

## Новые стратегии в диагностике функциональной диспепсии

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Т.А. Цапьяк, И.А. Иськова

## New strategies in the diagnosis of functional dyspepsia

I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivy, T.A. Tsapyak, I.A. Iskova

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь.*

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, моторно-сенсорных расстройств желудка, 13С-октановый дыхательный тест, проба с водной нагрузкой

### Резюме

### Новые стратегии в диагностике функциональной диспепсии.

*И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Т.А. Цапьяк, И.А. Иськова*

Функциональная диспепсия (ФД) является распространенным состоянием с многофакторной патофизиологией, включающей нарушение желудочной аккомодации (ГА), гиперчувствительность к растяжению и замедленное опорожнение желудка. Симптомы ФД не являются специфичными и могут быть проявлением не только функциональной, но и органической патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Необходимо проводить дифференциальную диагностики данных нарушений, которая требует использование инструментальных диагностических методов оценки моторной функции желудка, позволяющих выявить дезадаптацию релаксации, аккомодации желудка, сопоставить их с временем возникновения и характером жалоб пациентов. Пробы с водной нагрузкой, в частности нагрузочные пробы с медленным насыщением, рассматриваются в качестве потенциального метода диагностики ФД и оценки тяжести желудочной сенсомоторной дисфункции. В силу простоты методики проведения, инвазивности, хорошей переносимости и воспроизводимости данный тест может использоваться в клинической практике в качестве диагностического инструмента на всех этапах медицинской помощи. Безусловно, требуются дополнительные исследования, в первую очередь среди пациентов с перекрестом функциональных заболеваний, неэффективностью эмпирической терапии. При дальнейшей валидации эти тесты в сочетании с другими клиническими методами диагностики позволят персонифицировать терапию пациентов с ФД, а также говорить о возможной прогностической ценности методики в отношении результатов лечения.

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Кривой Валерий Валентинович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: valeriy-krivoy@mail.ru

**Цапьяк Татьяна Анатольевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: tsapyak69@mail.ru

**Иськова Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». Irinasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Ключевые слова: функциональная диспепсия, моторно-сенсорных расстройств желудка, 13C-октановый дыхательный тест, проба с водной нагрузкой.

## Abstract

### New strategies in the diagnosis of functional dyspepsia.

*I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivy, T.A. Tsapyak, I.A. Iskova*

Functional dyspepsia (FD) is a common condition with multifactorial pathophysiology, including gastric accommodation (GA), hypersensitivity to distension, and delayed gastric emptying. Symptoms of FD are not specific and can be a manifestation of not only functional, but also organic pathology of the upper gastrointestinal tract. It is necessary to carry out a differential diagnosis of these disorders, which requires the use of instrumental diagnostic methods for assessing the motor function of the stomach, which make it possible to identify disadaptation of relaxation, accommodation of the stomach, and compare them with the time of occurrence and the nature of patient complaints. Water loading tests, in particular slow saturation loading tests, are considered as a potential method for diagnostics of FD and assessing the severity of gastric sensory-motor dysfunction. Due to the simplicity of the methodology, non-invasiveness, good tolerance and reproducibility, this test can be used in clinical practice as a diagnostic tool at all stages of medical care. Of course, additional studies are required, primarily among patients with overlapping functional diseases, ineffective empirical therapy. With further validation, these tests, in combination with other clinical diagnostic methods, will make it possible to personalize the therapy of patients with FD, as well as to talk about the possible predictive value of the technique in relation to treatment outcomes.

Key words: functional dyspepsia, sensory-motor disorders of the stomach, 13C-octanoic breath test, water load test.

**Ф**ункциональная диспепсия (ФД), являясь одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний, приводит к появлению у значительной части населения вследствие нарушения сенсомоторной регуляции желудка, типичных жалоб, связанных с приемом пищи на боль, жжение, давление или чувство переполнения в эпигастрии, тошноту, рвоту, чувство раннего насыщения, вздутия живота и отрыжку. Данные нарушения моторной и сенсорной функции желудка встречаются у 10-20% мировой популяции и отрицательно влияют на качество жизни пациентов, приводя к снижению физической активности, ограничениям в рационе питания и значительному увеличению использования ресурсов здравоохранения [1, 2].

Однако перечисленные симптомы не являются специфическими и могут быть проявлением не только функциональной, но и органической патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3]. Например, чувство раннего насыщения, наиболее частая жалоба при ФД, может быть проявлением более редкой патологии – гастропареза (ГП) [4], а тошнота и рвота, часто беспокоящие пациентов с ГП, могут являться проявлением синдрома циклической рвоты, каннабиноидной гиперемезии или синдрома хронической тошноты и рвоты [5].

В связи с этим дифференциальная диагностика данных нарушений зависит не только от тщательного сбора клинического анамнеза, выявления предрасполагающих медицинских состояний и определения факторов риска, оценки психологического фона, учета эпидемиологических данных, но и требуют использования инструментальных

диагностических методов оценки моторной функции желудка, позволяющих выявить дезадаптацию релаксации, аккомодации желудка, сопоставить их с временем возникновения и характером жалоб пациентов [5, 6].

Анатомические отделы желудка (кардия, дно, тело и антральный отдел) физиологически функционируют как 2 отдельных компонента. Проксимальный отдел желудка (дно и верхняя часть тела) расслабляется, адаптируясь к объему поступающей пищи (рецептивное расслабление), имеет низкую фазовую активность. Дистальный отдел желудка (антральный отдел и нижняя часть тела) наоборот, генерирует интенсивные мышечные сокращения для перетирания, перемешивания и последующего изгнания химуса (рис. 1).

