

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.А. Шептулин¹, Т.Л. Лапина¹, А.С. Трухманов¹,
И.М. Картавенко¹, В.А. Киприанис¹, О.З. Охлобыстина¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², A.A. Sheptulin¹, T.L. Lapina¹, A.S. Trukhmanov¹, I.M. Kartavenko¹,
V.A. Kiprianis¹, O.Z. Okhlobystina¹

¹ The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical
University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University
of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель публикации. Ознакомить практикующих врачей с современными представлениями об этиологии и патогенезе функциональной диспепсии (ФД), а также с принятыми в настоящее время подходами к диагностике и лечению данного заболевания.

Основные положения. ФД относится к наиболее распространенным гастроэнтерологическим заболеваниям. В ее этиологии играют роль наследственная предрасположенность, вредные привычки, перенесенные пищевые токсикоинфекции, психосоциальные факторы. Патогенетические звенья включают гиперсекрецию соляной кислоты, нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, висцеральную гиперчувствительность. Диагноз ФД правомерно устанавливать после исключения органических заболеваний, протекающих с симптомами диспепсии. Лечение строят по ступенчатому принципу, оно включает общие мероприятия, применение препаратов, снижающих секрецию соляной

The aim of publication. To present the modern concept on etiology and pathogenesis of functional dyspepsia (FD) to general practitioners, as well as with the accepted approach to diagnostics and treatment of this disease.

Summary. FD is the most common digestive disease. It's etiology includes genetic predisposition, bad habits, previous intestinal infections, psychosocial factors. The basic pathogenic factors may include HCl hypersecretion, stomach and duodenal dysmotility and visceral hypersensitivity. FD diagnosis should be established after ruling out of the organic diseases that may manifest by dyspepsia. Treatment is based on the stepwise approach, that includes general procedures, application of the drugs reducing hydrochloric acid secretion and normalizing motility and visceral sensitivity of the stomach and duodenum, in difficult to treat cases — psychopharmacological drugs and psychotherapeutic methods.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр.1.

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Поступила: 15.11.2016 / Received: 15.11.2016

кислоты, а также нормализующих моторику и висцеральную чувствительность желудка и двенадцатиперстной кишки, в случаях резистентности — психофармакологические препараты и психотерапевтические методы.

Заключение. Соблюдение алгоритма ведения больных с синдромом диспепсии позволяет повысить точность диагностики ФД и улучшить результаты ее лечения.

Ключевые слова: диспепсия, функциональная диспепсия, органическая диспепсия, хронический гастрит, инфекция *Helicobacter pylori*, эрадикация.

Conclusion. Following of the functional dyspepsia management algorithm allows to increase the accuracy of FD diagnosis and improve treatment results.

Key words: dyspepsia, functional dyspepsia, organic dyspepsia, chronic gastritis, *Helicobacter pylori* infection, eradication.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлбыстина О.З. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):50-61. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., Kiprianis V.A., Okhlobystina O.Z. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):50-61 (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61

Методология разработки клинических рекомендаций

Цель предлагаемых рекомендаций — ознакомить практикующих врачей с современными представлениями об этиологии и патогенезе *функциональной диспепсии* (ФД), а также с применяемым в настоящее время алгоритмом ее диагностики и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

гастроэнтерологи;
терапевты;
врачи общей практики (семейная медицина).

Уровни достоверности доказательств:

— уровень А (высокий) характеризуется хорошей доказательной базой, и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение;

— уровню В (средний) свойственна 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.

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 результатах собственных клинических наблюдений.

Введение

Цель рекомендаций — довести до сведения практикующих врачей современные представления о 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.

Определение

В соответствии с рекомендациями согласительного совещания Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [*Римские критерии III пересмотра* (РК III), 2006 г.] под ФД понимают комплекс симптомов: боли и чувство жжения в эпигастриальной области, ощущение переполнения ее после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 мес) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями. Подробная характеристика указанных симптомов представлена в табл. 1 [1].

В последних Римских критериях IV пересмотра [РК IV] (2016 г.) к каждому из указанных симптомов было добавлено определение «причиняющий беспокойство» (bothersome) [2].

Таблица 1

Характеристика симптомов функциональной диспепсии

Симптомы	Определение
Боли в эпигастральной области	Под эпигастрием понимают область, расположенную между мечевидным отростком грудины и пупочной областью и ограниченную справа и слева соответствующими среднеключичными линиями. Некоторые больные могут интерпретировать свои жалобы не как боли, а как неприятные ощущения
Чувство жжения в эпигастральной области	Неприятное ощущение жжения в эпигастральной области
Чувство переполнения в эпигастральной области после еды	Неприятное ощущение длительной задержки пищи в желудке
Раннее насыщение	Чувство переполнения желудка, возникающее вскоре после начала приема пищи независимо от ее объема, вследствие чего прием пищи не может быть завершен

Наличие ФД предполагают в тех случаях, когда у больного отсутствуют заболевания (ЯБ, опухоли, хронический панкреатит и др.), которые можно включить в группу «*органическая диспепсия*». В РК IV вместо термина «органическая диспепсия» рекомендовано использовать термин «*вторичная диспепсия*».

Классификация

Код заболевания по МКБ-10: K30 — диспепсия.

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных симптомов выделяют два основных клинических варианта ФД: *синдром болей в эпигастрии* — СБЭ (прежнее название — язвенноподобный вариант) и *посттранзидиальный дистресс-синдром* — ППДС (прежнее название — дискинетический вариант).

