

# Современные возможности лечения функциональной диспепсии с позиций актуальных клинических рекомендаций

К.м.н. Ю.А. Кучерявый, к.м.н. Д.Н. Андреев

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Функциональная диспепсия (ФД) – одно из наиболее распространенных заболеваний гастроэнтерологического профиля. Этиопатогенез ФД рассматривается как сложный мультифакторный процесс, причинно-следственные связи которого продолжают активно изучаться. Нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение релаксационной аккомодации) и сенситивность желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению) считаются основными патофизиологическими механизмами ФД, лежащими в основе генерации симптомов данного заболевания. Современная тактика ведения пациентов с ФД, базирующаяся на Римских критериях IV пересмотра (2016), регламентирует стратегию дифференцированного применения ингибиторов протонной помпы и прокинетики при различных вариантах ФД, а также использования препаратов многоцелевой терапии (Иберогаст®) независимо от клинического варианта заболевания.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, Римские критерии IV пересмотра, ингибиторы протонной помпы, прокинетики, *Helicobacter pylori*, эрадикация, Иберогаст.

**Для цитирования:** Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Современные возможности лечения функциональной диспепсии с позиций актуальных клинических рекомендаций // РМЖ. 2017. № 17. С. 1232–1237.

## ABSTRACT

Modern possibilities of functional dyspepsia treatment in terms of current clinical recommendations

Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Functional dyspepsia (FD) is one of the most common gastroenterological diseases. Etiopathogenesis of FD is considered as a complex multifactorial process, the cause-effect relations of which are still actively studied. Motor disorders (slowing evacuator function, disturbance of relaxation accommodation) and gastric sensitivity (visceral hypersensitivity to stretching) are considered the main pathophysiological mechanisms of FD, underlying the generation of symptoms of this disease. Modern tactics of managing patients with FD, based on the Roman criteria IV (2016), regulates the strategy of differentiated use of proton pump inhibitors and prokinetics in various variants of FD, as well as the use of multipurpose therapy (Iberogast®) regardless of the clinical variant of the disease.

**Key words:** functional dyspepsia, Roman criteria IV, proton pump inhibitors, prokinetics, *Helicobacter pylori*, eradication, Iberogast.

**For citation:** Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N. Modern possibilities of functional dyspepsia treatment in terms of current clinical recommendations // RMJ. 2017. № 17. P. 1232–1237.

## Введение

На сегодняшний день функциональная диспепсия (ФД) является одной из наиболее распространенных патологий верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2]. Целым рядом эпидемиологических и популяционных исследований показано, что распространенность ФД среди взрослого населения достигает 15–20% с ежегодным показателем заболеваемости 1–6% [3–5]. Согласно последней работе, систематизирующей эпидемиологические данные о ФД в различных регионах мира, показано, что распространенность заболевания в западной популяции составляет 9,8–20,2%, а в восточной – 5,3–12,8% [6]. Высокая распространенность ФД в сочетании с характерным хроническим течением существенно снижают качество жизни больного и оказывают значимый социально-экономический ущерб, определяя актуальность изучения данной проблемы [1, 2, 5, 7].

В 2016 г. международной группой экспертов были пересмотрены критерии диагностики и тактики лечения функциональных заболеваний ЖКТ (Римские критерии IV пересмотра – Римские критерии IV) на основе результатов последних фундаментальных и клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, посвященных изучению рассматриваемой проблематики [2, 8]. В соответствии с Римскими критериями IV под термином «функциональная диспепсия» понимают наличие у пациента одного и более из следующих симптомов: боль, жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии, раннее насыщение – при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы<sup>1</sup> [9, 10]. В зависимости

<sup>1</sup> Соответствие критериям имеет место при наличии симптомов в течение 3-х месяцев с момента их появления, по крайней мере за 6 мес. до установления диагноза.

от характера клинической картины диспепсических нарушений в соответствии с Римскими критериями IV выделяют 2 основных клинических варианта ФД: 1) синдром эпигастральной боли (СЭБ); 2) постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС).

СЭБ проявляется периодическими болями (как минимум умеренной интенсивности) в эпигастрии с частотой не менее одного раза в неделю. Боль негенерализованная, имеет четкую локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов. Признаков нарушения функции желчного пузыря и сфинктера Одди не наблюдается. Дополнительными критериями наличия СЭБ служат: жгучий характер боли без ретростерального компонента, связь абдоминальной боли с приемом пищи или возникновение боли натощак [9, 10]. Диагностическими критериями ПДС являются возникающее чаще 3-х раз в неделю беспокоящее больного чувство тяжести в эпигастрии после приема обычного объема пищи и/или чувство раннего насыщения. Эти симптомы могут сопровождаться тошнотой, отрыжкой, ощущением вздутия в верхней части живота, эпигастриальной болью [9, 10]. К настоящему моменту имеются доказательства прямой или опосредованной связи вышеупомянутых симптомов ФД с конкретными патофизиологическими механизмами, лежащими в основе данного заболевания [11, 12].

