

# Роль желчных кислот в патогенезе функциональной диспепсии: незаполненная терапевтическая ниша

Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев<sup>✉</sup>, Н.Г. Андреев

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия  
✉dna-mit8@mail.ru

## Аннотация

На настоящий момент этиопатогенез функциональной диспепсии (ФД) рассматривается как сложный многогранный и мозаичный процесс, причинно-следственные связи которого продолжают активно изучаться. Предполагается, что генез моторных и сенситивных нарушений желудка, свойственных для ФД, может заключаться в комплексных механизмах, базирующихся на изменениях качественного и количественного состава микрофлоры желудка и тонкой кишки под воздействием нарушений моторики нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта и изменения композиции и времени экспозиции компонентов желчи в полости тонкой кишки и желудка. Последующая альтерация барьерной функции эпителия слизистой оболочки с активацией эффекторных резидентных иммунокомпетентных клеток (тучные клетки, эозинофилы) в собственной пластинке слизистой индуцирует формирование висцеральной гиперчувствительности и/или моторно-тонических нарушений гастродуоденальной зоны. Теоретическая база перспектив применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты при ФД подчеркивается не только частой ассоциацией ФД с билиарными расстройствами, но и данными недавних контролируемых исследований.

**Ключевые слова:** диспепсия, функциональная диспепсия, микробиота, синдром избыточного бактериального роста, функциональное расстройство желчного пузыря, урсодезоксихолевая кислота.

**Для цитирования:** Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Андреев Н.Г. Роль желчных кислот в патогенезе функциональной диспепсии: незаполненная терапевтическая ниша. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 46–50. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200400

## Review

# The role of bile acids in the pathogenesis of functional dyspepsia: an unfilled therapeutic niche

Yury A. Kucheryavy, Dmitrii N. Andreev<sup>✉</sup>, Nikolai G. Andreev

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia  
✉dna-mit8@mail.ru

## Annotation

Currently, the etiopathogenesis of functional dyspepsia (FD) is considered as a complex multifaceted and mosaic process, the cause-and-effect relationships of which are being actively studied. It is assumed that the genesis of FD-associated motor and sensory disorders of the stomach may involve complex mechanisms based on qualitative and quantitative changes in the composition of stomach and small intestine microflora caused by alterations in the motility of the lower parts of the gastrointestinal tract as well as changes in the composition and exposure time of bile components in the small intestine and stomach. Following alteration in the barrier function of the mucosal epithelium with the activation of effector resident immunocompetent cells (mast cells, eosinophils) in the lamina propria induces visceral hypersensitivity and/or motor-tonic disorders of the gastroduodenal region. The theoretical basis of the prospects for the use of ursodeoxycholic acid drugs in FD is emphasized not only by the frequent association of FD with biliary disorders, but also by data from recent controlled studies.

**Key words:** dyspepsia, functional dyspepsia, microbiota, bacterial overgrowth syndrome, functional disorder of the gallbladder, ursodeoxycholic acid.

**For citation:** Kucheryavy Y.A., Andreev D.N., Andreev N.G. The role of bile acids in the pathogenesis of functional dyspepsia: an unfilled therapeutic niche. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 46–50. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200400

На сегодняшний день функциональная диспепсия (ФД) является одним из наиболее распространенных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и характеризуется отчетливой тенденцией к росту, особенно в западных странах [1, 2]. Согласно последнему систематическому обзору, распространенность ФД в западной популяции составляет 9,8–20,2%, а в восточной – 5,3–12,8% [3]. В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016 г.) под термином ФД понимают наличие одного и более симптомов у пациента: боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы (соответствие критериям должно иметь место при наличии симптомов в течение 3 мес с момента их появления, по крайней мере за 6 мес до установления диагноза) [2, 4]. «Яркость» восприятия абдоминальной боли, частое рецидивирование жалоб и нередко меняющийся паттерн симптоматики приводят к значительному снижению качества жизни и работоспособности пациентов, актуализируя проблему ФД в структуре заболеваний гастроэнтерологического профиля [1].