О СБЭ принято говорить в тех случаях, когда у больного по меньшей мере 1 раз в неделю отмечаются умеренные или выраженные боли либо чувство жжения в эпигастральной области. При этом боли могут возникать после приема пищи, исчезать после приема пищи или возникать натощак, не локализуются в других отделах живота, не уменьшаются после дефекации и не сопровождаются признаками дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди.

В свою очередь наличие ППДС можно предполагать в тех случаях, когда у больного чаще 3 раз в неделю после еды при приеме пищи в обычном объеме возникает чувство переполнения желудка или раннее насыщение. ППДС и СБЭ могут сочетаться друг с другом, а также с такими симптомами, как отрыжка и тошнота.

Функциональная диспепсия и хронический гастрит

До недавнего времени полагали, что хронический гастрит не является причиной возникновения диспепсических симптомов, однако в послед-

ние годы эта точка зрения претерпела существенные изменения. В соответствии с положениями так называемого «Киотского консенсуса» (2014 г.) у части больных с синдромом диспепсии имеющиеся клинические симптомы могут быть обусловлены хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), если после эрадикации отмечается их стойкое исчезновение (в течение не менее 6–12 мес). Однако в таких случаях рекомендовано ставить диагноз не ФД, а «диспепсия, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*» [3]. Такая же рекомендация дана и в последнем согласительном совещании «Маастрихт-V», которое к истинной ФД относит только те диспепсические симптомы, которые сохраняются, несмотря на успешно проведенную эрадикацию [4].

Эпидемиология

Симптомы диспепсии относят к наиболее часто встречающимся проявлениям гастроэнтерологических заболеваний. Согласно результатам 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% [1, 5, 6]. Эти цифры относятся к больным с так называемой необследованной диспепсией (*uninvestigated dyspepsia*), включающей как органическую диспепсию, так и ФД.

По разным данным, к врачам обращается лишь каждый второй — четвертый пациент с синдромом диспепсии. Больные с диспепсией составляют около 2–5% пациентов, приходящих на прием к врачам общей практики [7]. Из всех гастроэнтерологических жалоб, с которыми больные обращаются к этим специалистам, на долю симптомов диспепсии приходится 20–40% [8].

Сравнительные показатели распространенности ФД у мужчин и женщин, приводимые в литературе, неоднозначны. В настоящее время преоб-

ладает точка зрения, согласно которой в отличие от таких функциональных расстройств, как *синдром раздраженного кишечника* (СРК), функциональный запор и др., которые чаще встречаются у женщин, показатели распространенности ФД среди мужчин и женщин существенно не различаются.

Этиология

Факторы, способствующие развитию ФД, недостаточно изучены.

Определенную роль играют *наследственные факторы*. Установлено, что у родителей детей с расстройствами функций ЖКТ достоверно чаще наблюдаются функциональные заболевания ЖКТ, чем у родителей детей без таких нарушений, причем в значительной части случаев отмечается совпадение вариантов функциональных расстройств у детей и родителей [9]. В последние годы проведен ряд исследований с целью изучения роли полиморфизма некоторых генов в развитии ФД. Установлено, в частности, что определенное патогенетическое значение может иметь полиморфизм гена GN-β3. Риск развития ФД (особенно ППДС) 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 могут нарушаться чувствительность рецепторов к нейротрансмиттерам, стимулирующим двигательную функцию желудка (например, 5-HT₄-рецепторов — к серотонину), и замедляться опорожнение желудка [10].

Алиментарные погрешности, по мнению большинства исследователей, играют небольшую роль в развитии ФД. Однако установлено, что многие больные с ФД отказываются от употребления определенных пищевых продуктов из-за возможного увеличения выраженности диспепсических расстройств. К продуктам, которые такие пациенты переносят хуже всего, относятся красный перец, лук, майонез, орехи, цитрусовые, шоколад, кофе, газированные напитки [7, 11].

Курение, по некоторым данным, способствует повышению риска развития ФД в 2 раза [12], а отказ от него, наоборот, приводит к нормализации двигательной функции желудка [13].

В последние годы предложено выделять вариант ФД, этиологически связанный с *перенесенной пищевой токсикоинфекцией* (так называемая постинфекционная ФД). Результаты обследования больных, перенесших острый инфекционный гастроэнтерит, свидетельствуют о том, что постинфекционная ФД возникает у 20% пациентов [14]. Полагают, что этот вариант встречается у 17% больных с ФД и протекает с нарушением аккомодации фундального отдела желудка, обусловленным дисфункцией NO-зависимых ней-

ронов, и замедлением эвакуации содержимого желудка [15].

Важную роль в развитии ФД могут играть *психосоциальные факторы*. Установлено, что почти у всех пациентов развитию заболевания или ухудшению его течения предшествует воздействию хотя бы одного из жизненно значимых хронических стрессовых факторов (семейных, производственных, финансовых, жилищных и др.) [5].

В анамнезе больных с ФД чаще выявляют элементы физического насилия в детские годы, а также эпизоды сексуального принуждения. Такие пациенты в последующем чаще обращаются за медицинской помощью [16]. У больных с ФД отмечен более высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению со здоровыми, а также установлена взаимосвязь этих нарушений и ряда диспепсических симптомов [17–19].

Патогенез

Патогенетические звенья ФД — нарушения секреции соляной кислоты, расстройства моторики и изменение висцеральной чувствительности желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК).