**Патофизиологические основы**

В последние десятилетия изучение функциональных заболеваний ЖКТ в значительной мере проводилось с позиций нейрогастроэнтерологии – науки, позволяющей проанализировать особенности нейральной регуляции деятельности органов ЖКТ [2, 13]. Работы в этой области углубили наши знания о роли центральной и периферической нервной системы в функционировании, регуляции моторики органов ЖКТ и инициации ноцицептивных сигналов [14]. Впервые в Римских критериях IV комитет экспертов акцентировал внимание на том, что функциональные заболевания (ФЗ) ЖКТ – это группа расстройств, характеризующаяся нарушением взаимодействия между ЦНС (головной мозг) и периферическим звеном нервной системы, обеспечивающего деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг – ЖКТ»). По сути в этой характеристике отражена новая дефиниция ФЗ ЖКТ, предложенная экспертным советом обновленного Римского консенсуса [15]. В качестве базовой концепции развития любого ФЗ ЖКТ рассматривается биопсихосоциальная модель, предполагающая мультифакторность генеза [8]. В детском воз-

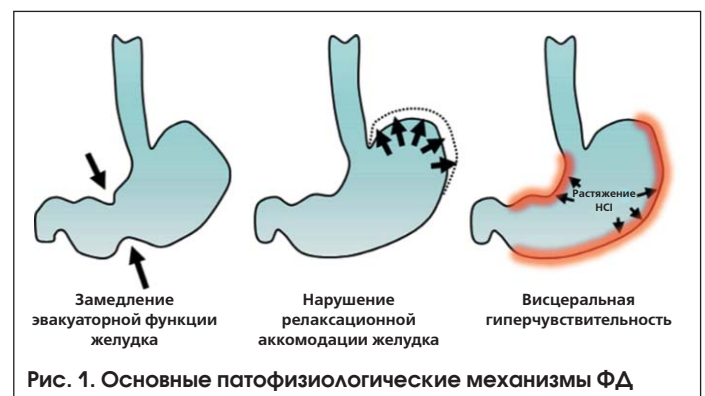
расте генетические, социокультурные и средовые факторы могут оказывать большое влияние на психосоциальное развитие человека, его личностные качества, восприимчивость к стрессам и навыки преодоления трудностей. Эти факторы также во многом определяют предрасположенность к дисфункциональным расстройствам ЖКТ, включая чувствительность, нарушения моторики, локальных иммунных свойств слизистой оболочки и состава микробиоты [12, 14, 15]. В контексте патогенеза ФД именно нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение адаптивной релаксации) и чувствительность желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению и прочим стимулам) считаются одними из основных патофизиологических звеньев развития ФД (табл. 1, рис. 1) [11, 12, 14].

**Замедление эвакуаторной функции желудка** рассматривается как один из ведущих механизмов генерации симптомов при ФД. Согласно ряду исследований, данный механизм выявляется у 20–50% пациентов с ФД [16–18]. Относительную гетерогенность результатов по идентификации этого явления можно объяснить небольшим объемом выборки пациентов и лиц группы контроля в некоторых работах. В крупных исследованиях, включивших 343, 344 и 392 пациента, замедление эвакуаторной функции желудка регистрировалось у 33,5, 30 и 23% соответственно [17, 19, 20]. В одном из крупнейших метаанализов (868 пациентов с симптомами диспепсии и 397 лиц контрольной группы) продемонстрировано, что функция опорожнения желудка существенно замедлена примерно у 40% пациентов с ФД [18]. В ряде крупномасштабных исследований продемонстрирована высокая распространенность таких симптомов, как тошнота, рвота, постпрандиальное чувство переполнения у пациентов со сниженной эвакуаторной функцией желудка [19–21].

