих двух заболеваний. В последних Римских критериях III было подчеркнuto, что наличие ГЭРБ не исключает диагноза функциональной диспепсии, особенно, если симптомы, свойственные синдрому боли в эпигастрии и постпрандиальному дистресс-синдрому, сохраняются после курса антисекреторной терапии [47].

В ряде случаев возникают сложности при проведении дифференциального диагноза между ФД и *глютеновой энтеропатией (целиакией)*. Мета-анализ 15 исследований, посвященных возможной связи ФД и целиакии, позволил сделать вывод, что частота серологических маркеров целиакии (антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе) у больных с синдромом диспепсии составила 7,9% и превышала (правда, статистически недостоверно) соответствующие показатели в контрольной группе (3,9%). Это дает основание включать целиакию в круг дифференциально-диагностического поиска у больных с симптомами диспепсии [16].

Синдром диспепсии может встречаться у больных *сахарным диабетом* (чаще всего вследствие диабетического гастропареза), *системной склеродермией*, пациентов с *инfiltrативными поражениями желудка* (при болезни Менетрие, болезни Крона, амилоидозе, саркоидозе), а также при *приеме лекарственных препаратов* (в первую очередь, при НПВП-ассоциированной гастропатии), *алкогольной гастропатии*, *хронической сердечной недостаточности* (конгестивная гастропатия), *хронической почечной недостаточности*, *гипер- и гипотиреозе*, *гиперпаратиреозе*, *хронической надпочечниковой недостаточности*, *лучевой болезни*, *постваготомических расстройствах* и других заболеваниях, а также при *беременности*.

В числе заболеваний, требующих проведения дифференциального диагноза с ФД, часто упоминается и *идиопатический гастропарез*. Этим термином обозначают функциональное расстройство желудка, в основе которого лежит нарушение эвакуаторной функции желудка и которое проявляется чувством переполнения в подложечной области, тошнотой и повторными эпизодами рвоты. Данное заболевание чаще всего встречается у женщин молодого возраста. Нарушение эвакуаторной функции желудка может быть у них нередко обусловлено психопатологическими факторами (в частности, скрыто протекающей депрессией).

В Римских критериях II (1998 г.) тошнота рассматривалась как симптом ФД. Однако в Римских критериях III этот симптом - с учетом его обычно центрального или психогенного происхождения - выделен в самостоятельную рубрику функциональных гастродуоденальных расстройств, именуемую *хронической идиопатической тошнотой*. В качестве других функциональных гастродуоденальных расстройств в Римских критериях III приводятся также функциональная рвота, синдром циклической рвоты, аэрофагия, чрезмерная отрыжка и синдром руминации [47].

Синдром раздраженного кишечника (СРК) часто упоминается в перечне заболеваний, которые следует дифференцировать с ФД. Однако, учитывая, что клиническая картина СРК существенно отличается от таковой при ФД (наличием связи болей в животе с актом дефекации, после которого боли исчезают или уменьшаются, а также обнаружением обязательных нарушений функции кишечника в виде запоров, диареи или чередования запоров и диареи), правильнее говорить не о дифференциальном диагнозе между ФД и СРК, а о частом сочетании между собой этих двух функциональных заболеваний, имеющих общие механизмы патогенеза.

При сочетании ФД и СРК у больных чаще всего отмечается дискинетический вариант ФД и обстипационный вариант СРК. При их дальнейшем течении в разные периоды у одного и того же больного на

передний план в клинической картине могут выступать попеременно то симптомы СРК, то симптомы ФД.

ФД часто сочетается и с другими функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта: *функциональной изжогой, функциональным метеоризмом, функциональными запорами, функциональной диареей, синдромом функциональной абдоминальной боли.*

Нередким является также сочетание ФД с различными «негастроэнтерологическими» функциональными синдромами: хроническими тазовыми болями, болями в грудной клетке некардиального происхождения, головными болями напряжения, синдромом фибромиалгии, синдромом хронической усталости и др. [38].

3.2. Обследование больных

Методы исследования, применяемые при постановке диагноза ФД и проведении дифференциального диагноза, можно разделить на основные, которые следует проводить у всех больных с синдромом диспепсии, и дополнительные, применение которых определяются специальными показаниями.