Роль *кислотно-пептического фактора* в развитии ФД оценивают неоднозначно. Средний уровень базальной и стимулированной секреции соляной кислоты у многих больных с ФД в пределах нормы, хотя у части пациентов с СБЭ он может приближаться к таковому у больных с ЯБ ДПК [20]. Выдвинуто предположение, что, возможно, у больных с ФД повышена чувствительность слизистой оболочки желудка и ДПК к соляной кислоте, особенно при увеличении времени ее пребывания в ДПК [7, 21].

Результаты изучения кислотообразующей функции желудка у больных с ФД, полученные с помощью модифицированной 3-часовой рН-метрии с определением рН в антральном отделе и теле желудка, а также в ДПК, свидетельствуют, что средний уровень рН в теле желудка был наиболее низким у больных с СБЭ, у которых он был достоверно ниже, чем у пациентов с ППДС, и приближался к таковому у больных с ЯБ ДПК. Кроме того, у больных с СБЭ, как и у пациентов с ЯБ, отмечались субкомпенсированные нарушения ощелачивающей функции антрального отдела желудка, которые отсутствовали у больных с ППДС. Что же касается результатов определения рН в ДПК, то у больных с ППДС даже минимальные показатели интрадуоденального рН были в 2 раза выше соответствующих минимальных значений рН в группе пациентов с СБЭ [22].

Одним из важнейших патогенетических факторов ФД служат различные *расстройства двигательной функции желудка и ДПК*. Так, было показано, что у 40–60% больных с ФД отмечаются *нарушения аккомодации* (способно-

сти 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 [23].

Исследования, проведенные с помощью электрогастрографии, показали, что у 36–66% больных с ФД обнаруживают нарушения миоэлектрической активности желудка, проявляющиеся тахи- и брадикастрией [24, 25]. К другим нарушениям двигательной функции желудка, обнаруживаемым у больных с ФД, относят *ослабление моторики антрального отдела желудка* и нарушения *антродуоденальной координации* (синхронное расслабление привратника при сокращении антрального отдела желудка), следствием чего являются *замедление опорожнения желудка* и возникновение чувства переполнения в эпигастральной области [15, 25–27].

Важное место в патогенезе ФД занимает повышенная чувствительность рецепторного аппарата стенки желудка и ДПК к растяжению (так называемая *висцеральная гиперчувствительность*). Установлено, что у больных с ФД боли в эпигастральной области возникают при значительно меньшем повышении внутрижелудочного давления, чем у здоровых. Висцеральную гиперчувствительность выявляют у 34–65% больных с ФД, она коррелирует с выраженностью симптомов диспепсии [28–31].

У разных больных с ФД основными звеньями патогенеза могут быть различные факторы. Так, у многих пациентов с СБЭ основным фактором, вызывающим боли в эпигастральной области, следует считать гиперсекрецию соляной кислоты. При ППДС таким фактором могут служить изменения моторики желудка и ДПК, а также висцеральная гиперчувствительность. Выявление главного патогенетического звена у каждого больного с ФД очень важно, поскольку оно определяет основное направление последующего лечения.

В РК IV приведен ряд новых патофизиологических факторов, которые отсутствовали в прежних критериях: воспаление слизистой оболочки ДПК низкой степени активности, повышение ее проницаемости и увеличение содержания эозинофилов в ее слизистой оболочке (дуоденальная эозинофилия) [2]. Однако для более точной оценки патогенетической роли указанных изменений необходимо дальнейшее проведение исследований.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Приведенные выше диагностические критерии ФД неспецифичны и могут встречаться при многих заболеваниях, поэтому диагноз ФД — это

диагноз исключения, который может быть поставлен только после тщательного обследования больного. В первую очередь необходимо исключить такие заболевания, как ЯБ и лекарственные эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК, злокачественные опухоли желудка, поджелудочной железы и хронический панкреатит.

Говоря о необходимости проведения дифференциального диагноза между ФД и *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ), следует помнить о частом сочетании этих заболеваний. В РК III и РК IV подчеркнуто, что наличие ГЭРБ не исключает диагноз ФД, особенно если симптомы, характерные для СБЭ и ППДС, сохраняются после курса антисекреторной терапии.

Синдром диспепсии может наблюдаться у больных целиакией, сахарным диабетом (чаще всего вследствие диабетического гастропареза), системной склеродермией, пациентов с инфильтративными поражениями желудка (при болезни Менетрие, болезни Крона, амилоидозе, саркоидозе), хронической сердечной недостаточностью (конгестивная гастропатия), хронической почечной недостаточностью, гипер- и гипотиреозом, гиперпаратиреозом, хронической надпочечниковой недостаточностью, лучевой болезнью, постваготомическими расстройствами, а также у беременных.

В числе заболеваний, которые необходимо дифференцировать от ФД, следует назвать идиопатический гастропарез. Этим термином обозначают расстройство функции желудка, в основе которого лежит нарушение его эвакуаторной функции и которое проявляется чувством переполнения в эпигастральной области, тошнотой и повторяющимися эпизодами рвоты. Данное заболевание чаще наблюдается у молодых женщин, у которых нарушение эвакуаторной функции желудка может быть обусловлено психопатологическими факторами (в частности, скрыто протекающей депрессией).

