

Функциональная диспепсия: многоликая проблема гастроэнтерологии

М.А. Осадчук^{✉1}, А.А. Свистунов¹, Д.В. Балашов^{1,2}, М.М. Осадчук²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская поликлиника №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В статье представлены взгляды на диспепсию в мировой практике, данные о трудностях диагностики и проблеме эффективности различных схем терапии. Особое внимание уделено использованию при функциональной диспепсии фиксированных форм препаратов, в частности Омез® ДСР.

Ключевые слова: диспепсия, функциональная диспепсия, диагностика, лечение, Омез ДСР

Для цитирования: Осадчук М.А., Свистунов А.А., Балашов Д.В., Осадчук М.М. Функциональная диспепсия: многоликая проблема гастроэнтерологии. Терапевтический архив. 2021;93(12): . DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201190

REVIEW

Functional dyspepsia: a multifaceted problem in gastroenterology

Mikhail A. Osadchuk^{✉1}, Andrei A. Svistunov¹, Dmitrii V. Balashov^{1,2}, Maksim M. Osadchuk²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Moscow City Polyclinic №52, Moscow, Russia

Abstract

The article presents the views on dyspepsia in world practice, data on the difficulties of diagnosis and the problem of the effectiveness of various therapy regimens. Particular attention is paid to the use of fixed forms of drugs for functional dyspepsia, in particular Omez® DSR.

Keywords: dyspepsia, functional dyspepsia, diagnosis, treatment, Omez DSR

For citation: Osadchuk MA, Svistunov AA, Balashov DV, Osadchuk MM. Functional dyspepsia: a multifaceted problem in gastroenterology. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(12): . DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201190

Диспепсия является наиболее частой жалобой со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и в мировой популяции ее распространенность колеблется от 20 до 40% [1, 2]. Огромную сложность представляет клиническая интерпретация диспепсии, по которой нельзя убедительно разграничить функциональные проявления заболевания от органических [3].

Понимание диспепсии в мировой практике и ее значение для здравоохранения

Согласно Римским критериям IV пересмотра функциональная диспепсия (ФД) определяется как стойкая или повторяющаяся диспепсия более 3 мес в течение последних 6 мес при отсутствии доказательства ее возможной органической причины при эзофагогастроуденоскопии и диспепсии, связанной с дефекацией или нарушением стула [4].

В клинических рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологии и Канадской ассоциации гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology/Canadian Association of Gastroenterology – ACG/CAG) по лечению диспепсии она определяется как боль в эпигастрии, продолжающаяся не менее 1 мес и связанная с любым другим симптомом верхних отделов ЖКТ, например, чувством переполнения в эпигастральной области, тошнотой, рвотой или изжогой [5].

Пациентов с диспепсией делят на лиц с неуточненной диспепсией, если они не подвергались исследованию, уточненной при установленной ФД или уточненной, но не относящейся к ФД [6]. Рефрактерная ФД характеризуется наличием постоянных симптомов диспепсии в течение как минимум 8 нед, эти симптомы не купируются при применении не менее 2 схем терапии [7, 8]. Несмотря на наличие

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Осадчук Михаил Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)071-26-26; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Свистунов Андрей Алексеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., первый проректор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1592-5703

Балашов Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, доц., глав. врач ГБУЗ ГП №52, доц. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5533-7597

Осадчук Максим Михайлович – канд. мед. наук, доц., зав. организационно-методическим отд. ГБУЗ ГП №52. ORCID: 0000-0002-8417-5849

✉ **Mikhail A. Osadchuk.** E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Andrei A. Svistunov. ORCID: 0000-0003-1592-5703

Dmitrii V. Balashov. ORCID: 0000-0002-5533-7597

Maksim M. Osadchuk. ORCID: 0000-0002-8417-5849

клинических проявлений заболевания, только 40% пациентов с диспепсией обращаются к врачу и у каждого третьего из них приходится исключать органическую природу заболевания [9, 10].

Патогенетические аспекты ФД

Желудочная нервно-мышечная дисфункция во многом определяет возникновение и течение ФД [11]. Энтеральная нервная система взаимодействует с центральной нервной системой, проявляясь в виде эмоционального и физиологического стресса, который может оказывать негативное влияние на функционирование секреции и барьера слизистой оболочки за счет нарушения мембранного пищеварения, повышения висцеральной чувствительности, изменения эвакуации содержимого из желудка, ухудшения цитопротективных свойств и кишечного транзита [11–14]. Исследования показали, что дистресс и тревога могут предшествовать симптомам ФД и сопровождать ее [15].

