

УДК 616.33-002

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov635377>

Клинические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с синдромом диспепсии, не ассоциированным с инфекцией *Helicobacter pylori*

Н.В. Бакулина, Ю.Г. Топалова, С.В. Тихонов

Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Значительная распространенность диспепсии у пациентов без инфекции *Helicobacter pylori* и трудности дифференциальной диагностики обуславливают необходимость выявления наиболее частых нозологических вариантов данного синдрома и оптимизации диагностического алгоритма.

Цель — изучить клинические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с синдромом диспепсии, не ассоциированным с инфекцией *Helicobacter pylori*.

Материалы и методы. 856 пациентам с неуточненной диспепсией выполнен ¹³C-уреазный дыхательный тест. По его результатам были исключены из исследования 342 пациента с инфекцией *Helicobacter pylori*. Оставшимся пациентам ($n = 514$) проведены эзофагогастродуоденоскопия и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Пациенты с выявленной органической патологией ($n = 129$), объясняющей диспепсические жалобы, исключены. Из 385 пациентов без органической патологии согласились пройти лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с протоколом исследования 208 человек. Для оценки диспепсических жалоб они заполнили разработанный авторами «Опросник диспепсии». У всех пациентов регистрировали демографические, антропометрические данные, жалобы, а также проводили экспериментально-психологическое тестирование (по опросникам Бека, генерализованного тревожного расстройства-7, Short Form-36), лабораторно-инструментальное обследование (определение уровней пепсиногена I и II, гастрина-17 и иммуноглобулинов класса G к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови), эзофагогастродуоденоскопию с биопсией и патоморфологической оценкой по системе Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA), суточную рН-импедансометрию пищевода, рентгенографию пищевода и желудка.

Результаты. Большая часть [514 (60,1 %)] пациентов с жалобами на диспепсию не были инфицированы *Helicobacter pylori*. Углубленное обследование 208 человек с отрицательным хеликобактерным статусом и отсутствием органической патологии, объясняющей симптомы, выявило гетерогенность окончательных диагнозов. Результаты исследования демонстрируют положительные корреляционные связи уровней депрессии и тревоги с индексом АЕТ (acid exposure time), а также количеством кислых гастроэзофагеальных рефлюксов. Отрицательные корреляционные связи обнаружены у уровня пепсиногена I и соотношения уровней пепсиногена I и II со степенью и стадией атрофии по результатам патоморфологического исследования слизистой оболочки желудка.

Заключение. Выявленная вариабельность диагнозов и коморбидность у пациентов со сходными жалобами углубляет представление о синдроме диспепсии и объясняет возможную неэффективность стандартных схем терапии.

Ключевые слова: изжога; диспепсия; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; рН-импедансометрия; атрофический гастрит; синдром болей в эпигастрии; постпрандиальный дистресс синдром.

Как цитировать

Бакулина Н.В., Топалова Ю.Г., Тихонов С.В. Клинические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с синдромом диспепсии, не ассоциированным с инфекцией *Helicobacter pylori* // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2024. Т. 16. № 3. С. 110–123. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov635377>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov635377>

Clinical and laboratory-instrumental characteristics of patients with dyspepsia syndrome not associated with *Helicobacter pylori* infection

Natalia V. Bakulina, Yulia G. Topalova, Sergey V. Tikhonov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The significant prevalence of dyspepsia in patients without *Helicobacter pylori* infection, difficulties in differential diagnosis necessitate the identification of the most common nosological variants, optimization of the diagnosis algorithm.

AIM: To study clinical, laboratory and instrumental characteristics of patients with dyspepsia syndrome unrelated to *Helicobacter pylori* infection.

MATERIALS AND METHODS: A ^{13}C -Urea Breath test was performed to 856 patients with uninvestigated dyspepsia. According to its results, 342 patients with *Helicobacter pylori* infection were excluded from the study. The remaining patients ($n = 514$) with negative *Helicobacter pylori* status underwent esophagogastroduodenoscopy and ultrasound examination of the abdominal organs. The patients with an identified organic pathology ($n = 129$) explaining dyspeptic complaints were excluded from the study. 208 out of the 385 patients without organic pathology agreed to undergo laboratory and instrumental examination in accordance with the study protocol. To assess dyspeptic complaints, 208 patients filled out a "Dyspepsia Questionnaire" developed by the authors. Demographic, anthropometric data, and complaints were recorded in all the study participants; experimental psychological testing was performed (Beck's questionnaires, generalized anxiety disorder questionnaire-7, Short Form-36) and laboratory and instrumental examination (the level of pepsinogen I, pepsinogen II, immunoglobulin class G to *Helicobacter pylori* and gastrin-17 in serum), esophagogastroduodenoscopy with biopsy and pathomorphological assessment according to the Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) system, 24-hour esophageal impedance-pH monitoring, radiography of the esophagus and stomach.

RESULTS: The majority of the patients with dyspepsia syndrome were not infected at the time of *Helicobacter pylori* complaints — 514 (60.1%) patients. An in-depth examination of 208 people with a negative helicobacter status and the absence of an organic pathology explaining the symptoms revealed the heterogeneity of the final diagnoses. The results of the study demonstrate positive correlations between the level of depression, anxiety and the AET (acid exposure time) index, the number of acid reflux. A decrease in the level of pepsinogen I, gastrin-17, and the ratio of pepsinogen I/II was revealed with an increase in the degree and stage of atrophy according to the results of an Operative Link for Gastritis Assessment biopsy.

CONCLUSIONS: The revealed variability of diagnoses and comorbidity in patients with similar complaints deepens the understanding of dyspepsia syndrome and explains the possible ineffectiveness of standard therapy regimens.

Keywords: heartburn; dyspepsia; gastroesophageal reflux disease; 24-hour esophageal impedance-pH monitoring, atrophic gastritis; epigastric pain syndrome; postprandial distress syndrome.

To cite this article

Bakulina NV, Topalova YuG, Tikhonov SV. Clinical and laboratory-instrumental characteristics of patients with dyspepsia syndrome not associated with *Helicobacter pylori* infection. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2024;16(3):110–123. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov635377>

ОБОСНОВАНИЕ

По данным эпидемиологических исследований, распространенность синдрома неуточненной диспепсии крайне вариабельна — 7–41 % населения [1–3]. Данный факт может быть связан с популяционными особенностями, а также использованием различных по чувствительности и специфичности диагностических инструментов. Согласно метаанализу 2020 г. неуточненную диспепсию, определяемую по Римским критериям IV, выявляют у 6,9–17,6 % населения [4].

Дообследование пациентов с неуточненной диспепсией позволяет определить функциональное или вторичное (органическое) происхождение жалоб. Вторичную диспепсию диагностируют у пациентов с выявленными при лабораторно-инструментальном обследовании органическими заболеваниями пищеварительной системы: язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническим панкреатитом, заболеваниями желчевыводящих путей, различными новообразованиями [5, 6]. При исключении явной органической патологии состояние оценивают как функциональную диспепсию (ФД) [6]. Это распространенное функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта определяют у 7,2 (7,1–7,4) % популяции при онлайн-анкетировании и у 4,8 (4,5–5,1) % — при анкетировании на очном визите [7].

Глобальная распространенность *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) инфекции в настоящее время достигает 43,1 % [8]. Согласно консенсусу Maastricht VI, эрадикация обязательна всем пациентам с выявленной инфекцией *H. pylori* [9]. В зависимости от динамики симптомов после эрадикации *H. pylori* диагностируют ФД (если жалобы не были купированы в течение 6 мес.) или диспепсию, ассоциированную с *H. pylori* (если жалобы были купированы в течение 6 мес.) [10].

С учетом ограниченного времени амбулаторного приема выявление пациентов с синдромом диспепсии, нозологическая диагностика и эффективное лечение — непростые задачи. Дополнительные сложности возникают из-за частого «перекреста» жалоб. Так, симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) определяют в 33 % случаев у пациентов с ФД [11–13]. А жалобы диспепсического спектра при неэрозивной рефлюксной болезни встречаются значительно чаще, чем при эрозивном эзофагите — у 74,3 и 10,5 % пациентов соответственно [14, 15].