Большое внимание в контексте изучения патогенеза ФД в последнее время уделяется **нарушению релаксационной аккомодации желудка**, при котором не происходит адекватного расслабления проксимального отдела желудка, что приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел, его растяжению и появлению симптоматики заболевания [22]. У пациентов с ФД при проведении сцинтиграфии и ультрасонографии желудка, как правило, выявляется нарушенное внутрижелудочное распределение пищи, с преобладающим накоплением химуса в дистальном отделе [23, 24]. В целом нарушение релаксационной аккомодации желудка выявляется примерно у 40% пациентов с ФД, однако значение этого механизма в генерации симптоматики заболевания пока обсуждается [25, 26]. В одном из ранних исследований при анализе взаимосвязи нарушения аккомодации желудка и симптома раннего на-

**Таблица 1. Основные патофизиологические механизмы, лежащие в основе генерации симптомов при ФД (12)**

Механизм	Распространенность у пациентов с ФД	Преимущественная связь с симптоматикой
Замедление эвакуаторной функции желудка	20–50%	Симптомы ПДС
Нарушение релаксационной аккомодации желудка	40%	Чувство раннего насыщения
Висцеральная гиперчувствительность к растяжению желудка	34–66%	Боль в эпигастрии



**Рис. 1. Основные патофизиологические механизмы ФД**

сыщения данный патофизиологический механизм был выявлен более чем у 90% пациентов с диагностированной ФД по сравнению с 40% в группе контроля, хотя в других работах однозначных выводов не получено [25–27].

Помимо нарушений желудочной моторики, ключевую роль в патогенезе ФД играет феномен висцеральной гиперчувствительности [11, 12]. Некоторые исследования наглядно продемонстрировали, что у пациентов с ФД имеется повышенная чувствительность к растяжению проксимального отдела желудка [28, 29]. В ряде исследований висцеральная гиперчувствительность к растяжению желудка выявлялась у 34–66% пациентов, страдающих ФД [27, 29, 30]. Достаточно показательно, что в систематическом анализе 160 пациентов с ФД и 80 лиц группы контроля продемонстрировано, что висцеральная гиперчувствительность к растяжению желудка ассоциирована с такими симптомами, как отрыжка и боли после приема пищи [29].

### Лечение

Важно отметить, что в России, в отличие от ряда европейских и азиатских стран, диагноз ФД ставится достаточно редко, что говорит о низком проценте больных, получающих квалифицированную медицинскую помощь [31]. Как правило, практикующие врачи, преимущественно амбулаторно-поликлинического звена, выявляя у больного классическую диспепсическую симптоматику, назначают следующие группы препаратов: ферменты, антациды, сорбенты, пробиотики, спазмолитики и пеногасители. На сегодняшний день применение данных препаратов при ФД оказывается лишенным не только научно обоснованной логики (табл. 2), но и существенной доказательной базы, т. к. проспективных контролируемых исследований высокого методологического качества по их применению при ФД не проводилось. В частности, антациды нейтрализуют соляную кислоту в желудке, однако не оказывают положительного влияния на патогенетические звенья ФД, более того – замедляют эвакуаторную активность желудка. Это же свойство характерно для неселективных спазмолитиков (папаверин, дротаверин и др.). В свою очередь, частичную эффективность данных препаратов можно объяснить тем, что при всех функциональных заболеваниях эффективность плацебо колеблется в пределах 25–47% [32, 33].

В то же время, согласно Римским критериям IV, терапевтическая тактика при ФД базируется на модификации образа жизни, диетических рекомендациях, фармакотерапии и, в случае необходимости, коррекции психоэмоционального статуса [9, 10]. Питание должно быть частое (4–6 раз в день), дробное, небольшими порциями, с

ограничением жирной и острой пищи, красного перца, специй, а также кофеинсодержащих продуктов [9]. Следует также исключить прием биологически активных добавок и препаратов, способных индуцировать возникновение симптомов диспепсии (нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов, препаратов железа и др.) [9, 34].

Согласно рекомендациям Римского консенсуса IV и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017), основанным на принципах доказательной медицины, выделяют 3 основных фармакотерапевтических направления лечения ФД: 1) эрадикацию инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*); 2) антисекреторную терапию с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП); 3) прокинетику терапию [9, 35].

В Римских критериях IV инфекция *H. pylori* рассматривается в качестве одной из возможных причин возникновения ФД [9]. В целом доказательным базисом роли инфекции *H. pylori* в генезе ФД являются данные клинических исследований, демонстрирующие небольшой, но статистически значимый положительный эффект купирования симптоматики ФД после эрадикации микроорганизма. Так, в Кокрановском метаанализе было установлено, что лечебный эффект эрадикации *H. pylori* на 10% (95% ДИ: 6–14) выше, чем при применении плацебо (NNT<sup>2</sup> 14; 95% ДИ: 10–25). При этом нивелирование симптоматики в конечном счете происходит почти в 40% случаев при успешно проведенной эрадикации *H. pylori* [36]. Недавний метаанализ, включивший более современные исследования (14 исследований, 2993 пациентов), подтвердил, что купирование симптоматики ФД возникает чаще после эрадикации *H. pylori*, чем в группе контроля (ОШ 1,38; 95% ДИ: 1,18–1,62;  $p < 0,0001$ ), без различий между популяциями пациентов Европы, США и Азии [37]. Согласно данным последнего метаанализа, включившего 23 исследования, эрадикация инфекции *H. pylori* достоверно приводит к регрессу симптоматики в долгосрочной перспективе ( $\geq 1$  год) (ОР 1,24; 95% ДИ: 1,12–1,37;  $p < 0,0001$ ), но не при кратковременном наблюдении (ОР 1,26; 95% ДИ: 0,83–1,92;  $p = 0,27$ ) [38].

