CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-40-46

Обзорная статья / Review article

Современные аспекты патогенеза и лечения диспепсии

В.В. Цуканов✉, ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@impn.ru.
А.В. Васютин, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru.
Ю.Л. Тонких, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru.

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка д. 3г

Резюме

Обзор современных данных позволяет считать, что в настоящее время внимание к проблеме диспепсии является огромным. Определение функциональной диспепсии было дано в Римских критериях IV, согласно которым выделяются два ее основных варианта – эпигастральный болевой синдром и постпрандиальный дистресс-синдром. Важное значение имеет термин «неисследованная диспепсия», под которой понимают наличие симптомов диспепсии у пациентов, которым не выполнялись диагностические процедуры на предмет выявления органических причин патологии. Распространенность неисследованной диспепсии в мире составляет около 21%. Распространенность функциональной диспепсии является значительно более низкой, чем распространенность неисследованной диспепсии, и колеблется в районе 10%. В качестве факторов риска диспепсии обычно выделяют курение табака, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и/или аспирина и инфекцию Helicobacter pylori. Концепция патогенеза функциональной диспепсии претерпевает существенные изменения. По аналогии с патофизиологией синдрома раздраженного кишечника наиболее активно исследуются нарушения взаимосвязи модуляции коры головного мозга и сигнальной системы гастродуоденальной зоны и ассоциации вялотекущего иммунного воспаления в двенадцатиперстной кишке с моторикой и сенсорной активностью желудка. Лечение функциональной диспепсии представляет собой сложную задачу и изменяется вслед за новыми представлениями о ее патогенезе. Современные метаанализы позволили расширить показания для назначения ингибиторов протонной помпы, которые могут активно использоваться не только для лечения эпигастрального болевого синдрома, но и постпрандиального дистресс-синдрома. Наряду с обязательной эрадикацией Helicobacter pylori, появляются основания для применения пробиотиков и антибиотиков для лечения диспепсии.

Ключевые слова: диспепсия, патогенез, лечение, ингибиторы протонной помпы, прокинетики, Helicobacter pylori

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты патогенеза и лечения диспепсии. *Медицинский совет*. 2020;(15):40–46. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-40-46.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern aspects of the pathogenesis and treatment of dyspepsia

Vladislav V. Tsukanov✉, ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@impn.ru
Alexander V. Vasyutin, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru
Julia L. Tonkikh, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru

Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

A review of current data suggests that the attention to the problem of dyspepsia is huge. The definition of functional dyspepsia was given in the Rome IV criteria, according to which two of its main options are distinguished – epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome. The term "uninvestigated dyspepsia" is important, which means the presence of dyspepsia symptoms in patients who have not performed diagnostic procedures to identify the organic causes of the pathology. The prevalence of uninvestigated dyspepsia in the world is about 21%. The prevalence of functional dyspepsia is significantly lower than the prevalence of uninvestigated dyspepsia and fluctuates around 10%. The risk factors for dyspepsia are usually tobacco smoking, non-steroidal anti-inflammatory drugs and/or aspirin, and Helicobacter pylori infection. The concept of the pathogenesis of functional dyspepsia undergoes significant changes. By analogy with the pathophysiology of irritable bowel syndrome, lesions of the relationship between the modulation of the cerebral cortex and the signal system of the gastroduodenal zone, the association of sluggish immune inflammation in the duodenum with motility and sensory activity of the stomach are most actively studied. The treatment of functional dyspepsia is a complex problem and changes after new ideas about its pathogenesis. Modern meta-analyzes have made it possible to expand the indications for the proton pump inhibitors administration, which can be actively used not only for the treatment of epigastric pain syndrome, but also for postprandial distress syndrome. Along with the required Helicobacter pylori eradication, there are reasons for the use of probiotics and antibiotics for the dyspepsia treatment.

Keywords: dyspepsia, pathogenesis, treatment, proton pump inhibitors, prokinetics, Helicobacter pylori

For citation: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Ju.L. Modern aspects of the pathogenesis and treatment of dyspepsia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):40–46. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-40-46.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

© Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., 2020

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта представляют собой заболевания, характеризующиеся хроническими симптомами, не связанными с органической патологией [1, 2]. Римские критерии IV дают определение функциональным расстройствам, среди которых для практических врачей наиболее значимы синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональная диспепсия [3, 4]. Традиционно функциональные расстройства объясняли нарушениями моторики, висцеральной гиперчувствительностью и изменениями чувствительности к сигналам из центральной нервной системы [5]. Но в последнее время в связи с наличием очевидного перекреста функциональных симптомов [6] предпринимаются попытки использовать концепцию патогенеза СРК для понимания диспепсии с целью создания универсальной схемы развития различных функциональных симптомов [7]. Появляются новые взгляды, выделяющие роль двенадцатиперстной кишки (ДПК) в возникновении функциональных расстройств [8]. Можно предполагать, что в ближайшей перспективе это приведет к изменению подходов в лечении диспепсии [9].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИСПЕПСИИ

Функциональная диспепсии представляет собой наличие одного или более из следующих симптомов: беспокоящие полнота после приема пищи, раннее насыщение, боль и/или жжение в эпигастральной области, возникшее не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза и отмечающееся в течение последних 3 мес. при отсутствии признаков органического, системного или метаболического заболевания, которое могло бы объяснить симптомы при комплексном обследовании с помощью рутинных диагностических процедур. Подразделяется на эпигастральный болевой синдром (ЭБС) и постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС). ЭБС включает в себя наличие беспокоящей (т. е. достаточно сильных, чтобы воздействовать на обычную активность) боли и/или жжения в эпигастральной области с периодичностью 1 день в неделю или чаще. ПДС характеризуется возникновением беспокоящей тяжести после приема пищи (т. е. достаточно сильной, чтобы влиять на обычную активность) и/или чувства раннего насыщения (достаточно сильного, чтобы быть неспособным съесть порцию обычного размера) с периодичностью 3 дня в неделю или чаще [4].

Важное значение имеет термин «неисследованная диспепсия», под которой понимают наличие симптомов диспепсии у пациентов, которым не выполнялась фиброэзофагогастродуоденоскопия или другие диагностические процедуры на предмет выявления органических причин патологии [10]. В европейском консенсусе Маастрихт V, Римских критериях IV и гайдлайне Американского колледжа гастроэнтерологии по диспепсии присутствуют разделы, в которых применяется термин «неисследованная диспепсия» и обсуждается тактика ведения пациентов с этим диагнозом [4, 11, 12]. В российском алгоритме ведения пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи используется термин «неуточненная диспепсия», который является синонимом термина «неисследованная диспепсия» [13]. Римские критерии IV рекомендуют термин «Helicobacter pylori-ассоциированная диспепсия», к которой относят случаи, когда симптоматика пациента значительно улучшается после эрадикации Helicobacter pylori [4].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИСПЕПСИИ

Наиболее адекватно распространенность диспепсии проанализирована в метаанализе A.C. Ford et al., опубликованном в Gut в 2015 г. Авторы отобрали 100 публикаций из различных стран мира, включавших 312 тыс. пациентов (*табл. 1*). Распространенность неисследованной диспепсии составила по материалам этого исследования 21,0% [14]. В нашей работе, выполненной у взрослого населения старше 45 лет по репрезентативной выборке, распространенность неисследованной диспепсии составила 24,8%. Распространенность функциональной диспепсии является значительно более низкой, чем распространенность неисследованной диспепсии. Например, в работе, опубликованной в 2018 г., распространенность функциональной диспепсии была равна в США 12%, а в Канаде и Великобритании – 8% [15].

● ***Таблица.*** Распространенность неисследованной диспепсии в разных регионах мира [14]
● ***Table.*** The prevalence of uninvestigated dyspepsia in different regions of the world [14]

Регион	Количество исследований	Количество пациентов	Общая распространенность (%)	95% ДИ	p
Все исследования	100	312 425	20,8	17,8–23,9	<0,001
Северная Европа	41	135 966	21,7	18,4–25,3	<0,001
Юго-Восточная Азия	21	80 913	14,6	8,1–22,6	<0,001
Северная Америка	9	28 817	22,1	7,0–42,5	<0,001
Австралия и Новая Зеландия	9	15 998	20,6	13,5–28,8	<0,001
Южная Европа	9	15 812	24,3	16,6–33,0	<0,001
Ближний Восток	7	26 531	15,2	8,3–23,8	<0,001
Южная Америка	5	6 427	37,7	28,5–47,3	<0,001
Африка	2	1 451	35,7	19,2–54,2	-
Центральная Америка	1	500	7,0	5,0–10,0	-

Наш опыт изучения гастродуоденальной патологии в различных регионах Сибири [16–20] и в кооперации с североамериканскими и скандинавскими коллегами в приполярных регионах планеты [21] позволяет считать, что распространенность функциональных заболеваний пищеварительного тракта превалирует у европеоидов в сравнении с этническими группами монголоидов в различных регионах планеты.

По материалам одного из российских исследований факторами риска неисследованной диспепсии были возраст старше 55 лет, курение табака, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и/или аспирина и инфекция Helicobacter pylori [22]. В метаанализе A.C. Ford et al. к факторам риска этой патологии были отнесены курение табака, применение нестероидных противовоспалительных препаратов и инфекция Helicobacter pylori [14].