В последние годы появляется все больше данных о роли воспаления и эозинофилии двенадцатиперстной кишки в манифестации ФД [16]. Причина дуоденальной эозинофилии неизвестна, но предполагается, что способствующими факторами выступают повышенная проницаемость двенадцатиперстной кишки, дисфункция тучных клеток и курение [11]. В тоже время в консенсусе Объединенной европейской гастроэнтерологии и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (European Society of Neurogastroenterology and Motility – ESNM) по ФД роль дуоденальной эозинофилии и воспаления не находит убедительного подтверждения [17].

В настоящее время перенесенный гастроэнтерит может являться причиной развития не только постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (СРК), но и постинфекционной ФД [18]. Систематический обзор и метаанализ 19 исследований показали, что средняя распространенность ФД после перенесенного острого гастроэнтерита составляет примерно 10% [19, 20]. Воспаление двенадцатиперстной кишки, вызванное инфекцией *Helicobacter pylori*, может играть определенную роль в патогенезе ФД и при ее сочетании с СРК [14]. При воспалении тучные клетки и эозинофилы синтезируют и высвобождают фактор роста нервов и нейротрофин, что приводит к локальной гипериннервации тканей и переключению нейрохимического кода в сторону преимущественной экспрессии нейропептидов, которые локализируются в ноцицептивных нейронах [21, 22]. Эти изменения инициируют висцеральную гиперчувствительность у пациентов с ФД.

У пациентов с СРК и ФД без желудочно-кишечной инфекции в анамнезе минимальное воспаление слизистой оболочки кишечника также может быть связано с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, поскольку кишечная флора существенно влияет на локальный и системный иммунный ответ за счет нарушения мембранного пищеварения [12].

Заслуживают внимания работы, в которых продемонстрирован лавинообразный эффект высвобождения пептидов в кровотоке из энтероэндокринных клеток двенадцатиперстной и тощей кишки при поступлении пищи в данный отдел пищеварительного тракта у пациентов с ФД. При этом инициатором их освобождения выступает мозг, получающий эти сигналы через активацию блуждающего нерва или напрямую через фенестрированную область мозга – так называемую область постrema [23, 24]. При рассмотрении основных звеньев патогенеза остаются дискуссионными вопросы, касающиеся имеющейся симпто-

матики, которая не всегда возникает одновременно у всех пациентов при изменении моторики и чувствительности и не ограничивается только желудком.

Клиническая картина ФД и ее особенности при разных формах заболевания

Пациенты с ФД испытывают симптомы диспепсии чаще, чем здоровые люди, и это определяет суть самой проблемы ФД [25]. Римские критерии IV пересмотра [4] делят ФД на 2 подгруппы: эпигастральный болевой синдромом (ЭБС) и постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС). ЭБС проявляется периодической болью или жжением в эпигастральной области не реже 1 раза в неделю [1]. ППДС определяется как раннее насыщение после приема пищи нормального объема, которое возникает по крайней мере несколько раз в неделю [26].

Нередка ассоциация ФД с другими кишечными и внекишечными заболеваниями, что указывает на «соматизирующее расстройство», подобное СРК [4]. Вместе с тем в рекомендациях ACG/CAG практически отсутствуют какие-либо существенные отличия, позволяющие выделить 2 формы ФД, характеризуя ее как заболевание с доминированием боли в эпигастральной области продолжительностью не менее 1 мес. Однако боль в эпигастральной области всегда остается основной проблемой пациента [5]. Главный акцент на боль, по существу, игнорирует возможность самостоятельного доминирования постпрандиальных симптомов у пациентов с ФД [27]. Высокий уровень перекрытия между ФД и СРК или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью может быть объяснен общностью этиологических факторов риска и патофизиологических механизмов [12, 28–30].