Несмотря на существенные продвижения в области изучения механизмов, индуцирующих симптоматику ФД, к настоящему моменту единой этиопатогенетической модели формирования рассматриваемой патологии не существует

[2, 5]. Традиционно нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение адаптивной релаксации) и сенситивности желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению и прочим стимулам) считаются одними из основных патофизиологических механизмов ФД, лежащих в основе симптоматики заболевания [5–7]. Вместе с тем триггерные факторы, запускающие перечисленные механизмы, остаются неизвестными. Наиболее вероятно, что комбинация ряда физиологических, генетических, экологических и психологических факторов у конкретного пациента ведет к развитию определенных комбинаций моторных и сенситивных нарушений желудка, как следствие – к проявлению симптомов диспепсии [2, 5, 8]. Таким образом, на текущий момент этиопатогенез ФД рассматривается как сложный многогранный и мозаичный процесс, причинно-следственные связи которого продолжают активно изучаться [2, 8].

Многочисленными исследованиями, проведенными к настоящему времени, продемонстрировано, что изолированная ФД встречается относительно редко и как правило сочетается с другими заболеваниями и патологическими состояниями ЖКТ, включая синдромом раздраженного кишечника (СРК), синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), а также функциональные заболевания желчного пузыря и сфинктера Одди [1, 8–10]. В крупнейшем метаанализе распространенность СРК у

пациентов с ФД составила 37% (95% доверительный интервал – ДИ 30–45%) по сравнению с 7% (95% ДИ 5–10%) у лиц без проявлений диспепсии. Суммарное отношение шансов для СРК у пациентов с диспепсией было равно 8 (95% ДИ 5,74–11,16) [10].

Изменения моторики ЖКТ, наблюдаемые у пациентов с ФД и СРК, служат фактором риска развития СИБР [11]. В поддержании микроэкологического гомеостаза тонкой кишки особое значение имеет мигрирующий моторный комплекс III фазы, представляющий собой интенсивное фазовое и тоническое сокращение, которое начинается в желудке или проксимальном отделе кишечника и распространяется к толстой кишке, продвигая химус, а также эвакуируя микроорганизмы из тонкой кишки, обеспечивая естественную защиту от СИБР [8, 12]. В проведенных к настоящему времени исследованиях частота СИБР у пациентов с ФД варьирует в широком диапазоне от 12 до 56,5% [11, 13–17]. Помимо этого, в одном из исследований, проведенном в Японии, продемонстрировано, что СИБР по данным дыхательного водородного теста с глюкозой выявлен у 7,1% пациентов с рефрактерной ФД, а последующая 7-дневная антибактериальная терапия в этой группе привела не только к разрешению СИБР, но и к преодолению рефрактерности, ассоциированной с регрессом симптоматики ФД [18]. Учитывая частый перекрест ФД и СРК, вполне вероятно, что СИБР, ассоциированный с альтерацией кишечного микробиома может играть непосредственную роль в формировании этих заболеваний, по крайней мере примерно у 1/3 пациентов [8, 19–21]. Экспериментальные и клинические исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали, что качественные и количественные изменения кишечного микробиома (вследствие антибиотикотерапии, диетических факторов и/или перенесенного острого инфекционного гастроэнтерита) способны оказывать негативное влияние на структурно-функциональную стабильность плотных контактов кишечника, приводя к повышенной проницаемости слизистой оболочки и поступлению различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку, способствуя активации резидентных иммунокомпетентных клеток [21–23]. Так, у пациентов с ФД отмечается альтерация компонентов плотных контактов, заключающаяся в снижении экспрессии окклюдина, клаудина-1 и ZO-1, что коррелирует с активацией тучных клеток и эозинофилов в слизистой [24, 25]. Действительно, к настоящему времени выявляется все больше данных об увеличении количества тучных клеток и эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что подчеркивают потенциальную роль воспалительных механизмов в патогенезе ФД [21–23]. Так, в недавнем метаанализе L. Du и соавт. (2018 г.), обобщившем результаты 37 исследований, продемонстрировано, что у пациентов с ФД по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток (стандартизованная разность средних 0,66, 95% ДИ 0,20–1,13,  $p=0,005$ ) и эозинофилов (стандартизованная разность средних 0,95, 95% ДИ 0,66–1,24;  $p<0,001$ ) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [26]. Данные клетки являются эффекторными и в случае активации вырабатывают большое количество цитокинов, способных оказывать влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности и/или моторно-тонических нарушений гастродуоденальной зоны, которые проявляются развитием симптоматики ФД [8, 21, 22, 27]. Эти данные косвенно подтверждаются субоптимальной эффективностью традиционных методов медикаментозного лечения ФД [8, 28, 29].