Согласно Римским критериям IV пациентам с неуточненной диспепсией при отсутствии симптомов тревоги не обязательна эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) [16]. Однако в соответствии с отечественными рекомендациями ФД является диагнозом исключения, и ЭГДС входит в диагностические алгоритмы [16, 17]. Стандартная ЭГДС позволяет диагностировать макроскопические повреждения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (эрозии, язвы, новообразования), но это-

го недостаточно для постановки диагноза «хронический гастрит». К сожалению, ЭГДС высокого разрешения с забором и оценкой биоптатов слизистой оболочки желудка по системе Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA), определение сывороточных концентраций пепсиногенов и гастрин-17, а также суточная рН-импедансометрия пищевода не доступны повсеместно. При этом именно комплексный подход позволяет детализировать патогенетические механизмы, поставить точный диагноз и назначить эффективную терапию пациентам с синдромом диспепсии.

Цель — изучить клинические, лабораторные и инструментальные характеристики пациентов с синдромом диспепсии, не ассоциированным с инфекцией *H. pylori*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедре внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации СЗГМУ им. И.И. Мечникова инициировано проспективное неинтервенционное исследование. Включенным 856 пациентам с неуточненной диспепсией выполнен ^{13}C -уреазный дыхательный тест. По его результатам были 342 (39 %) пациента с инфекцией *H. pylori*. 514 (61 %) пациентам с отрицательным *H. pylori*-статусом проведены ЭГДС и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. У 129 пациентов выявлена органическая патология, объясняющая диспепсические жалобы, эти пациенты также исключены из исследования. Из 385 пациентов без органической патологии согласились пройти дальнейшее лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с протоколом 208 человек (рис. 1).

Для данной группы пациентов использовали следующие критерии включения и исключения.

Критерии включения:

- 1) возраст от 18 до 74 лет;
- 2) наличие симптомов диспепсии на протяжении не менее 3 мес. (боли и/или чувства жжения в эпигастрии, а также чувства переполнения, раннего насыщения в эпигастрии после еды).

Критерии исключения:

- 1) известное органическое заболевание, объясняющее симптомы диспепсии (например, эрозивный эзофагит степени В, С или D по Лос-Анджелесской классификации, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, новообразования, желчнокаменная болезнь);
- 2) оперативные вмешательства на верхних отделах желудочно-кишечного тракта в анамнезе (операции по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, резекция желудка, бариатрические вмешательства, холецистэктомия);
- 3) наличие инфекции *H. pylori*;
- 4) прием нестероидных противовоспалительных препаратов или других лекарственных средств с побочным действием на желудочно-кишечный тракт;

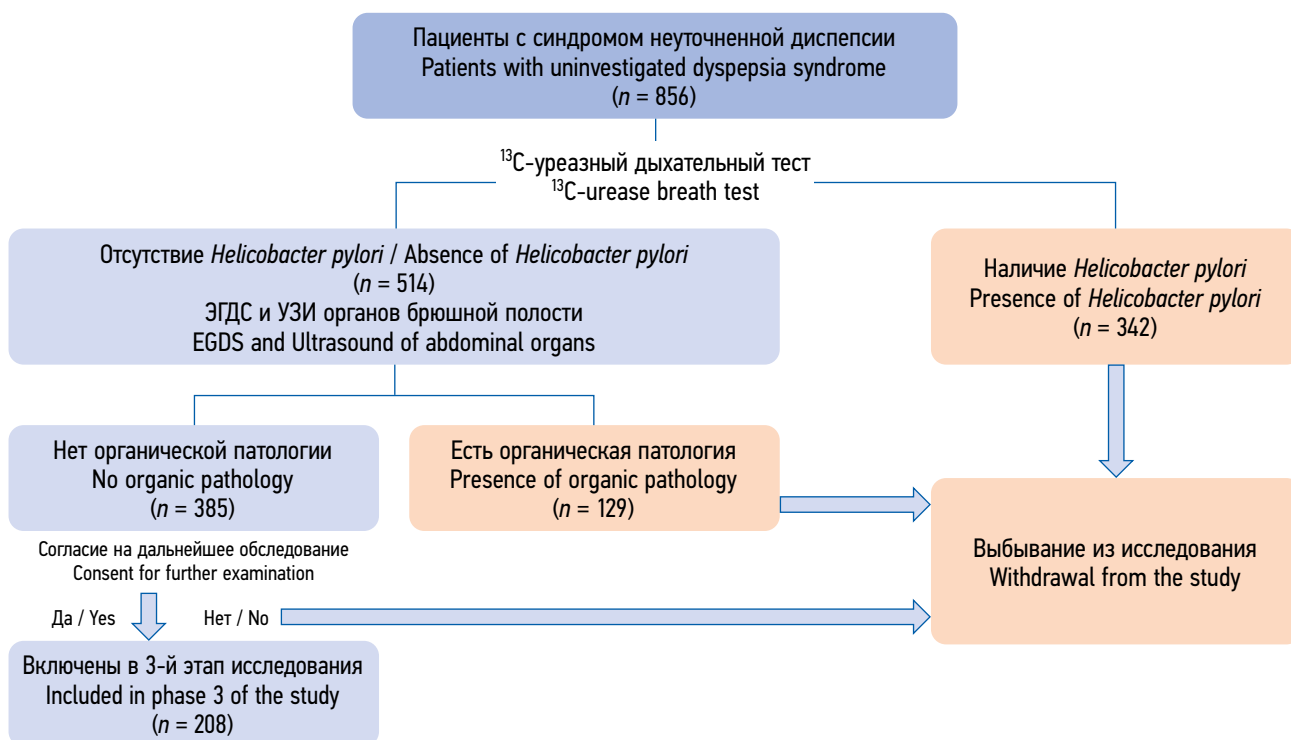


Рис. 1. Дизайн исследования. ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия; УЗИ — ультразвуковое исследование

Fig. 1. Research design. EGDS — esophagogastroduodenoscopy; Ultrasound — ultrasound examination

- 5) прием блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы, прокинетики в течение последних 2 нед., антимикробных препаратов, препаратов висмута — в течение последних 4 нед.;
- 6) беременность или лактация;
- 7) нежелание пациента участвовать в исследовании.

У всех обследуемых регистрировали демографические (пол, возраст) и антропометрические (рост, вес, индекс массы тела) данные, оценивали жалобы со стороны системы пищеварения.

Диагностическими критериями синдрома болей в эпигастрии (СБЭ) были боль в эпигастрии, жжение, а также неприятные ощущения в эпигастрии, влияющие на повседневную деятельность и возникающие чаще 1 раза в неделю [1].

Диагностическими критериями постпрандиального дистресс-синдрома (ППДС) были чувство переполнения в животе после еды, а также чувство раннего насыщения и нежелания больше есть, возникающее во время еды, беспокоящее 3 раза в неделю и чаще [1].

На этапе скрининга всем пациентам проведен ^{13}C -уреазный дыхательный тест. Для этого использован препарат ^{13}C -мочевина (^{13}C -карбамид-тест в дозе 75 мг, ООО «TSD ISOTOPEs Ltd.», Россия) и 2 г пищевой лимонной кислоты. Для определения соотношения изотопного состава углерода в выдыхаемом воздухе до и после приема препарата по четырехточечной методике применен высокоточный инфракрасный спектрометр IRIS (Kibion/Wanger, Швеция/Германия) [18].

Из 856 пациентов 514 (61 %) с отрицательным *H. pylori*-статусом проведены ЭГДС с использованием видеогастро-

скопа Evis Exera II, модель GIF-N180 (Olympus, Япония) и ультразвуковое исследование органов брюшной полости (Samsung Medison, Корея).

Для оценки диспепсических жалоб всем пациентам было предложено заполнить разработанный авторами «Опросник диспепсии» в течение 7 последовательных дней (табл. 2). «Опросник диспепсии» включал четыре блока вопросов: блок 1 — симптомы ГЭРБ, блок 2 — симптомы ФД СБЭ, блок 3 — симптомы ФД ППДС, блок 4 — симптомы тревоги. Если у пациента жалоба возникала один раз в день, он ставил в ячейку соответствующего дня один плюс (+), если два раза в день — два плюса (++), если три раза в день и чаще — три плюса (+++). Каждый знак «плюс» приравнивали к одному баллу. Заполнение блока 4 предусматривало ответ «Да» или «Нет». Алгоритм расшифровки «Опросника диспепсии» предполагал суммирование баллов по каждому блоку и выявление сочетания диагнозов. Критерии предварительного диагностирования ГЭРБ — 4 балла и более, ФД СБЭ — 2 балла и более, ФД ППДС — 7 баллов и более с учетом того, что пациент может набрать максимально 3 балла за один день.

