

На правах рукописи

Кунакбаева Елена Геннадьевна

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИС-  
ПЕПСИЕЙ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**

Специальность 14.01.04 - внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург 2018

**Работа выполнена** в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерство здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Вахрушев Яков Максимович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО «ИГМА» МЗ РФ, Заслуженный врач Российской Федерации.

**Официальные оппоненты:**

**Барановский Андрей Юрьевич** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

**Сас Евгений Иванович** - доктор медицинских наук, профессор 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018г. в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета Д. 208.090.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8(812)3387104, e-mail: usovet@spbgmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С работой можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spbgmu.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета  
доктор медицинских наук, профессор



В.Н. Марченко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Функциональная диспепсия (ФД) является наиболее распространенной нозологией среди группы функциональных желудочно-кишечных расстройств (Knill-Jones R.P., 1991). Согласно данным популяционных исследований от 10 до 30% всего населения отмечают диспепсические жалобы (McQuaid K., 1998; Talley N.J., 2000; Tack J., 2006; Piessevaux H., 2009; Houghton L.A., 2016), однако к врачу обращается лишь четверть из них. Так доля больных с синдромом диспепсии среди всех случаев обращений к врачам общей практики составляет 2-5 % пациентов (Holtmann G., 2000; Peura D., 2005).

Симптомы диспепсии составляют 20-40% от предъявляемых жалоб гастроэнтерологического характера (Knill-Jones R.P., 1991), при этом по литературным данным органические причины выявляются лишь в 40%, а у остальных диспепсия носит функциональный характер (Hotz J. Reizmagen, 1992; Shaib Y., 2004). Снижение работоспособности и повседневной активности указывают около 50% пациентов с ФД (Van Oudenhove L. с соавт, 2008). Следовательно, ФД значительно влияет на физическое, социальное, эмоциональное и психологическое функционирование больного, что приводит к снижению качества жизни (Wiklund I., 1998; Staque M.J., 1998; Allescher H.D, 2000; Mones J., 2002).

Актуальность настоящей работы определяют недостаточная изученность вопросов, касающихся этиологии, патогенеза и особенностей региональной распространенности ФД. До сих пор неоднозначно место воспалительных процессов в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и роли *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в течении ФД. Неоднозначным остается вопрос об алгоритме ведения таких пациентов, как в плане диагностических мероприятий, так и в плане рациональных схем применения лекарственных препаратов. Это особенно важно на амбулаторном этапе, где спектр диагностических процедур ограничен, нет ежедневного и круглосуточного наблюдения за пациентом.

Согласно государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1706) значительно возрастает роль амбулаторно-поликлинического звена, как первого и базисного уровня, обеспечивающего население медико-санитарной помощью. Учитывая основные направления структурных преобразований в сфере здравоохранения, согласно государственной программе, оптимизации коечного фонда и созданию межмуниципальных консультативно–диагностических центров первичной специализированной медицинской помощи, обследование и лечение пациентов с таким заболеванием как диспепсия будет осуществляться только в условиях поликлиники.

В этой связи успешная разработка данной проблемы в условиях поликлиники откроет путь к реальному улучшению результатов лечения и повышению качества жизни пациентов с ФД.

**Цель работы.** Оценка эффективности дифференциальной диагностики и лечения больных с функциональной диспепсией в амбулаторно-поликлинических условиях.

**Задачи исследования:**

1. Сравнительное изучение клинической картины у пациентов с органической (вторичной) и функциональной диспепсией в условиях поликлиники.
2. Исследование секреторной активности посредством интрагастральной рН-метрии, морфологического состояния СОЖ и контаминации *H. pylori* при различных вариантах функциональной диспепсии.
3. Комплексная оценка психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов с функциональной и органической (вторичной) диспепсией.
4. Исследование роли вегетативной нервной системы, гормонов (кортизола, гастрин, инсулин) в этиологии и патогенезе функциональной диспепсии.
5. Комплексная оценка эффективности дифференцированного лечения больных с функциональной диспепсией в амбулаторно-поликлинических условиях по данным ближайших и отдаленных наблюдений, изучение влияния длительной терапии на липидный спектр крови.

**Научная новизна.** Впервые дана сравнительная характеристика клинической картины у пациентов трудоспособного возраста с органической (вторичной) (ОргД) и ФД в условиях поликлиники. Путем корреляционного анализа обнаружена сопряженность отдельных диспепсических жалоб в зависимости от типа деятельности вегетативной нервной системы (ВНС), психоэмоционального статуса. Установлены особенности изменений нейрогуморальных регуляторных факторов при различных вариантах течения ФД, роль кортизола, гастрина, инсулина в патогенезе клинико-функциональных проявлений заболевания. Дано клинико-патогенетическое обоснование дифференцированной терапии больных с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС) и эпигастральным болевым синдромом (ЭБС). В ходе терапии отмечена положительная динамика показателей качества жизни пациентов с ФД. Новым является выявление в условиях поликлиники негативных последствий кислотосупрессорной терапии в виде изменения липидного профиля. Впервые проведен анализ временной нетрудоспособности у пациентов ФД. Продемонстрирована рациональность и эффективность выполнения диагностических и лечебных мероприятий при ФД в амбулаторно-поликлинических условиях.