Обращает на себя внимание существенная недооцененность ассоциаций билиарной дисфункции и ФД, которая наблюдается в литературе и как следствие – в практической деятельности специалистов. Вместе с тем у больных с функ-

циональными заболеваниями билиарного тракта нередко регистрируется дуоденогастральный рефлюкс, вклад которого в генез симптомов диспепсии также часто недооценен [2, 8]. В работе K. Szadkowski и соавт. (2009 г.) с применением 24-часовой фиброоптической спектрофотометрии показано, что у пациентов с ФД регистрируются более частые и выраженные дуоденогастральные рефлюксы и более длительное нахождение билирубина в желудке [30]. В небольшом исследовании в Японии с назогастральной интубацией и аспирацией желудочного содержимого, проведением иммуноферментного анализа аспириатов показано высокое содержание желчных кислот при ФД по сравнению с контролем [31]. Эти изменения ассоциированы с изменением микробного спектра желудочного сока, проявляющимся в превалировании *Bacteroidetes* над *Proteobacteria* и отсутствием *Acidobacteria* [31]. Достоверно известно, что желчные кислоты играют непосредственную роль в регуляции моторики нижних отделов ЖКТ, а также оказывают детергентное действие на мембраны бактериальных клеток, влияя на качественный и количественный состав микрофлоры кишечника, а также защищая от развития СИБР [8]. В недавнем исследовании A. Fukui и соавт. (2020 г.) отмечались существенные отличия пристеночной микрофлоры верхних отделов ЖКТ, заключающиеся в увеличении *Firmicutes* и *Streptococcus* у пациентов с ФД в сравнении с лицами контроля [32]. Более того, данная работа показала, что относительная численность *Streptococcus* положительно коррелировала с симптомами ФД [32]. Помимо дуоденогастрального рефлюкса имеются ассоциации ФД с изменением функции желчного пузыря. Так, в исследовании N. Milinić и соавт. (2014 г.) показано, что ФД достаточно часто ассоциирована с гипофункцией желчного пузыря [33]. Помимо этого, в одном из недавних исследований с применением холесцинтиграфии продемонстрировано, что у 22,2% пациентов дискинезия желчного пузыря являлась причиной клинических проявлений ФД в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра [34].

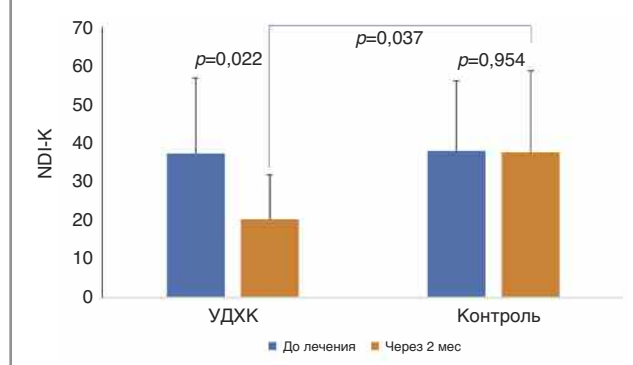
Таким образом, генез моторных и сенситивных нарушений желудка, характерных для ФД, может заключаться в многогранных комплексных механизмах, базирующихся на изменениях качественного и количественного состава микрофлоры желудка и тонкой кишки под воздействием нарушений моторики нижележащих отделов ЖКТ и изменения композиции и времени экспозиции компонентов желчи в полости тонкой кишки и желудка. Последующая альтерация барьерной функции эпителия слизистой с активацией эффекторных резидентных иммунокомпетентных клеток в собственной пластинке индуцирует формирование висцеральной гиперчувствительности и/или моторно-тонических нарушений гастродуоденальной зоны. Эти патогенетические связи согласуются с разобранными выше моделями коморбидности при ФД и находят свое отражение в низкой эффективности стандартных протоколов фармакотерапии данного функционального заболевания. Действительно, доступные на сегодняшний день методы медикаментозного лечения ФД обладают субоптимальной эффективностью, что иллюстрируется последними метаанализами, демонстрирующими высокие показатели NNT (number-needed-to-treat – число больных, которых необходимо лечить) как при применении ингибиторов протонной помпы (NNT 13), так и при использовании прокинетики (NNT 7) [35, 36]. Эти данные открывают перспективы поиска новых решений, связанных с оптимизацией терапии ФД. С учетом названных патогенетических связей перспективными в рамках терапии ФД рассматриваются молекулы, оказывающие плейотропное положительное влияние на микробиоту кишечника и функциональное состояние билиарного тракта, такие как урсодезоксихолевая кислота (УДХК).