К *основным методам* диагностики относятся клинический и биохимический анализы крови, анализ кала, гастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование, исследование инфекции *H. pylori*.

Проведение *гастродуоденоскопии* позволяет исключить заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, наиболее часто протекающие с симптомами диспепсии (эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, рубцово-язвенные изменения, вызывающие нарушения опорожнения желудка и двенадцатиперстной кишки, новообразования и др.), выявить сопутствующие изменения слизистой оболочки пищевода (рефлюкс-эзофагит), нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки (дуоденогастральный рефлюкс). Важным

преимуществом гастродуоденоскопии служит возможность проведения биопсии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с последующим установлением морфологического варианта сопутствующего хронического гастрита и дуоденита.

Ультразвуковое исследование позволяет уточнить состояние печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. Кроме того, с помощью специальной методики ультразвукового исследования (после приема больным 200-300 мл теплой воды) можно получить ориентировочную информацию о тонусе и перистальтике желудка. При этом эвакуаторную способность определяют по ритмичному сокращению привратника и изменению объема заполненного жидкостью желудка.

Для диагностики *инфекции H.pylori* используются различные методы (серологический, морфологический, быстрый уреазный тест, дыхательный тест, определение антигена НР в кале, определение ДНК НР в кале и слизистой оболочке желудка с помощью полимеразной цепной реакции и др.). Достоверность исследования повышается при одновременном применении нескольких методов, что позволяет избежать ложноотрицательных результатов.

К *дополнительным методам* диагностики ФД относятся рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, внутрижелудочная рН-метрия, суточное мониторирование рН- в пищеводе, методы исследования двигательной функции желудка (сцинтиграфия, электрогастрография, манометрия желудка), компьютерная томография и др.

Большое внимание при проведении дифференциального диагноза уделяется выявлению т.н. «*симптомов тревоги*» (лихорадки, выраженного похудания, крови в стуле, анемии, лейкоцитоза, повышения СОЭ и др.), обнаружение которых исключает диагноз ФД и требует проведения тщательного обследования для исключения серьезного органического заболевания.

4. Лечение

Лечение больных ФД включает в себя общие мероприятия по нормализации образа жизни и характера питания, применение лекарственных препаратов, а в ряде случаев – и психотерапевтических методов лечения.

4.1. Общие мероприятия

Общие мероприятия предполагают выявление причин, заставивших больного обратиться к врачу (снижение качества жизни, боязнь опухолевого заболевания и др.), тщательный сбор медицинского, социального и семейного анамнеза больного, установление доверительных отношений с пациентом с разъяснением механизмов возникновения у него симптомов ФД, анализ роли алиментарных факторов (желательно на основании ведения пациентом «пищевого дневника») и др. Выполнение данных рекомендаций способствует значительному повышению эффективности лечения.

Больным ФД рекомендуется частое (6 раз в день), дробное питание небольшими порциями с ограничением жирной и острой пищи, а также кофе. Желателен отказ от курения, употребления алкоголя, приема НПВП.

4.2. Фармакотерапия

Оценка эффективности различных методов лечения и профилактики НПВП-гастропатии будет дана ниже с позиций медицины, основанной на доказательствах: уровень А (высокий) характеризуется хорошей доказательной базой и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение; уровню В (средний) присуща умеренная доказательная база, и дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения; уровень С (низкий) характеризуется слабой доказательной базой, и дальнейшие исследования

могут изменить мнение о существующем положении. Кроме того, используется цифровая шкала уровня исследований: уровень 1 - вывод основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований, уровень 2 – вывод основан на результатах когортных исследований, а также исследований «случай-контроль», уровень 3 – мнение экспертов, основанное на собственных клинических наблюдениях.

Хотя больные ФД нередко прибегают к приему **антацидов**, контролируемые исследования не подтвердили их более высокой эффективности по сравнению с плацебо [15, 54] (уровень доказательности 3C).