Трудности диагностики ФД

Диагностическим стандартом, используемым для определения наличия истинной ФД, являются клинические симптомы, а также отсутствие органических заболеваний при эндоскопии [4, 5]. Только у 20% пациентов с ФД симптомы полностью исчезают в долгосрочной перспективе [4]. В исследовании, опубликованном консорциумом Национального института здравоохранения клинических исследований гастропареза, констатируется отсутствие различий у пациентов с ФД и идиопатическим гастропарезом [31]. Другие исследования показали, что более чем у 25% пациентов с ФД отмечалась задержка опорожнения желудка [32], и 86% пациентов с идиопатическим гастропарезом соответствовали критериям симптомов ФД [11, 32].

В связи с высокой частотой встречаемости симптомов диспепсии и относительно низким уровнем чувствительности и специфичности клинических проявлений при разграничении ФД и органической диспепсии и в тоже время значительной стоимостью обследования, в рекомендациях ACG/CAG был повышен возрастной порог до 60 лет для обязательного инструментального обследования лиц с наличием клинических проявлений диспепсии [5]. В настоящее время возрастной порог, используемый в руководстве Национального института здравоохранения и повышения квалификации (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) для углубленного обследования лиц с клиническими проявлениями диспепсии, составляет 55 лет [33]. С практической точки зрения заслуживают внимания рекомендации по основным аспектам изучения ФД, предложенные ESNM, которые рекомендуют проведение эзофагогастродуоденоскопии всем пациентам с ФД (табл. 1) [17].

Обоснованные подходы к терапии ФД

Современные методы лечения ФД демонстрируют лишь умеренную эффективность по сравнению с плацебо, и не все методы лечения эффективны при ФД [34]. Синдром перекрытия ФД с другими функциональными заболеваниями ЖКТ приводит к более серьезным клиническим проявлениям, ухудшению качества жизни и более сложной терапии [17, 35, 36].

В настоящее время отсутствует этиотропная терапия ФД, поэтому лечение в первую очередь должно быть направлено на уже известные патогенетические механизмы и носить симптомно-ориентированный характер. Оно должно начинаться с ориентации пациентов на относительно доброкачественный характер заболевания и необходимость проведения долговременной терапии. Учитывая отсутствие этиотропного лечения, фармакологические препараты при ФД следует назначать не более 8–12 нед. Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) и эрадикация *H. pylori* относятся к вмешательствам, основанным на фактических данных. При рефрактерных формах заболевания эффективными методами лечения выступают трициклические антидепрессанты (ТЦА) и психотерапия.

Эрадикация *H. pylori*. Инфекция *H. pylori* должна быть исключена у всех пациентов с ФД [5, 20, 37]. По данным Киотского согласительного совещания, после успешной проведенной эрадикационной терапии в промежутке от 6 мес до 1 года у части пациентов отмечалось уменьшение или исчезновение симптомов ФД [38]. В рекомендациях ACG/CAG приводится метаанализ, сравнивающий эрадикационную терапию с плацебо и охватывающий 4896 *H. pylori*-позитивных пациентов с ФД [5]. Достижение эрадикации *H. pylori* способствовало уменьшению или купированию симптомов диспепсии, которое носило статистически значимый характер.

ИПП часто являются препаратом 1-го выбора для лечения симптомов ФД. Рекомендации, разработанные NICE, предлагают всех пациентов с неуточненной диспепсией лечить ИПП в течение 4 нед и далее продолжить терапию антагонистами H₂-рецепторов гистамина, если положительный эффект не достигнут [37]. Рекомендации ACG/CAG отличаются тем, что как при неуточненной диспепсии, так и при уточненной ФД ИПП применяются только у пациентов, у которых сохраняется клиническая симптоматика после эрадикационной терапии *H. pylori* или у *H. pylori*-отрицательных больных [5].

Заслуживает внимания Кокрановский обзор по применению ИПП для лечения больных ФД, продемонстрировавший их эффективность по сравнению с плацебо, которая не зависела от дозы или продолжительности терапии [35]. Ранее предполагалось, что ИПП более эффективны для лечения ЭБС, чем ППДС. Действительно, у здоровых добровольцев показано, что подавление продукции соляной кислоты с помощью ИПП может уменьшить сытость после приема пищи, что частично объясняет любое перекрытие симптомов ППДС с ЭБС данными лекарственными средствами [13, 33]. В тоже время NICE не рекомендует длительное использование ИПП и предлагает дать пациентам возможность управлять своими собственными симптомами, принимая ИПП «по мере необходимости» [18]. Руководство ACG/CAG советует прекратить прием ИПП, если после 8 нед терапии отсутствует положительный эффект [5].