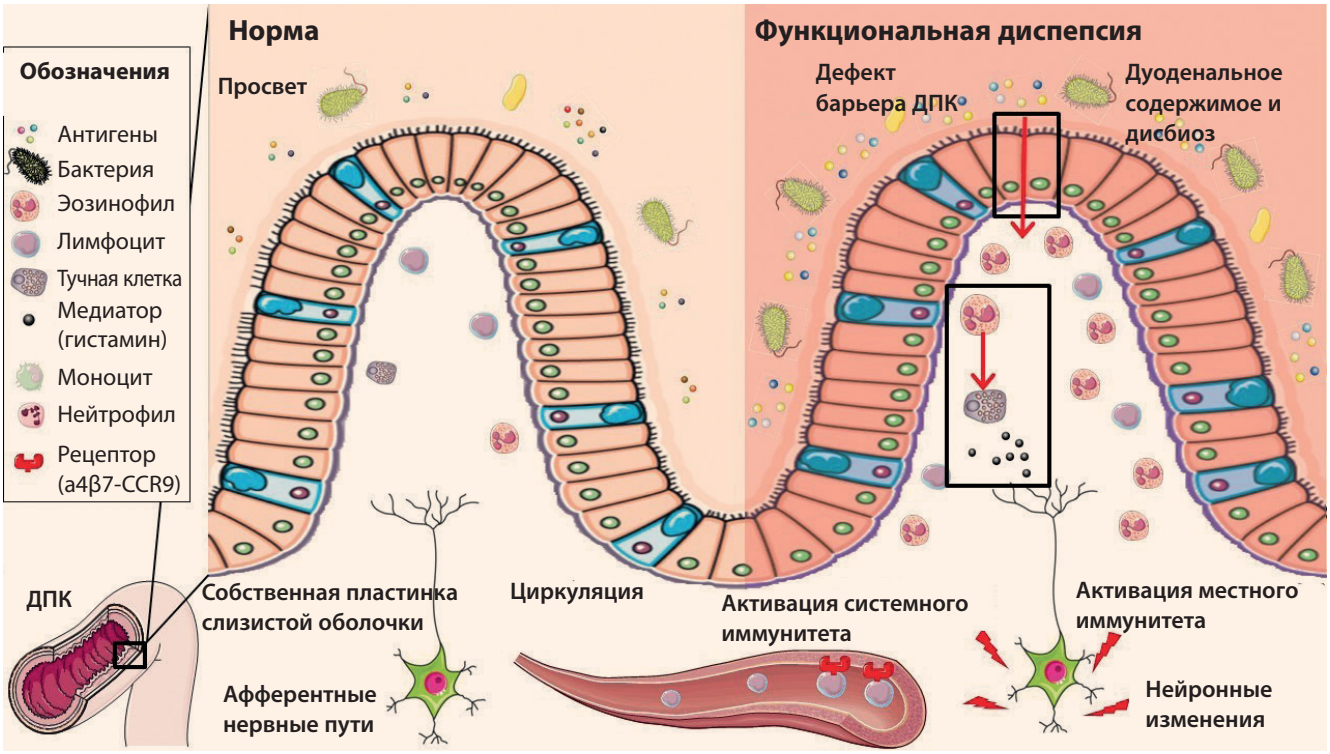
ПАТОГЕНЕЗ ДИСПЕПСИИ

Патогенез функциональной диспепсии является комплексным и мультифакториальным. Большое значение в развитии патологии придается изменению гастродуоденальной двигательной и сенсорной активности, нарушению проницаемости эпителия желудка и ДПК, слабовыраженной активации иммунного воспаления в гастродуоденальной зоне и дизрегуляции взаимосвязи между модуляциями центральной нервной системы и пищеварительным трактом [4].

Известно, что половина лиц с неисследованной диспепсией указывает на стресс как на триггер своих симптомов. Существует доказательство, что стресс может увеличивать проницаемость слизистой оболочки и влиять на иммунный ответ [23]. Некоторые исследования демонстрируют, что стресс может вызвать кишечный дисбиоз, который, в свою очередь, обладает действием на мозговые функции [24]. Ненормальные модуляции из коры головного мозга и чрезмерная активность висцеральных сигнальных систем имеют существенное значение в патофизиологии функциональной диспепсии [25].

Современные данные показывают, что ДПК является ключевым интегратором в генерации симптомов диспепсии. Высказывается точка зрения, что нарушение двигательной функции желудка развивается вследствие изменения дуоденогастральной регуляции [26]. В ряде исследований показано, что низкоуровневое воспаление в слизистой ДПК, ассоциированное с изменением содержания Т-клеток в эпителии, коррелирует с ухудшением опорожнения желудка и интенсивностью симптомов диспепсии [27]. Причинами хронического воспаления и нарушения кишечной проницаемости в ДПК могут быть чрезмерная перфузия кислоты, неадекватная диета и дисбиоз. Бактериальные компоненты могут приводить к деконъюгации желчных кислот и увеличивать их агрессивность, что может вызывать повреждение эпителия [28]. Показано, что при воспалении в ДПК содержание эозинофилов или тучных клеток коррелирует с амплитудой физиологических процессов в мускулатуре кишки [29]. Соответственно, изменения функции желудка могут носить вторичный характер у пациентов с диспепсией [30]. Взаимодействие дисбиоза, воспаления в ДПК с изменением нейронной сигнальной системы и висцеральной гиперчувствительности показано на *рис. 1* [9]. Нельзя не