В норме моторная функция желудка представлена цепью сложных, скоординированных событий, характеризующихся последовательным сокращением мышечных слоев его стенки под влиянием водителя ритма верхних отделов ЖКТ, образованного интерстициальными клетками Кахаля, посредством нейротрансмиттеров. Двигательная активность желудка обычно разделяется на 2 фазы: тощаковую и прием пищи.

Натощак электромеханическая активность желудка характеризуется мигрирующим моторным комплексом (ММК), циклическим моторным паттерном, длительностью около 130 минут. 1-я фаза ММК, период покоя, длительностью 50-70 минут, сменяется нерегулярными перистальтическими волнами в антральном отделе на протяжении 30-50 минут (2-я фаза), переходящими в сильные ритмичные сокращения (3-я фаза), с частотой 2-3 в минуту

(частота водителя ритма верхних отделов ЖКТ) в среднем на протяжении 5 минут. Перистальтические волны 3-й фазы обычно начинаются в антральном отделе, мигрируя через привратник в двенадцатиперстную кишку или, реже, возникают непосредственно в двенадцатиперстной кишке и сопровождаются элиминацией химуса из желудка и тонкого кишечника, а также являются сигналом возникновения чувства голода. Отсутствие сократительной активности в эту фазу ассоциируется с синдромом избыточного бактериального роста, ГП, снижением или потерей аппетита и развитием кишечной псевдообструкции. Реакция насыщения, возникающая после приема пищи, характеризуется угнетением ММК, и развитием спорадических нерегулярных перистальтических волн в нижней части тела и антральном отделе желудка, с параллельным снижением тонуса пилорического отдела, обеспечивающие эффективное опорожнение желудка [7, 8].

### Оценка нарушений сенсомоторной функции желудка

Трудности диагностики моторно-сенсорных расстройств желудка обуславливаются не только неспецифичностью жалоб и коморбидностью функциональных заболеваний, но и низкой специфичностью результатов диагностических исследований, что наравне с оценкой «симптомов тревоги» требует исключения сопутствующих органических заболеваний, имитирующих или сочетающихся с типичными моторными и сенсорными нарушениями желудка. Например, такие сосудистые аномалии верхних отделов ЖКТ, как синдром компрессии чревной артерии и синдром верхней брыжеечной артерии, могут проявляться эпизодами постпрандиальной

боли, тошноты и рвоты. Сильные головные боли, неврологические нарушения или головокружение в анамнезе могут указывать на патологию центральной или периферической (вегетативной) нервной системы или внутреннего уха. Необходимо исключить прием лекарственных препаратов, имеющих выраженные побочные эффекты со стороны ЖКТ и расстройства пищевого поведения. Все это обуславливает потребность в дальнейшей разработке объективных диагностических методов оценки моторной функции и скорости опорожнения желудка [5].

### Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

Ультразвуковое исследование (УЗИ) желудка простой, безопасный, доступный и неинвазивный метод, позволяющий оценить сократительную способность (частоту и амплитуду), объем антрального отдела, транспилорический поток и остаточный уровень желудочного сока после приема жидкой пищи. Однако он имеет ограниченную чувствительность у пациентов с ожирением и избыточном скоплении воздуха в ЖКТ. Его результаты сильно зависят от уровня подготовки врача УЗИ-диагностики и используемого пробного завтрака (отмечена более высокая чувствительность при использовании жидкой пищи). А отсутствие прямых сравнений УЗИ и скинтиграфии желудка с использованием стандартизированной пищевой нагрузкой у пациентов с ГП или ФД не позволяет пока что рекомендовать данное исследование для оценки моторной функции желудка в клинической практике [7, 8].