Антидепрессанты. Кишечно-мозговая ось рассматривается как одна из основных составляющих возникновения и прогрессирования функциональных заболеваний ЖКТ, непосредственно ассоциированная с психическим состоя-

нием и соматизацией, что определило возможность использования антидепрессантов в качестве возможной терапии ФД [33]. В ряде работ подчеркивается, что эффективность антидепрессантов связана с ангиангиальным [39] эффектом и расслаблением фундального отдела желудка при ФД [40], при этом только ТЦА достоверно улучшают течение ФД [41]. В рекомендациях ACG/CAG предлагается использовать ТЦА для лечения больных ФД, которые не реагируют на ИПП и эрадикационную терапию *H. pylori*. В противоположность сказанному руководство NICE не рекомендует назначать ТЦА при ФД [42].

Прокинетики. Для пациентов с ФД характерно наличие аномалии опорожнения желудка и его аккомодации, что, безусловно, является основанием для назначения прокинетических препаратов. Эффективность прокинетиков значительно превышает эффект плацебо, и их применение как препарата выбора при ФД, и как 1-я линия терапии при ППДС находит подтверждение в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации [43], ACG/CAG [5] и Римских критериях IV [44].

Среди всех прокинетиков, используемых ранее, лучшие свойства в купировании клинических проявлений показал цизаприд, который, однако, был запрещен из-за повышенного риска сердечных приступов [45, 46]. Метоклопрамид хотя и широко представлен на рынке, не рекомендуется из-за отсутствия широкомасштабных рандомизированных контролируемых испытаний его применения и серьезных побочных эффектов при ФД [15]. В отличие от метоклопрамида домперидон доступен в Великобритании, Европе и Канаде, и в литературе приведены данные клинических испытаний по его применению при ФД [47].

Опубликованный в 2017 г. сетевой метаанализ по оценке различных прокинетиков в терапии ФД, включающий 25 рандомизированных контролируемых испытаний и основанный на результатах оценки поверхности под кумулятивной кривой ранжирования, показал в терапии ФД достаточно высокую эффективность домперидона в отличие от итоприда, акотиамида и плацебо [48]. Рекомендации ACG/CAG приводят данные метаанализа по применению при ФД домперидона, который продемонстрировал статистически значимый терапевтический эффект в купировании симптомов ФД. ACG/CAG рекомендует применение прокинетиков при ФД, если эрадикация инфекции *H. pylori* и терапия ИПП безуспешны, и до того, как будут назначаться ТЦА [5]. С другой стороны, руководство NICE удалило рекомендации по использованию прокинетиков при диспепсии. Однако данная позиция базировалась на основе использования цизаприда, который был запрещен к применению [49]. В противоположность сказанному рекомендации Азиатского консенсусного отчета о функциональной диспепсии – ACFD (Asian Consensus Report on Functional Dyspepsia) поддерживают использование прокинетиков при ФД, подчеркивая результаты испытания акотиамида на японских пациентах [37]. В рекомендациях ACG/CAG [5] и в крупном метаанализе продемонстрирована большая эффективность прокинетиков по сравнению с плацебо [3].

Фиксированные комбинации ИПП и прокинетиков оказались самыми эффективными в терапии ФД. В последнем Кокрановском обзоре комбинация ИПП и прокинетики продемонстрировала самую высокую эффективность в терапии ФД (без деления на подтипы) [35]. В этой связи заслуживает особого внимания препарат Омез® ДСР, включающий домперидон в дозе 30 мг и омепразол в дозе 20 мг [50].

Таблица 1. Резюме консенсуса ESNM по ФД [22]

Table 1.