**Практическая значимость работы.** Результаты исследований вносят вклад в углубление современных представлений об этиологии и патогенезе, клинических проявлениях, особенностях психоэмоционального статуса пациентов ФД. Дифференцированная терапия с учетом варианта ФД является необходимым элементом успешного купирования симптомов, что получило подтверждение по данным клинических и лабораторно-инструментальных наблюдений. Результаты изучения влияния диспепсии на качество жизни пациента являются ценным показателем динамики общего состояния больного в процессе терапии. Обследование и лечение больных с ФД целесообразно и экономически эффективно выполнять в условиях амбулаторного звена.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Клинические проявления у больных функциональной диспепсией не коррелируют с изменениями слизистой оболочки желудка и контаминацией *H. pylori*.
2. Важными звеньями этиологии и патогенеза функциональной диспепсии являются дисбаланс деятельности вегетативной нервной системы, изменение гормонального статуса и высокий уровень личностной и ситуационной тревожности у больных.
3. Дифференцированный подход к лечению больных с разными вариантами функциональной диспепсии в амбулаторно-поликлинических условиях оказывает выраженный клинический эффект и улучшает качество жизни.

**Внедрение.** Методы обследования и лечения внедрены в практику терапевтического отделения «Санкт-Петербургское ГБУЗ МЗ РФ «Городская поликлиника № 112» ПО 55».

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов диссертаций по медицине.

**Личный вклад автора** выразился в определении основной идеи исследования, формировании цели и задач, выборе методов его выполнения, организации и проведении клинического обследования, анкетного опроса больных, в изучении данных лабораторно-инструментального исследования. Выполнена статистическая обработка результатов, подготовлены публикации и оформлена диссертация.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация представлена на 130 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, пяти глав собственных исследований, заключения (резюме с обсуждением результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован 17 таблицами, 17 рисунками, 3 выписками из историй болезни. Список литературы включает в себя 1 нормативный акт, 61 отечественных и 212 иностранных источника, 2 веб-ресурса.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных в работе задач проведено углубленное исследование 199 больных, обратившихся в поликлинику с диспепсическими жалобами.

Критериями постановки диагноза функциональная диспепсия, согласно Римским критериям III и IV пересмотра, были жалобы на боли и чувство жжения в подложечной области, чувство переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, наблюдаемые у больного в течение 3 последних месяцев при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев.

Критерием исключения в первой группе стало наличие органической патологии: язвенная болезнь, эрозивное поражение желудочно-кишечного тракта, хронический холецистит, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, эндокринная патология, системные заболевания, прием лекарственных препаратов, которые могут явиться причиной гастропатии, онкологические заболевания. Пациенты, у которых диспепсия могла быть объяснена органическими причинами (поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта), были выделены во вторую группу. Критериями исключения в обеих группах были: беременность и лактация, сахарный диабет, онкологические заболевания, непереносимость применяемых лекарственных препаратов, лица с тяжелой соматической патологией, а также больные, непонимающие целей исследования.

Все пациенты были обследованы: общий клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, выполненные по унифицированным методикам, электрокардиограмма, флюорография, ультразвуковое исследование внутренних органов и брюшинного пространства. Лабораторные показатели у больных ФД оценивались до лечения и через 4 недели. Для оценки выраженности жалоб использовалась шкала, где 0 баллов - отсутствие жалоб, 1 балл – легкая интенсивность, 2 балла – умеренная, 3 балла – выраженная.

Всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. С целью уточнения диагноза осуществ-

лялся забор биоптатов (по 2) слизистой тела желудка и антрального отдела и их последующее гистологическое исследование.

В изучении кислотопродуцирующей функции слизистой желудка нами использовался метод эндоскопической рН-метрии, заключающийся в регистрации с помощью прибора ацидогастрометра "АГМ-03» показателя рН среды желудка при соприкосновении измерительного электрода со слизистой оболочкой в стандартных точках.

Определение контаминации *H. pylori* осуществлялось посредством иммуноферментного анализа кала, дыхательного теста с меченой мочевиной, а также Хелпил-тест в случае взятия биоптата, при сомнительных результатах - дополнительно иммуноферментный анализ крови. Контроль эрадикации осуществлялся через 6 недель после окончания лечения путем проведения анализа кала методом полимеразно-цепной реакции.

В группе пациентов с верифицированной ФД проводилось исследование уровня гормонов до и после проведенного лечения: кортизол, инсулин, гастрин. Определение гастринина, инсулина и кортизола осуществлялось методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа, анализатор Immulite 2000 XP (Siemens, Германия) наборами IMMULITE 2000 Cortisol, IMMULITE 2000 Insulin, IMMULITE 2000 Gastrin (Siemens, Германия).