Широкое применение в лечении ФД находят **антисекреторные препараты**. Результаты нескольких мета-анализов большого числа работ, посвященных *применению H₂-блокаторов* у больных ФД, свидетельствовали о достоверно более высокой эффективности H₂-блокаторов по сравнению с плацебо [6, 36] (уровень доказательности 1A). При этом показатель NNT (number needed to treat [число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного пациента исчезли жалобы]) был равным 8 [47].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) оказались более эффективными в лечении больных ФД, нежели блокаторы H₂-рецепторов гистамина. Мета-анализ 7 работ, включавших в общей сложности 3241 больного ФД, свидетельствовал о достоверно более высокой эффективности ИПП по сравнению с плацебо (соответственно у 33% и 23% больных). При этом показатель NNT составил 7 [35] (уровень доказательности 1A).

ИПП эффективны, главным образом, при болевом (язвенноподобном) варианте ФД (особенно при ночных болях), при сочетании ФД и ГЭРБ, у больных с избыточной массой тела, но мало помогают при дискинетическом варианте [35, 53, 55]. ИПП применяют обычно в стандартных дозировках,

однако, в резистентных случаях они могут быть назначены и в более высоких дозах [47].

Целесообразность проведения *эрадикации инфекции НР* у больных ФД длительное время ставилась под сомнение. Проведенный мета-анализ 13 работ, включавших 3168 пациентов с ФД, позволил сделать заключение, что эффективность эрадикационной терапии в отношении устранения диспепсических жалоб составила 36% и практически не отличалась от эффективности плацебо (30%). При этом показатель NNT равнялся 17 [34]. (Уровень доказательности 1А). Таким образом, эрадикационная терапия способствует исчезновению клинических симптомов у сравнительно небольшого числа больных.

Тем не менее, согласно рекомендациям последнего согласительного совещания Европейской рабочей группы по изучению *H.pylori* «Маастрихт-4» (Флоренция, 2010), эрадикации инфекции НР у больных ФД (особенно в странах с высокой инфицированностью населения), может оказаться полезной и привести в течение последующих нескольких лет к исчезновению симптомов ФД у значительно большего числа больных [31]. Кроме того, даже в случае сохранения диспепсических жалоб эрадикация НР в таких случаях способствует снижению риска возникновения у больных язвенной болезни и рака желудка.

Учитывая невысокие (< 10%) показатели устойчивости штаммов НР к кларитромицину в России, *схемой первой линии* является стандартная тройная схема эрадикационной терапии, включающая в себя ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). В настоящее время разработаны меры, которые позволяют повысить эффективность стандартной тройной терапии:

1. Назначение дважды в день повышенной дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной).

2. Увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10-14 дней.
3. Добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки.
4. Добавление к стандартной тройной терапии пробиотика *Saccharomyces boulardii* (по 250 мг 2 раза в сутки).
5. Подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств.

Как вариант эрадикационной терапии первой линии (например, при непереносимости пенициллина) может быть назначена классическая четырехкомпонентная схема на основе висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в сутки) в комбинации с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки), метронидазолом (по 500 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней.

Квадротерапия с висмута трикалия дицитратом применяется также как основная схема *терапии второй линии* при неэффективности стандартной тройной терапии. Другой схемой терапии второй линии служит эрадикационная схема, включающая в себя ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин (в дозе 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (в дозе 1000 мг 2 раза в сутки). Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по взвешенным показаниям.

Как альтернативные варианты терапии первой линии предложены также последовательная терапия и квадротерапия без препаратов висмута. При последовательной терапии больной получает первые 5 дней ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) в комбинации с амоксициллином (по 1000 мг 2 раза в сутки), а в последующие 5 дней – ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) в комбинации с кларитромицином (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазолом (500 мг 2 раза в сутки). Квадротерапия без препаратов висмута включает в себя ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в

сутки) и метронидазол (по 500 мг 2 раза в сутки). Оба альтернативных варианта эрадикационной терапии применяются и в случаях устойчивости штаммов НР к кларитромицину, однако, в России эффективность этих схем нуждается в проведении собственных исследований.

Терапия третьей линии основывается на определении индивидуальной чувствительности НР к антибиотикам [5].