Экспериментально-психологическое тестирование с помощью опросников Бека (определение уровня депрессии), Generalized Anxiety Disorder-7 (ГП-7, определение наличия генерализованного тревожного расстройства) и Short Form-36 (SF-36, определение качества жизни) проведено 208 пациентам.

Опросник Бека (Beck Depression Inventory) содержит 21 вопрос-утверждение. Для каждого из них есть четыре

варианта ответа, соответствующих разной проявленности депрессии: 0–13 баллов — нет депрессии, 14–19 баллов — легкая депрессия, 20–28 баллов — умеренная, от 29 до 63 баллов — тяжелая [19].

ГТР-7 — скрининговый опросник для оценки тревожной симптоматики. Тревога отсутствует при значении менее 5 баллов, ее считают легкой — от 5 до 9 баллов, умеренной — от 10 до 14 баллов и тяжелой — от 15 баллов и более [20, 21].

Опросник SF-36 по оценке качества жизни состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Результаты оценивают от 0 до 100 баллов, где 100 баллов соответствует полному благополучию анкетированного по его субъективной оценке. Суммарно все шкалы формируют показатели психического и физического благополучия [22].

У 208 обследуемых определены концентрации в сыворотке крови пепсиногена I и II, гастрин-17 и иммуноглобулинов класса G (IgG) к *H. pylori* методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ГастроПанель (Biohit, Финляндия) [23].

В работе использованы следующие инструментальные методики: ЭГДС с забором биоптатов для гистопатологического стадирования по системе OLGA, суточная рН-импедансометрия пищевода, рентгенография пищевода и желудка для контроля постановки дистального рН-метрического датчика.

Эндоскопическое исследование проведено на базе эндоскопического отделения клиники им. Петра Великого СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Забранные во время эндоскопического исследования по системе OLGA биоптаты (два биоптата из тела желудка, два биоптата из антрального отдела желудка, один биоптат из угла желудка) оценивали на базе патологоанатомического отделения клиники им. Петра Великого. Суточная рН-импедансометрия выполнена на аппарате импедансоацидомонитора Гастро-скан-ИАМ (ЗАО НПП «Исток-Система», Россия). Расшифровку рН-импедансометрии осуществляли с помощью программного обеспечения GastroScan (ЗАО НПП «Исток-Система, Россия). Оцениваемые показатели:

- нормацидность (рН 1,5–2), гиперацидность (рН менее 1,5), гипоацидность (рН более 2);
- индекс АЕТ (acid exposure time — процент времени, в течение которого в нижней части пищевода на уровне 5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера уровень рН менее 4 при норме — до 6);
- количество кислых рефлюксов при рН менее 4 (норма до 80), количество слабокислых рефлюксов при рН 4–7 (норма до 40), количество слабощелочных рефлюксов при рН 7–8 (норма до 15).

Контроль правильности постановки рН-импедансометрического зонда (нахождения дистального рН-метри-

ческого датчика на 5 см выше диафрагмы) осуществляли при рентгенографии пищевода и желудка на стационарном цифровом рентгеновском аппарате SG HealthCare Jumongc (Корея), а также с помощью метода скачка базального импеданса.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью стандартного пакета программы Statistica 10.0 параметрическими и непараметрическими методами. Для описания категориальных данных использовали абсолютные частоты и доли общего количества наблюдений в процентах. Категориальные данные обрабатывали и сравнивали с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Для количественных данных проверяли нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные переменные с нормальным распределением описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные с распределением, отличным от нормального, описаны при помощи медианы, нижнего и верхнего квартилей.

Для оценки силы корреляционной связи использована шкала Чеддока: слабая корреляция определена в диапазоне значений от 0,1 до 0,3; умеренная — от 0,3 до 0,5; заметная — от 0,5 до 0,7; высокая — от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) — от 0,9 до 1,0.

Взаимосвязь между количественными признаками оценена с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст 208 участников исследования составил $43,8 \pm 13,5$ лет, 67 (32,2 %) пациентов были мужского, 141 (67,8 %) — женского пола. Демографические и антропометрические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

В исследование включены 113 (54,3 %) первично не обследованных пациентов и 95 (45,7 %) — ранее обследованных по поводу диспепсических жалоб. Для оценки диспепсических жалоб пациентам было предложено заполнить «Опросник диспепсии» в течение 7 последовательных дней (табл. 2).

У 105 (50,5 %) пациентов выявлен СБЭ, у 103 (49,5 %) — ППДС. Частота встречаемости СБЭ и ППДС, а также других симптомов представлена в табл. 3.

Длительность присутствия симптомов диспепсии чаще всего была от 1 до 5 лет — у 94 (45,2 %) из 208 пациентов. У 22 (10,6 %) обследованных она составила 3–6 мес., у 45 (21,6 %) — 1 год, у 47 (22,6 %) — более 5 лет.

По результатам тестирования с помощью опросника Бека депрессии не было у 165 (79,4 %), легкая депрессия отмечена у 35 (16,8 %), умеренная — у 5 (2,4 %), тяжелая — у 3 (1,4 %) пациентов.

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики пациентов с синдромом диспепсии, не ассоциированным с инфекцией *Helicobacter pylori* ($n = 208$)

Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of the patients with dyspepsia syndrome not associated with *Helicobacter pylori* infection ($n = 208$)

Показатель	Значение	Референтные значения
Возраст, лет	$43,8 \pm 13,5$	18–74
Рост, см	$171,5 \pm 8,1$	–
Масса тела, кг	$77,27 \pm 12,33$	–
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	$26,27 \pm 3,85$	18,5–24,9
Окружность талии		
• у мужчин, см	$83,86 \pm 7,31$	менее 94
• у женщин, см	$78,2 \pm 6,4$	менее 80

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего.

Таблица 2. Опросник для оценки диспепсических жалоб

Table 2. Questionnaire for the assessment of dyspeptic complaints

	Симптомы	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7	
Блок 1	1.1. Жжение за грудиной								Общее количество баллов
	1.2. Отрыжка кислотой, горечью и/или пищей								
	1.3. Жжение, першение, чувство кома в гортле								
	1.4. Кашель, не связанный с простудным заболеванием								
Блок 2	2.1. Боль в подложечной области до или после еды								Общее количество баллов
	2.2. Жжение в подложечной области до или после еды								
Блок 3	3.3. Чувство переполнения в животе после еды								Общее количество баллов
	3.4. Чувство раннего насыщения, нежелание больше есть, возникающее во время еды								
Блок 4	4.1. Есть ли у ваших родственников первой линии онкологические заболевания органов ЖКТ?					Да	Нет		Общее количество баллов
	4.2. Заметили ли вы, что беспричинно похудели за последние 6 месяцев?					Да	Нет		
	4.3. Заметили ли вы кровь в стуле или черный дегтеобразный стул?					Да	Нет		
	4.4. Бывают ли у вас сильные боли в животе, требующие приема лекарственных средств?					Да	Нет		

Таблица 3. Жалобы пациентов с синдромом диспепсии при включении в исследование ($n = 208$)

Table 3. Complaints of the patients with dyspepsia syndrome when included in the study ($n = 208$)

Симптом	Количество человек, n (%)
Диспепсические симптомы*	
Синдром болей в эпигастрии	105 (50,5)
• боль в эпигастрии	88 (42,3)
• ощущение жжения в эпигастрии	92 (44,2)
Постпрандиальный дистресс-синдром	103 (49,5)
• чувство переполнения в животе после еды	75 (36)
• чувство раннего насыщения	34 (16,3)
Дополнительные симптомы	
Изжога	111 (53,4)
Отрыжка	110 (52,9)
Регургитация	106 (51,0)
Дискомфорт и боль при глотании	31 (14,9)

*У одного пациента может быть более одного симптома.

По шкале ГТР-7 тревоги не было у 134 (64,4 %) пациентов, легкая тревожность отмечена у 43 (20,7 %), умеренная — у 25 (12,1 %), тяжелая — у 6 (2,8 %) пациентов.