Вегетативный тонус оценивался по величине индекса Кердо. Определение уровня личностной и реактивной тревожности – по полученным данным опросника Спилберга-Ханина. С целью оценки качества жизни (КЖ) пациентам с диспепсией был предложен опросник SF-36 («Health Status Survey») до начала лечения и через 4 недели после его окончания.

Нами использовались методики вычисления относительных и средних величин с определением их ошибок. Для оценки достоверности использовались параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические критерии (критерий согласия  $\chi^2$ ). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . С целью выявления взаимосвязи признаков применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ ) и коэффициент парной корреляции Пирсона ( $r$ ), критерий хи-



квадрат ( $\chi^2$ ) для произвольных таблиц. Статистическая обработка полученных в результате исследования данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета программ Microsoft Office Excel, пакета программ STATISTICA, веб-ресурса Medstatistic (URL: <http://www.medstatistica.ru>).

Исследование проведено в соответствии с руководством ICH по доброкачественной клинической практике, согласно правилам GCP (Good Clinical Practice) и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях. Каждый пациент, включенный в исследование, предварительно получил полную информацию о цели и алгоритме проведения исследования, возможных рисках и опасностях, которые могут возникнуть в период проведения исследований. Согласно пункту П.4.6.1. приказа №163 (ОСТ 9/500. 14.001 -2002) МЗ РФ от каждого пациента получено информированное согласие. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия». Пациенты, принимавшие участие в исследовании, не относились к какой-либо уязвимой категории, требующей соблюдения особых этических и правовых норм.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Среди обследованных пациентов, обратившихся с диспепсическими жалобами в поликлинику, в 89 (44,7%) случаях была установлена ФД. Длительность заболевания ФД составила в среднем  $5,8 \pm 2,6$ , тогда как у пациентов с ОргД -  $16,1 \pm 6,1$  лет. Средний возраст больных с ОргД составил  $44,7 \pm 7,1$  лет, с ФД -  $29,2 \pm 7,2$  лет. В обеих группах преобладали женщины, в группе ФД - 65,2%, в группе с ОргД – 61%.

При сравнительной оценке интенсивности и разнообразия, связи с приемом пищи и физической нагрузке, симптомы гастроэнтерологического локуса не имели значимых различий между ОргД и ФД. Однако жалобы больных ФД не имели строго очерченной периодичности и идентичной интенсивности при оценке длительного анамнестического периода. При этом у этих пациентов выявлено обилие многообразных жалоб негастроэнтерологического характера, таких как слабость, боли в конечностях, спине, головные боли, кожный зуд, уча-

щенное сердцебиение, потливость, утомляемость, нарушение сна и др. Отсутствие тенденции к постоянству и чрезмерная эмоциональная окраска и многоликость сопутствующих жалоб больных с ФД свидетельствуют о вегетативных нарушениях.

По результатам ЭФГДС нами были получены следующие результаты: изменения СОЖ в виде поверхностного гастрита выявлены в теле желудка у 64 (32,1%), в антральном отделе – у 91 (45,7%), атрофического гастрита в теле желудка – у 11 (5,5%), в антральном отделе – у 25 (12,6%). Эрозии СОЖ в антральном отделе выявлены у 18 больных (9%), тела – у 8 (4%), из них сочетанное поражение слизистой тела и антрума – у 5 (2,5%), эрозии слизистой двенадцатиперстной кишки - у 12 (6%), сочетанное эрозивное поражение гастродуоденальной зоны - у 7 (3,5%). У 11 (5,5%) пациентов обнаружена язва желудка, из них в острой стадии у 4 (2%), у 29 (14,6%) – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, из них у 20 (10%) – рубцово-язвенная деформация двенадцатиперстной кишки, у 9 (4,5%) – острая язва, сочетанная язва желудка и дуоденума -1 (0,5%). Дуоденогастральный рефлюкс выявлен – у 42 (21,1%). Изменения пищевода, характерные для гастроэзофагеального рефлюкса, установлены среди пациентов с ФД – у 21 (23,6%), с ОргД - у 31 (28,2%) пациентов, из них у 4 (3,6%) эрозивный эзофагит.

По результатам УЗИ хронический некалькулезный холецистит выявлен у 17 больных, желчно-каменная болезнь - у 7, у 32 – дискинезия желчевыводящих путей, хронический панкреатит – у 7, хронический гепатит – у 1.

Критерии Рим-4 указывают на частое сочетание гастроэзофагеальной болезни (ГЭРБ) с ФД, по нашим данным – у 23,6%, что учитывалось при назначении терапии – на данном этапе эти пациенты были выделены в отдельную группу.

В связи с тем, что основной задачей исследования было изучение отдельных аспектов функциональных желудочных расстройств, нам представлялось важным провести сравнительный анализ полученных результатов именно в группе ФД. По полученным данным морфологического анализа биоптатов па-

циентов с выделением варианта ФД, не выявлено достоверных отличий ( $p > 0,05$ ) в состоянии СОЖ при ЭБС и ПДС, не выявлена взаимосвязь (использовался коэффициент Спирмена) между выраженностью и активностью воспалительных изменений стенки желудка и разнообразием и интенсивностью, выраженной в баллах, ведущих жалоб: боль, жжение в эпигастрии, быстрая насыщаемость, постпрандиальная тяжесть.