Важная роль нарушений двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки в патогенезе ФД послужила основанием для применения *прокинети́ков* (препаратов, стимулирующих моторику желудочно-кишечного тракта) в лечении таких пациентов. Мета-анализ 10 работ свидетельствовал о более высокой эффективности прокинети́ков при лечении ФД по сравнению с H₂-блокаторами и плацебо [6]. Более поздний мета-анализ, обобщивший результаты 14 исследований, включавших 1053 больных ФД, позволил сделать заключение, что эффективность прокинети́ков в лечении этого заболевания составила 61%, что значительно превышало эффективность плацебо (41%). Показатель NNT при лечении прокинети́ками оказался равным 4 [33] (уровень доказательности 1А).

В настоящее время для лечения ФД в качестве прокинети́ков применяются антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон), а также препарат с комбинированным механизмом действия – итоприда гидрохлорид.

Эффективность применения *метоклопрамида* и *домперидона* при ФД была подтверждена в целом ряде работ. Мета-анализ 4 исследований, включавших 211 пациентов с ФД, свидетельствовал о более высокой эффективности домперидона по сравнению с плацебо [57].

В то же время серьезные побочные эффекты, возникающие нередко (в 25-30% случаев) при применении метоклопрамида - экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), нежелательные побочные явления со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение,

сонливость, беспокойство, депрессия и др.), а также гормональный эффект (гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия), значительно ограничивают применение данного препарата.

Итоприда гидрохлорид является одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации.

Результаты крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности применения итоприда гидрохлорида при ФД свидетельствовали о том, что через 8 недель лечения клинические симптомы диспепсии полностью исчезли или значительно уменьшились у 57%, 59% и 64% больных, получавших итоприда гидрохлорид (соответственно в дозах 50, 100 и 200 мг 3 раза в сутки), что достоверно превышало эффект плацебо (41%) [19]. Эффективность итоприда гидрохлорида подтвердили и другие исследования, проведенные в том числе и в России [1,44].

В настоящее время опубликован мета-анализ 8 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 2620 больных ФД, которые получали итоприда гидрохлорид, и 1248 больных, принимавших плацебо. Его результаты свидетельствовали о том, что итоприда гидрохлорид обладал достоверно большей эффективностью в отношении улучшения общего состояния, уменьшения тяжести в эпигастрии после еды и раннего насыщения. Частота побочных эффектов оказалась одинаковой в обеих группах [21].

Другие группы препаратов: *агонисты 5-HT₁-рецепторов* (бушпирон, суматриптан), улучшающие аккомодацию желудка после приема пищи, *агонисты мотилиновых рецепторов* (алемцинал, митемцинал, атилмотин и др.), мотилиноподобный пептид *грелин* (агонист грелиновых рецепторов), *аналог гонадотропин-рилизинг гормона* леупролид, *агонисты каппа-рецепторов* (федотоцин, азимадолин), снижающие висцеральную

чувствительность, и др., находятся сейчас на стадии клинического изучения.

Небольшое число работ посвящено применению при лечении больных *ФД антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.*

Мета-анализ 3 рандомизированных контролируемых исследований свидетельствовал о способности трициклических антидепрессантов устранять симптомы ФД. При этом данные препараты оказывали эффект в субтерапевтических дозах (т.е. ниже тех, которые назначаются при лечении депрессии) [22] (уровень доказательности 1А).

Важная роль психосоциальных стрессовых факторов в патогенезе ФД делает потенциально возможным применение в лечении таких больных методов психотерапии. Однако их изучению посвящены лишь единичные работы, в связи с чем для оценки эффективности данных методов необходимы дальнейшие контролируемые исследования [45] (уровень доказательности 3С).

4.3.Алгоритм лечения

При назначении больным ФД лекарственных препаратов следует руководствоваться клиническим вариантом заболевания. При синдроме боли (язвенноподобном варианте) целесообразно назначение антисекреторных препаратов (прежде всего ингибиторов протонной помпы) в стандартных дозах. Больным с постпрандиальным дистресс-синдромом (дискинетическим вариантом) показан прием прокинетики, в частности, итоприда гидрохлорида (ганатона) в дозе 50 мг 3 раза в сутки. Продолжительность основного курса должна составлять, в среднем, около 4 недель. В последующем в зависимости от самочувствия пациентов, наличия или отсутствия рецидивов симптомов диспепсии выбирается индивидуальная схема поддерживающей терапии (в режиме «по требованию», постоянная

поддерживающая терапия в половинных дозах и т.д.). Хотя эрадикационная терапия и не способствует сама по себе устранению диспепсических симптомов, целесообразность ее проведения, как уже указывалось выше, диктуется замедлением прогрессирования сопутствующего хронического гастрита, снижением риска возникновения язвенной болезни и рака желудка.