УДХК – это вторичная нетоксичная желчная кислота, которая синтезируется в печени из 7-кетолитоchoлевой кис-

лоты, являющейся продуктом бактериального окисления хенодезоксихолевой кислоты [37, 38]. Основная функция вторичных желчных кислот заключается в переваривании пищевых липидов и жирорастворимых витаминов в кишечнике [37]. Вместе с тем недавние экспериментальные исследования показали, что вторичные желчные кислоты, в частности УДХК, играют важную роль в поддержании качественного и количественного баланса кишечной микрофлоры, подавляя бактерии, обладающие провоспалительными свойствами [28, 29]. В некоторых работах показано, что УДХК успешно супрессирует воспалительный процесс в тонкой кишке за счет уменьшения бактериальной транслокации, повышения продукции муцина и ингибирования индуцированного липополисахаридом увеличения кишечной проницаемости и апоптоза энтероцитов на модельных животных [29]. В целом можно сделать вывод, что УДХК оказывает прямое и опосредованное модулирующее действие на состав кишечной микробиоты, корригирующее дисбиотические изменения кишечника [39–41]. Помимо этого, УДХК считается одним из базисных средств для лечения функциональных заболеваний билиарной системы за счет стимуляции гепатобилиарной секреции, снижения литогенности желчи, холеретического действия и противовоспалительного эффекта по отношению к слизистой и мышечному слою желчевыводящих путей (снижение инфильтрации иммунокомпетентными клетками, редукция активности циклооксигеназы 2-го типа) [42, 43]. При пероральном использовании УДХК происходит конкурентное замещение в общем пуле желчных кислот токсичных гидрофобных желчных кислот на гидрофильную УДХК, что значительно снижает индуцированный гидрофобными желчными кислотами апоптоз эпителиоцитов и оказывает цитопротективное действие этой молекулы [42]. Следует отметить, что описанный механизм цитопротекции УДХК носит универсальный характер, целиком и полностью реализуя потенциал молекулы в слизистых двенадцатиперстной кишки и желудка при дуоденогастральном рефлюксе [44]. Таким образом, УДХК может рассматриваться как потенциальное средство для коррекции СИБР, билиарной дисфункции, дуоденогастрального рефлюкса, тесно ассоциированных у ряда пациентов с ФД.

Для подтверждения названной гипотезы в 2019 г. авторы из Южной Кореи провели пилотное рандомизированное контролируемое исследование [45], включившее в себя 24 пациентов с диагнозом ФД, выставленным в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра, и ассоциированным с СИБР. В процессе рандомизации сформировали две группы: 1-я группа получала УДХК (100 мг 3 раза в сутки), а во 2-й группе лекарственной интервенции не осуществлялось. До начала терапии и спустя 2 мес состояние пациентов оценивалось при помощи валидированного в Южной Корее опросника выраженности симптомов диспепсии (NDI-K). Согласно полученным результатам исследования, в группе, получавшей УДХК, отмечалось статистически значимое снижение показателей NDI-K через 2 мес ( $37,2 \pm 19,5$  против  $20,2 \pm 11,6$ ,  $p=0,022$ ). При сравнении результирующих показателей по опроснику между группами также отмечались достоверные отличия в пользу 1-й группы к концу периода наблюдения ( $20,2 \pm 11,6$  против  $37,6 \pm 21,0$ ,  $p=0,037$ ); см. рисунок. Помимо этого, хотя статистически значимой разницы получено не было, большая доля пациентов в группе УДХК по сравнению с группой контроля отмечали существенное облегчение симптомов, связанных с ФД, в течение периода исследования (60,0% против 22,2%,  $p=0,170$ ). По данным дыхательного водородного теста число пациентов с СИБР в группе, принимавшей УДХК, сократилось с 40 до 10%, в то время как в группе контроля изменений не произошло. Таким образом, результаты данного рандомизированного контролируемого пилотного исследования показали, что применение УДХК в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение

Регресс симптомов диспепсии на фоне терапии УДХК по данным опросника NDI-K [45].



60 дней способствует регрессу клинических проявлений ФД (по данным опросника) и признаков СИБР (по данным дыхательного теста). В группе контроля столь значимых улучшений не произошло [45].

К настоящему времени на фармацевтическом рынке России УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в нашей стране, является референтный для Евросоюза препарат Урсофальк (Германия) [46, 47]. Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и печени, чем некоторые аналоги, произведенные в Евросоюзе и Японии [48]. Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препарата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта [46, 48]. Преимущество в эффективности Урсофалька перед другими препаратами УДХК, представленными в Российской Федерации, продемонстрировано в недавнем исследовании И.Б. Хлынова и соавт. (2019 г.), оценивающим динамику растворения билиарного сладжа. Так, спустя 3 мес наблюдения эффективность элиминации сладжа при применении Урсофалька составила 43%, что в 2 раза выше, чем при использовании других препаратов УДХК со статистической значимостью. При этом достоверная разница в эффективности между препаратами сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (до 12 мес включительно) [49]. Аналогичные результаты продемонстрированы в недавно опубликованном исследовании Л.И. Буторовой и соавт. (2020 г.) с участием 225 пациентов с билиарным сладжем. Сравнительный анализ показал, что через 3 мес применения Урсофалька доля регресса сладжа достигала 80%, а через 6 мес терапии – 95,65%, тогда как в группе пациентов, принимавших другие препараты УДХК, соответствующие показатели были равны 46,36 и 67,27% [50].

## Заключение

Для ФД, чрезвычайно распространенного заболевания современного человечества, характерен малоубедительный ответ на любой режим монофармакотерапии, что вызывает существенные сложности в практическом здравоохранении. Единственным разумным объяснением отсутствия «универсального» и сверхэффективного лекарства является многогранный патогенез ФД, причем единые механизмы, типичные для большинства пациентов, могут синхронно или метахронно комбинироваться с множеством других патогенетических факторов, объясняя полный или частичный эффект в одних случаях и полную рефрактерность в других, казалось бы, аналогичных клинических ситуациях. Эссенциальная роль желчных кислот в пищеварении, регуляции