Контаминация *H.pylori* установлена у 117 (58,8%) пациентов, обследованных по поводу диспепсии, среди пациентов с ФД - у 48 (53,9%). При этом корреляция между интенсивностью ФД определяющих, а также возможных дополнительных признаков ФД и контаминацией *H.pylori* не выявлена ( $p > 0,05$ ): с эпигастральной болью  $\chi^2 = 2,514$ , изжогой  $\chi^2 = 1,771$ , тяжестью в эпигастрии  $\chi^2 = 2,312$ , постпрандиальным вздутием в эпигастрии  $\chi^2 = 2,051$ , тошнотой  $\chi^2 = 1,271$ , быстрой насыщаемостью  $\chi^2 = 1,971$ .

При исследовании рН среды выявлены превалирование (82,5%) нормацидности при ЭБС и гипоацидности при ПДС (63,3%). Выявленное нарушение ощелачивания в антруме при ЭБС подтверждает существенное значение увеличения длительности контакта слизистых с кислым содержимым в патогенезе ФД. При ПДС наблюдался повышенный уровень рН в желудке, еще более высокие показатели рН в антруме, что, вероятно, ввиду снижения концентрации естественного стимулирующего фактора – кислоты - нарушает моторику этой зоны, способствуя развитию характерных симптомов вздутия, распираания, быстрой насыщаемости. Таким образом, изменения рН, гиперчувствительность хеморецепторов слизистых желудка и двенадцатиперстной кишки к уровню рН тесно связаны с изменениями моторики при ФД, выявленными другими авторами [Camilleri M., 1998; Forys S., 2009; Bharucha A.E., 2011], образуя основополагающий этиопатогенетический комплекс.

При изучении роли психосоциальных факторов в развитии и течении ФД нами установлен достоверно более высокий уровень личностной (ЛТ) и реактивной (ситуативной) тревожности (РТ) у пациентов с ОргД и ФД в сравнении со здоровыми лицами. Показатели ситуативной тревожности достоверно были

выше в группе ФД, чем при ОргД. Сравнительный анализ уровня тревожности между ЭБС и ПДС не выявил значимых различий (таблица 1).

Таблица 1 - Результаты исследования РТ и ЛТ при различных типах диспепсий (в баллах)

Обследуемые группы		Реактивная тревожность (M±m)	Личностная тревожность (M±m)
ОргД		42,6 ±1,4*	38,1 ±1,5*
ФД	ЭБС	47,7 ±1,2*#	37,4 ±1,7*
	ПДС	50,4 ±1,1*#	40,2 ±1,4*
Контрольная группа		30,1 ±1,2	28,7 ±1,5

Примечание:\* - достоверные ( $p<0,05$ ) изменения по отношению к контрольной группе; # - достоверные ( $p<0,05$ ) изменения по отношению к ОргД.

Установлена корреляция ( $p<0,05$ ) между выраженностью основных симптомов при обоих вариантах ФД и реактивной и личностной тревожностью: прямая умеренная связь между интенсивностью болевого синдрома и РТ и ЛТ при ЭБС ( $r=0,674$ ,  $r=0,465$  соответственно), прямая умеренная связь между жжением в эпигастрии и РТ и ЛТ ( $r=0,516$ ,  $r=0,482$  соответственно), прямая умеренная связь между выраженностью тяжести в эпигастрии и РТ ( $r=0,309$ ) и прямая слабая связь ( $r=0,159$ ) с ЛТ, прямая слабая связь РТ ( $r=0,22$ ) и ЛТ ( $r=0,178$ ) со вздутием при ПДС.

Таким образом, выявлена взаимосвязь интенсивности и эмоциональной окраски жалоб пациентов и характеристиками личности, что подтверждает факт соматизации. Следовательно, тревожность как одно из свойств личности и как активный ответ на ситуацию, воспринимаемую как стрессовую, определяет интенсивность окраски жалоб: чем более выражены проявления тревожности, тем более выражены симптомы ФД. Полученные данные имеют подтверждения в трудах и других исследователей (Chen T.S. с соавт., 2010).

Отсюда следует вывод о тесной связи физиологии ЖКТ и психосоциального компонента, что стоит учитывать при разработке алгоритма ведения таких пациентов. Тем самым подтверждается мнение специалистов о целесообразности консультации психиатра и включения в терапию пациентов с ФД препаратов седативного ряда и антидепрессантов [Talley N.J., 2001; Hsu Y.C., 2009].

В нашей работе выявлено расстройство ВНС у пациентов с ФД в сравнении с группой здоровых лиц в виде симпатикотонии и ваготонии, однако достоверного различия внутри группы и связи преобладающего влияния одного из отделов ВНС с вариантом ФД не установлено (таблица 2).