При сохранении диспепсических симптомов на фоне приема антисекреторных препаратов и прокинетиков необходима повторная тщательная оценка имеющихся данных и решение вопроса о целесообразности более углубленного обследования. При подтверждении первоначального диагноза ФД может ставиться вопрос о дополнительной консультации психиатра и назначении психофармакологического или психотерапевтического лечения [18].

5. Прогноз

Течение ФД и отдаленный прогноз таких больных остаются недостаточно изученными. У большинства пациентов заболевание протекает длительно, с чередованием периодов обострения и ремиссии. Примерно у одной трети больных диспепсические симптомы исчезают самостоятельно в течение года. Риск развития язвенной болезни и рака желудка у больных ФД не отличается от такового у лиц, не имеющих диспепсических симптомов [28, 54].

Лишь у небольшой части больных с упорным характером жалоб, часто обращающихся за медицинской помощью, прогноз течения заболевания менее благоприятен, поскольку применение большинства лекарственных препаратов у этой категории пациентов оказывается недостаточно эффективным [18].

6. Заключение

Анализ литературы, посвященной патофизиологическим и клиническим аспектам ФД, показывает, что эти вопросы пока еще очень далеки от своего окончательного решения. Противоречивость в оценках роли отдельных этиологических и патогенетических факторов в развитии заболевания, недостаточная эффективность применяющихся методов лечения, связаны, по-видимому, с тем, что группа больных ФД является неоднородной как в патогенетическом, так и клиническом отношении, и что выделение двух ее основных клинических форм - синдрома боли в эпигастрии (язвенноподобного варианта) и постпрандиального дистресс-синдрома (дискинетического варианта) не исчерпывает всего многообразия клинических симптомов данного заболевания.

Пока еще не получила должной оценки высокая частота сочетания ФД с другими функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (в первую очередь, с СРК, функциональной изжогой, синдромом функциональной абдоминальной боли), с ГЭРБ, другими «негастроэнтерологическими» функциональными синдромами.

Недостаточно изучены вопросы течения и прогноза ФД, в частности, возможная связь этого заболевания (прежде всего, синдрома боли в эпигастрии) с развитием язвенной болезни и других заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Очевидно, что продолжение интенсивных научных исследований патофизиологических и клинических аспектов проблемы ФД позволит в ближайшем будущем лучше понять причины и механизмы возникновения этого частого заболевания и откроет новые возможности его успешного лечения.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией - Фарматека. – 2009.- №13. – С.50- 54.
2. Картавенко И.М. Морфо-функциональная оценка двенадцатиперстной кишки у лиц с функциональной диспепсией. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 2008. – 23 с.
3. Охлобыстина О.З. Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома функциональной диспепсии. Автореф. дисс. канд. мед. наук- М., 2007. - 24 с.
4. Пюрвеева К.В., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Л. и др. Значение сывороточных показателей пепсиногена I, пепсиногена II и гастрина-17 в диагностике атрофического гастрита // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. - 2005. - №3. - С.48-51.
5. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол. – 2012. - №1. – С.87-89.
6. Allescher H.-D., Böckenhoff A., Knapp G. et al. Treatment of non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of placebo-controlled prospective studies // *Scand.J.Gastroenterol.* – 2001. – Vol.36. – P.934-941.
7. Boekema P.J., van Dam E.F., Bots M.L. et al. Associations between use of alcohol, coffee and smoking and functional bowel symptoms in the general dutch population // *DDW - New Orleans, 1998.* – Abstract A1070.
8. Buckley M., O’Morain C. Prevalence of *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia // *Aliment.Pharmacol.Ther.* – 1995. – Vol.9. – Suppl.2. – P.53-58.
9. Buonavolonta R., Goccorullo P., Boccia G. et al. Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders // *Gut.* – 2008. - Vol.57. – Suppl.II. – P. A3.