Номер	Рекомендации
1	Диспепсия относится к симптому или набору симптомов, которые, как считается, исходят из гастродуоденальной области. Раннее насыщение, постпрандиальная полнота, боль и жжение в эпигастрии являются основными диспепсическими симптомами
2	ФД – это состояние, характеризующееся хроническими диспепсическими симптомами при отсутствии органических, системных или метаболических состояний, которые могут объяснить симптомы. Подавляющее большинство пациентов с диспепсическими симптомами и отсутствием тревожных признаков будут идентифицированы как лица с ФД после исследования (если оно будет проведено)
3	Выделяют 2 основных подтипа ФД, которые могут накладываться друг на друга: ППДС, характеризующийся симптомами, вызванными приемом пищи (раннее насыщение, постпрандиальная тяжесть), и ЭБС с болью и/или жжением в эпигастрии
4	Диспепсические симптомы часто сочетаются с другими симптомами, такими как вздутие живота, тошнота и отрыжка. Типичные симптомы рефлюкса и СРК часто сосуществуют с ФД
5	ФД чаще встречается у женщин, чем у мужчин
6	Острая желудочно-кишечная инфекция и тревога – факторы риска развития ФД
7	ФД является основным источником затрат на здравоохранение, самостоятельных затрат для пациентов и потери производительности труда
8	ФД ассоциируется со значительным снижением качества жизни и психосоциальными сопутствующими заболеваниями
9	Потеря массы тела может быть следствием ФД
10	Поведение медицинского консультанта при ФД определяется тяжестью симптомов и их воздействием, а также психосоциальными сопутствующими заболеваниями
11	<i>H. pylori</i> служит причиной симптомов в подгруппе пациентов с диспепсией и нормальной эндоскопией
12	Нарушение аккомодации желудка и задержка его опорожнения, гиперчувствительность к вздутию желудка и нарушение центральной обработки поступающих сигналов из гастродуоденальной области являются патофизиологическими механизмами при ФД
13	Эндоскопия верхних отделов ЖКТ обязательна для установления диагноза ФД, но в первичной медицинской помощи диспепсию можно лечить и без эндоскопии, если нет тревожных факторов риска
14	Каждого пациента с диспепсическими симптомами необходимо проверить на наличие <i>H. pylori</i> . Пациенты с <i>H. pylori</i> -позитивным ФД должны получать эрадикационную терапию. Пациенты с диспепсией и гастритом, ассоциированным с <i>H. pylori</i> , рассматриваются как лица с ФД, если симптомы сохраняются через 6–12 мес после эрадикации. Пациенты с диспепсией и гастритом без <i>H. pylori</i> относятся к лицам с ФД
15	ФД следует подразделить на ЭБС и ППДС для дальнейшего диагностического и терапевтического подхода
16	ИПП-терапия является эффективной терапией ФД
17	Пациенты с ФД при тяжелой потере массы тела могут нуждаться в пищевой поддержке
18	Долгосрочный прогноз при ФД благоприятен у большинства пациентов, продолжительность жизни которых аналогична общей популяции

Домперидон почти не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не вызывает экстрапирамидных расстройств и почти не вызывает побочных эффектов [6].

Каждая капсула Омез® ДСР содержит омепразол 20 мг (гранулы с кишечнорастворимым покрытием), домперидон 30 мг (гранулы с пролонгированным высвобождением). Суточная доза домперидона модифицированного высвобождения в Омез® ДСР составляет 30 мг*. По данным биоэквивалентных исследований, эта доза при медленном освобождении соответствует дозе 10 мг 3 раза в день и находится в рамках рекомендуемых доз координационной группы по взаимному признанию и децентрализованным процедурам в отношении человека [50].

Нивелирование нежелательного взаимодействия ИПП с прокинетику достигнуто применением омепразола в форме Multiple Unit Pellet System (одинаковые размеры

пеллеты омепразола с кишечнорастворимой оболочкой). В данной комбинации домперидон достигает максимальных концентраций в крови через 30–60 мин, когда омепразол только начинает всасываться в кишечнике (≈30 мин). В препарате Омез® ДСР омепразол и домперидон стимулируют активность друг друга [50]. Омепразол, повышая pH содержимого желудка, нивелирует возможность возникновения энтерогастрального рефлюкса. Домперидон нормализует работу нижнего пищеводного сфинктера, улучшает антродуоденальную координацию, оказывает центральный антиэметический эффект, а омепразол, уменьшая активность соляной кислоты, потенцирует эффект прокинетики [50].

Заключение

Приведенные данные по распространенности диспепсии, ее клинической и экономической значимости

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Омез® ДСР. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/omez-dsr>. Ссылка активна на 23.08.2021.