Однако корреляционный анализ выявил связь ( $\chi^2 = 7,924$ ,  $p < 0,05$ ) между интенсивностью таких симптомов как боль и жжение у больных с ЭБС и вегетативным статусом: отклонение деятельности ВНС в сторону ваготонии сопровождалось большей выраженностью симптомов.

Дисбаланс в активности ВНС в непосредственной связи с повышенной тревожностью и нарушением корковых механизмов регуляции вносят весомый вклад в патогенез ФД, воздействуя на висцеро-висцеральные связи, усиливая чувствительность слизистых к химическим (кислота, пища) и физическим (растяжение, давление) факторам, нарушая нормальную моторику гастродуоденума - из ключевых моментов этиопатогенеза ФД согласно Римским критериям IV. Наши данные согласуются с данными других исследователей (Park D.I. и соавт., 2001; Logena S.L. и соавт., 2002).

Таблица 2 - Сравнительная оценка деятельности вегетативной нервной системы у лиц с различными вариантами ФД ( $M \pm m$ )

Вегетативный статус	ФД		Здоровые лица (n=34)
	ЭБС (n=40)	ПДС (n=49)	
Ваготонический	12 (-18,3±2,97)*	15 (-11,3±1,47)*	2 (-0,71±0,71)
Эутоонический	14 (1,42±0,5)	13 (-0,23±0,63)	29 (0,48±0,24)
Симпатикотонический	14 (13,9±2,78)*	21 (18,7±1,72)*	3 (5,7±0,82)

Примечание: \* - статистически значимые различия с группой здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

Определение показателей КЖ – это возможность увидеть отпечаток заболевания на самоощущении пациента в различных сферах жизнедеятельности. Нами было установлено достоверное снижение КЖ по всем шкалам у пациентов с ОргД и ФД в сравнении с группой здоровых лиц, что свидетельствует о значительном вкладе диспепсии в ухудшение КЖ.

Сопоставимость результатов у лиц с органическими причинами и без них говорит о выраженном влиянии диспепсических симптомов на повседневную деятельность. Достоверно более низкий балл по шкале боли был у лиц с ЭБС, по другим показателям клинический вариант ФД не стал определяющим моментом по результатам анкетирования. Негативное влияние ФД на КЖ отмечают и другие авторы (Allescher, H.D., 2000; Talley N.J., 2001; Mones J., 2002).

В работах зарубежных ученых, освещающих экономическую сторону ФД, есть данные о частой обращаемости к врачу и признании пациента нетрудоспособным [Koloski N.A., Talley N.J., 2002;]. Итогом проведенного нами анализа 53 амбулаторных карт пациентов за 2 предшествующих года стали следующие данные: 69,8% обращались в поликлинику, указывая среди ряда причин диспепсию 3 и более раз в год, из них 21,6% обращались 5 раз и более. Полученные данные согласуются с данными зарубежных коллег. Однако, за 2 года лишь у 9,4% больных (5 человек) были записи о выдаче листка нетрудоспособности, длительностью от 5 до 7 дней, в среднем каждый эпизод составил 5,3 дня. Тогда, как иностранные исследователи отмечают более длительные периоды нетрудоспособности у пациентов с ФД [Muller-Lissner S., 1991]. Короткие сроки отстранения от работы по причине ФД и малое количество выданных по поводу этого заболевания листков нетрудоспособности говорят о быстром уменьшении и купировании симптомов, определяющих невозможность выполнять профессиональный труд. Это служит подтверждением целесообразности проведения мероприятий по обследованию и лечению больных ФД в амбулаторно-поликлинических условиях, а также свидетельствует об экономической нерациональности госпитализации таких пациентов.

Лекарственная терапия проводилась дифференцированно согласно клиническому варианту ФД, а также с учетом сопутствия ГЭРБ основному заболеванию. Больные с ПДС получали прокинетики комбинированного действия итоприда гидрохлорид. Больным с ЭБС было назначено лечение – ингибитор протонной помпы омепразол. Пациентам с выявленной обсемененностью СОЖ *H.pylori* проводилась терапия по эрадикационной схеме 1-й линии, включаю-

щая амоксициллин, омепразол и кларитромицин, согласно рекомендациям «Маастрихт -V» [Malfertheiner P. et al., 2017]. У всех пациентов ФД в сочетании с ГЭРБ омепразол являлся обязательным компонентом.

В лечении пациентов с ЭБС вариантом ФД использовалась следующая схема лечения: омепразол 20 мг 2 раза в сутки 10 дней, затем однократно в сутки 10 дней. При сочетании ЭБС и ГЭРБ длительность приема омепразола 40 мг увеличивалась до 4 недель. Пациентам с ЭБС и *H. pylori* (+) – 23 человека, после окончания эрадикационного лечения назначался омепразол 20 мг/сутки на 10 дней.