Дальнейший выбор медикаментозной терапии должен зависеть от клинического варианта ФД [8, 9]. Так, при СЭБ препаратами выбора являются ИПП, а при ПДС – препараты, стимулирующие моторику ЖКТ (прокинетики) [1, 8, 9]. В случае смешанных и недифференцированных клинических вариантов ФД целесообразно использование комбинации прокинетики и ИПП [1, 9, 34].

<sup>2</sup> NNT – число больных, которых необходимо лечить.

Таблица 2. Классы препаратов, бесосновательно применяемые для лечения ФД в России (31)

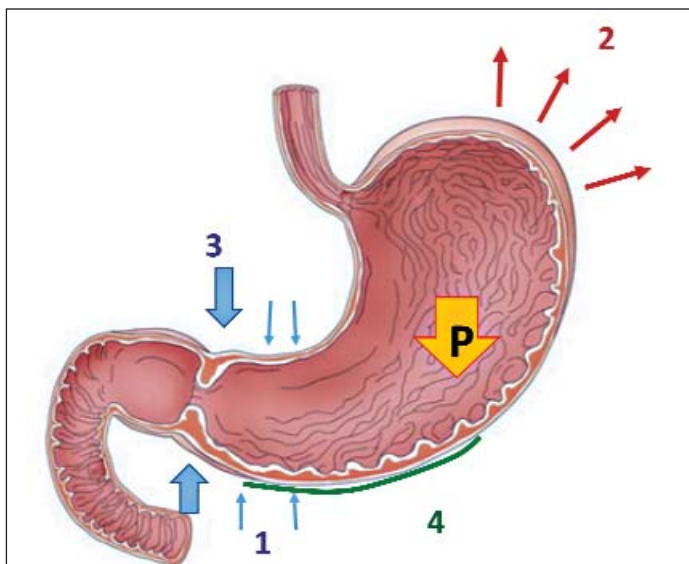
Класс препаратов	Причина бесосновательности применения при ФД	Комментарий
Ферменты	Активны в щелочной среде	При замедленной эвакуации могут инактивироваться в желудке
Антациды	Замедляют эвакуацию. Обладают сорбирующим эффектом	Невозможно применять длительно
Сорбенты	Сорбция витаминов	Невозможно применять длительно
Пробиотики	Эффекты реализуются в кишечнике	Могут инактивироваться в желудке
Неселективные спазмолитики	Ухудшают эвакуацию	Могут усугублять симптоматику
Пеногасители	Уменьшают вздутие	Симптоматический дозозависимый эффект

Метаанализ 7 работ, включавших в общей сложности 3725 больных с ФД, продемонстрировал достоверно более высокую результативность применения ИПП по сравнению с плацебо (соответственно 40,3% и 32,7%). При этом показатель NNT составил 14,6 (95% ДИ: 8,7–57,1) [39]. Наиболее успешные результаты достигаются при лечении СЭБ и при сочетании ФД с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, эффективность ИПП при ПДС ниже. Последний метаанализ 16 исследований, опубликованный в 2017 г., также продемонстрировал, что терапия ИПП (курсами от 2 до 8 нед.) эффективнее применения плацебо в целях регресса симптоматики ФД (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,82–0,94; NNT=13) [40].

Среди препаратов с прокинетиическим действием в настоящее время наиболее широкое распространение получили антагонисты дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и прокинетики с двойным комбинированным механизмом действия (итоприд). Эффективность данной группы препаратов у пациентов с ФД подтверждена рядом исследований. В частности, в метаанализе из Кокрановской библиотеки, обобщившем результаты 24 исследований (3178 пациентов), эффективность проки-

нетиков в лечении ФД составила 57%, что достоверно превышало таковую при приеме плацебо (47%) [41]. В настоящее время с учетом субоптимального профиля безопасности метоклопрамида (экстрапирамидальные эффекты, акатизия, фокальная дистония и пр.) и домперидона (повышение риска внезапной сердечной смерти при длительном приеме или высоких дозах) при лечении пациентов с ФД отдается предпочтение итоприду [42–44]. Недавний метаанализ, включивший 9 контролируемых исследований (2620 пациентов с ФД), подтвердил эффективность итоприда гидрохлорида у пациентов с преобладанием ПДС, с низким риском развития побочных явлений [45].