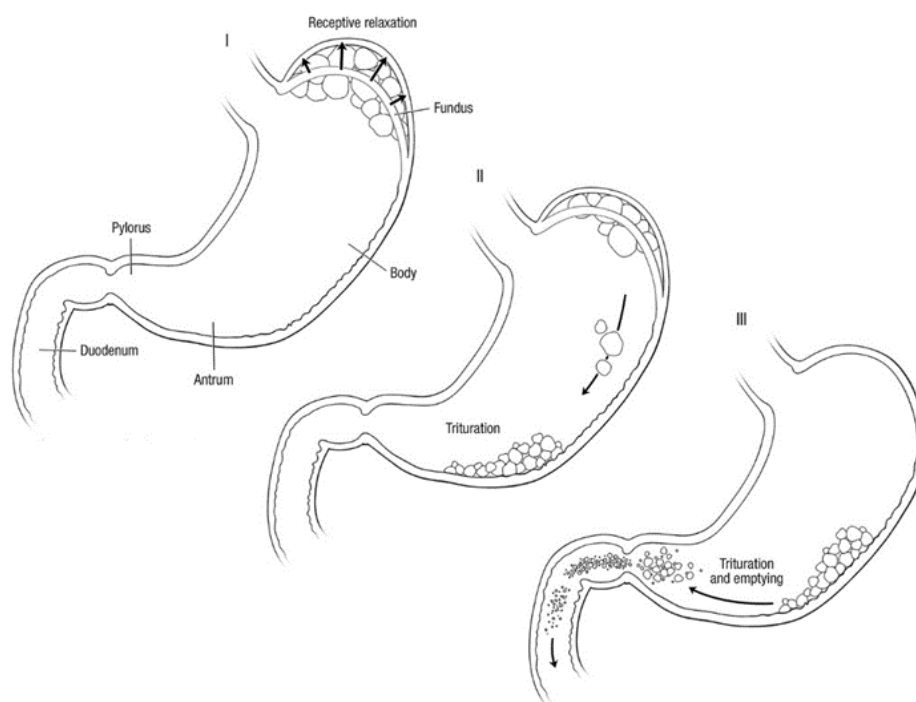


Рис. 1. Последовательность реакции желудка на прием пищи

## Сцинтиграфия желудка

Сцинтиграфия считается золотым стандартом оценки скорости опорожнения желудка из-за своей неинвазивности, отсутствия влияния на моторику ЖКТ, простоты клинической интерпретации результатов исследования, возможности точного определения скорости опорожнения желудка и проведения дифференциальной диагностики нарушений при ФД и ГП. Но использование в качестве пробного завтрака радиоактивного изотопа  $^{99}\text{Tc}$ , ограничивает её применение у беременных, кормящих и детей. К тому же большинство исследовательских центров редко придерживаются ключевых требований протокола, несмотря на принятые почти 20 лет назад рекомендации по проведению сцинтиграфии. Важным условием проведения сцинтиграфии является отсутствие анатомических изменений верхних отделов ЖКТ, так как любые оперативные вмешательства на брюшной полости значительно снижают диагностическую ценность метода [9]. Немаловажна и продолжительность исследования, при подозрении на ГП которого должна составлять до 4-х часов [7].

### $^{13}\text{C}$ -дыхательные тесты

$^{13}\text{C}$ -дыхательные тесты ( $^{13}\text{C}$ -ДТ) являются неинвазивным, хорошо воспроизводимым альтернативным методом оценки скорости опорожнения желудка, для проведения которых используется широкий спектр нерадиоактивных изотопов, добавляемых в стандартизированные пробные завтраки как с жидкой ( $^{13}\text{C}$ -ацетат), так и с твердой ( $^{13}\text{C}$ -октановая кислота или  $^{13}\text{C}$ -*Spirulina platensis*) пищей [2]. Значение данной методики подтверждается не только данными проспективных исследований, показавших высокую степень корреляции между коэффициентом опорожнения желудка  $t_{1/2}$  при  $^{13}\text{C}$ -ДТ и данными сцинтиграфии ( $r=0,83$  у здоровых добровольцев и  $r=0,94$  у больных ФД), но и одобрением для клинического использования в 2015 г.  $^{13}\text{C}$ -ДТ с  $^{13}\text{C}$ -*Spirulina platensis* Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) [10].

Тем не менее, нужно учитывать, что на результаты данного исследования могут оказывать влияние метаболические нарушения (например, мальабсорбция, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, заболевания печени).

### Беспроводная капсула для оценки моторики желудка

Оценка моторики ЖКТ при использовании беспроводной капсулы обеспечивается непрерывным измерением температуры, давления и pH внутрипросветного содержимого на протяжении всех отделов ЖКТ.

Использование в качестве маркера резкого повышения pH (более чем на 2 единицы от исходного уровня), свидетельствующее об эвакуации капсулы

из желудка в двенадцатиперстную кишку и тесная корреляционная связь времени её нахождения в желудке со скоростью пассажа болюса стандартного завтрака при сцинтиграфии позволило в 2006 году FDA рекомендовать проведение данного исследования при ГП [11].

В проспективном многоцентровом исследовании с участием 167 пациентов совпадение результатов при использовании капсулы и сцинтиграфии желудка наблюдалось в 75,7% (каппа = 0,42) [46], а чувствительность и специфичность метода при верификации диагноза ГП у пациентов с сахарным диабетом, с использованием в качестве порогового значения замедленного опорожнения желудка задержку капсулы на более чем 300 минут, составили 0,92 и 0,73, соответственно.

Несмотря на то, что в отличие от пробного завтрака, при использовании беспроводной капсулы в первую очередь оценивается скорость выведения крупной фракции пищи, при проведении её с антродуоденальной манометрией подтверждена возможность использования метода в качестве альтернативного сцинтиграфии и  $^{13}\text{C}$ -ДТ маркера скорости опорожнения желудка, поскольку эвакуация капсулы в двенадцатиперстную кишку происходит преимущественно в 3-ю фазу ММС [11].

### Антродуоденальная манометрия

Антродуоденальная манометрия (АДМ) перспективная, безопасная, хорошо переносимая, хотя и инвазивная методика, доступная на данный момент преимущественно в крупных специализированных гастроэнтерологических центрах. Исследование проводится как натощак, так и после приема пищи, введения лекарственных препаратов (эритромицина и/или октреотида). АДМ позволяет идентифицировать и дифференцировать основные нейромышечные нарушения, лежащие в основе ГП (отсутствие 3-й фазы ММС, выраженная антральная гиподинамия, пилороспазм, отсутствие ответа на стимуляцию эритромицином) [12]. Взаимосвязь между снижением постпрандиальной сократимости антрального отдела, диагностируемая в ходе исследования, и замедлением опорожнения твердой пищи из желудка, позволяет использовать этот тест у неответчиков на стандартную терапию.