При ПДС терапия включала в себя итоприда гидрохлорид по 50 мг 3 раза в сутки 4 недели. Пациентам с ПДС в сочетании с ГЭРБ дополнительно назначался омепразол 40 мг/сутки до 4 недель. Пациентам с ПДС и *H. pylori* (+) – 25 человек - первоначально проводилась эрадикационная терапия, затем основная терапия. Эрадикационная терапия по трехкомпонентной схеме длительностью 10 дней включала амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки.

Проведенная дифференцированная терапия доказала свою эффективность. Позитивные изменения по всем пунктам субъективной симптоматики отметили все пациенты. Среди пациентов с ЭБС боль купировалась у 77,5%, уменьшилась у 22,5%, изжога купировалась у 76,9%, у 23,1% значительно уменьшилась.

При ПДС купирование постпрандиальной тяжести отметили – 78% пролеченных, уменьшение значительно - 22%, в 63,3% случаев купировалось вздутие в эпигастрии, быстрая насыщаемость купировалась – у 55,5% Пациенты отметили нормализацию или улучшение аппетита, уменьшение или купирование тошноты.

Итоприда гидрохлорид эффективно устранял нарушения моторики гастродуоденальной зоны, способствуя продвижению пищевых масс из желудка в двенадцатиперстную кишку, воздействуя тем самым на одно из основных звеньев патогенеза ФД, что находит подтверждение в работах других авторов

(Savant P.и соавт, 2004; Ивашкин В.Т.и соавт., 2009; Tack J., 2010). Использование ингибитора протонной помпы обосновывается необходимостью уменьшить концентрацию кислоты, уменьшая тем самым контакт со СОЖ, способствуя нормализации рН среды антрума и, тем самым, способствуя корректной моторике, что отмечают другие исследователи (Amarapurkar D.N., 2004; Holtmann G., 2006; Hsu Y.,2011).

Лечение все больные переносили удовлетворительно, ухудшения самочувствия не отмечали. Эффективность проведенного лечения пациентов с ФД мы отслеживали путем оценки не только лабораторно - инструментальных исследований, но и показателей КЖ через 4 недели после окончания лечения.

Наблюдалось достоверное увеличение количества баллов по всем шкалам, что означало улучшение самочувствие, уменьшение жалоб, негативно влияющих на повседневную бытовую и ролевую деятельность. Этот эффект важен ввиду значительного влияния заболевания в социальном плане.

Нами выявлены изменения в обмене липидов на фоне проведенного лечения в сторону дислипидемии у пациентов, длительно принимавших ингибитор протонной помпы. Достоверное повышение общего холестерина, коэффициента атерогенности, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), коэффициента атерогенности и триглицеридов (ТГ) и снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) наблюдалось в группе ФД в сочетании с ГЭРБ, пациенты которой принимали омепразол 40 мг/сутки в течение 4 недель. Вероятно, это связано со значительной кислотосупрессией, подавлением ферментативной активности поджелудочной железы и несостоятельности липазы в отношении расщепления жиров. Это в свою очередь ведет к нарушению пищеварения и процессов абсорбции в тонком кишечнике. По принципу обратной связи при уменьшении поступления холестерина из пищи, увеличивается его синтез в печени.

В связи с недостаточной изученностью проблемы, большой практический интерес представляет исследование гормонального статуса у больных с ФД. С целью уточнения патогенетических механизмов заболевания проводился анализ



ряда гормонов, играющих роль в поддержании гомеостаза и деятельности ЖКТ, в том числе гастрин, инсулин, кортизол. Результаты исследования отражены в таблице 3. Достоверно повышенный базальный уровень гастрина, активно влияющего на деятельность фундальных желез, наблюдался при ЭБС, в группе с ПДС уровень гастрин был ниже, чем показатели контрольной группы (практические здоровые лица). У пациентов с ЭБС уровень гастрина был значимо выше, чем при ПДС. В нашем исследовании выявлена прямая умеренная связь концентрации гастрина и определяющих вариант ФД симптомов: интенсивности боли ( $r=0,67$ ) и постпрандиальной тяжести и вздутия ( $r=0,608$ ) в эпигастрии. Снижение уровня гастрина после проведенного лечения сопровождало уменьшение жалоб и клинических проявлений ЭБС и ПДС.

Таблица 3 - Уровень гормонов при ФД до и после проведенного лечения

Гормоны	Пациенты с ФД, М±m				Контрольн. группа
	До лечения		После лечения		
	ЭБС	ПДС	ЭБС	ПДС	
Гастрин, пг/мл	69,5 ±3,1* $\gamma$	39,1 ±3,7*	49,9 ±3,7#	34,4 ±2,4	53,4 ±5,6
Инсулин, мкМЕ/мл	4,9 ±0,3*	4,7 ±0,4*	4,8 ±0,3	4,8 ±0,3	5,8 ±0,2
Кортизол, нмоль/л	617,3 ±22,5*	593,6 ±23,3*	528,3 ±21,1* #	526,3 ±20,2#	374,3 ±22,4

Примечание:\* - достоверные ( $P \leq 0,05$ ) изменения по отношению к контрольной группе;  $\gamma$  - достоверные ( $P \leq 0,05$ ) изменения по отношению к ПДС; # - достоверные ( $P \leq 0,05$ ) изменения по отношению к исходному уровню.