В обновленных рекомендациях Римского консенсуса IV в перечень препаратов, рекомендуемых для лечения ФД, включен растительный препарат многоцелевого действия – STW-5 (Иберогаст®) [8, 9]. Данное лекарственное средство представляет собой комплекс из гидроэтаноловых экстрактов 9 растений: иберийки горькой, дягиля лекарственного, ромашки аптечной, тмина обыкновенного, расторопши пятнистой, Melissa лекарственной, мяты перечной, чистотела большого, солодки голой. Эффективность Иберогаста в терапии ФД базируется на комплексном действии экстрактивных веществ, входящих в вышеперечисленные растительные компоненты (табл. 3) [46, 47]. Многочисленные доклинические исследования позволили установить различные механизмы действия Иберогаста, положительно влияющие на функционирование желудка (рис. 2) [48]. Препарат улучшает эвакуаторную функцию желудка, нормализует релаксационную аккомодацию, снижает висцеральную гиперчувствительность, уменьшает секрецию соляной кислоты, оказывает гастропротективный эффект, стимулируя образование слизи клетками желудка [47–50]. При нормализации моторики Иберогаст® оказывает двойное действие, заключающееся в спазмолитическом эффекте по отношению к ацетилхолин-индуцированным сокращениям миоцитов и тонизирующем эффекте на интактные по отношению к стимулам мышечные структуры [51]. Этот эффект выражается в снижении тонуса тела и дна желудка, при одновременном повышении фазовой активности и амплитуды сокращений в антральном отделе [52, 53]. В экспериментальном исследовании была показана способность Иберогаста снижать искусственно индуцированную афферентную импульсацию, играющую роль в формировании феномена висцеральной гиперчувствительности [54]. Гастропротективные и противовоспалительные свойства препарата обусловлены содержанием флавоноидов, способных нейтрализовать



**Рис. 2. Механизмы действия Иберогаста:** усиление тонуса антрального отдела (1) и пилорического сфинктера (3), нормализация релаксационной аккомодации желудка (2), снижение внутрижелудочного давления (P), антацидное действие (4) [48]

**Таблица 3. Фармакологическое действие экстрактов девяти трав, входящих в состав Иберогаста, при различных функциональных нарушениях ЖКТ (47)**

Фармакологическое действие при различных функциональных нарушениях ЖКТ	Активация мускулатуры ЖКТ	Расслабление мускулатуры ЖКТ	Ветрогонное действие	Противовоспалительное действие
Иберийка горькая	+	+	-	+
Корень дягиля	-	+	-	+
Плоды тмина	-	+	+	+
Плоды расторопши	-	+	-	+
Чистотел	+	-	+	+
Корень солодки	-	+	-	+
Цветы ромашки	+	+	-	+
Мелисса	-	+	+	+
Перечная мята	-	+	+	+

свободные радикалы [55, 56]. Помимо этого, Иберогаст обладает достоверными антисекреторными свойствами, которые были наглядно продемонстрированы в экспериментальном исследовании на модели индометацин-индуцированной гиперсекреции соляной кислоты [57]. Таким образом, учитывая вышеперечисленные механизмы действия, Иберогаст® можно охарактеризовать как патогенетическое средство для лечения ФД.

Клиническая эффективность препарата в рамках лечения ФД продемонстрирована в ряде рандомизированных исследований, результаты которых свидетельствовали о высокой эффективности препарата у больных с ФД, особенно при ПДС, и его хорошей переносимости [58–59]. Метаанализ 3-х рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал, что Иберогаст® достоверно более эффективен по сравнению с плацебо в отношении регрессии беспокоящих гастродуоденальных симптомов (ОШ 0,22; 95% ДИ: 0,11–0,47;  $p=0,001$ ) [59]. В рандомизированном исследовании с активным контролем Иберогаст® продемонстрировал эквивалентную эффективность и переносимость по сравнению с прокинетику – цизапридом, при этом по данным опроса пациентов была отмечена тенденция к лучшей переносимости Иберогаста ( $p<0,1$ ) [60]. Отдельно стоит упомянуть, что на сегодняшний день эффективность Иберогаста доказана рядом крупных исследований у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [61–62]. Ввиду нередкого сочетания этих функциональных заболеваний представляется, что Иберо-

гаст® может иметь особенные терапевтические преимущества у этой категории пациентов в составе комплексной терапии.