### Баростат

Использование баростата также считается золотым стандартом для оценки аккомодации желудка. Объемы желудка при его использовании измеряются косвенно, поскольку давление внутри баллона зависит от изменения тонуса желудка. Тест имеет хорошую воспроизводимость и часто позволяет выявить нарушение аккомодации желудка у пациентов с ФД. Однако он не способен оценить скорость опорожнения желудка, инвазивен, а его применение ограничено несколькими специализированными

ми центрами, исследующими нарушения моторики ЖКТ [13].

## Однофотонная эмиссионная КТ

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) при оценке изменений объема желудка как натощак, так и после еды сравнима по эффективности с использованием баростата желудка. ОФЭКТ – безопасное неинвазивное исследование, не влияющее на физиологический пассаж химуса, позволяющее реконструировать трехмерную модель желудка, вследствие накопления внутривенно вводимого  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехната в клетках слизистой оболочки желудка и оценить объем желудка как натощак, так и после еды. ОФЭКТ может предоставить ценную информацию о ГЭ, но, как и баростат, не является надежным средством измерения ГЭ [14]. В настоящее время применение данного метода ограничено научными исследованиями, хотя он и имеет перспективы клинического использования у ряда пациентов с выраженными диспепсическими симптомами при неэффективности стандартной терапии.

## Магнитно-резонансная томография

Впервые магнитно-резонансная томография (МРТ) для оценки моторики желудка была использована в 1992 г. МРТ безопасна, неинвазивна, может выполняться в течение продолжительного времени и использоваться для оценки реакции желудка на лекарственные препараты. В отличие от ОФЭКТ, МРТ способна отдельно визуализировать в желудке химус и воздух, что позволяет оценить сокращение желудка, желудочную аккомодацию и GE, параметры которых тесно коррелируют с результатами сцинтиграфии и сопоставимы с чувствительностью ОФЭКТ при оценке желудочной аккомодации [15]. К недостаткам метода относятся стоимость, ограниченная доступность, значительное время, затрачиваемое на анализ изображений, и проведение исследования в нефизиологичном положении, лежа на спине. В настоящее время она в основном используется в исследовательских целях либо у отдельных пациентов с выраженными, резистентными к терапии, диспепсическими жалобами.

## Мониторинг внутрижелудочного давления в высоком разрешении

Использование манометрии желудка в высоком разрешении показало, что прием пищи сопровождается первоначальным снижением внутрижелудочного давления в среднем на 5–6 мм рт.ст. с последующим постепенным его восстановлением. Этот метод, в настоящее время используется только в исследовательских целях, прошел частичную валидацию для оценки желудочной аккомодации, продемонстрировав связь повышения внутрижелудоч-

ного давления с активностью синтазы оксида азота и чувством насыщения, появляющимся при приеме пробного завтрака с жидкой питательной смесью. Комбинированное исследование с мониторингом внутрижелудочного давления и сцинтиграфией на фоне постоянной инфузии питательной смеси подтвердило, что нарушение её распределения внутри желудка с преимущественным накоплением в антральном отделе, является маркером нарушения аккомодации, связано с незначительным снижением интрагастрального давления после инфузии питательной смеси и более ранним появлением чувства насыщения [16].

## EndoFLIP

EndoFLIP – экспериментальная методика, использующая импеданс-планиметрию для регистрации площади поперечного сечения и минимального диаметра любого полого органа, позволяющая построить кривые давления/объема и оценить растяжимость и податливость сфинктеров. В данный момент EndoFLIP в основном используется для изучения функции пищевода, данные в отношении желудка ограничены несколькими исследованиями, демонстрирующими снижение растяжимости пилорического отдела у некоторых пациентов с гастропарезом [17].

## Исследования с использованием рентгенконтрастных меток для оценки скорости транзита по желудку

Использование рентгеноконтрастных меток для оценки скорости транзита представляет исторический интерес, поскольку они имеют ограниченное применение в оценке двигательной активности желудка и не рекомендуются для клинических или исследовательских целей. В целом, более крупные по размеру метки медленнее поступают в двенадцатиперстную кишку, скорее всего в фазу III ММС, вне зависимости от размера метки скорость опорожнения увеличивается при использовании жидкой пищи [18].

## Электрогастрография

Чрескожная электрогастрография (ЭГГ) измеряет миоэлектрическую активность желудка (частоту и амплитуду) натощак и после приема стандартного завтрака. Однако она не позволяет дифференцировать ФД от ГП или диагностировать какое-либо конкретное заболевание. Несмотря на то, что тест безопасен и неинвазивен, его клиническая значимость требует уточнения, что ограничивает его использование в рутинной практике [19].

## Пробы с водной нагрузкой

В связи с тем, что жалобы пациентов обусловлены нарушением как двигательной, так и сенсорной функции желудка и центрально-опосредованными процессами, в качестве неинвазивной альтернативы баростату были разработаны пробы с водной нагрузкой. Они позволяют измерить аккомодацию желудка и оценить в качестве суррогатного маркера гиперчувствительности максимально переносимый объем жидкости (МПОЖ).

В литературе описывается несколько типов проб с водной нагрузкой: быстрых, медленных, с или без возможности контроля пациентом объема потребляемой жидкости, с использованием воды или питательных смесей.