При тестировании по опроснику SF-36 пациенты набрали следующее среднее количество баллов по шкалам:

- физического функционирования (Physical Functioning, PF) — $84,23 \pm 12,8$ балла;
- ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (Role-Physical Functioning, RP) — $82,43 \pm 21,8$ балла;
- интенсивности боли (Bodily Pain, BP) — $72,42 \pm 21,06$ балла;
- общего состояния здоровья (General Health, GH) — $60,17 \pm 17,48$ балла;
- жизненной активности (Vitality, VT) — $60,67 \pm 13,74$ балла;
- социального функционирования (Social Functioning, SF) — $65,79 \pm 23,6$ балла;
- ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (Role-Emotional, RE) — $73,65 \pm 38,01$ балла;

Таблица 4. Уровни пепсиногена I, II, гастрин-17 и иммуноглобулинов G к *Helicobacter pylori* у пациентов с синдромом диспепсии
Table 4. The levels of pepsinogen I, II, gastrin-17 and immunoglobulins class G to *Helicobacter pylori* in the patients with dyspepsia syndrome

Показатель	В пределах референтных значений, n (%)	Выше нормы, n (%)	Ниже нормы, n (%)	Референтные значения
Пепсиноген I	164 (78,8)	10 (4,8)	34 (16,4)	30–160 мкг/л
Пепсиноген II	170 (81,7)	25 (12)	13 (6,3)	3–15 мкг/л
Гастрин-17 (базальный уровень)	139 (66,8)	29 (13,9)	40 (19,3)	1–7 пмоль/л
Иммуноглобулины класса G к <i>Helicobacter pylori</i>	118 (56,7)	90 (43,3)	–	30–160 иммуноферментных единиц (EIU)

- физического здоровья (Physical Health, PH) — $55,63 \pm 10,17$ балла;
- психического здоровья (Mental Health, MH) — $55,24 \pm 12,15$ балла.

Всем пациентам выполнен забор венозной крови с целью определения уровней пепсиногена I и II, гастрин-17 и IgG к *H. pylori* в сыворотке крови. Данные теста представлены в табл. 4.

В зависимости от результатов «серологической биопсии» пациенты были отнесены к одному из пяти основных профилей (рис. 2), коррелирующих с данными морфологической оценки слизистой оболочки и разработанных в соответствии с обновленной Сиднейской классификацией хронического гастрита: профиль 0 — слизистая оболочка желудка без изменений; профиль 1 — поверхностный (неатрофический) гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*; профиль 2 — атрофический гастрит антрального отдела; профиль 3 — атрофический гастрит тела желудка; профиль 4 — атрофический пангастрит [24]. Критерием постановки диагноза «поверхностный (неатрофический) гастрит, ассоциированный с инфекцией *Helicobacter pylori*» (профиль 1) был повышенный уровень IgG к *H. pylori* при нормальных уровнях пепсиногенов I, II и гастрин-17. При повышенном уровне IgG к *H. pylori* и сниженном уровне гастрин-17 диагностировали атрофический гастрит антрального отдела (профиль 2). При атрофическом гастрите тела желудка (профиль 3) уровень гастрин-17 был выше нормы, а содержание пепсиногена I снижено. Сниженные показатели пепсиногена I и гастрин-17 расценивали как атрофический пангастрит (профиль 4). Результаты трактовали согласно критериям, заявленным производителем тест-системы.

Эрадикационную терапию ранее получали 125 (60 %) пациентов. Среди них повышенный титр IgG к *H. pylori* определен у 90 (72 %) больных. Согласно критериям в исследование включены пациенты с отрицательным результатом ^{13}C -уреазного дыхательного теста. Известно, что высокий титр IgG к *H. pylori* может сохраняться длительное время после эффективной эрадикации [25]. С учетом данного факта у 67 % пациентов с ФД не было отклонений по результатам «серологической биопсии», а у остальных диагностирован атрофический гастрит различной локализации.

Изменения, выявленные при ЭГДС, взяты из заключений эндоскопистов. У наибольшего количества

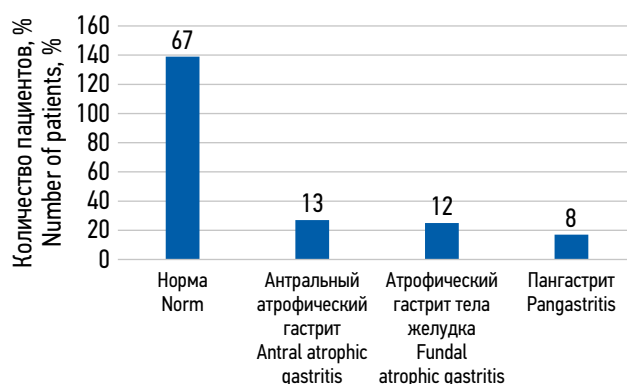


Рис. 2. Профили пациентов с диспепсическим синдромом по результатам «серологической биопсии»

Fig. 2. Profiles of the patients with dyspeptic syndrome based on the results of a “serological biopsy”

[142 (68,2 %)] пациентов обнаружена эритематозная гастропатия, дистальный неэрозивный эзофагит диагностирован у 72 (34,6 %) пациентов, эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы — у 34 (16,3 %). У 77 (37) человек обнаружены признаки атрофических изменений в антральном отделе и теле желудка, у 14 (6,7) — эрозии желудка, у 10 (4,8) — эрозивный эзофагит степени А по Лос-Анджелесской классификации.

У 152 пациентов выполнена биопсия слизистой оболочки желудка по системе OLGA. Распределение пациентов по стадиям и степеням выявленных изменений представлено на рис. 3.

Для подтверждения/исключения диагноза «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» и оценки функционального состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта всем пациентам выполнена суточная рН-импедансометрия. У наибольшего количества пациентов ($n = 123$, 59,1 %) отмечен нормальный уровень рН желудка — медиана значения 1,7 (1,6–1,8). У 63 (30,4 %) пациентов выявлена гиперацидность — медиана значения 1,3 (1,2–1,4), у 22 (10,5 %) — гипоацидность [2,2 (2,1–2,4)]. У большего количества пациентов [$n = 97$ (46,6 %)] определен нормальный индекс АЕТ — 1,2 (0,8–2,65), у 83 (39,9 %) — он был выше 6 [медиана 9,7 (7,35–23)], у 28 (13,5 %) пациентов он был в диапазоне от 4 до 6 [медиана 5,1 (5,0–5,6)].

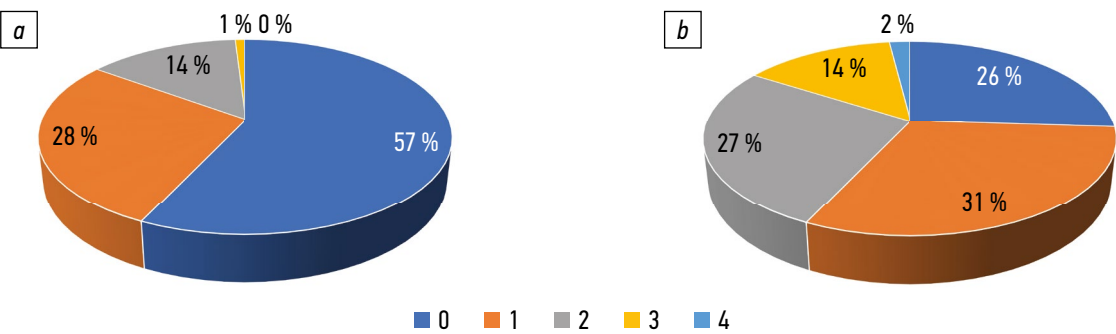


Рис. 3. Распределение пациентов по стадиям (а) и степеням (b) выявленных изменений слизистой оболочки желудка согласно Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) (n = 152)

Fig. 3. Distribution of the patients by stages (a) and degrees (b) revealed changes in the gastric mucosa according to the system Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) (n = 152)

Количество кислых рефлюксов у большинства пациентов [n = 114 (54,8 %)] было менее 40 — медиана составила 19 (11,2–27), у 54 (25,9 %) пациентов были промежуточные показатели (40–80 кислых рефлюксов) — медиана 65 (51,1–73,2), патологическое количество кислых рефлюксов выявлено у 40 (19,3 %) пациентов — медиана 105 (89–127).

Значение медианы по количеству слабокислых рефлюксов превышало норму — 49 (38–51), а по количеству слабощелочных рефлюксов было в пределах нормы — 8 (7–10).

На основании комплексного анализа жалоб и результатов обследования пациентам с функциональной диспепсией поставлены окончательные диагнозы (табл. 5).