Базальная концентрация кортизола, обладающего мощным катаболическим действием, была выше, чем в контрольной группе. Кортизол стимулирует активность обкладочных клеток, усиливает продукцию хлористоводородной кислоты, способствует снижению факторов протекции СОЖ. В нашем исследовании уровень кортизола коррелировал с активностью предъявляемых жалоб при ЭБС ( $r=0,536$ ) и ПДС ( $r=0,647$ ). Кроме того, выявлена прямая значительная корреляция с показателем реактивной тревожности ( $r=0,681$ ), умеренная с показателем ЛТ ( $r=0,337$ ). На фоне проведенного лечения достоверно снизился уро-

вень кортизола в обеих группах ФД, что способствовало уменьшению болей, постпрандиальной тяжести.

Концентрация инсулина при ФД до и после проведенного лечения была достоверно ниже, чем в контрольной группе. Известно, что инсулин обладает анаболическим действием на СОЖ, поэтому снижение уровня этого гормона мы рассматриваем как свидетельство дезадаптационных процессов в системе сложных нейрогормональных взаимоотношений, поддерживающих гомеостаз в организме.

Проведенные исследования показали отсутствие достоверной разницы в базальном уровне кортизола и инсулина между ЭБС и ПДС, что указывает на сходные патогенетические механизмы развития и течения обоих вариантов ФД.

Контроль эффективности эрадикационной терапии через 6 недель после окончания лечения продемонстрировал следующие результаты: показатель эрадикации у пациентов с ФД составил 83,3%, из них с ЭБС составил 82,6%, у пациентов с ПДС – 84 %.

Результаты отдаленных наблюдений (в течение года) за пациентами с ФД говорят о необходимости повторных курсов лечения, частота которых должна определяться индивидуально в соответствии с клиническими проявлениями. Ввиду выявленных изменений показателей липидного обмена на фоне лечения, курсы лечения следует сопровождать проведением лабораторно-клинических исследований. Так временной промежуток от окончания лечения до возникновения жалоб составил 2 месяца. Большая часть больных предъявляли жалобы на умеренные и выраженные явления, свойственные ФД, в период от 4 и до 8 месяцев после проведенного лечения: ЭБС – 70%, ПДС – 69,3% пролеченных. В пользу эффективности терапии говорит и такой немаловажный аспект как трудоспособность - в течение года ни один из пациентов не был признан нетрудоспособным по причине ФД, что в очередной раз подтверждает отсутствие необходимости в госпитализации и целесообразность проведения обследования и лечения пациентов с ФД в амбулаторно-поликлинических условиях.

Таким образом, ФД - заболевание, этиопатогенез которого представляет собой сложный многокомпонентный интегрированный комплекс, в котором физиологические аспекты неразрывно связаны с психосоциальными факторами, что отражается не только на клинической картине заболевания, но и социально-ролевым функционировании пациента.

## ВЫВОДЫ

1. Клинические симптомы при функциональной диспепсии не являются специфичными в сравнении с органической (вторичной) диспепсией и сопровождаются негастроэнтерологическими жалобами, обусловленными расстройствами ВНС и психо-эмоциональным состоянием.
2. Степень активности и выраженности воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки желудка, а также инфицированность *H.pylori* существенно не определяют клинические проявления функциональной диспепсии ( $p > 0,05$ ). По данным интрагастральной рН-метрии у больных с ЭБС наблюдается превалирование нормацидности (у 82,5%) и нарушение ощелачивания в антруме. При ПДС преобладает гипоацидность (у 63,3%).
3. Высокий уровень реактивной и умеренный уровень личностной тревожности при функциональной диспепсии, умеренный уровень реактивной и личностной тревожности при органической (вторичной) диспепсии снижает качество жизни у пациентов по всем шкалам, включая физический и психологический компоненты здоровья ( $p < 0,05$ ). При этом повышенная тревожность не является дифференциальным признаком, разделяющим функциональную и вторичную диспепсии.
4. Исследование выявленной активности ВНС в виде ваготонии (у 30% больных с ЭБС, у 30,1% - с ПДС) и симпатикотонии (у 35% больных с ЭБС, у 42,8% - с ПДС) и уровня гормонов (уровень базального гастрина повышается при ЭБС и снижается при ПДС, концентрация кортизола повышается при обоих вариантах, базального инсулина - снижена при обоих типах) во взаимосвязи с клиническими данными и функциональными показателями желудка позволило показать их важное значение в появлении клинических симптомов, раз-

витии высокой реактивной и личностной тревожности и нарушении функционального состояния желудка при функциональной диспепсии.