СРК часто упоминают в перечне заболеваний, которые следует дифференцировать от ФД. Однако, учитывая тот факт, что клиническая картина СРК существенно отличается от проявлений ФД (наличием связи болей в животе с актом дефекации, после которой боли исчезают или уменьшаются, а также обнаружением обязательных нарушений функции кишечника в виде запора, диареи или их чередования), правильнее говорить не о дифференциальном диагнозе между ФД и СРК, а о частом сочетании этих функциональных заболеваний, имеющих общие механизмы развития.

ФД часто сочетается и с другими нарушениями функции ЖКТ: функциональной изжогой, функциональным метеоризмом, функциональным запором, функциональной диареей.

Нередко отмечается также сочетание ФД с различными «негастроэнтерологическими» функциональными синдромами: хроническими тазовыми болями, болями в груди некардиального происхождения, головной болью напряжения, синдромом фибромиалгии, синдромом хронической усталости и др.

При проведении дифференциального диагноза большое внимание уделяют выявлению так называемых симптомов тревоги (лихорадка, выраженное похудание, наличие крови в кале, анемия, лейкоцитоз, повышения СОЭ и др.), при обнаружении которых следует отвергнуть диагноз ФД и провести тщательное обследование больного для исключения тяжелого органического заболевания.

Методы исследования, применяемые при постановке диагноза ФД и проведении дифференциального диагноза, можно разделить на основные, которые используют при обследовании всех больных с синдромом диспепсии, и дополнительные, которые применяют по специальным показаниям.

К **основным методам** диагностики относят клинический и биохимический анализы крови, анализ кала, гастродуоденоскопию, *ультразвуковое исследование (УЗИ)*, исследование для выявления инфекции, обусловленной *H. pylori*.

Проведение *гастродуоденоскопии* позволяет исключить органические заболевания желудка и ДПК, наиболее часто протекающие с симптомами диспепсии (эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК, рубцово-язвенные изменения, вызывающие нарушение опорожнения желудка и ДПК, новообразования и др.), выявить сопутствующие изменения слизистой оболочки пищевода (рефлюкс-эзофагит), нарушения моторики желудка и ДПК (дуоденогастральный рефлюкс). Важное достоинство гастродуоденоскопии — возможность проведения биопсии слизистой оболочки желудка и ДПК с последующим установлением морфологического варианта сопутствующего хронического гастрита и дуоденита.

УЗИ проводят с целью уточнить состояние печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. Кроме того, с помощью специальной методики УЗИ (после приема больным 200–300 мл теплой воды) можно получить ориентировочную информацию о тоне и перистальтике желудка. При этом его эвакуаторную способность определяют по ритмичному сокращению привратника и изменению объема заполненного жидкостью желудка.

Для диагностики *инфекции, обусловленной H. pylori*, используют различные методы (серологический, морфологический, быстрый уреазный тест, ¹³C-уреазный дыхательный тест, определение антигена *H. pylori* в кале, определение ДНК *H. pylori* в кале и слизистой оболочке желудка с помощью полимеразной цепной реакции и др.). Достоверность исследования повышается при одновременном применении нескольких методов,

что позволяет исключить ложноотрицательные результаты.

К **дополнительным методам** диагностики ФД относят рентгенологическое исследование желудка и ДПК, внутрижелудочную рН-метрию, суточное мониторирование рН в пищеводе и желудке, методы исследования двигательной функции желудка (сцинтиграфия, электрогастрография, манометрия желудка), компьютерную томографию и др.

При соответствии клинических симптомов диагностическим критериям ФД и отсутствии симптомов тревоги в РК III и РК IV рекомендовано ограничить круг лабораторных и инструментальных исследований (в частности, отказаться от проведения гастродуоденоскопии). Такой подход может привести к серьезным диагностическим ошибкам, поскольку ряд заболеваний (в частности, рак желудка) на ранних стадиях может протекать под «маской» ФД и без симптомов тревоги. Применение в беседе с больными пиктограмм — рисунков, на которых «художественно» изображены чувство жжения в эпигастральной области («желудок, в котором полыхает пожар») и раннее насыщение («желудок, перетянутый ремнем»), вряд ли способно существенно улучшить диагностику ФД.

Лечение

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

Общие мероприятия

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

Больным с ФД рекомендуют дробное (6 раз в день) питание небольшими порциями с ограничением потребления жирной и острой пищи, а также кофе. Желателен отказ от курения, употребления алкоголя, приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Фармакотерапия

Больные с ФД нередко прибегают к приему **антацидов**, однако результаты контролируемых

исследований не подтвердили их более высокую эффективность по сравнению с плацебо (уровень доказательности 3C) [32].

В лечении больных с ФД широко применяют **антисекреторные препараты**. Результаты нескольких мета-анализов большого числа исследований, посвященных применению **блокаторов H_2 -рецепторов гистамина** у больных с ФД, свидетельствуют о достоверно более высокой эффективности этих препаратов по сравнению с плацебо (уровень доказательности 1A) [33]. При этом показатель NNT [*number needed to treat* (число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного пациента исчезли симптомы заболевания)] был равен 8 [34].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) оказались более эффективными в лечении больных с ФД, чем блокаторы H_2 -рецепторов гистамина. Результаты мета-анализа 7 исследований, включавших в общей сложности 3241 больного с ФД, свидетельствовали о достоверно более высокой эффективности ИПП по сравнению с плацебо (соответственно у 33 и 23% больных). При этом показатель NNT составил 7 (уровень доказательности 1A) [35].

ИПП эффективны главным образом при СБЭ (особенно при ночных болях), сочетании ФД и ГЭРБ, у больных с избыточной массой тела, но мало помогают при ППДС [35, 36]. ИПП обычно применяют в стандартных дозах, однако в случае резистентности они могут быть назначены и в более высоких дозах.