Подгруппы мужчин и женщин значительно различались по возрасту: средний возраст мужчин составил $38,85 \pm 11,58$ года, женщин — $46,12 \pm 13,71$ года ($p < 0,001$). Уровни тревоги и качества жизни по ГТР-7 и SF-36 (шкалам физического и ролевого функционирования) были выше у женщин, при этом время закисления дистального отдела пищевода и количество кислых рефлюксов были выше у мужчин (табл. 6).

При статистической обработке результатов обнаружены значимые умеренные положительные корреляционные связи между уровнем депрессии по шкале Бека и индексом AET ($r = 0,3$; $p = 0,002$), степенью по системе OLGA и уровнем IgG к *H. pylori* ($r = 0,42$; $p < 0,0001$), индексом массы тела и возрастом ($r = 0,45$; $p < 0,0001$).

Таблица 5. Нозологические варианты диагнозов у пациентов с синдромом диспепсии по жалобам, а также результатам эзофагогастродуоденоскопии, рН-импедансометрии и патоморфологического исследования слизистой оболочки (биопсии по системе Operative Link for Gastritis Assessment)

Table 5. Nosological variants of diagnoses in the patients with dyspepsia syndrome based on the results of complaints, esophagogastroduodenoscopy, 24-hour esophageal impedance–pH monitoring and pathomorphological examination of the mucosa (Operative Link for Gastritis Assessment biopsy)

Диагнозы	Количество пациентов n (%)
По результатам оценки жалоб и суточной рН-импедансометрии пищевода (n = 208)	
Сочетание ФД СБЭ и ФД ППДС	49 (23,6)
Сочетание ГЭРБ и ФД СБЭ	47 (22,5)
ФД СБЭ	36 (17,3)
ГЭРБ	35 (16,9)
Сочетание ГЭРБ и ФД ППДС	20 (9,6)
ФД ППДС	11 (5,3)
Сочетание ГЭРБ, ФД СБЭ и ФД ППДС	10 (4,8)
По результатам патоморфологического исследования слизистой оболочки желудка (n = 152)	
Нормальная слизистая оболочка желудка	55 (36,2)
Поверхностный гастрит	28 (18,4)
Атрофический антральный гастрит	27 (17,8)
Атрофический гастрит тела желудка	25 (16,4)
Пангастрит	17 (11,2)

Примечание. ФД — функциональная диспепсия; СБЭ — синдром болей в эпигастрии; ППДС — постпрандиальный дистресс-синдром; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Таблица 6. Достоверные отличия между пациентами мужского и женского пола с синдромом диспепсии**Table 6.** Significant differences between the male and female patients with dyspepsia syndrome

Показатель	Мужчины (n = 67)	Женщины (n = 141)	p
Возраст, лет	38,85 ± 11,58	46,12 ± 13,71	p < 0,001
Уровень тревоги по ГТР-7, баллов	2,00 (2–5)	4 (2–7)	p = 0,016
Физический компонент по Short Form-36, баллов	85 (80–95)	85 (75–95)	p = 0,045
Ролевая деятельность по Short Form-36, баллов	100 (80–100)	85 (75–100)	p = 0,022
Уровень пепсиногена I, мкг/л	97,7 ± 45,8	68,1 ± 40,7	p < 0,001
Соотношение уровней пепсиногена I и II	9,57 (6,84–13,79)	7,82 (3,06–10,81)	p = 0,001
Степень изменений слизистой оболочки желудка по OLGA	1 (0–2)	1 (1–2)	p = 0,009
Уровень pH тела желудка	1,6 (1,4–1,8)	1,7 (1,4–1,9)	p = 0,015
Количество кислых рефлюксов	50 (27–80)	28 (16–67,5)	p = 0,005
Индекс АЕТ, %	6,73 (2,68–14,39)	3,57 (1,03–7,22)	p = 0,005

Примечание. Количественные переменные с нормальным распределением описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные с распределением, отличным от нормального, описаны при помощи медианы, нижнего и верхнего квартилей. ГТР-7 — Generalized Anxiety Disorder-7; OLGA — Operative Link for Gastritis Assessment; АЕТ — время, в течение которого в нижней части пищевода на уровне 5 см выше верхней границы нижнего пищевода сфинктера уровень pH менее 4 при норме — до 6.

Таблица 7. Сопоставление результатов заполнения «Опросника диспепсии» с профилями по «серологической биопсии»**Table 7.** Comparison of the results of the “Dyspepsia Questionnaire” with profiles on the “serological biopsy”

Профиль по «серологической биопсии»	Блок ГЭРБ, баллов	Блок ФД СБЗ, баллов	Блок ФД ППДС, баллов
Норма	4 (0–16)	8 (0–14)	1 (0–8)
Поверхностный гастрит	9 (0–17,5)	5,5 (0–14)	2 (0–6,5)
Атрофический антральный гастрит	14 (1–23)	5 (0–14)	6 (0–9)
Атрофический гастрит тела желудка	6 (0–17)	4 (0–11)	4 (0–13)
Пангастрит	3 (0–17)	8 (0–10)	6 (1–11)
Критерий Краскела – Уоллиса	H = 3,64	H = 2,33	H = 8,19
Уровень p	p = 0,45	p = 0,67	p = 0,08

Примечание. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. ФД — функциональная диспепсия; СБЗ — синдром болей в эпигастрии; ППДС — постприанальный дистресс-синдром; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Выявлены значимые умеренные отрицательные корреляции между уровнем тревоги по опроснику ГТР-7 и физическим компонентом здоровья ($r = -0,31$; $p = 0,003$) по SF-36, степенью по системе OLGA и соотношением уровней пепсиногена I и II ($r = -0,31$; $p < 0,0001$), стадией по системе OLGA и содержанием пепсиногена I ($r = -0,49$; $p < 0,0001$). Значимая заметная отрицательная корреляционная связь выявлена между стадией по системе OLGA и соотношением уровней пепсиногена I и II ($r = -0,51$; $p < 0,0001$).

Для выявления связи между интенсивностью диспепсических симптомов и состоянием слизистой оболочки желудка сопоставлены баллы по каждому блоку «Опросника диспепсии» (ГЭРБ, ФД СБЗ, ФД ППДС) с профилем по серологическому тесту (табл. 7), а также стадией и степенью по системе OLGA. Значимые корреляции не выявлены.

Подгруппы «серологической биопсии» и результаты заполнения «Опросника диспепсии» по каждому

диагнозу значимо не различались. При сопоставлении суммы баллов по опроснику и серологическому профилю, а также суммы баллов по опроснику и стадии/степени атрофии по системе OLGA не выявлено сильных и умеренных значимых корреляций. Однако необходимо отметить, что обнаружены отрицательные слабые корреляции между суммой баллов по блоку ФД ППДС и уровнем пепсиногена I ($r = -0,14$; $p = 0,045$), суммой баллов по блоку ФД ППДС и соотношением уровней пепсиногена I и II ($r = -0,25$; $p = 0,0003$). Выявлены слабые положительные корреляции между суммой баллов по блоку ФД ППДС и стадией ($r = 0,22$; $p = 0,006$), а также степенью ($r = 0,19$; $p = 0,017$) атрофии по системе OLGA.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования у большей части пациентов с синдромом диспепсии не обнаружена инфекция *H. pylori* — у 514 (60,1 %) против 342 (39,9 %) пациентов

с положительным хеликобактерным статусом. Полученные данные сопоставимы как с общемировой статистикой — 43,1 % инфицированности, так и с актуальными цифрами в России — 32,7 % выявления *H. pylori* по г. Санкт-Петербургу за 2015–2023 гг. [8, 26].

Алгоритм лечения пациентов с положительным хеликобактерным статусом определен консенсусом Maastricht VI: всем пациентам показана эрадикационная терапия с последующим контролем симптомов в динамике [9]. Пациенты с отрицательным хеликобактерным статусом в реальной клинической практике проходят стандартное обследование в объеме базовых лабораторных анализов, ЭГДС и ультразвукового исследования органов брюшной полости. При отсутствии явной органической патологии, объясняющей симптомы диспепсии, необходимы наблюдение и лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по ФД [1]. При этом ЭГДС высокого разрешения, патоморфологическое исследование слизистой оболочки по системе OLGA, «серологическая биопсия» и суточная рН-импедансометрия не являются повсеместно доступными, что не позволяет выявить широкий спектр нозологий, скрывающихся под маской ФД.