10. Caldarella M.P., Azpiroz F., Malagelada J.-R. Antro-fundic dysfunction in functional dyspepsia // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol.124. – P.1202-1229.
11. Camilleri M., Hasler W.I., Parkman H.P. et al. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. - *Gastroenterology*. – 1998. – Vol.115. – P.747-762.
12. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society award lecture on gastric cancer epidemiology and prevention // *Cancer Res*. – 1992. – Vol.52. – P.7635-7640.
13. Corsetti M., Tack J. Mechanisms of functional dyspepsia and its relation to IBS // *Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment* (Ed. Camilleri M., Spiller M.C.). – W.B.Saunders. – London. - 2002. – P.117-126.
14. El-Omar E., Penman I., Ardill J.E. et al. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. – *Gut*. – 1995. – Vol.36. – P.534-538.
15. Feinle-Bisset C., Vozzo R., Horowitz M., Talley N.J. Diet, food intake and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia // *Amer.J.Gastroenterol*. – 2003. - Vol.99. – P.170-181.
16. Ford F.C. Ching E., Moayyedi P. Meta-analysis of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther*. – 2009. – Vol. 30. – P.28-36.
17. Führer M., Vogelsang M., Hammer J. A double blind, placebo controlled study of the oral capsaicin test in patients with functional dyspepsia // *Gut*. – 2008. - Vol.57. - Suppl. II. – P.A.38.
18. Holtmann G., Talley N.J. Clinician's manual on managing dyspepsia. – Life Science Communications. – London, 2000. – 88 p.
19. Holtmann G., Talley N.J., T.Liebregts et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia // *N.Engl. J. Med*. –2006. – Vol.354. – P. 832-840.

20. Holtmann G., Talley N.J. Hypothesis driven research and molecular mechanisms in functional dyspepsia: the beginning of a beautiful cooperation in research and practice? // *Amer.J.Gastroenterol.* – 2006. – Vol.101. – P.593-595.
21. Huang X., Lv B., Zhang S. et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis // *World J.Gastroenterol.* – 2012. – Vol.18. – P.7371-7377.
22. Jackson J.L., O'Malley P.G., Tomkins G. et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis // *Amer.J.Med.* – 2000. – Vol.108. – P.65-72.
23. Jones M.P., Ebert Ch.C. Bloating and somatosensory amplification in functional dyspepsia (FD) // *Amer.J.Gastroenterol.* – 2003. – Vol.98. – P.63-64.
24. Kadota K., Takeshima F., Yoda A. et al. Effect of smoking cessation on gastric emptying in smokers // *Gut.* – 2008. – Vol.57. – Suppl. II. – P.A2.
25. Keohane J., Quigley E.M.M. Functional dyspepsia: The role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis // *World J.Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12. – P.2672-2676.
26. Knill-Jones R.P. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia // *Scand. J.Gastroenterol.* – 1991 – Vol. 26. - Suppl.182. - P.-17-24.
27. Koloski N.A., Talley N.J., Boyce Ph.M. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study // *Amer.J.Gastroenterol.* - 2002.- Vol.97. – P.2290-2299.
28. Lapidus L., Andersson S., Bengtsson G., Kilander A. Prognosis of dyspepsia in women – a 24-year follow-up of a population sample // *Gut.* -2002. - Vol.34. - Suppl.II. – P.A106.
29. Lin Z., Eaker E.Y., Sarosiek I., McCallum R. Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia // *Amer.J.Gastroenterol.* – 1999. – Vol.94. – P.2384-2389.
30. Locke G.R., Weaver A.L., Melton L.J., Talley N.J. Psychological factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. – *Amer.J.Gastroenterol.* – 2004. – Vol.99. – P.350-357.

31. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV Florence Consensus report // *Gut*. – 2012. – Vol.61. – P.646-664.
32. McQuaid K.R. Dyspepsia // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (Ed.: M.Feldman et al.), 7th ed. – Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 2002. – P.102-118.
33. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Systemic review: Antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetiks, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia // *Aliment, Pharmacol.Ther.* – 2003. – Vol 17. – P.1215-1227.
34. Moayyedi P., Deeks J., Talley N.J. et al. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepance between systematic reviews // *Amer. J. Gastroenterol.* - 2003. – Vol.98. – P.2621-2626.
35. Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N. The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol.127. – P.1329-1337.
36. Mönkemüller K., Malfertheiner P. Drug treatment of functional dyspepsia // *World J.Gastroenterol.* – 2006. – Vol12. – P.2694-2700.
37. Müller-Lissner S., Koelz H.R. *Dyspepsiefibel*. – Berlin-Heidelberg-New York. – 1991. – 67 S.
38. Nimmuan C., Rabe-Hesketh S., Wessely S., Hotopf M. How many functional somatic syndromes? // *J.Psychosom.Res.* – 2001.–Vol.51. – P.549-557.
39. Nyren O., Adami H.-O, Gustavsson S. et al. Social economic effects of non-ulcer dyspepsia // *Scand.J.Gastroenterol.*–1985.–Vol.20.- Suppl.109.–P.41-45.
40. Peura D. Meeting expectations in FD: clinical and regulatory objectives. Clinician's viewpoint // *Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes* . - Abstract book. – Montreal, 2005. – P.16-18
41. Samson M., Verhagen M.A., van Berge-Henegouwen G.P. et al. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the

proximal duodenum in dyspeptic patients. – *Gastroenterology*. – 1999. – Vol.116. – P.515-520.

42. Sarnelli G., Caenepeel Ph., Geypens B. et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia // *Amer.J.Gastroenterol.* – 2003. – Vol.98. – P.783-788.

43. Sarnelli G., De Giorgi F., Atteo E. et al. Frequency, symptom evolution and pathophysiological correlates in prospectively identified patients with postinfectious dyspepsia // *DDW – New Orleans, 2010.* – Abstract M2010.

44. Sawant P. , Das H.S., Desai N et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // *JAPI.* – 2004 – Vol.52. - P.626-628.

45. Soo Sh., Forman D., Delaney C., Moayyedi P. A systemic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia // *Amer. J.Gastroenterol.* – 2004. – Vol.99. – P.1817-1822.

46. Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol.110. – P.1036-1042.

47. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol.130. – P. 1466-1479.

48. Tack J. Piessevaux H., Coulie B et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol.115. – P.1346-1352.

49. Tack J., Caenepeel P., Fischler B. et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension in functional dyspepsia // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol.121. – P.526-535

50. Talley N.J. and the working team for functional gastroduodenal disorders. Functional gastroduodenal disorders // In: *The functional gastrointestinal disorders.* – Boston – New York-Toronto-London, 1994. – P.71-113.

51. Talley N.J., Helgeson S.L., Zinsmeister A.R. et al. Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based-study // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol.107. – P.1040-1049.

52. Talley N.J., Janssens L., Lauritsen K. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow up // *Br.Med.J.* – 1999. – Vol.318. – P.833-837.

53. Talley N.J., Meineche-Schmidt V., Pare P. et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies) // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol.12. – P.1055-1065.

54. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders* (Ed D.A.Drossman). – 2. Edition. – Allen Press. – 2000. – P.299-350.

55. Tominaga K., Suzuki H., Umegaki E. et al. Rabeprazole improves the symptoms of functional dyspepsia – a double-blind randomized placebo-controlled multi-center trial in Japan: The CAESAR study // *DDW – New Orleans, 2010.* – Abstract 383.

56. Van Lelyveld N., Scheffer R., Mundt M., Samson M. Partial gastric volumes and upper abdominal sensations in functional dyspeptic and GERD patients: a 3D ultrasonographic study // *Amer.J.Gastroenterol.* – 2006. – Vol.101. – P.1845-1852.

57. Veldhuyzen van Zanten S.J., Jones M.J., Verlinden M., Talley N.J. Efficacy of cisapride and domperidone in functional dyspepsia: a meta-analysis // *Am.J.Gastroenterol.* – 2001. – Vol.96. – P.689-696.

58. Warrwewijk C.J., Van Oijen M.G.H., Paloheimo L.I. et al. Influence of gastric mucosal status on success of stepwise acid suppressive therapy for dyspepsia // *Aliment.Pharmacol.Ther.* – 2009. – Vol.30. – P.82-89.

59. Wilhelmsen I., Haug T., Sipponen P., Berstad A. *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia // *Scand.J.Gastroenterol.* – 1994. – Vol.29. – P.522-527.