● ***Рисунок 1.*** Патофизиологические механизмы в ДПК при диспепсии [9]
● ***Figure 1.*** Dyspepsia pathophysiological mechanisms in the duodenum [9]

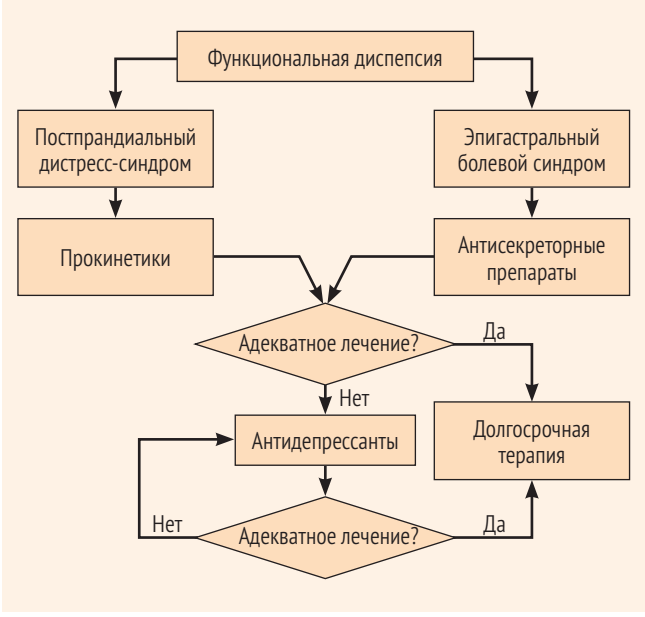


отметить, что применяемые сейчас схемы патогенеза диспепсии в значительной степени перекликаются с представлениями о патофизиологии СРК [31].

ЛЕЧЕНИЕ ДИСПЕПСИИ

Принципы терапии функциональной диспепсии четко обозначены в Римских критериях IV. У пациентов с ПДС преобладающей группой препаратов должны быть прокинетики. У лиц с ЭБС препаратами выбора являются ингибиторы протонной помпы (*рис. 2*) [4].

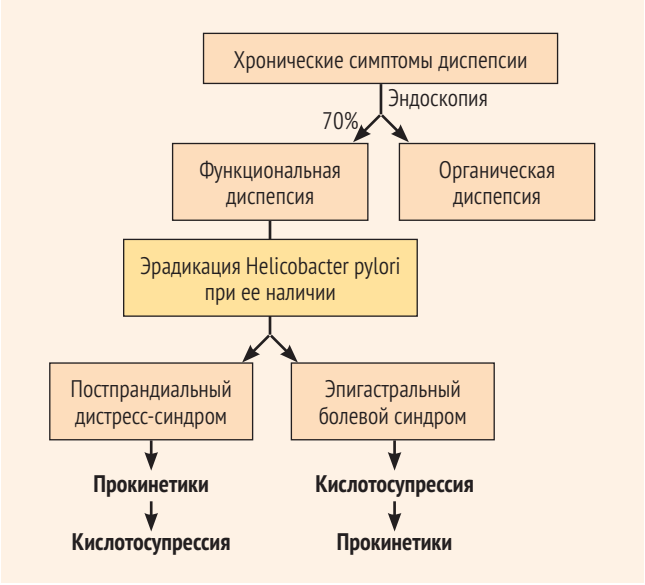
● ***Рисунок 2.*** Лечение больных с функциональной диспепсией [4]
● ***Figure 2.*** Treatment of patients with functional dyspepsia [4]



В последнее время появились два Кокрейновских метаанализа, подтверждающих эффективность прокинетиков [32] и ингибиторов протонной помпы [33] для лечения функциональной диспепсии. Особенностью метаанализа, посвященного действию кислотосупрессивных препаратов, стала сопоставимая эффективность ингибиторов протонной помпы для лечения как ПДС, так и ЭБС [33]. В этой связи в современных работах возникла идея совместного применения ингибиторов протонной помпы и прокинетиков для инициальной терапии как ПДС, так и ЭБС (*рис. 3*) [34].