5. Назначение дифференцированной терапии больным функциональной диспепсией (при ЭБС блокатор протонной помпы, при ПДС итоприда гидрохлорид) оказывает выраженный клинический эффект в виде купирования и уменьшения симптомов диспепсии, а также достоверно улучшает психологические и физические компоненты качества жизни ( $p < 0,05$ ). Кислотосупрессорная терапия омепразолом в дозе 40 мг в сутки более 4 недель сопровождается у больных функциональной диспепсией в сочетании с ГЭРБ возникновением дислипидемии, проявляющейся достоверным увеличением общего холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности, уменьшением липопротеинов высокой плотности ( $p < 0,05$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В комплексном обследовании пациентов с диспепсией в условиях поликлиники, помимо жалоб и физикальных данных, необходимо использовать ЭФГДС с последующим морфологическим исследованием СОЖ и проведением интрагастральной рН-метрии, изучение контаминации *H.pylori*. При этом полученные данные важны в дифференциальной диагностике ФД и ОргД.
2. Полученные данные о психосоциальных факторах, способствующих развитию ФД, необходимо использовать при обосновании комплексного лечения пациентов.
3. При длительной более 4 недель кислотосупрессорной терапии омепразолом в дозе 40 мг в сутки следует в динамике исследовать липиды крови в связи с возможным развитием дислипидемии.
4. Наблюдения в отдаленном периоде показали, что курсы лечения у больных с ФД целесообразно повторять. Частота должна определяться индивидуально в соответствии с клиническими проявлениями и сопровождаться динамическими клинико-функциональными исследованиями.

5. Обследование и лечение в условиях амбулаторного звена позволяет успешно дифференцировать этиологию диспепсии и эффективно устранять симптомы у пациентов с ФД. Госпитализация таких пациентов экономически нецелесообразна.

### Список опубликованных работ

1. Кунакбаева Е.Г. Обследование больных в условиях поликлиники / Е.Г. Кунакбаева, Я.М.Вахрушев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: Приложение № 42 (Материалы Девятнадцатой Российской Гастроэнтерологической недели, 30 сентября – 2 октября 2013г, Москва). -2013. – том XXIII, №5. - с.21.
2. Кунакбаева Е.Г. Анализ диспепсических симптомов у пациентов в условиях поликлиники / Е.Г.Кунакбаева, Я.М.Вахрушев // Материалы XIII Съезда научного общества гастроэнтерологов России с международным участием, 17-й Северо-Западной научной конференции «Санкт-Петербург – Фармакотерапия-2013» и 7-го Санкт-Петербургского гепатологического конгресса (11-12 марта 2013 года). -2013. – М15.
3. Кунакбаева Е.Г. Оценка уровня тревожности пациентов с функциональной диспепсией в условиях поликлиники / Е.Г.Кунакбаева, Я.М.Вахрушев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. -№10. –с.56.
4. Кунакбаева Е.Г. Сравнительная оценка уровня тревожности у пациентов с функциональной и органической диспепсией в условиях поликлиники / Е.Г. Кунакбаева, Я.М.Вахрушев, Е.А.Маржина // Тезисы 40-й научной сессии «Дискуссионные вопросы гастроэнтерологии», 5-6 марта 2014 г. – 2014. – с.169.
5. Кунакбаева Е.Г. Оценка эффективности дифференцированного лечения пациентов с диспепсией в условиях поликлиники / Е.Г.Кунакбаева, Я.М.Вахрушев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: Приложение № 44 (Материалы Юбилейной Двадцатой Объединенной Российской Гастроэнтерологической недели, 6 -8 октября 2014г, Москва). -2014. – том XXIV, №5. - с.23.

6. **Кунакбаева Е.Г. К лечению больных функциональной диспепсией в амбулаторно-поликлинических условиях / Е.Г.Кунакбаева, Я.М. Вахрушев // Справочник врача общей практики. – 2015.- №1. –с.62-64.**
7. Кунакбаева Е.Г. Оценка роли гормонов в развитии функциональной диспепсии / Е.Г.Кунакбаева, Я.М.Вахрушев // Сборник тезисов 42-й научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику» Гастросессия 2016, 2-3 марта 2016 г. – 2016. – с.15.
8. **Кунакбаева Е.Г Изучение реактивной и личной тревожности, качества жизни у пациентов с диспепсией в амбулаторно-поликлинических условиях/ Е.Г.Кунакбаева, Я.М.Вахрушев // Архивъ внутренней медицины. – 2016. - №6.- с.30-32.**
9. **Кунакбаева Е.Г. Опыт лечения больных функциональной диспепсией в амбулаторно-поликлинических условиях / Е.Г.Кунакбаева, Я.М. Вахрушев // Справочник врача общей практики. – 2016.- №9. –с.39-43.**

### Список сокращений

ВНС	– вегетативная нервная система
ГЭРБ	– гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
КЖ	– качество жизни
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
ЛТ	– личная тревожность
ОргД	– органическая диспепсия
ПДС	– постпрандиальный дистресс-синдром
РТ	– реактивная тревожность
СОЖ	– слизистая оболочка желудка
ТГ	– триглицериды
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФД	– функциональная диспепсия
ЭБС	– эпигастральный болевой синдром
ЭФГДС	– фиброгастродуоденоскопия
H.pylori	– Helicobacter pylori

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)