Углубленное обследование 208 пациентов с помощью специфических и чувствительных методов демонстрирует гетерогенность окончательных клинических диагнозов. Более чем у половины [112 (54 %)] пациентов ФД сочеталась с ГЭРБ, у 49 (23,6 %) человек выявлено сочетание обеих форм ФД, а у 10 (4,8 %) — сочетание двух форм ФД с ГЭРБ.

Сочетание ФД и ГЭРБ показано во многих исследованиях. Так, ГЭРБ выявляют у 33 % пациентов с ФД, а ФД — в 28 % случаев ГЭРБ. [11, 12, 27]. Коморбидность ГЭРБ и ФД обусловлена общностью некоторых патогенетических механизмов [27]. Нарушение функционирования гастроэзофагеальной области приводит к патологическому закислению дистального отдела пищевода и возникновению болей и чувства жжения в подложечной области у пациентов с ФД СБЭ [27]. В то же время нарушение аккомодации желудка, характерное для пациентов с ФД ППДС, может способствовать более длительному и частому спонтанному расслаблению нижнего пищеводного сфинктера [27]. Сочетание двух нозологий (ФД и ГЭРБ) определяет персонализированный выбор варианта терапии и ее продолжительности.

Лабораторно-инструментальное обследование пациентов с ФД позволило выявить атрофический антральный гастрит (вероятно, хеликобактерного генеза) у 27 (17,8 %) человек, атрофический гастрит тела желудка (вероятно, аутоиммунного генеза) — у 25 (16,4 %), пангастрит — у 17 (11,2 %) пациентов. Необходимо отметить, что в исследование включены пациенты с отрицательным ¹³С-уреазным дыхательным тестом. Из 125 пациентов, перенесших ранее антибиотикотерапию по поводу *H. pylori*, высокий титр антител сохранялся у 90 (72 %). По литературным данным, высокий титр IgG к *H. pylori*

может сохраняться длительное время после эффективной эрадикации [25]. В исследовании с оценкой динамического изменения серологических и гистологических параметров у 5268 пациентов после эрадикации статистически значимые отличия между инфицированными и неинфицированными пациентами были определены лишь через 11 лет [28]. Данные факты позволяют утверждать, что участники исследования, критерияльно относящиеся к серологическому профилю «поверхностный гастрит, ассоциированный с инфекцией *Helicobacter pylori*», на самом деле являются пациентами профиля 0 (слизистая оболочка желудка в норме). Это важная особенность трактовки результатов серологического исследования у пациентов, перенесших эффективную эрадикацию *H. pylori*.

На сегодняшний день доминирует концепция об отсутствии связи между изменениями слизистой оболочки желудка и выраженностью диспепсических жалоб [29]. Результаты настоящей работы соотносятся с данной концепцией: не выявлено сильной корреляционной связи между количеством баллов по «Опроснику диспепсии» (по каждой нозологии) и результатами «серологической биопсии», а также результатами патоморфологического исследования слизистой оболочки желудка. Однако более высокие значения по опроснику у пациентов с ФД ППДС слабо коррелируют с низким уровнем пепсиногена I и соотношением уровней пепсиногена I и II, а также более продвинутой стадией/степенью атрофии по системе OLGA. Пепсиногены I и II являются белками-индикаторами состояния структуры и функционирования слизистой оболочки желудка. Их концентрации меняются при атрофических изменениях слизистой оболочки желудка, воспалительных процессах и приеме некоторых препаратов. Гастрин-17 — белок, секретируемый G-клетками антрального отдела желудка и повышающий секрецию соляной кислоты в париетальных клетках. По его концентрации можно сделать вывод о гипо-, гипер- или анацидности желудка [23]. Известно, что гипоацидность, ассоциированная со снижением уровня пепсиногена I, способствует снижению моторной функции желудка, что, вероятно, патогенетически связано с возникновением диспепсических жалоб, в частности при ППДС [30]. В литературе есть данные о наличии взаимосвязи между атрофическим гастритом тела желудка и выраженностью ППДС у мужчин, а также антральным атрофическим гастритом и выраженностью СБЭ у женщин, однако патофизиологические механизмы этих взаимосвязей подлежат дальнейшему изучению [30].

У 10,5 % пациентов с диспепсическими жалобами выявлена гипоацидность. Данный показатель превышает среднепопуляционные значения, поскольку аутоиммунный гастрит, приводящий к гипоацидности, по результатам предыдущего исследования авторов статьи встречается у 2,6 % популяции [31].

Умеренные и сильные отрицательные корреляции, демонстрирующие снижение содержания пепсиногена I

и гастрин-17, а также соотношения уровней пепсиногена I и II при повышении степени и стадии атрофии, по данным биопсии по системе OLGA, свидетельствуют о сопоставимости результатов серологического и морфологического методов при постановке диагноза «атрофический гастрит». Сходные результаты получены в метаанализе по изучению точности определения сывороточных биомаркеров в диагностике атрофического гастрита тела желудка [24, 32]. Использование этой методики при повсеместной недоступности ЭГДС высокого разрешения упрощает диагностирование атрофического гастрита, в том числе у пациентов с диспепсическим синдромом [31].

Настоящее исследование показывает значимую частоту депрессии и тревоги у пациентов с ФД — 21 % (отношение шансов 7,5; 95 % ДИ 2,2–24,4; $p = 0,03$) и 35,6 % (отношение шансов 13,9; 95 % ДИ 4,7–40,7; $p = 0,041$) соответственно. Аналогичные результаты получены в исследовании Z. Huang и соавт.: средние показатели по шкалам самооценки депрессии и тревоги были выше в группе ФД, чем в группе здоровых людей [33]. Данный факт связан с тем, что повышенная тревожность ассоциирована с нарушением корковых механизмов регуляции висцеральных связей, что повышает чувствительность органов желудочно-кишечного тракта к химическим и физическим воздействиям, нарушая нормальную моторику гастродуоденальной зоны [7].

Результаты исследования демонстрируют положительные корреляционные связи уровней депрессии и тревоги с индексом АЕТ и количеством кислых рефлюксов. В крупном наблюдательном популяционном исследовании в Дании на протяжении 13 лет у пациентов оценивали желудочно-кишечные симптомы, а также качество жизни по SF-36 [34]. Лица с симптомами диспепсии, ГЭРБ и синдромами перекреста показали более низкий уровень качества жизни, чем здоровые обследуемые (рис. 4).

По данным настоящего исследования у пациентов с синдромом диспепсии качество жизни было ниже по шкалам интенсивности боли, общего состояния, жизненной активности, социального функционирования и психического здоровья по сравнению со среднестатистическими значениями.

У 112 пациентов выявлена ГЭРБ. Известно, что ГЭРБ относится к заболеваниям пищевода, в патогенезе которых важную роль играют стрессовые факторы [35]. По результатам исследования, уровни тревоги и качества жизни по ГТР-7 и SF-36 (шкалам физического и ролевого функционирования) были выше у женщин, при этом время закисления дистального отдела пищевода и количество кислых рефлюксов были выше у мужчин. По данным некоторых исследований тяжесть течения и осложнений ГЭРБ выше у мужчин, что может быть обусловлено такими факторами риска, как курение, употребление алкоголя, большая масса обкладочных клеток, особенности функционирования нижнего пищеводного сфинктера, статистически более высокий индекс массы тела [36].