### Экспресс-тест с водной нагрузкой

Проба с нагрузкой жидкостью первоначально разрабатывалась для изучения особенностей клинической картины и оценки реакции желудка на нагрузку объемом у пациентов с ФД и проводилась в виде экспресс-теста, в ходе которого участников попросили каждые 5 минут выпивать произвольный, выбранный по их усмотрению, объем негазированной воды комнатной температуры до появления перечисленных в опроснике жалоб со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или возникновения желудочной аритмии на электрогастрографии. Пациенты с ФД, по сравнению со здоровыми добровольцами, бессимптомно переносили меньший объем жидкости и имели более высокий средний балл выраженности жалоб на чувство тяжести, вздутия и тошноты. Несмотря на хорошую воспроизводимость результатов, в исследовании не изучалось влияние пола или возраста на оцениваемые показатели [20].

Модифицировав пробу, Voeckxstaens et al. (2001) оценивал появление жалоб у пациентов с ФД после каждого приема 100 мл воды с интервалом в одну минуту до достижения дискомфорта в 5 баллов по пятибалльной оценочной шкале и спустя 1 и 2 часа после окончания теста. В ходе теста мужчины выпивали значительно больший объем воды, чем женщины, а пациенты с ФД, по сравнению со здоровыми добровольцами, переносили значительно меньшие объемы воды и испытывали более выраженные и стойкие жалобы. В аналогичных исследованиях экспресс-тестов Strid et al. (2001) установил, что мужчины выпивают значительно большие объемы жидкости независимо от возраста, а Abid et al. (2009), показал взаимосвязь переносимого объема воды с индексом массы тела (рис. 2). Однако в исследовании Jones et al. (2003) у здоровых добровольцев не наблюдалось статистически значимого различия в количестве выпиваемой жидкости, объем которой коррелировал только с возрастом и ростом, а связь с индексом массы тела и с скоростью опорожнения желудка отсутствовала.

Таким образом, пробы с быстрым питьем по

100 мл воды каждую минуту до достижения максимального дискомфорта или с оценкой способности выпивать максимальный объем в течение 5 минут продемонстрировали не только простоту в проведении, хорошую воспроизводимость, но и определенную зависимость результатов от пола и, возможно, индекса массы тела. Ограничениями в использовании данного метода являются нефизиологичность используемой водной нагрузки и возможность пациента оценивать объем выпиваемой жидкости.

### Экспресс-тесты с питательными смесями

Voeckxstaens et al. (2001) также исследовали скорость появления максимально выраженного дискомфорта у пациентов с ФД, которым предлагалось выпивать по 100 мл с интервалом в 1 минуту многокомпонентную питательную смесь (Nutridrink; Nutricia Advanced Medical Nutrition, Zoetermeer, Нидерланды). Результаты данного теста были сопоставимы с аналогичными показателями экспресс-теста с водой (мужчины переносили значительно больший объем смеси, а пациенты с ФД, по сравнению со здоровыми добровольцами, выпивали значительно меньший объем смеси и предъявляли во время исследования более выраженные жалобы), но объем смеси, вызывавший диспепсические симптомы у пациентов был значительно меньшим, чем при использовании воды (рис. 3.) [21].

Сравнение максимально переносимого объема питательной смеси и воды, выпиваемых по 100 мл с одноминутным интервалом в течение 5 минут, в исследовании Jones et al. (2003) у здоровых добровольцев показало выраженную корреляционную связь результатов обоих тестов. В опубликованных тезисах исследования, проведенного в Китае, при проведении экспресс-теста с приемом питательной смеси со скоростью 60 мл/мин, у пациентов с ФД также регистрировался достоверно меньший объем бессимптомно переносимой жидкости у (637 мл против 1091 мл,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев [22].

Таким образом, тесты с быстрым приемом питательных смесей со скоростью 100-60 мл в минуту до достижения максимального дискомфорта так же просты в использовании, а получаемые при их проведении результаты, хотя и требуют дальнейшей оценки воспроизводимости и уточнения диагностических пороговых значений объема переносимой смеси, аналогичны результатам экспресс-тестов с водой. Пробы с быстрым приемом питательных смесей имеют подобные ограничения вследствие своей нефизиологичности и возможности визуального контроля пациентом объема выпиваемой жидкости. К тому же, сложные питательные смеси, как правило, высококалорийны, содержат большое количество жиров и могут иметь неприятный вкус.

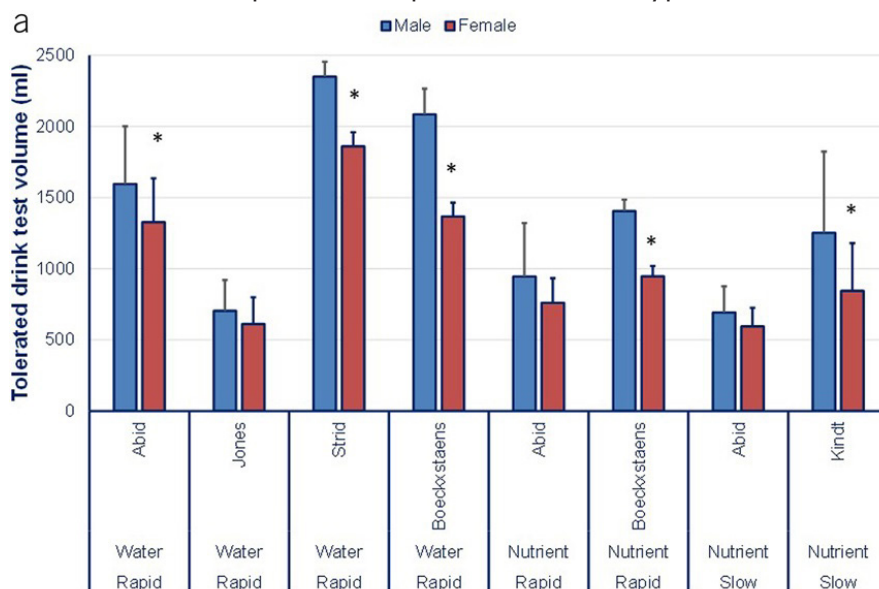


Рис. 2. Переносимость объема различных типов смесей в контрольной группе мужчин и женщин (\*  $p < 0,05$  по сравнению с мужчинами)