моторики, поддержании состава кишечной микробиоты продолжает исследоваться и сегодня находит новое направление при изучении патофизиологии ФД. Доказанная эффективность УДХК в лечении рефлюкс-гастрита и плейотропные интестинальные эффекты этого препарата через призму первых контролируемых исследований открывают перспективы применения УДХК в качестве адьювантного к базовой терапии средства при ФД.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). РЖГГК. 2017; 1: 4–11. [Andreev D.N., Zaborovskii A.V., Trukhmanov A.S. et al. Evolutsiia predstavlenii o funktsional'nykh zabolevaniyakh zheludочно-kishechnogo trakta v svete Rimskikh kriteriev IV peresmotra (2016 g.). RZhGGK. 2017; 1: 4–11 (in Russian).]
2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Функциональная диспепсия. М.: Ремедиум, 2019. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A. Functional dyspepsia. Moscow: Remedium, 2019 (in Russian).]
3. Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28 (2): 167–74.
4. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1380–92.
5. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии. РЖГГК. 2015; 4: 15–22. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A. et al. Sovremennye predstavleniia o patofiziologicheskikh osnovakh sindroma funktsional'noi dispepsii. RZhGGK. 2015; 4: 15–22 (in Russian).]
6. Vanheel H, Farré R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10 (3): 142–9.
7. Miwa H, Watarai J, Fukui H et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (Suppl. 3): 53–60.
8. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Клинические и патогенетические параллели функциональной диспепсии и синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (24): 40–4. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-40-44 [Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N. Klinicheskie i patogeneticheskie paralleli funktsional'noi dispepsii i sindroma izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoi kishke. Effektivnaia farmakoterapiia. 2020; 16 (24): 40–4. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-40-44 (in Russian).]
9. Miyatani H, Mashima H, Sekine M, Matsumoto S. Clinical course of biliary-type sphincter of Oddi dysfunction: endoscopic sphincterotomy and functional dyspepsia as affecting factors. *Ther Adv Gastrointest Endosc* 2019; 12: 2631774519867184. doi: 10.1177/2631774519867184
10. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 401–9.
11. Chojnacki CJ, Konrad P, Błoriska A et al. Usefulness of the hydrogen breath test in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterol Rev* 2020; 15. DOI: 10.5114/pg.2020.92690
12. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol* 2020; 115 (2): 165–78. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000501
13. Costa MB, Azeredo IL, Marciano RD et al. Evaluation of small intestine bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia through H2 breath test. *Arq Gastroenterol* 2012; 49 (4): 279–83. DOI: 10.1590/s0004-28032012000400009
14. Ramanathan S, Karunakaran P, Shaikh Mohamed K et al. A study on the role of small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia. *IAIM* 2017; 4 (5): 88–97.
15. Petzold G, Amanzada A, Gress TM et al. High Prevalence of Pathological Hydrogen Breath Tests in Patients with Functional Dyspepsia. *Digestion* 2019; 100 (3): 186–91. DOI: 10.1159/000494718
16. Nojkov B, Baker J, Watts L et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) in Functional Dyspepsia (FD): Does Dyspeptic Symptom Pattern Make a Difference? *Am J Gastroenterol* 2019; 114: S293–S294. DOI: 10.14309/01.ajg.0000591544.75510.8d
17. Adriana B, Antonio B, Matthew D et al. Gastric Fermentation in Functional Dyspepsia. *Gastroenterol Hepatol Int J* 2019; 4 (1). DOI: 10.23880/ghij-16000145
18. Shimura S, Ishimura N, Mikami H et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22 (1): 60–8. DOI: 10.5056/jnm15116
19. Losurdo G, Salvatore D'Abramo F, Indelicati G et al. The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (10): 3531. DOI: 10.3390/ijms21103531
20. Tziatzios G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Papanikolaou IS et al. Is small intestinal bacterial overgrowth involved in the pathogenesis of functional dyspepsia? *Med Hypotheses* 2017; 106: 26–32. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.07.005
21. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 29–34. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190539 [Andreev D.N. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 29–34. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190539 (in Russian).]
22. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Мед. совет.* 2020; 5: 87–95. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95 [Andreev D.N., Dicheva D.T. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. *Medical Council*. 2020; 5: 87–95. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95 (in Russian).]
23. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 193–17. DOI: 10.1007/164\_2016\_107
24. Du L, Shen J, Kim JJ et al. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33 (1): 128–33. DOI: 10.1111/jgh.13813
25. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014; 63 (2): 262–71.
26. Du L, Chen B, Kim JJ et al. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30 (4): e13304. DOI: 10.1111/nmo.13304
27. Miwa H, Oshima T, Tomita T et al. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol* 2019; 54 (4): 305–11. doi: 10.1007/s00535-019-01550-4
28. Van den Bossche L, Hindryckx P, Devisscher L et al. Ursodeoxycholic Acid and Its Taurine- or Glycine-Conjugated Species Reduce Colitogenic Dysbiosis and Equally Suppress Experimental Colitis in Mice. *Appl Environ Microbiol* 2017; 83 (7): e02766–16. DOI: 10.1128/AEM.02766-16