Баллов / Points

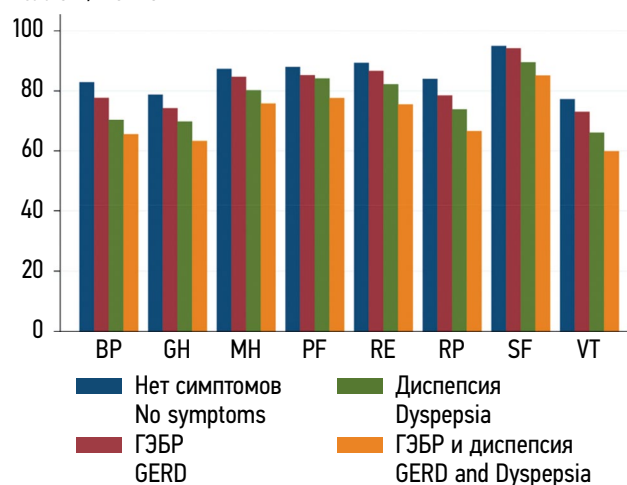


Рис. 4. Распределение результатов заполнения Short Form-36 у пациентов без симптомов диспепсии, с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), диспепсией, а также их сочетанием в течение 13 лет наблюдений ($n = 4403$) [34]. BP — интенсивность боли; GH — общее состояние здоровья; MH — психическое здоровье; PF — физическое функционирование; RE — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; RP — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; SF — социальное функционирование; VT — жизненная активность

Fig. 4. Distribution of scores according to the Short Form-36 in the patients without symptoms of dyspepsia, with gastroesophageal reflux disease (GERD), dyspepsia, and their combination, during 13 years of follow-up ($n = 4403$) [34]. PF — Physical Functioning; RP — Role-Physical Functioning; BP — Bodily Pain; GH — General Health; VT — Vitality; SF — Social Functioning; RE — Role-Emotional; PH — Physical Health; MH — Mental Health

К преимуществам представленного исследования можно отнести его проспективный характер, достаточную выборку, включение в работу пациентов с ФД и отрицательным хеликобактерным статусом, масштабное лабораторно-инструментальное обследование с использованием чувствительных и специфичных методов. Возможные ограничения: включение пациентов только с отрицательным ^{13}C -дыхательным уреазным тестом, выполнение биопсии у части [152 (73 %)] пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жалобы диспептического характера являются крайне распространенным явлением в популяции, и их частота увеличивается. Эффективность терапии пациентов с функциональной диспепсией неудовлетворительна.

Данный факт может быть связан не только с патофизиологическими особенностями заболевания, но и с тем, что стандартное обследование в реальной клинической практике не позволяет выявить существующие фоновые патологии.

Под маской ФД скрываются гетерогенные заболевания. Для уточнения диагноза необходимо детальное лабораторно-инструментальное обследование пациентов.

Вариабельность диагнозов и коморбидность у пациентов со сходными жалобами углубляют представление о синдроме диспепсии и объясняют возможную неэффективность стандартных схем терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке в форме гранта профессора Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Использованы материалы и результаты исследования по валидации опросника для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии GEFEST, проведенного по инициативе и при финансировании ООО «Др. Редди's Лабораторис». Упомянутый в данной статье «Опросник диспепсии» разработан на основе указанного выше исследования при участии ООО «Др. Редди's Лабораторис».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.В. Бакулина* — концепция и дизайн исследования, написание текста, внесение окончательной правки; *Ю.Г. Топалова* — сбор и обработка материалов, работа с пациентами, написание текста; *С.В. Тихонов* — сбор и обработка материалов, написание текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27, № 1. С. 50–61. EDN: ZIPAXX doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
- Tack J., Talley N.J., Camilleri M., et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. P. 1466–1479. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.059
- McQuaid K.R. Dyspepsia. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006. P. 1–1540.
- Barberio B., Mahadeva S., Black C.J., et al. Systematic review with meta-analysis: global prevalence of uninvestigated dyspepsia according to the Rome criteria // *Aliment Pharmacol Ther*. 2020. Vol. 52, N 5. P. 762–773. doi: 10.1111/apt.16006
- Holtmann G., Talley N.J. *Clinician's manual on managing dyspepsia*. London: Science Press, 2000. P. 88.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., и др. Диагностика и лечение функциональной диспепсии. Методические рекомендации для врачей. Москва: ПГА, 2011. С. 1–28.
- Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021. Vol. 160, N 1. P. 99–114. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
- Li Y., Choi H., Leung K., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023. Vol. 8, N 6. P. 553–564. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00070-5

Этический комитет. Протоколы исследования были одобрены локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова (№ 9 от 06.10.2021, № 3 от 13.03.2024).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out under Professor E.E. Eichwald grant of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. The materials and results of the study on the validation of the questionnaire for diagnosing gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia GEFEST, conducted on the initiative and with the funding of the Company "Dr. Reddy's Laboratories", were used. The Dyspepsia Questionnaire mentioned in this article was developed on the basis of the above study assisted by the Company "Dr. Reddy's Laboratories".

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All the authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article as well as read and approved the final version before its publication.

Personal contribution of the authors: *N.V. Bakulina* — design of methodology, text writing, making final edits; *Yu.G. Topalova* — data analysis, communication with patients, text writing; *S.V. Tikhonov* — data analysis, text writing.

Ethics approval. The present study protocols were approved by the local Ethics Committee of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (No. 9 dated 06.10.2021, No. 3 dated 13.03.2024).

- Malfetheriner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Flourance consensus report // *Gut*. 2022. P. gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // *Gut*. 2015. Vol. 64. P. 33–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252
- Richter J.E., Rubenstein J.H. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology*. 2018. Vol. 154, N 2. P. 267–276. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.045
- Lee S.W., Lee T.Y., Lien H.C., et al. The risk factors and quality of life in patients with overlapping functional dyspepsia or peptic ulcer disease with gastroesophageal reflux disease // *Gut Liver*. 2014. Vol. 8, N 2. P. 160–164. doi: 10.5009/gnl.2014.8.2.160
- Kitapçioğlu G., Mandiracioğlu A., Caymaz Bor C., Bor S. Overlap of symptoms of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the community // *Turk J Gastroenterol*. 2007. Vol. 18, N 1. P. 14–19.
- Lee S.Y., Lee K.J., Kim S.J., Cho S.W. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population – based study // *Digestion*. 2009. Vol. 79, N 3. P. 196–201. doi: 10.1159/000211715
- Noh Y.W., Jung H.K., Kim S.E., Jung S.A. Overlap of erosive and nonerosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria // *JNeurogastroenterol Motil*. 2010. Vol. 16, N 2. P. 148–156. doi: 10.5056/jnm.2010.16.2.148
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150, N 6. P. 1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035

17. Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Трудности дифференциального диагноза при функциональной диспепсии // Клиническая медицина. 2021. Т. 99, № 3. С. 208–212. EDN: QFTBOW doi: 10.30629/0023-2149-2021-99-3-208-212
18. Захарова Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге // Фарматека. 2016. № 55. С. 33–39. EDN: XSDGAJ
19. Richter P., Werner J., Heerlein A., et al. On the validity of the beck depression inventory. A review // Psychopathology. 1998. Vol. 31, N 3. P. 160–168. doi: 10.1159/000066239
20. Золотарева А.А. Адаптация русскоязычной версии шкалы генерализованного тревожного расстройства (Generalized Anxiety Disorder-7) // Консультативная психология и психотерапия. 2023. Т. 31, № 4(122). С. 31–46. EDN: WZVAPD doi: 10.17759/cpp.20230402
21. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B.W., Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder // Arch Intern Med. 2006. Vol. 166, N 10. P. 1092–1097. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092
22. Brazier J.E., Harper R., Jones N.M., et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care // BMJ. 1992. Vol. 305, N 6846. P. 160–164. doi: 10.1136/bmj.305.6846.160
23. Syrjänen K. A Panel of serum biomarkers (GastroPanel®) in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis. Systematic review and meta-analysis // Anticancer Res. 2016. Vol. 36, N 10. P. 5133–5144. doi: 10.21873/anticancer.11083
24. Syrjänen K., Eskelinen M., Peetsalu A., et al. GastroPanel® bio-marker assay: The most comprehensive test for *Helicobacter pylori* infection and its clinical sequelae. A critical review // Anticancer Res. 2019. Vol. 39, N 3. P. 1091–1104. doi: 10.21873/anticancer.13218
25. Adachi K., Kishi K., Notsu T., et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody titer in *H. pylori*-negative cases with a different gastric mucosal atrophy status // Intern Med. 2020. Vol. 59, N 22. P. 2817–2823. doi: 10.2169/internalmedicine.5132-20
26. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Савилова И.В., и др. Динамика распространенности инфекции *Helicobacter pylori* с 2015 по 2023 год // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2023. Т. 15. № 3. С. 41–51. EDN: ZCDOUQ doi: 10.17816/mechnikov623259
27. Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Сочетание функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной

- болезни: спорные и нерешенные вопросы // Крымский терапевтический журнал. 2020. № 2. С. 12–16. EDN: LRIYGH doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-645-64
28. Fukuda K., Kodama M., Mizukami K., et al. Analysis of long-term serological and histological changes after eradication of *Helicobacter pylori* // Clin Biochem Nutr. 2022. Vol. 71, N 2. P. 151–157. doi: 10.3164/jcbn.21-164
29. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021. № 3(4). С. 70–99. EDN: CTXEBF doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
30. Chung S.H., Lee K.J., Kim J.Y., et al. Association of the extent of atrophic gastritis with specific dyspeptic symptoms // J Neurogastroenterol Motil. 2015. Vol. 21, N 4. P. 528–536. doi: 10.5056/jnm15074
31. Bakulina N., Tikhonov S., Malkov V., et al. Non-invasive screening of autoimmune atrophic gastritis in asymptomatic subjects by Serological Biomarker Test (GastroPanel®) // Anticancer Res. 2022. Vol. 42, N 3. P. 1517–1526. doi: 10.21873/anticancer.15624
32. Syrjänen K. Accuracy of Serum Biomarker Panel (GastroPanel®) in the diagnosis of atrophic gastritis of the corpus. Systematic review and meta-analysis // Anticancer Res. 2022. Vol. 42, N 4. P. 1679–1696. doi: 10.21873/anticancer.15645
33. Huang Z., Wang K., Duan Y., Yang G. Correlation between life-style and social factors in functional dyspepsia among college freshmen // J Int Med Res. 2020. Vol. 48, N 8. P. 300060520939702. doi: 10.1177/0300060520939702
34. Klausen K.M., Bomme Høgh M., David M., et al. How dyspepsia, gastroesophageal reflux symptoms, and overlapping symptoms affect quality of life, use of health care, and medication — a long-term population based cohort study // Scand J Gastroenterol. 2021. Vol. 56, N 7. P. 753–760. doi: 10.1080/00365521.2021.1929448
35. Гришечкина И.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — психосоматические аспекты // Фармация и фармакология. 2015. № S1. С. 41–42. EDN: VFHXHF
36. Спасова Т.Е., Григорьева Е.В. Гендерные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Acta Biomedica Scientifica. 2015. № 2(102). С. 38–41. EDN: UCKKUR

REFERENCES

1. Ivashkin VT, Mayev IV, Sheptulin AA, et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. EDN: ZIPAXX doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
2. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1466–1479. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.059
3. McQuaid KR. Dyspepsia. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. P. 1–1540.
4. Barberio B, Mahadeva S, Black CJ, et al. Systematic review with meta-analysis: global prevalence of uninvestigated dyspepsia according to the Rome criteria. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(5):762–773. doi: 10.1111/apt.16006
5. Holtmann G, Talley NJ. *Clinician's manual on managing dyspepsia*. London: Science Press; 2000. P. 88.
6. Ivashkin VT, Sheptulin AA, Lapina TA, et al. *Diagnosis and treatment of functional dyspepsia. Methodological recommendations for doctors*. Moscow: RGA; 2011. P. 1–28. (In Russ.)
7. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
8. Li Y, Choi H, Leung K, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):553–564. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00070-5
9. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745
10. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64:33–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252

11. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):267–276. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.045
12. Lee SW, Lee TY, Lien HC, et al. The risk factors and quality of life in patients with overlapping functional dyspepsia or peptic ulcer disease with gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver*. 2014;8(2):160–164. doi: 10.5009/gnl.2014.8.2.160
13. Kitapçioğlu G, Mandiracioğlu A, Caymaz Bor C, Bor S. Overlap of symptoms of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the community. *Turk J Gastroenterol*. 2007;18(1):14–19.
14. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion*. 2009;79(3):196–201. doi: 10.1159/000211715
15. Noh YW, Jung HK, Kim SE, Jung SA. Overlap of erosive and nonerosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *JNeurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):148–156. doi: 10.5056/jnm.2010.16.2.148
16. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
17. Sheptulin AA, Kardasheva SS, Kurbatova AA. Difficulties of differential diagnosis in functional dyspepsia. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2021;99(3):208–212. EDN: QFTBOW doi: 10.30629/0023-2149-2021-99-3-208-212
18. Zaharova NV, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastroenterological patients in Saint Petersburg. *Pharmateka*. 2016;(55):33–39. EDN: XSDGAJ
19. Richter P, Werner J, Heerlein A, et al. On the validity of the beck depression inventory. A review. *Psychopathology*. 1998;31(3):160–168. doi: 10.1159/000066239
20. Zolotareva AA. Adaptation of the Russian version of the generalized anxiety disorder. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2023;31(4(122)):31–46. EDN: WZVAPD doi: 10.17759/cpp.20230402
21. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder *Arch Intern Med*. 2006. Vol. 166, N 10. P. 1092–1097. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092
22. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992;305(6846):160–164. doi: 10.1136/bmj.305.6846.160
23. Syrjänen K. A Panel of serum biomarkers (GastroPanel®) in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis. Systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2016;36(10):5133–5144. doi: 10.21873/anticancer.11083
24. Syrjänen K, Eskelinen M, Peetsalu A, et al. GastroPanel® biomarker assay: The most comprehensive test for *Helicobacter pylori* infection and its clinical sequelae. A critical review. *Anticancer Res*. 2019;39(3):1091–1104. doi: 10.21873/anticancer.13218
25. Adachi K, Kishi K, Notsu T, et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody titer in *H. pylori*-negative cases with a different gastric mucosal atrophy status. *Intern Med*. 2020;59(22):2817–2823. doi: 10.2169/internalmedicine.5132-20
26. Bakulina NV, Tikhonov SV, Savilova IV, et al. Dynamics of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection from 2015 to 2023. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(3):41–51. EDN: ZCDOUQ doi: 10.17816/mechnikov623259
27. Sheptulin AA, Rabotyagova YuS. The overlap of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease: controversial and unresolved issue. *Crimean Therapeutic Journal*. 2020;(2):12–16. EDN: LRIYGH doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-645-64
28. Fukuda K, Kodama M, Mizukami K, et al. Analysis of long-term serological and histological changes after eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Biochem Nutr*. 2022;71(2):151–157. doi: 10.3164/jcbs.21-164
29. Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;(3(4)):70–99. EDN: CTXEBF doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
30. Chung SH, Lee KJ, Kim JY, et al. Association of the extent of atrophic gastritis with specific dyspeptic symptoms. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(4):528–536. doi: 10.5056/jnm15074
31. Bakulina N, Tikhonov S, Malkov V, et al. Non-invasive screening of autoimmune atrophic gastritis in asymptomatic subjects by Serological Biomarker Test (GastroPanel®). *Anticancer Res*. 2022;42(3):1517–1526. doi: 10.21873/anticancer.15624
32. Syrjänen K. Accuracy of Serum Biomarker Panel (GastroPanel®) in the diagnosis of atrophic gastritis of the corpus. Systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2022;42(4):1679–1696. doi: 10.21873/anticancer.15645
33. Huang Z, Wang K, Duan Y, Yang G. Correlation between lifestyle and social factors in functional dyspepsia among college freshmen. *J Int Med Res*. 2020;48(8):300060520939702. doi: 10.1177/0300060520939702
34. Klausen KM, Bomme Høgh M, David M, et al. How dyspepsia, gastroesophageal reflux symptoms, and overlapping symptoms affect quality of life, use of health care, and medication — a long-term population based cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(7):753–760. doi: 10.1080/00365521.2021.1929448
35. Grishechkina I. Gastroesophageal reflux disease: psychosomatic aspects. *Pharmacy and Pharmacology*. 2015;(S1):41–42. EDN: VFHXHF
36. Spasova TE, Grigorieva EV. Gender peculiarities of gastroesophageal reflux disease. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;(2(102)):38–41. EDN: UCKKUR

ОБ АВТОРАХ

Наталья Валерьевна Бакулина, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-4075-4096; eLibrary SPIN: 9503-8950;
e-mail: nv_bakulina@mail.ru

* **Юлия Геннадьевна Топалова**;
адрес: Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47;
ORCID: 0000-0003-3999-6848; eLibrary SPIN: 1301-6443;
e-mail: topalova.julias@yandex.ru

Тихонов Сергей Викторович, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-5720-3528; e-mail: sergeyvt2702@gmail.com

AUTHORS INFO

Natalia V. Bakulina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-4075-4096; eLibrary SPIN: 9503-8950;
e-mail: nv_bakulina@mail.ru

* **Yulia G. Topalova**;
address: 47 Piskarevsky Ave., Saint Petersburg, 195067, Russia;
ORCID: 0000-0003-3999-6848; eLibrary SPIN: 1301-6443;
e-mail: topalova.julias@yandex.ru

Sergey V. Tikhonov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-5720-3528; e-mail: sergeyvt2702@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author