Отдельно стоит отметить, что Иберогаст® обладает благоприятным профилем безопасности, что выгодно отличает его от классических прокинетиических препаратов. В 6 рандомизированных контролируемых исследованиях (413 пациентов) суммарная частота развития побочных явлений составила 3,63%, а в 12 открытых исследованиях (5092 пациента) – 0,27% [56].

Согласно резолюции Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации (2016), при определении лечебной тактики предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим многоцелевым (мультицелевым) эффектом, т. е. влияющим на несколько звеньев этих заболеваний или же оказывающим благоприятное действие в случае сочетанной патологии. Таким образом, при предположительном диагнозе ФД Иберогаст® может назначаться в качестве симптоматической терапии сразу, до получения результатов полного обследования [63]. В дальнейшем использование препарата можно пролонгировать в сочетании с базисной терапией ИПП или прокинетики курсом от 4-х до 8 нед. (рис. 3). В случае успешной терапии рекомендуется постепенная отмена препаратов или переход на режим терапии «по требованию».

### Заключение

Таким образом, ФД является одним из наиболее распространенных заболеваний гастроэнтерологического

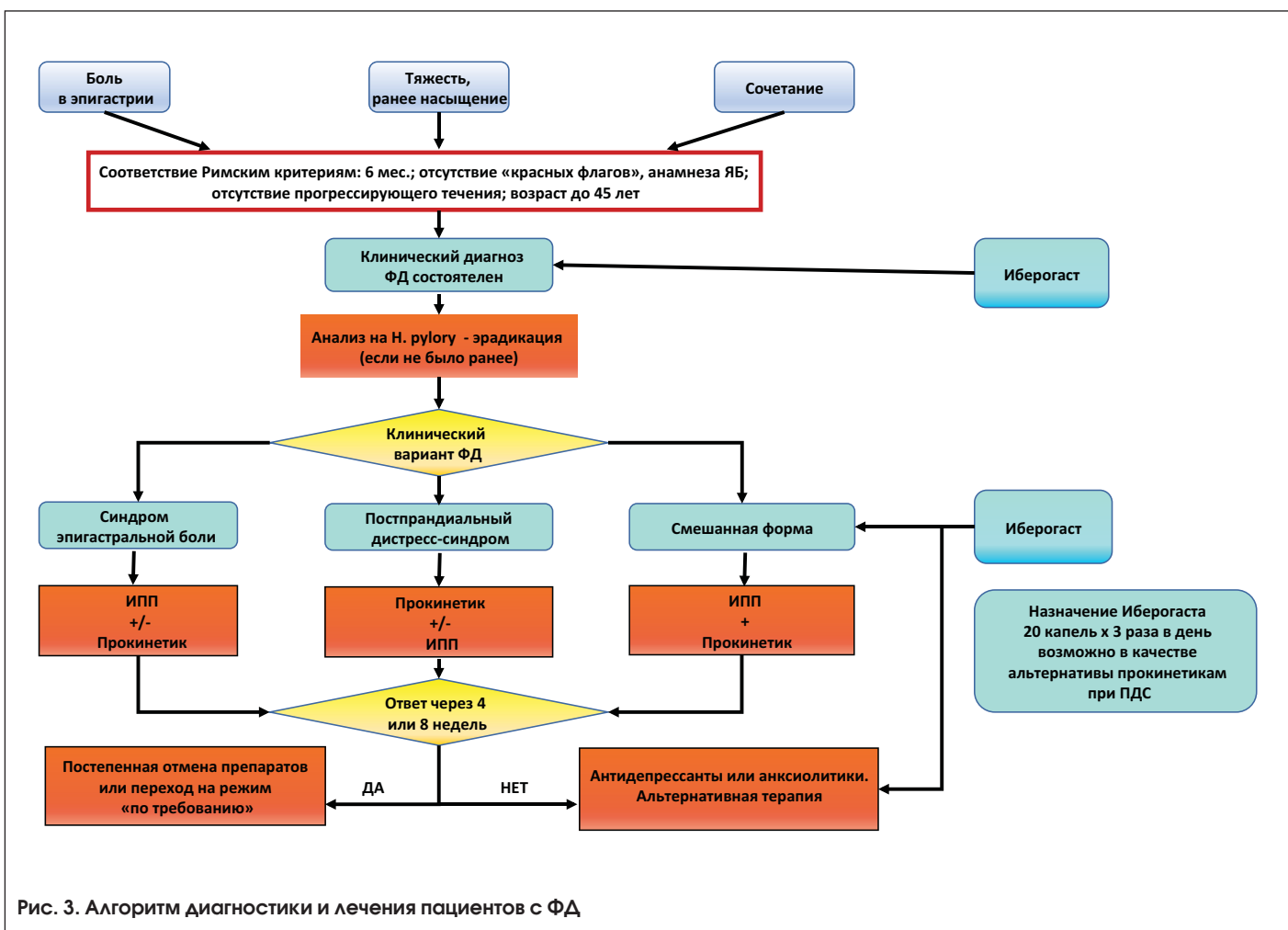


Рис. 3. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с ФД

профиля. Нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение релаксационной аккомодации) и сенситивность желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению) считаются одними из основных патофизиологических механизмов ФД, лежащих в основе генерации симптомов данного заболевания. Ввиду вариабельного клинического течения ФД целесообразно применение препаратов, отвечающих принципам многоцелевой терапии. Многоцелевой характер действия Иберогаста и высокий уровень безопасности позволяют назначать его в качестве средства базисной терапии уже при подозрении на ФД. Также положительным аспектом применения препарата является возможность купирования симптомов СРК в случае перекреста заболеваний.