Эрадикация инфекции *H. pylori*. В соответствии с рекомендациями «Киотского консенсуса», положениями РК IV и согласительного совещания «Маастрихт-V» эрадикационная терапия у больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии служит терапией первого выбора, позволяющей исключить из группы пациентов с ФД больных с диспепсией, ассоциированной с инфекцией, обусловленной *H. pylori* [2–4].

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

- прием ИПП в повышенной дозе (удвоенной по сравнению со стандартной) 2 раза в сутки;
- увеличение продолжительности стандартной тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10–14 дней;
- добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки;

- добавление к стандартной тройной терапии пробиотика *Saccharomyces boulardii* по 250 мг 2 раза в сутки;

- 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 терапия на основе висмута трикалия дицитрата (по 120 мг 4 раза в сутки) в сочетании с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (по 500 мг 4 раза в сутки) и метронидазолом (по 500 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней.

Квадротерапию с висмута трикалия дицитратом применяют также как основную схему **терапии второй линии** при неэффективности стандартной тройной терапии. Другая схема терапии второй линии — эрадикационная — включает 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 строгим показаниям.

Терапия третьей линии основывается на определении индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [37].

Как альтернативные варианты терапии первой линии предложены последовательная терапия и квадротерапия без препаратов висмута. При последовательной терапии больной в первые 5 дней получает 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 (в дозе 500 мг 2 раза в сутки). Квадротерапия без препаратов висмута включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (в дозе 1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазол (по 500 мг 2 раза в сутки). В соответствии с рекомендациями согласительного совещания «Маастрихт-V» последовательная терапия в настоящее время уже изъята из перечня возможных схем эрадикации, а квадротерапия без препаратов висмута оставлена только для регионов с низкой устойчивостью *H. pylori* к метронидазолу. Продолжительность применения всех остальных схем эрадикации должна составлять 14 дней [4].

Важная роль нарушений двигательной функции желудка и ДПК в патогенезе ФД послужила основанием для применения в лечении таких больных **прокинетики** — препаратов, стимулирующих моторику ЖКТ. Результаты мета-анализа 10 исследований свидетельствовали о более высокой эффективности прокинетиков при лечении

ФД по сравнению с блокаторами H_2 -рецепторов гистамина и плацебо [38]. Согласно результатам мета-анализа, проведенного в более поздние сроки, в котором были обобщены данные, полученные в 14 исследованиях, включавших 1053 больных с ФД, эффективность прокинетики в лечении этого заболевания составила 61%, значительно превысив эффективность плацебо (41%). Показатель NNT при лечении прокинетики был равен 4 (уровень доказательности 1A) [39].

До недавнего времени в лечении ФД в качестве прокинетики применяли антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон). Эффективность *метоклопрамида* и *домперидона* при ФД была подтверждена в ряде работ. Результаты мета-анализа 4 исследований, включавших 211 пациентов с ФД, свидетельствовали о более высокой эффективности домперидона по сравнению с плацебо [40].

В то же время из-за выраженных побочных эффектов, нередко (в 25–30% случаев) возникающих при применении метоклопрамида: экстрапирамидных нарушений (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), нежелательных побочных явлений со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия и др.), гормонального эффекта (гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия), применение данного препарата ограничено.

Установлены также побочные эффекты домперидона, который способен блокировать калиевые каналы hERG (IKr) проводящей системы сердца, удлинять фазу реполяризации желудочков и увеличивать продолжительность интервала Q–T, что может привести к возникновению нарушений ритма. Указанный риск увеличивается при одновременном приеме препаратов, метаболизирующихся (как и домперидон) с помощью системы CYP3A4, в результате чего возрастает его концентрация в крови. В настоящее время рекомендовано ограничить показания к назначению домперидона симптоматическим лечением тошноты и рвоты в течение не более 7 дней. С учетом приведенных данных Минздрав России дополнительно включил в перечень противопоказаний к его назначению печеночную недостаточность средней тяжести и тяжелую, беременность, кормление грудью, возраст менее 12 лет и массу тела менее 35 кг, прием препаратов, удлиняющих интервал Q–T и ингибирующих фермент CYP3A4 [41].

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

Результаты крупного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, проведенного

с целью оценки эффективности итоприда гидрохлорида при ФД, свидетельствовали о том, что через 8 нед лечения клинические симптомы диспепсии полностью исчезли или значительно уменьшились их выраженность 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 подтверждена и в других исследованиях, проведенных в том числе в России [43, 44].

В настоящее время опубликованы результаты мета-анализа 8 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включавших 2620 больных с ФД, получавших итоприда гидрохлорид, и 1248 больных, принимавших плацебо, которые свидетельствовали о достоверно более высокой эффективности итоприда гидрохлорида в отношении улучшения общего состояния, уменьшения тяжести в эпигастральной области после еды и раннего насыщения. Частота возникновения побочных эффектов была одинаковой в обеих группах [45].