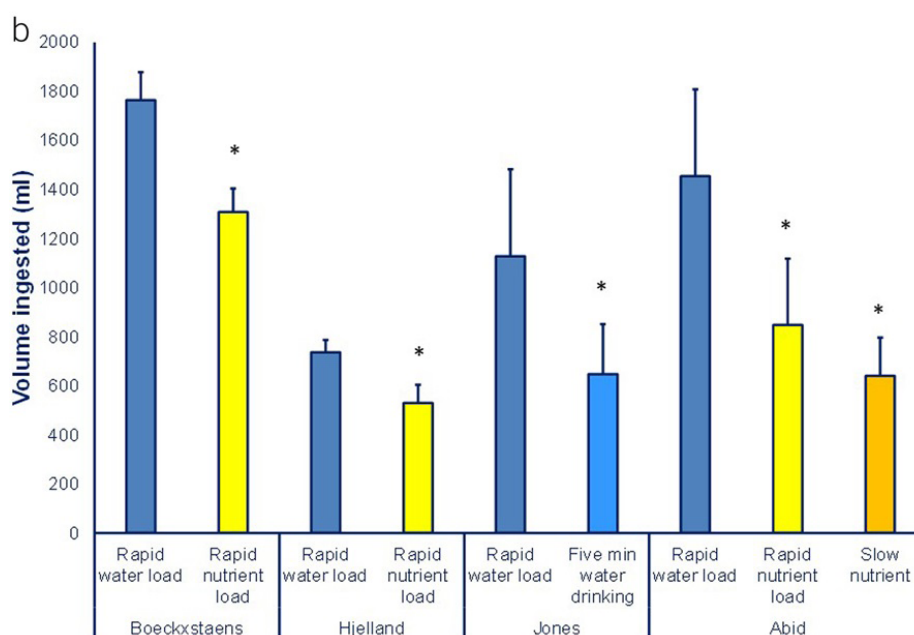


Рис. 3. Сравнение переносимости объема с использованием различных типов тестов в здоровой контрольной группе (\*  $p < 0,05$  по сравнению с экспресс-тестом на водную нагрузку).

### Проба на насыщение и пробы с медленным приемом питательных смесей

Проба с медленным приёмом питательных смесей впервые была разработана в 1998 году, для неинвазивной оценки роли нарушений желудочной аккомодации (ЖА) в развитии ФД. Пациентам предлагалось пить жидкую питательную смесь (Nutridrink), медленно подающуюся из инфузионного насоса с постоянной скоростью, что не по-

зволяло им самостоятельно оценивать количество выпиваемой жидкости, до появления чувства максимального насыщения (5 из 6 баллов по шкале Лайкерта) [23]. Ожидается, больные ФД выпивали значительно меньший объём смеси, чем здоровые добровольцы ( $361 \pm 33$  мл против  $1005 \pm 35$  мл,  $p < 0,05$ ), данная тенденция, по данным Montaña-Loza et al. (2005), сохранялась и при использовании воды, подаваемой со скоростью 15 мл/мин, но результаты теста Tack et al. (2003) коррелировали только с ЖА, взаимосвязи со скоростью опорожнения желудка

выявлено не было.

Tack et al. (2003) отметили, что увеличение калорийности смеси (с 1,5 до 2,0 ккал/мл) в данных тестах вело к ускорению возникновения чувства максимального насыщения. Но первые его проявления наступали при сопоставимых объемах жидкости, а её объемы, вызывающие максимальное насыщение, достоверно не различались. Эти наблюдения демонстрируют, что пробы с медленным насыщением питательными смесями, в первую очередь, определяют переносимый пациентом объём пищи, позволяя с его помощью количественно оценить ЖА.

Оценка воспроизводимости Kindt et al. (2008) при трехкратном повторении пробы с насыщением у здоровых добровольцев не показала достоверных различий в результатах, хотя объём жидкости, вызывающий максимальный дискомфорт, ассоциировался не только с полом, но и с возрастом у мужчин; у детей аналогичная корреляционная связь результатов теста с возрастом наблюдалась, наоборот, только среди девочек [24].

В исследованиях Chial et al. (2002) проб с медленным приемом питательной смеси мерной емкостью также наблюдалась переносимость более высоких объемов жидкости у мужчин и более низкая толерантность к объёму выпиваемой жидкости у подростков по сравнению со взрослыми. Используя более высокий темп питья питательной смеси (30 мл/мин), Delgado-Aros et al. (2004) обнаружил взаимосвязь переносимости максимальных объемов жидкости не только с полом, но и с избыточным весом и ожирением. Однако аналогичное исследование Abid et al. (2009) у здоровых добровольцев, использовавшее меньшую скорость поступления питательной смеси (20 мл/мин), уже не показало влияния возраста, ИМТ или пола на данный показатель.