диктуют необходимость оценки новых подходов к исследованию этиопатогенеза, выработке более четкого определения ФД и оптимизации тактики ведения пациентов с диспепсией, чтобы помочь врачу в выборе оптимальной медицинской помощи, основанной на фактических и эффективных с точки зрения материальных затрат данных. На этом этапе развития клинической медицины ИПП и прокинетические агенты являются основой лечения ФД. В связи с этим предпочтение следует отдавать комбинированным

формам, содержащим прокинетик домперидон и омепразол, которые обладают наименьшими побочными эффектами при длительном применении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИПП – ингибиторы протонной помпы
ППДС – постпрандиальный дистресс-синдром
СРК – синдром раздраженного кишечника
ТЦА – трициклические антидепрессанты
ФД – функциональная диспепсия
ЭБС – эпигастральный болевой синдромом

ACG/CAG (American College of Gastroenterology/Canadian Association of Gastroenterology) – Американский колледж гастроэнтерологии/Канадская ассоциация гастроэнтерологов
ESNM (European Society of Neurogastroenterology and Motility) – Европейское общество нейрогастроэнтерологии и моторики
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) – Национальный институт здравоохранения и повышения квалификации

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Black CJ, Houghton LA, Ford AC. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756284818805597. DOI:10.1177/1756284818805597
- Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut.* 2015;64(7):1049-57. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307843
- Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA.* 2006;295(13):1566-76. DOI:10.1001/jama.295.13.1566
- Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380-92. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.011
- Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):988-1013. DOI:10.1038/ajg.2017.154
- Dugan K, Ablah E, Okut H, et al. Guideline Adherence in Dyspepsia Investigation and Treatment. *Kans J Med.* 2020;13:306-10. DOI:10.17161/kjm.vol13.13838
- Miwa H, Kusano M, Arisawa T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol.* 2015;50(2):125-39. DOI:10.1007/s00535-014-1022-3
- Bisschops R, Karamanolis G, Arts J, et al. Relationship between symptoms and ingestion of a meal in functional dyspepsia. *Gut.* 2008;57(11):1495-503. DOI:10.1136/gut.2007.137125
- McBride D, Hardoon S, Walters K, et al. Explaining variation in referral from primary to secondary care: cohort study. *BMJ.* 2010;341:c6267. DOI:10.1136/bmj.c6267
- Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, et al. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(2):170-7. DOI:10.1111/apt.12355
- Harer KN, Hasler WL. Functional Dyspepsia: A Review of the Symptoms, Evaluation, and Treatment Options. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2020;16(2):66-74.
- Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И., и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и перспективы цитопротективной терапии. *Терапевтический архив.* 2021;93(2):129-37 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Belostotsky NI, et al. Enteropathy with impaired membrane digestion and the prospects for cytoprotective therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(2):129-37 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200602
- Aro P, Talley NJ, Agréus L, et al. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(11):1215-24. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04640.x
- Wang C, Fang X. Inflammation and Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(2):153-64. DOI:10.5056/jnm20175
- Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1853-63. DOI:10.1056/NEJMra1501505
- Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(3):474-9. DOI:10.1111/jgh.12419
- Wauters L, Dickman R, Drug V, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(3):307-31. DOI:10.1002/ueg2.12061
- National Institute for Health and Care Excellence. Dyspepsia and Gastro-oesophageal Reflux Disease in Adults. Quality Standard QS96. London: NICE, 2015.
- Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(2):177-88. DOI:10.1111/apt.13006
- Meeroff JC, Schreiber DS, Trier JS, Blacklow NR. Abnormal gastric motor function in viral gastroenteritis. *Ann Intern Med.* 1980;92(3):370-3. DOI:10.7326/0003-4819-92-3-370
- Stanzel RDP, Lourenssen S, Blennerhasset MG. Inflammation causes expression of NGF in epithelial cells of the rat colon. *Exp Neurol.* 2008;211(1):203-13. DOI:10.1016/j.expneurol.2008.01.028
- Demir IE, Schäfer KH, Tieftrunk E, et al. Neural plasticity in the gastrointestinal tract: chronic inflammation, neurotrophic signals, and hypersensitivity. *Acta Neuropathol.* 2013;125(4):491-509. DOI:10.1007/s00401-013-1099-4
- Depoortere I. Taste receptors of the gut: emerging roles in health and disease. *Gut.* 2014;63(1):179-90. DOI:10.1136/gutjnl-2013-305112
- Van den Houte K, Scarpellini E, Verbeure W, et al. The Role of GI Peptides in Functional Dyspepsia and Gastroparesis: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2020;11:172. DOI:10.3389/fpsy.2020.00172
- Miwa H. Why dyspepsia can occur without organic disease: pathogenesis and management of functional dyspepsia. *J Gastroenterol.* 2012;47(8):862-71. DOI:10.1007/s00535-012-0625-9
- Camilleri M, Dubois D, Coulie B, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(6):543-52. DOI:10.1016/s1542-3565(05)00153-9
- Vakil N, Talley N, van Zanten SV, et al. Cost of detecting malignant lesions by endoscopy in 2741 primary care dyspeptic patients without alarm symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(7):756-61. DOI:10.1016/j.cgh.2009.03.031
- Oh JH, Kwon JG, Jung HK, et al. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(1):29-50. DOI:10.5056/jnm19209
- Lee MJ, Jung HK, Lee KE, et al. Degranulated Eosinophils Contain More Fine Nerve Fibers in the Duodenal Mucosa of Patients With

- Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(2):212-21. DOI:10.5056/jnm18176
30. Moayyedi P, Mason J. Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. *Gut.* 2002;50(Suppl. 4):iv10-2. DOI:10.1136/gut.50.suppl_4.iv1
31. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al.; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):18-37; quiz 38. DOI:10.1038/ajg.2012.373
32. Samelli G, Caenepeel P, Geypens B, et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(4):783-8. DOI:10.1111/j.1572-0241.2003.07389.x
33. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, et al. The Rome III criteria for the diagnosis of functional dyspepsia in secondary care are not superior to previous definitions. *Gastroenterology.* 2014;146(4):932-40; quiz e14-5. DOI:10.1053/j.gastro.2014.01.014
34. Wang YP, Herndon CC, Lu CL. Non-pharmacological Approach in the Management of Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(1):6-15. DOI:10.5056/jnm19005
35. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD011194. DOI:10.1002/14651858.CD011194.pub
36. Yamawaki H, Futagami S, Wakabayashi M, et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(1):23-32. DOI:10.1177/2040622317725479
37. Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of Helicobacter pylori infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology.* 2010;139(6):1894-901.e2; quiz e12. DOI:10.1053/j.gastro.2010.08.018
38. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353-67. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309252
39. Tack J, Janssen P, Masaoka T, et al. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(11):1239-45. DOI:10.1016/j.cgh.2012.06.036
40. Vakil N, Halling K, Ohlsson L, Wernersson B. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):767-74. DOI:10.1038/ajg.2013.89
41. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017;66(3):411-20. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310721
42. National Institute for Health and Care Excellence. Gastro-Oesophageal Reflux Disease and Dyspepsia in Adults: Investigation and Management. Clinical Guideline CG184. London: NICE, 2014.
43. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(1):50-61 [Ivashkin VT, Mayev IV, Sheptulin AA, et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2017;27(1):50-61 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
44. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00223-7. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
45. Bang CS, Kim JH, Baik GH, et al. Mosapride treatment for functional dyspepsia: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(1):28-42. DOI:10.1111/jgh.12662
46. Quigley EMM. Cisapride: what can we learn from the rise and fall of a prokinetic? *J Dig Dis.* 2011;12(3):147-56. DOI:10.1111/j.1751-2980.2011.00491.x
47. Doggrell SA, Hancox JC. Cardiac safety concerns for domperidone, an antiemetic and prokinetic, and galactogogue medicine. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):131-8. DOI:10.1517/14740338.2014.851193
48. Yang YJ, Bang CS, Baik GH, et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):83. DOI:10.1186/s12876-017-0639-0
49. Al Quraan AM, Beriwal N, Sangay P, Namgyal T. The Psychotic Impact of Helicobacter pylori Gastritis and Functional Dyspepsia on Depression: A Systematic Review. *Cureus.* 2019;11(10):e5956. DOI:10.7759/cureus.5956
50. Карева Е.Н., Сереброва С.Ю. Медикаментозное лечение нарушений моторики желудка – проблемы, пути решения, достижения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;143(7):167-83 [Kareva EN, Serebrova SYu. Challenges in drug treatment of gastric motility disorders. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2017;143(7):167-83 (in Russian)]

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.09.2021