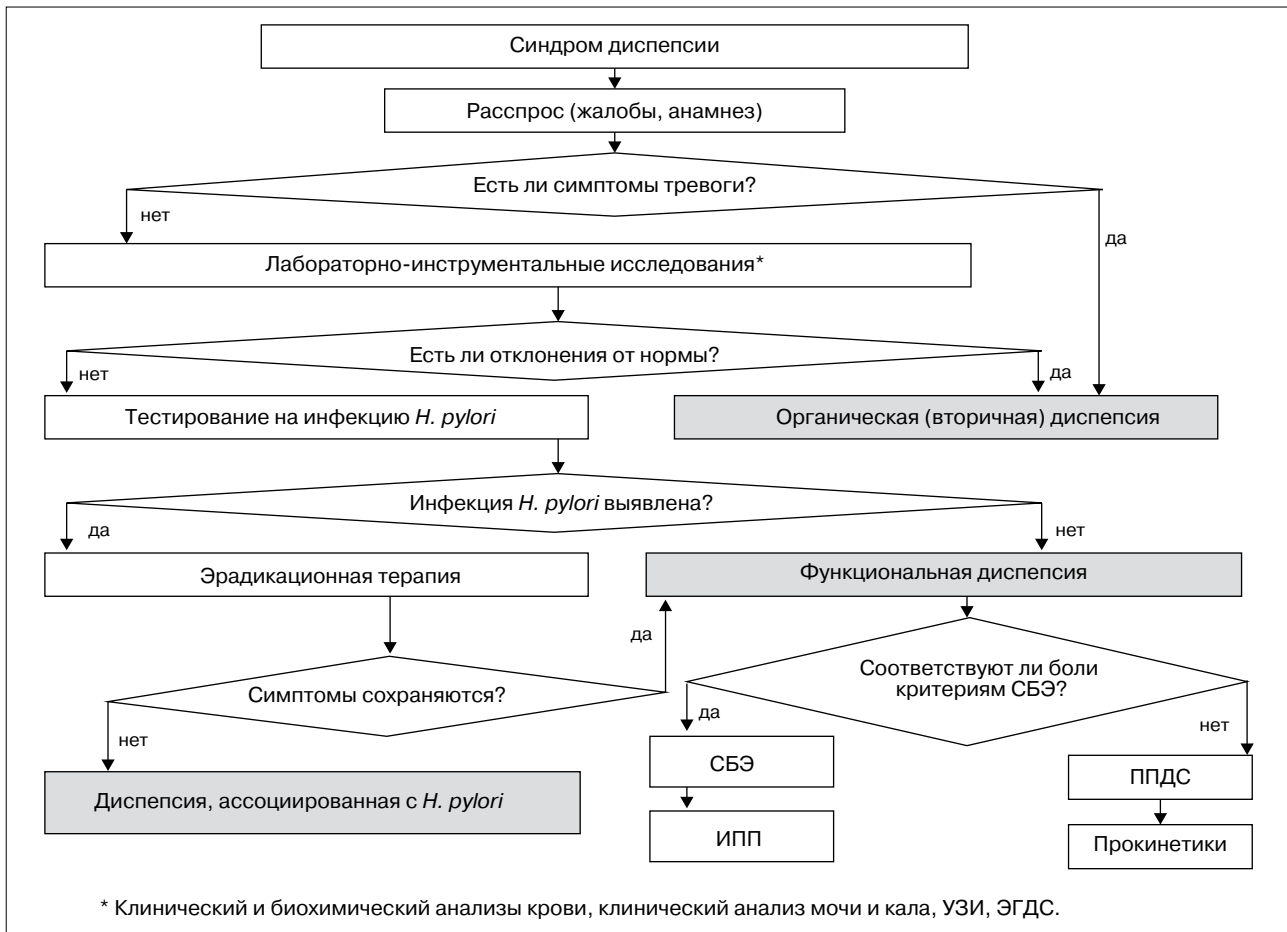
Перспективным препаратом является также *акотиамид (Z-338)*, который, будучи ингибитором ацетилхолинэстеразы, улучшает аккомодацию фундального отдела желудка и его опорожнение, уменьшает выраженность симптомов ППДС. В Японии акотиамид позиционирован как основной препарат для лечения ФД, но в России он не зарегистрирован.

Новым следует считать появление в числе лекарственных средств, рекомендуемых в РК IV для лечения ФД, *препарата STW-5 (Иберогаст®)*. STW-5 – комбинированный растительный препарат, полученный путем спиртовой экстракции из 9 лекарственных трав. В его состав входят иберийка горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная, тмин обыкновенный, расторопша пятнистая, Melissa лекарственная, мята перечная, чистотел большой, солодка голая.

STW-5 нормализует аккомодацию фундального отдела желудка, улучшает эвакуацию содержимого желудка, уменьшает висцеральную гиперчувствительность, снижает секрецию соляной кислоты, дает гастропротективный эффект, улучшая слизеобразование в желудке. Проведенные клинические исследования и выполненные на основе их результатов мета-анализы свидетельствовали о высокой эффективности препарата при лечении больных с ФД и его хорошей переносимости [46].

Целесообразность применения Иберогаста® определяется также частым сочетанием ФД с СРК, при котором препарат нормализует моторику кишечника и уменьшает выраженность болевых ощущений [47].

При лечении больных с ФД можно использовать также агонист опиоидных μ -, κ -, δ -рецепторов *тримебутин*, способный ускорять у таких паци-



Алгоритм ведения пациентов с функциональной диспепсией.

Algorithm of functional dyspepsia management.

ентов замедленную эвакуацию содержимого желудка [48]. Поскольку тримебутин также нормализует моторику нижних отделов ЖКТ, его можно применять и при сочетании ФД и СРК.

Другие группы препаратов: *агонисты 5-HT₄-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 κ-рецепторов* (федотоцин, азимадолин), снижающие висцеральную чувствительность, в настоящее время находятся на стадии клинического изучения.