29. Wang W, Zhao J, Gui W et al. Tauroursodeoxycholic acid inhibits intestinal inflammation and barrier disruption in mice with non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Pharmacol* 2018; 175 (3): 469–4. DOI: 10.1111/bph.14095
30. Szadkowski K, Romanowski M, Chojnacki C. The diagnostic value of 24-hour bile reflux monitoring in patients with functional dyspepsia. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 26 (155): 378–81. PMID: 19606678.
31. Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T et al. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4 (1): e000144.
32. Fukui A, Takagi T, Naito Y et al. Higher Levels of Streptococcus in Upper Gastrointestinal Mucosa Associated with Symptoms in Patients with Functional Dyspepsia. *Digestion* 2020; 101 (1): 38–45. DOI: 10.1159/000504090
33. Miličić N, Filipović B, Lukić T et al. Ultrasonography analysis of gallbladder motility in patients with functional dyspepsia. *Eur J Intern Med* 2014; 25 (2): 156–9. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.08.699
34. Jung SW, Joo MS, Choi HC et al. Epigastric symptoms of gallbladder dyskinesia mistaken for functional dyspepsia: Retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (16): e6702. DOI: 10.1097/MD.00000000000006702
35. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11 (11): CD011194. DOI: 10.1002/14651858.CD011194.pub3
36. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol* 2019; 114 (2): 233–43. DOI: 10.1038/s41395-018-0258-6
37. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res* 2006; 47 (2): 241–59. DOI: 10.1194/jlr.R500013-JLR200
38. Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P et al. The Role of the Gut Microbiota in Bile Acid Metabolism. *Ann Hepatol* 2017; 16 (Suppl. 1: s3–105): s15–s20. DOI: 10.5604/01.3001.0010.5494
39. Pearson T, Caporaso JG, Yellowhair M et al. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med* 2019; 8 (2): 617–28. DOI: 10.1002/cam4.1965
40. Tang R, Wei Y, Li Y et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut* 2018; 67 (3): 534–41. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313332
41. Staley C, Weingarden AR, Khoruts A, Sadowsky MJ. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Appl Microbiol Biotechnol* 2017; 101 (1): 47–64. DOI: 10.1007/s00253-016-8006-6
42. Маев И.В., Дичева Д.Т., Попова М.Г. и др. Дискинезия желчевыводящих путей. М., 2019. [Maev I.V., Dicheva D.T., Popova M.G. et al. Dyskinesia of the biliary tract. Moscow, 2019 (in Russian).]
43. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2018; 28 (3): 63–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shulpekova Yu.O. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu diskinezii zhelcheyvodyashchikh putei. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2018; 28 (3): 63–80 (in Russian).]
44. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н. и др. Дуоденогастрозофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum.* 2014; 16 (8): 5–8. [Maev I.V., Gulenchenko Yu.S., Andreev D.N. et al. Duodenogastroesophageal reflux: clinical implications and approaches to therapy. *Consilium Medicum.* 2014; 16 (8): 5–8 (in Russian).]
45. Kim BT, Kim KM, Kim KN. The Effect of Ursodeoxycholic Acid on Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Functional Dyspepsia: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2020; 12 (5): 1410.
46. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Синдром желтухи в клинической практике. М.: Прима принт, 2017. [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Bektemirova L.G. Jaundice syndrome in clinical practice. Moscow: Prima print, 2017 (in Russian).]
47. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения. М., 2019. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A. Clinical hepatology: algorithms for diagnosis and treatment. Moscow, 2019 (in Russian).]
48. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. М., 2013. [Loranskaya I.D. Functional disorders of the biliary tract. Moscow, 2013 (in Russian).]
49. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А. и др. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач.* 2019; 4: 80–3. [Khlynov I.B., Akimenko R.I., Gurikova I.A. et al. Biliarnyi sladzh: opyt terapii v real'noi klinicheskoi praktike. *Lechashchii vrach.* 2019; 4: 80–3 (in Russian).]
50. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. и др. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (8): 60–5. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000700 [Butorova L.I., Ardatskaya M.D., Osadchuk M.A. et al. Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (8): 60–5. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000700 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Кучерявый Юрий Александрович** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-7760-2091

**Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

**Андреев Николай Германович** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: nicdoctor2009@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5136-0140

**Yury A. Kucheryavy** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-7760-2091

**Dmitrii N. Andreev** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

**Nikolai G. Andreev** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: nicdoctor2009@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5136-0140

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020