В актуальных международных консенсусах не подвергается сомнению целесообразность эрадикации Helicobacter pylori у пациентов с функциональной диспепсией [11, 12, 35]. С учетом возможной роли изменений микробиоты в ДПК в возникновении симптомов функциональной диспепсии появилась рациональная база для применения пробиотиков и антибиотиков в терапии этой патологии. Применение пробиотика Lactobacillus gasseri у 116 пациентов с функциональной диспепсией позволило получить ответ симптомов в большей степени, чем назначение плацебо [36]. Назначение рифаксимина в течение 2 нед. в плацебо-контролируемом исследовании

● ***Рисунок 3.*** Алгоритм лечения функциональной диспепсии [34]
● ***Figure 3.*** Treatment algorithm for functional dyspepsia [34]



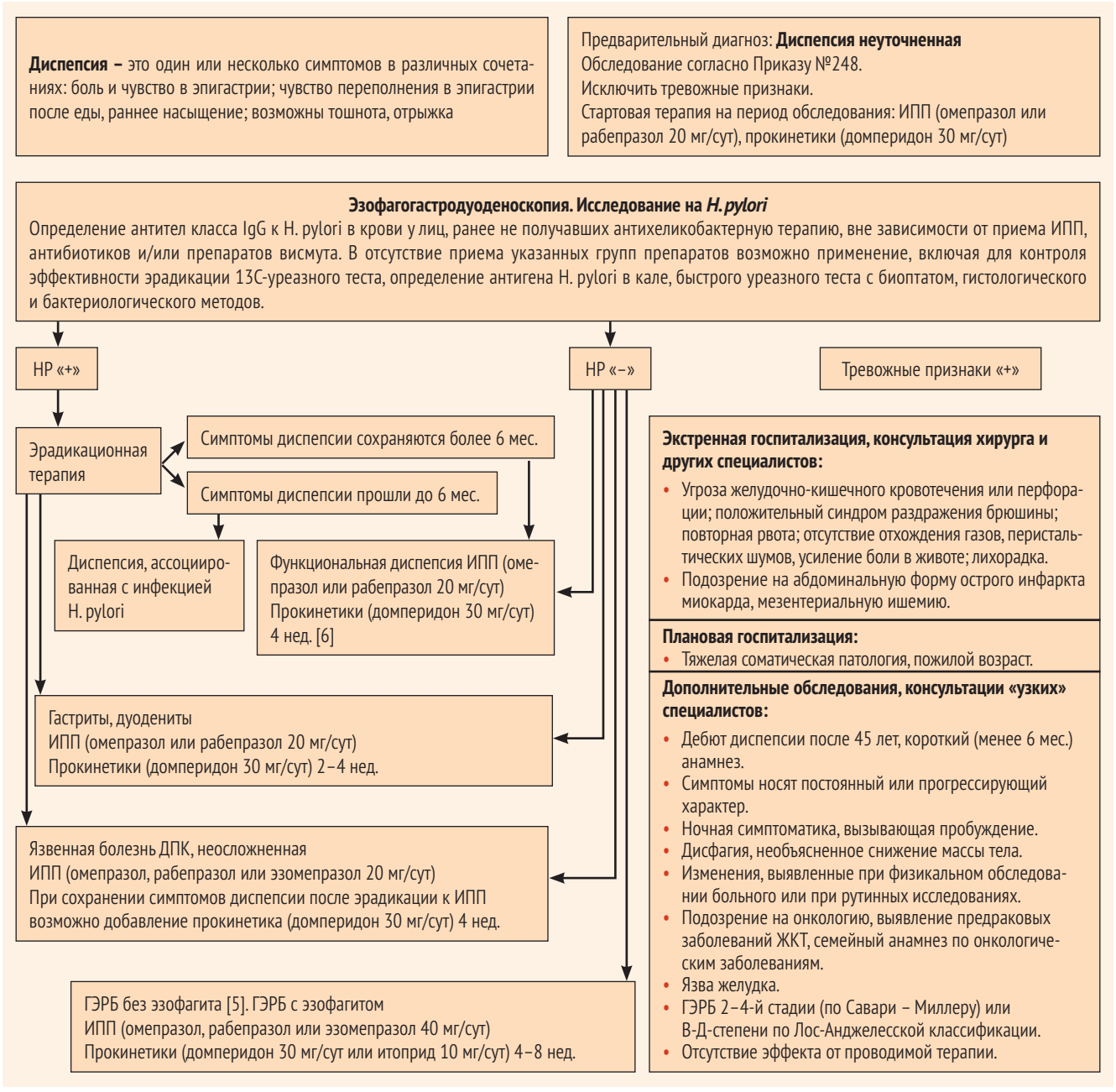
у пациентов с функциональной диспепсией позволило получить ответ у 78% лиц в сравнении с 52% улучшения симптомов в группе плацебо [37]. В России в 2019 г. был опубликован алгоритм ведения пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи (*рис. 4*) [13]. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, в целом соответствующие международным подходам, подробно описывают современные методы диагностики и лечения функциональной диспепсии и являются основным документом, регламентирующим ведение пациентов с этой патологией в нашей стране [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор современных данных позволяет считать, что в настоящее время внимание к проблеме диспепсии является огромным. Концепция патогенеза функциональной диспепсии претерпевает существенные изменения. По аналогии с патофизиологией СРК наиболее активно исследуются нарушения взаимосвязи модуляции коры головного мозга и сигнальной системы гастродуоденальной зоны и ассоциации вялотекущего иммунного воспаления в ДПК с моторикой и сенсорной активностью желудка. Лечение функциональной диспепсии представляет собой сложную задачу и изменяется вслед за новыми представлениями о ее патогенезе. Современные метаанализы позволили расширить показания для назначения ингибиторов протонной помпы, которые могут активно использоваться не только для лечения ЭБС, но и ПДС. Наряду с обязательной эрадикацией Helicobacter pylori, появляются основания для применения пробиотиков и антибиотиков для лечения диспепсии.