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

Результаты мета-анализа 3 рандомизированных контролируемых исследований свидетельствовали о способности трициклических антидепрессантов устранять симптомы ФД. Эти препараты давали эффект при использовании их в субтерапевтических дозах, т. е. ниже тех, которые

назначают при лечении депрессии (уровень доказательности 1А) [49].

Возможности применения психотропных средств, часто назначаемых при лечении больных с ФД как препараты второй линии, в новых РК IV оценивают достаточно сдержанно. Несмотря на их более высокую эффективность по сравнению с плацебо, отмечается, что большинство исследований включали небольшое число пациентов и были не очень высокого качества. Недавно опубликованные результаты крупного многоцентрового исследования, в котором приняли участие известные специалисты по лечению ФД (в том числе разработчики новых РК IV), свидетельствовали, что amitриптилин в небольших дозах несколько более эффективен при лечении СБЭ по сравнению с плацебо, тогда как ингибитор обратного захвата серотонина эсциталопрам не оказывает влияния на опорожнение желудка и не дает эффекта ни при ППДС, ни при СБЭ [50].

В связи с важной ролью психосоциальных стрессовых факторов в патогенезе ФД, потенциально возможно применение в лечении таких больных *методов психотерапии*. Однако их изучению посвящены единичные работы, которые не были

доказательными из-за небольшого числа наблюдений и низкой сопоставимости групп (уровень доказательности 3С) [51], поэтому для оценки эффективности этих методов необходимо дальнейшее проведение контролируемых исследований.

Алгоритм ведения больных с синдромом диспепсии

Алгоритм ведения больных с синдромом диспепсии предполагает прежде всего детальную оценку жалоб пациента и анамнеза заболевания. При выявлении симптомов тревоги больного сразу включают в группу вторичной (органической) диспепсии и подвергают тщательному обследованию для установления характера заболевания. После проведения комплексного лабораторного и инструментального обследования с обязательным выполнением *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) и теста на инфекцию *H. pylori* пациента, в случае отсутствия изменений и отрицательного результата тестирования, расценивают как больного с ФД. При положительном результате тестирования больному проводят эрадикационную терапию. В случае исчезновения симптомов диспепсии после эрадикации и их отсутствия в течение 6–12 мес его рассматривают как пациента с диспепсией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*. При сохранении (или возобновлении) симптомов диспепсии после эрадикации больного также включают в группу пациентов с ФД.

Выбор лекарственных препаратов определяет клиническим вариантом ФД. При СБЭ целесообразно назначить антисекреторные препараты, прежде всего ИПП, в стандартных дозах.

Больным с ППДС показан прием прокинетики, в частности итоприда гидрохлорида (ганатона) в дозе 50 мг 3 раза в сутки или Иберогаста® по 20 капель 3 раза в сутки. Продолжительность основного курса лечения должна составлять в среднем около 4 нед. В последующем в зависимости от самочувствия пациентов, наличия или отсутствия рецидивов симптомов диспепсии выбирают индивидуальную схему поддерживающей терапии (в режиме «по требованию», постоянная поддерживающая терапия в половинных дозах и т. д.) (см. рисунок).

При сохранении симптомов диспепсии на фоне приема антисекреторных препаратов и прокинетики необходимы повторная тщательная оценка имеющихся данных и решение вопроса о целесообразности более углубленного обследования. При подтверждении первоначального диагноза ФД может быть поставлен вопрос о дополнительной консультации психиатра и назначении психофармакологического или психотерапевтического лечения [7].

Прогноз

Течение ФД и отдаленный прогноз у таких больных недостаточно изучены. У большинства пациентов заболевание протекает длительно, с чередованием периодов обострения и ремиссии. Примерно у одной трети больных симптомы диспепсии исчезают самостоятельно в течение года. Риск развития ЯБ и рака желудка у больных с ФД не отличается от такового у лиц, у которых отсутствуют симптомы диспепсии [6, 28]. Лишь у небольшой части больных, у которых сохра-

Таблица 2

Критерии оценки качества оказания медицинской помощи больным с функциональной диспепсией

Критерии	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Проведение ЭГДС	A (высокий)	1 (высокой силы)
Проведение УЗИ органов брюшной полости	A (высокий)	1 (высокой силы)
Диагностика инфекции <i>H. pylori</i> [¹³ C-дыхательный уреазный тест или быстрый уреазный тест (CLO-тест), или определение антигена <i>H. pylori</i> в кале], если она не была выявлена на догоспитальном этапе	A (высокий)	1 (высокой силы)
Применение для первичной диагностики инфекции <i>H. pylori</i> только метода определения антител к <i>H. pylori</i> класса IgG, если больной в течение последних 2 нед принимал ИПП	A (высокий)	1 (высокой силы)
Проведение эрадикации инфекции <i>H. pylori</i> по схемам первой линии (ИПП, кларитромицин и амоксициллин, квадротерапия с препаратами висмута) или второй линии (квадротерапия с препаратами висмута или тройная терапия с левофлоксацином)	A (высокий)	1 (высокой силы)
Проведение контроля эффективности эрадикации через 4–6 нед	A (высокий)	1 (высокой силы)