Резюмируя представленные данные, можно сказать, что пробы с медленным насыщением, как с использованием инфузомата, так и пробы с медленным приемом питательных смесей мерными емкостями со скоростью 15-30 мл/мин просты в использовании и воспроизводимы, но при их оценке необходимо учитывать пол и, возможно, возраст пациента. Использование инфузомата делает невозможным визуальную оценку пациентом объема выпитой жидкости, при этом позволяет ему самостоятельно подбирать скорость её поступления. Ограничением метода, подобно пробе с быстрым приемом питательной смеси, является неприятный вкус смеси для некоторых пациентов вследствие её высокой калорийности и содержания большого количества жиров.

### **Сравнение проб с питательной смесью у здоровых добровольцев и пациентов с ФД и связь с симптомами ФД**

Схожие результаты, полученные при различных вариантах проведения проб с нагрузкой питатель-

ной смесью, демонстрирующие снижение способности пациентов с ФД, по сравнению со здоровыми добровольцами, бессимптомно переносить обычные объемы жидкости, сочетающееся с более быстрым нарастанием чувства насыщения и большей выраженностью диспепсических симптомов, позволяют рассматривать снижение толерантности к объёму питательных смесей у пациентов с ФД как хорошо воспроизводимый показатель [20-24].

В исследовании Voeckxstaens et al. экспресс-тестов с нагрузкой водой и питательными смесями, объём принимаемой жидкости был обратно пропорционален выраженности жалоб, однако у пациентов с ФД этот показатель не достигал достоверных различий [20]. Аналогичная ситуация была описана Jones et al. (2003), в исследовании которого корреляционная связь между переносимым бессимптомно объёмом воды и индексом Непена (Short Form-Nepean Dyspepsia Index, SF-NDI), не достигала статистически значимых значений в группах с постпрандиальным дистресс-синдромом и синдромом эпигастральной боли.

При пробе с медленным приемом питательной смеси установлена обратная корреляционная связь между оценочной шкалой выраженности симптомов (Tack et al., 2003), степенью выраженности раннего насыщения (Suomo et al., 2001) и переносимым объёмом жидкости. При этом у здоровых добровольцев на результаты исследования оказывал влияние ИМТ.

По предварительным данным исследования пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом, принимавших смесь Ensure со скоростью 30 мл/мин, минимальные значения максимально переносимого объема жидкости регистрировались при появлении выраженного раннего насыщения, другие симптомы не были связаны с данным параметром, а тест с медленным приемом питательной смеси в течение 30 минут приводил к появлению диспепсических симптомов у пациентов с ФД [25].

Таким образом, в клинической практике можно рекомендовать пробу с насыщением, поскольку её результаты имели наибольшее различие между исследуемыми и контрольными группами и наиболее выраженную взаимосвязь между появлением жалоб, выраженностью чувства раннего насыщения и приемом тестовой жидкости при ФД. Хотя необходимо учитывать, что данные исследования проводились в основном одним учреждением и подтверждены только в одном независимом центре, а в большинстве случаев использовались питательные смеси Nutridrink или Ensure [26].

### **Выводы**

Пробы с приемом жидкости являются неинвазивной и простой в проведении диагностической методикой оценки объема воды или питательной смеси, выпиваемой пациентом до появления чувства насыщения или дискомфорта. Тем не менее, чтобы



рассматривать их в качестве потенциального маркера ФД, следует учитывать их чувствительность, специфичность и возможность использования прогноза терапевтического ответа на терапию.

У пациентов с ФД результаты как экспресс-тестов с приемом воды, так и теста с медленным приемом питательной смеси хорошо воспроизводимы, а переносимость тестового объема значительно меньше по сравнению со здоровыми добровольцами, но не все пробы позволяют точно диагностировать ФД. Наиболее перспективным является использование пробы с медленным приемом питательных смесей, показавшей более однородные результаты в разных исследованиях.

Данные преимущества обусловлены, во-первых, методологией проведения исследования, когда, в отличие от проб с быстрым приемом жидкости, пациент не может самостоятельно оценить выпиваемый объем, медленно поступающий с постоянной скоростью из инфузомата, во-вторых, нарушениями лежащего в основе данного теста физиологического механизма ЖА, коррелирующего с объемом бессимптомно выпиваемой жидкости, являющимися наиболее распространенным патофизиологическим механизмом ФД. Поскольку максимальные значения ЖА в дне и проксимальных отделах желудка в норме достигаются к 10-й минуте после начала приема жидкости, при проведении данной пробы, по сравнению с другими тестами, бессимптомно переносимый объем будет наименьшим. Экспресс-тесты с водой или питательными смесями завершаются задолго до этого момента и, следовательно, вряд ли смогут выявить нарушения ЖА. К тому же, поступление питательной смеси в двенадцатиперстную кишку также является детерминантом ЖА, реализующемуся по механизму обратной связи и определяющим выраженность ЖА и, следовательно, влияющим на объем желудка. Эта реакция, посредством высвобождения сигнальных гормонов насыщения и ее влияние на ЖА, вероятно, является ключевым фактором, определяющим снижение толерантности к объему жидкости в пробах с насыщением. Данный механизм обратной связи вряд ли будет в значительной степени задействован при экспресс-тестах, особенно с водной нагрузкой.