Поступила / Received 21.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2020
Принята в печать / Accepted 01.07.2020

● ***Рисунок 4.*** Алгоритм ведения пациентов с симптомами диспепсии [13]
● ***Figure 4.*** Management algorithm for patients with dyspepsia symptoms [13]



Список литературы

1. Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2566–2578. doi: 10.1056/NEJMra1607547.
2. Talley N.J., Ford A.C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1853–1863. doi: 10.1056/NEJMra1501505.
3. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
4. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
5. Simrén M., Törnblom H., Palsson O.S., Van Oudenhove L., Whitehead W.E., Tack J. Cumulative Effects of Psychologic Distress, Visceral Hypersensitivity, and Abnormal Transit on Patient-reported Outcomes in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;157(2):391–402. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.019.
6. Rasmussen S., Jensen T.H., Henriksen S.L., Haastrup P.F., Larsen P.V., Søndergaard J., Jarbøl D.E. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(2):162–169. doi: 10.3109/00365521.2014.983157.
7. Talley N.J. What Causes Functional Gastrointestinal Disorders? A Proposed Disease Model. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):41–48. doi: 10.14309/ajg.0000000000000485.
8. van Baar A.C.G., Nieuwdorp M., Holleman F., Soeters M.R., Groen A.K., Bergman J.J.G.H.M. The Duodenum harbors a Broad Untapped Therapeutic Potential. *Gastroenterology*. 2018;154(4):773–777. doi: 10.1053/j.gastro.2018.02.010.
9. Wauters L., Talley N.J., Walker M.M., Tack J., Vanuytsel T. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*. 2020;69(3):591–600. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318536.
10. Talley N.J., Vakil N.B., Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756–1780. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.020.
11. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/

Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
12. Moayyedi P., Lacy B.E., Andrews C.N., Enns R.A., Howden C.W., Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988–1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
13. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А., Самсонов А.А., Бордин Д.С., Цуканов В.В. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Терапия*. 2019;5(3):12–18. doi: 10.18565/therapy.2019.3.12-19.
14. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–1057. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843.
15. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):252–262. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7.
16. Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S., Shtygasheva O.V., Amelchugova O.S., Tonkikh J.L. et al. Helicobacter pylori Infection, Intestinal Metaplasia, and Gastric Cancer Risk in Eastern Siberia. *Helicobacter*. 2011;16(2):107–112. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00827.x.
17. Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Цуканов В.В., Рязанцева Н.В. Иммунологические особенности течения гастродуоденальной патологии у жителей Хакасии. *Иммунология*. 2009;30(3):162–164. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=12838762.
18. Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Рязанцева Н.В., Цуканов В.В. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования Helicobacter pylori у жителей Республики Хакасия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;20(4):16–21. Режим доступа: http://old-gastro-j.ru/article/244-molekulyarno-geneticheskie-faktoryi-vliyayuschie-na-ishod-infitsirovaniya-helicobacter-pylori-u-/show/full.
19. Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Ассоциация Cag A и Vac A штаммов Helicobacter pylori и язвенной болезни в организованной популяции г. Абакана. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2004;14(2):84–87. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=20446998.
20. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L. Shtygasheva O.V., Butorin N.N., Amelchugova O.S. et al. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori Infection in Different Siberian Ethnicities. *Helicobacter*. 2017;22(1):e12322. doi: 10.1111/hel.12322.
21. McMahon B.J., Bruce M.G., Koch A., Goodman K.J., Tsukanov V., Mulvad G. et al. The diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Arctic regions with a high prevalence of infection: Expert Commentary. *Epidemiol Infect*. 2016;144(2):225–233. doi: 10.1017/S0950268815001181.
22. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Барон И.И. Распространенность, факторы риска и клинические аспекты диспепсии у жителей г. Красноярска старше 45 лет. *Фарматека*. 2018;(9):62–65. doi: 10.18565/pharmateca.2018.9.62-65
23. Vanuytsel T., van Wanrooy S., Vanheel H., Vanormelingen C., Verschueren S., Houben E. et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*. 2014;63(8):1293–1299. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305690.
24. De Palma G., Blennerhassett P., Lu J., Deng Y., Park A.J., Green W. et al. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat Commun*. 2015;6:7735. doi: 10.1038/ncomms8735.
25. Lee I.S., Wang H., Chae Y., Preissl H., Enck P. Functional neuroimaging studies in functional dyspepsia patients: a systematic review. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(6):793–805. doi: 10.1111/nmo.12793.
26. Walker M.M., Talley N.J. The Role of Duodenal Inflammation in Functional Dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(1):12–18. doi: 10.1097/MCG.0000000000000740.
27. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martinez C., Keita Å.V. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(2):262–271. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303857.
28. Beeckmans D., Riethorst D., Augustijns P., Vanuytsel T., Farré R., Tack J., Vanheel H. Altered Duodenal Bile Salt Concentration and Receptor Expression in Functional Dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(9):1347–1355. doi: 10.1177/2050640618799120.
29. Cirillo C., Bessissow T., Desmet A.S., Vanheel H., Tack J., Vanden Berghe P. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(8):1205–1215. doi: 10.1038/ajg.2015.158.
30. Talley N.J. Moving Away From Focussing on Gastric Pathophysiology in Functional Dyspepsia: New Insights and Therapeutic Implications. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):141–144. doi: 10.1038/ajg.2016.519.
31. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Активация иммунной системы и возможности ее регулирования для повышения эффективности лечения СРК. *Лечащий врач*. 2016;(8):24–27. Режим доступа: https://www.lvrach.ru/2016/08/15436528.
32. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P., Khanna R., Leontiadis G.I., Moayyedi P. Prokinetics for Functional Dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(10):CD009431. doi: 10.1002/14651858.CD009431.pub3.
33. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Hassan A., Bercik P., Moayyedi P. Proton Pump Inhibitors for Functional Dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(11):CD011194. doi: 10.1002/14651858.CD011194.pub3.
34. Vandenberghe A., Schol J., Van den Houte K., Masuy I., Carbone F., Tack J. Current and emerging therapeutic options for the management of functional dyspepsia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(3):365–376. doi: 10.1080/14656566.2019.1707805.
35. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
36. Igarashi M., Nakae H., Matsuoka T., Takahashi S., Hisada T., Tomita J., Koga Y. Alteration in the Gastric Microbiota and Its Restoration by Probiotics in Patients With Functional Dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000144. doi: 10.1136/bmjgast-2017-000144.
37. Tan V.P., Liu K.S., Lam F.Y., Hung I.F., Yuen M.F., Leung W.K. Randomised Clinical Trial: Rifaximin versus Placebo for the Treatment of Functional Dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(6):767–776. doi: 10.1111/apt.13945.
38. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50–61. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.