няются симптомы диспепсии, в связи с чем они часто обращаются за медицинской помощью, прогноз течения заболевания менее благоприятный, поскольку большинство лекарственных препаратов при лечении пациентов этой категории недостаточно эффективны [7].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1466-79.
2. Stanghellini V., Chan F.C.L., Hasler W.L. et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150:1380-92.
3. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64:133-67.
4. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2016 Oct 5. doi: org/10.1136/gutjnl-2016-312288.
5. 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. 102-18.
6. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders / Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders (Ed.: D.A. Drossman). 2th ed. Allen Press; 2000. P. 299-350.
7. Holtmann G., Talley N.J. Clinician's manual on managing dyspepsia. Life Sci Comm London; 2000. 88 p.
8. Knill-Jones R.P. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991;26 (Suppl.182):17-24.
9. Buonavolonta R., Goccorullo P., Boccia G. et al. Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2008; 57 (Suppl. II): A3.
10. Holtmann G., Talley N.J. Hypothesis driven research and molecular mechanisms in functional dyspepsia: the beginning of a beautiful cooperation in research and practice? *Am J Gastroenterol* 2006; 101:593-5.
11. Führer M., Vogelsang M., Hammer J. A double blind, placebo controlled study of the oral capsaicin test in patients with functional dyspepsia. *Gut* 2008; 57(Suppl. II):A38.
12. 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: A1070.
13. Kadota K., Takeshima F., Yoda A. et al. Effect of smoking cessation on gastric emptying in smokers. *Gut* 2008; 57 (Suppl. II): A2.
14. 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: A2010.
15. 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.). London: W.B. Saunders; 2002. P. 117-26.
16. Talley N.J., Helgeson S.L., Zinsmeister A.R. et al. Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based study. *Gastroenterology* 1994; 107:1040-9.
17. Koloski N.A., Talley N.J., Boyce Ph.M. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2290-9.
18. Охлобыстина О.З. Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома функциональной диспепсии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. 24 с. [Okhlobystina O.Z. Features of pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of functional dyspepsia syndrome: MD thesis author's abstract. M.; 2007. 24 p.]
19. Locke G.R., Weaver A.L., Melton L.J., Talley N.J. Psychological factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:350-7.
20. 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; 36:534-8.
21. 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; 116:515-20.
22. Картавенко И.М. Морфофункциональная оценка двенадцатиперстной кишки у лиц с функциональной диспепсией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008. 23 с. [Kartavenko I.M. Morphological and functional assessment of duodenum in the functional dyspepsia patients: MD thesis author's abstract. M.; 2008. 23 p.]
23. Tack J., Piessevaux H., Coulie B. et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 115:1346-52.
24. Camilleri M., Hasler W.I., Parkman H.P. et al. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology* 1998; 115:747-62.
25. Lin Z., Eaker E.Y., Sarosiek I., McCallum R. Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2384-9.
26. Sarnelli G., Caenepeel Ph., Geypens B. et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:783-8.
27. Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996; 110:1036-42.
28. Caldarella M.P., Azpiroz F., Malagelada J.-R. Antro-fundic dysfunction in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003; 124:1202-29.
29. Jones M.P., Ebert Ch.C. Bloating and somatosensory amplification in functional dyspepsia (FD). *Am J Gastroenterol* 2003; 98:63-4.
30. Keohane J., Quigley E.M.M. Functional dyspepsia: The role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12:2672-6.
31. Tack J., Caenepeel P., Fischler B. et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001; 121:526-35.
32. Soo Sh., Forman D., Delaney C. et al. A systemic review

- of psychological therapies for nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1817-22.
33. *Warræwæijk 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; 30:82-9.
 34. *Mönkemüller K., Malfertheiner P.* Drug treatment of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006;12; 2694-700.
 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; 127:1329-37.
 36. *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: A383.
 37. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012; 1:87-9. [Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; 1:87-9].
 38. *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; 36:934-41.
 39. *Moayyedi P., Soo S., Deeks J.* et al. Systemic review: Antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1215-27.
 40. *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; 96:689-96.
 41. Письмо директора Департамента государственного регулирования лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации А.Г. Цындымеева № 20-3/162 от 05.03.2015. [Letter of the director of the Department of State Regulation for Medicine Distribution Ministry of the healthcare of the Russian Federation A.G. *Tsyndymeyev* No. 20-3/162 of 05.03.2015].
 42. *Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T.* et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006; 354:832-40.
 43. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С.* Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией. *Фарматека* 2009; 13:50-4. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S.* Efficacy of ganaton (hydrochloride itopride) in treatment of functional dyspepsia. *Farmateka* 2009; 13:50-4].
 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; 52:626-8.
 45. *Huang X., Lv B., Zhang S.* et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18:7371-7.
 46. *Holtmann G., Nandurkar S., Talley N.J.* et al. Herbal medicine for the treatment of functional dyspepsia: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gastroenterology* 2007; Suppl.2: A1204.
 47. *Ottlinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.-D.* STW 5 (Iberogast®) – a safe and effective standart in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wschr* 2013; 163:65-72.
 48. *Aktas A., Caner B., Ozturk F.* et al. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med* 1999; 13:231-4.
 49. *Jackson J.L., O'Malley P.G., Tomkins G.* et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000; 108:65-72.
 50. *Talley N.J., Locke G.R., Saito Y.A.* et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2015; 149:340-9.
 51. *Soo Sh., Forman D., Delaney C., Moayyedi P.* A systemic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1817-22.
 52. *Lapidus L., Andersson S., Bengtsson G., Kilander A.* Prognosis of dyspepsia in women – a 24-year follow-up of a population sample. *Gut* 2002; 34 (Suppl. II):A106.