Основываясь на имеющихся данных, можно утверждать, что проба с медленным приемом питательной смеси позволяет диагностировать ФД. Еще одной из точек приложения для её использования может стать определение выбора тактики лечения ФД, поскольку назначаемые в этой ситуации лекарственные препараты направлены на изменение сенсомоторной функции желудка путем либо усиления его сократимости, либо нормализации ЖА или коррекции висцеральной чувствительности. Текущие подходы в терапии часто носят эмпирический характер, когда препараты разных фармакологических групп назначаются последовательно в зависимости от их доступности, стоимости и профиля безопасности. В серии исследований, при про-

ведении пробы с медленным приемом питательной смеси, выявлена взаимосвязь между выраженностью влияния фармакологических средств на ЖА и объемом бессимптомно переносимой жидкости. Исследования, проведенные в этом направлении немногочисленны, но их данные позволяют говорить о возможной прогностической ценности методики в отношении результатов лечения, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

### Литература

1. Шентулин А.А., Курбатова А.А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(4): 124-128. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-124-128>
2. Клярцкая П.А., Максимова Е.В. Современные представления о нарушениях моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта и методах их диагностики // Крымский терапевтический журнал, №1 (10) – 2008 г., т. 2. – С. 9-16
3. Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F. et al. *Functional dyspepsia*. *Lancet* 2020; 396 (10263):1689-702.
4. Moayyedi P.M., Lacy B.E., Andrews C.N. et al. *ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia*. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:988-1013.
5. Aziz I., Palsom O.S., Whitehead W.E., et al. *Epidemiology, clinical characteristics, and associations for Rome IV functional nausea and vomiting disorders in adults*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 878-86.
6. Goyal R.K., Guo Y., Mashimo H. *Advances in the physiology of gastric emptying*. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31:e13546.
7. Lacy B. E., Crowell M.D., Cangemi D.J. et al. *Diagnostic Evaluation of Gastric Motor and Sensory Disorders, The American Journal of Gastroenterology: December 2021 – Volume 116 – Issue 12 – p 2345-2356* doi: 10.14309/ajg.0000000000001562
8. Tack J., DeLoose E., Ang D. et al. *Motilin-induced gastric contractions signal hunger in man*. *Gut* 2016; 65:214-24.
9. Wise J., Vazquez-Roque M., Crowell M.D. et al. *Gastric Scintigraphy: lack of adherence to national guidelines*. *Dig Dis Sci* 2020;66:2897-906.
10. Bharucha A.E., Camilleri M., Veil E. et al. *Comprehensive assessment of gastric emptying with a stable isotope breath test*. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25:e60-9.
11. Sannes D.A., Softeland E., Bekkelund M. et al. *Wireless motility capsule compared with scintigraphy in the assessment of diabetic gastroparesis*. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32:e13771.
12. Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. *Technique of functional and motility test: how to perform antroduodenal manometry*. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 395-404.
13. Sarnelli G, Vos R, Cuomo R, et al. *Reproducibility of gastric barostat studies in healthy controls and in dyspeptic patients*. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1047-13.
14. Chedid V, Halawi H, Brandler J, et al. *Gastric accommodation measurements by single photon emission computed tomography and two-dimensional scintigraphy in diabetic patients with upper gastrointestinal symptoms*. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31:e13581.
15. Fidler J, Bharucha AE, Camilleri M, et al. *Application of magnetic resonance imaging to measure fasting and postprandial volumes in humans*. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:42-51.
16. Carbone F, Goelen N, Porters K, et al. *Impaired gastric distribution of a meal is associated with impaired intragastric pressure measurement and satiation in FD [Abstract]*. *Gastroenterology* 2017; 152:S304.
17. Desprez C, Roman S, Leroi AM, Gourcerol. *The use of impedance planimetry (endoscopic functional lumen imaging probe, EndoFLIP) in the gastrointestinal tract: a systematic review*. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32:313980.
18. Cassilly D, Kantor S, Knight LC, et al. *Gastric emptying of a non-digestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy*. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 311-9.
19. Yin J, Chen JDG. *Electrogastrography: methodology, validation and applications*. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 5-17.
20. Koch KL, Hong SP, Xu L. *Reproducibility of gastric myoelectrical activity and the water load test in patients with dysmotility-like dyspepsia symptoms and in control subjects*. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:125-9.
21. Boeckxstaens GE, Hirsch DP, Van Den Elzen BD, et al. *Impaired drinking capacity in patients with functional dyspepsia: Relationship with proximal stomach function*. *Gastroenterology* 2001;121:1054-63.

22. Guo J., Shi Z., Cheng J., et al. *A noninvasive gastric function test for the assessment of major pathophysiology of functional dyspepsia. In: Neurogastroenterology and Motility. WILEY: Hoboken, NJ, 2020.*
23. Jones M.P. *Satiety testing: Ready for the clinic? World J Gastroenterol WJG 2008;14:5371.*
24. Hoffman I, Vos R, Tack J. *Normal values for the satiety drinking test in healthy children between 5 and 15 years. Neurogastroenterology Motil 2009;21:517–e6.*
25. Kabalekar V, Sawant L, Azeez R, et al. *Nutrient drink test compares well with single photon emission tomography for evaluation of gastric accommodation in functional dyspepsia. Journal of Gastroenterology and Hepatology. WILEY: Hoboken, NJ, 2018, pp 203.*
26. Kindt S, Coulie B, Wajsb E, et al. *Reproducibility and symptomatic predictors of a slow nutrient drinking test in health and in functional dyspepsia. Neurogastroenterology Motil 2008;20:320-9.*