References

1. Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2566–2578. doi: 10.1056/NEJMra1607547.
2. Talley N.J., Ford A.C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1853–1863. doi: 10.1056/NEJMra1501505.
3. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
4. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
5. Simrén M., Törnblom H., Palsson O.S., Van Oudenhove L., Whitehead W.E., Tack J. Cumulative Effects of Psychologic Distress, Visceral Hypersensitivity, and Abnormal Transit on Patient-reported Outcomes in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;157(2):391–402. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.019.
6. Rasmussen S., Jensen T.H., Henriksen S.L., Haastrup P.F., Larsen P.V., Søndergaard J., Jarbøl D.E. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(2):162–169. doi: 10.3109/00365521.2014.983157.
7. Talley N.J. What Causes Functional Gastrointestinal Disorders? A Proposed Disease Model. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):41–48. doi: 10.14309/ajg.0000000000000485.
8. van Baar A.C.G., Nieuwdorp M., Holleman F., Soeters M.R., Groen A.K., Bergman J.J.G.H.M. The Duodenum harbors a Broad Untapped Therapeutic Potential. *Gastroenterology*. 2018;154(4):773–777. doi: 10.1053/j.gastro.2018.02.010.
9. Wauters L., Talley N.J., Walker M.M., Tack J., Vanuytsel T. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*. 2020;69(3):591–600. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318536.
10. Talley N.J., Vakil N.B., Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756–1780. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.020.
11. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
12. Moayyedi P., Lacy B.E., Andrews C.N., Enns R.A., Howden C.W., Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988–1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
13. Lazebnik L.B., Alekseenko S.A., Lyalukova E.A., Samsonov A.A., Bordin D.S., Tsukanov V.V. et al. Recommendations on management of primary care patients with symptoms of dyspepsia. *Terapiya = Therapy*. 2019;5(3):12–18. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2019.3.12-19.
14. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–1057. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843.
15. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a

cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):252–262. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7.
16. Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S., Shtygasheva O.V., Amelchugova O.S., Tonkikh J.L. et al. Helicobacter pylori Infection, Intestinal Metaplasia, and Gastric Cancer Risk in Eastern Siberia. *Helicobacter*. 2011;16(2):107–112. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00827.x.
17. Ageeva E.S., Shtygasheva O.V., Tsukanov V.V., Ryazantseva N.V. Immunological aspects of the clinical course of gastroduodenal diseases in residents of Khakassia. *Immunologiya = Immunology*. 2009;30(3):162–164. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=12838762.
18. Ageyeva E.S., Shtygasheva O.V., Ryazantseva N.V., Tsukanov V.V. Molecular genetic factors affecting the outcome of Helicobacter pylori infection in residents of the Republic of Khakassia. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010;20(4):16–21. (In Russ.) Available at: http://old-gastro-j.ru/article/244-molekulyarno-geneticheskie-faktoryi-vliyay-uschie-na-ishod-infitsirovaniya-helicobacter-pylori-u-/show/full.
19. Shtygasheva O.V., Tsukanov V.V. Association of Cag A and Vac A strains of Helicobacter pylori and peptic ulcer in an organized population of Abakan. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2004;14(2):84–87. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=20446998.
20. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L. Shtygasheva O.V., Butorin N.N., Amelchugova O.S. et al. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori Infection in Different Siberian Ethnicities. *Helicobacter*. 2017;22(1):e12322. doi: 10.1111/hel.12322.
21. McMahon B.J., Bruce M.G., Koch A., Goodman K.J., Tsukanov V., Mulvad G. et al. The diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Arctic regions with a high prevalence of infection: Expert Commentary. *Epidemiol Infect*. 2016;144(2):225–233. doi: 10.1017/S0950268815001181.
22. Tsukanov V.V., Tonkikh J.L., Vasyutin A.V., Baron I.I. Prevalence, risk factors and clinical aspects of dyspepsia in residents of the Krasnoyarsk over 45 years old. *Farmateka = Pharmateca*. 2018;(9):62–65. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2018.9.62-65.
23. Vanuytsel T., van Wanrooy S., Vanheel H., Vanormelingen C., Verschueren S., Houben E. et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*. 2014;63(8):1293–1299. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305690.
24. De Palma G., Blennerhassett P., Lu J., Deng Y., Park A.J., Green W. et al. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat Commun*. 2015;6:7735. doi: 10.1038/ncomms8735.
25. Lee I.S., Wang H., Chae Y., Preissl H., Enck P. Functional neuroimaging studies in functional dyspepsia patients: a systematic review. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(6):793–805. doi: 10.1111/nmo.12793.
26. Walker M.M., Talley N.J. The Role of Duodenal Inflammation in Functional Dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(1):12–18. doi: 10.1097/MCG.0000000000000740.
27. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martinez C., Keita Å.V. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(2):262–271. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303857.
28. Beeckmans D., Riethorst D., Augustijns P., Vanuytsel T., Farré R., Tack J., Vanheel H. Altered Duodenal Bile Salt Concentration and Receptor Expression in Functional Dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(9):1347–1355. doi: 10.1177/2050640618799120.
29. Cirillo C., Bessissow T., Desmet A.S., Vanheel H., Tack J., Vanden Berghe P. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(8):1205–1215. doi: 10.1038/ajg.2015.158.
30. Talley N.J. Moving Away From Focussing on Gastric Pathophysiology in Functional Dyspepsia: New Insights and Therapeutic Implications. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):141–144. doi: 10.1038/ajg.2016.519.
31. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L. Activation of the immune system and the possibility of its regulation to improve the effectiveness of the IBS treatment. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor*. 2016;(8):24–27. (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/2016/08/15436528.
32. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P., Khanna R., Leontiadis G.I., Moayyedi P. Prokinetics for Functional Dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(10):CD009431. doi: 10.1002/14651858.CD009431.pub3.
33. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Hassan A., Bercik P., Moayyedi P. Proton Pump Inhibitors for Functional Dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(11):CD011194. doi: 10.1002/14651858.CD011194.pub3.
34. Vandenberghe A., Schol J., Van den Houte K., Masuy I., Carbone F., Tack J. Current and emerging therapeutic options for the management of functional dyspepsia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(3):365–376. doi: 10.1080/14656566.2019.1707805.
35. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
36. Igarashi M., Nakae H., Matsuoka T., Takahashi S., Hisada T., Tomita J., Koga Y. Alteration in the Gastric Microbiota and Its Restoration by Probiotics in Patients With Functional Dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000144. doi: 10.1136/bmjgast-2017-000144.
37. Tan V.P., Liu K.S., Lam F.Y., Hung I.F., Yuen M.F., Leung W.K. Randomised Clinical Trial: Rifaximin versus Placebo for the Treatment of Functional Dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(6):767–776. doi: 10.1111/apt.13945.
38. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(1):50–61. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.

Информация об авторах:

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; Researcher ID: E-6638-201; e-mail: gastro@impn.ru

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; Researcher ID: E-6657-2015; e-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; Researcher ID: S-5608-2016; e-mail: tjulia@bk.ru

Information about the authors:

Vladislav V. Tsukanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Adult and Child Digestive System Pathology, Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: E-6638-201; e-mail: gastro@impn.ru

Alexander V. Vasyutin, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Adult and Child Digestive System Pathology, Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: E-6657-2015; e-mail: alexander@kraslan.ru

Julia L. Tonkikh, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of Adult and Child Digestive System Pathology, Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: S-5608-2016; e-mail: tjulia@bk.ru