### Литература

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение: научное досье. М.: СТ-Принт, 2015 [Maev I.V., Kucherjavij Ju.A., Andreev D.N. Funkcional'naja dispepsija: jepidemiologija, klassifikacija, jetiopatogenez, diagnostika i lechenie: nauchnoe dos'e. M.: ST-Print, 2015 (in Russian)].
2. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // РЖГТК. 2017. №1. С. 4–11 [Andreev D.N., Zaborovskij A.V., Truhmanov A.S. i dr. Jevolucija predstavlenij o funkcional'nyh zabolovanijah zheludочно-kishechnogo trakta v svete Rimskih kriteriev IV peresmotra (2016 g.) // RZhGGK. 2017. №1. С. 4–11 (in Russian)].
3. Agreus L. Natural history of dyspepsia // Gut. 2002. Vol. 50(Suppl 4), iv2–iv9.
4. El-Serag H.B., Talley N.J. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 19. P. 643–654.
5. Tack J. Dyspepsia. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. 2015: chap 14.
6. Mahadeva S., Ford A.C. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West // Neurogastroenterol Motil. 2016. Vol. 28(2). P. 167–174.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы // Медицинский вестник МВД. 2013. №4. С. 38–45 [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. i dr. Funkcional'naja dispepsija: sovremennoe sostojanie problemy // Medicinskij vestnik MVD. 2013. №4. С. 38–45 (in Russian)].
8. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. P. 1262–1279.
9. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastrointestinal Disorders // Gastroenterology. 2016. Vol. 150(6). P. 1380–1392.
10. Маев И.В., Дичева Д.Т., Щелганова М.П. и др. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016. №2. С. 5–10 [Maev I.V., Dicheva D.T., Shheglanova M.P., i dr. Funkcional'naja dispepsija v svete Rimskih kriteriev IV peresmotra (2016 g.) // Gastroenterologija. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum. 2016. №2. С. 5–10 (in Russian)].
11. Vanheel H., Farr R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013. Vol. 10(3). P. 142–149.
12. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии // РЖГТК. 2015. №4. С. 15–22 [Maev I.V., Andreev D.N., Kucherjavij Ju.A. i dr. Sovremennye predstavlenija o patofiziologicheskikh osnovah sindroma funkcional'noj dispepsii // RZhGGK. 2015. №4. С. 15–22 (in Russian)].
13. Gaman A., Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis // Neuromodulation. 2008. Vol. 11. P. 249–259.
14. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // Gastroenterology. 2016. Vol. 150(6). P. 1257–1261.
15. Levy R.L., Olden K.W., Naliboff B.D. et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. P. 1447–1458.
16. Rahim M.K., Durr-e-Sabih, Mateen A. et al. Studies of gastric emptying time in patients with non-ulcer dyspepsia // Nucl Med Commun. 2007. Vol. 28. P. 852–858.
17. Maes B.D., Ghooys Y.F., Hiele M.J., Rutgeerts P.J. Gastric emptying rate of solids in patients with nonulcer dyspepsia // Dig Dis Sci. 1997. Vol. 42(6). P. 1158–1162.
18. Quartero A.O., de Wit N.J., Lodder A.C. et al. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis // Dig Dis Sci. 1998. Vol. 43(9). P. 2028–2033.
19. 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(4). P. 1036–1042.
20. Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B. et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia // Am J Gastroenterol. 2003. Vol. 98(4). P. 783–788.
21. Perri F., Clemente R., Festa V. et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of Helicobacter pylori infection and delayed gastric emptying // Am J Gastroenterol. 1998. Vol. 93(11). P. 2082–2088.
22. Piessevaux H., Tack J., Walrand S. et al. Intra-gastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms // Neurogastroenterol Motil. 2003. Vol. 15. P. 447–455.
23. Gilja O.H., Hausken T., Wilhelmsen I., Berstad A. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia // Dig Dis Sci. 1996. Vol. 41(4). P. 689–696.
24. Troncon L.E., Rosa-e-Silva L., Oliveira R.B. et al. Abnormal intra-gastric distribution of a liquid nutrient meal in patients with diabetes mellitus // Dig Dis Sci. 1998. Vol. 43(7). P. 1421–1429.
25. Tack J., Piessevaux H., Coulie B. et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia // Gastroenterology. 1998. Vol. 115(6). P. 1346–1352.
26. Kim D.Y., Delgado-Aros S., Camilleri M. et al. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia // Am J Gastroenterol. 2001. Vol. 96(11). P. 3099–3105.
27. Boeckstaens G.E., Hirsch D.P., Kuiken S.D. et al. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspepsia // Am J Gastroenterol. 2002. Vol. 97(1). P. 40–48.
28. Vandenberghe J., Vos R., Persoons P. et al. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? // Gut. 2005. Vol. 54. P. 914–919.
29. Tack J., Caenepeel P., Fischler B. et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia // Gastroenterology. 2001. Vol. 121(3). P. 526–535.
30. Mertz H., Fullerton S., Naliboff B., Mayer E.A. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia // Gut. 1998. Vol. 42(6). P. 814–822.
31. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: современный алгоритм терапии и реалии российской практики // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. №1. С. 27–32 [Kucherjavij Ju.A., Andreev D.N. Funkcional'naja dispepsija: sovremennij algoritm terapii i realii rossijskoj praktiki // Gastroenterologija. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum. 2014. №1. С. 27–32 (in Russian)].
32. Benninga M.A., Mayer E.A. The power of placebo in pediatric functional gastrointestinal disease // Gastroenterology. 2009. Vol. 137(4). P. 1207–1210.
33. Enck P., Horing B., Weimer K., Klosterhalfen S. Placebo responses and placebo effects in functional bowel disorders // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 24(1). P. 1–8.
34. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии // Медицинский совет. 2012. №9. С. 13–20 [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Kochetov S.A. Differencirovannaja taktika lechenija sindroma funkcional'noj dispepsii // Medicinskij sovet. 2012. №9. С. 13–20 (in Russian)].
35. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // РЖГТК. 2017. №1. С. 50–61 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A. i dr. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoi assotsiacii po diagnostike i lecheniju funkcional'noj dispepsii // RZhGGK. 2017. №1. С. 50–61 (in Russian)].
36. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia // Cochrane Database Syst Rev. 2005. Vol. 2: CD002096.
37. Zhao B., Zhao J., Cheng W.F. et al. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up // J Clin Gastroenterol. 2014. Vol. 48. P. 241–247.
38. Du L.J., Chen B.R., Kim J.J. et al. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis // World J Gastroenterol. 2016. Vol. 22(12). P. 3486–3495.
39. Wang W.H., Huang J.Q., Zheng G.F. et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // Clin Gastroenterol Hepatol. 2007. Vol. 5(2). P. 178–185.
40. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Bercik P., Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia // Cochrane Database Syst Rev. 2017. Vol. 3: CD011194.
41. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia // Cochrane Database Syst Rev. 2006. Vol. 4: CD001960.
42. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Медицинский совет. 2012. №2. С. 56–60 [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Vozmozhnosti primeneniya domperidona v kompleksnoj terapii gastroezofageal'noj refljuksnoj bolezni // Medicinskij sovet. 2012. №2. С. 56–60 (in Russian)].
43. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. №5. С. 17–22 [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Klinicheskoe znachenie sindroma «perekresta» funkcional'noj dispepsii i gastroezofageal'noj refljuksnoj bolezni // Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2013. №5. С. 17–22 (in Russian)].
44. Van Noord C., Dieleman J.P., van Herpen G. et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands // Drug Saf. 2010. Vol. 33(11). P. 1003–1014.
45. Huang X., Lv B., Zhang S. et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis // World J Gastroenterol. 2012. Vol. 18(48). P. 7371–7377.
46. Ottillinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.D. STW 5 (Iberogast®) – a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders // Wien Med. Wochenschr. 2013. Vol. 163(3–4). P. 65–72.
47. Wagner H. Multitarget therapy – The future of treatment for more than just functional dyspepsia // Phytomedicine. 2006. Vol. 13. P. 122–129.
48. Madisch A., Vinson B.R., Abdel-Aziz H., et al. Modulation of gastrointestinal motility beyond metoclopramide and domperidone: Pharmacological and clinical evidence for phytotherapy in functional gastrointestinal disorders // Wien Med Wochenschr. 2017. Vol. 167(7–8). P. 160–168.