



О. Ю. Губська, Т. С. Альянова

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, Київ

Функціональна диспепсія та імунна дисфункція: сучасні уявлення про патогенетичні механізми розвитку

Наведено сучасні погляди щодо імунологічних чинників розвитку функціональної диспепсії, дані про її мікроморфологічне підґрунтя. Імунну дисфункцію розглянуто як важливий чинник патогенезу функціональної диспепсії на різних рівнях — місцевому (у вигляді дуоденальної еозинофільної інфільтрації із дегрануляцією еозинофілів та мастоцитозу) та загальному (дисбаланс клітинного і гуморального імунітету з переважанням прозапальних цитокінів). Доведено перспективність подальшого вивчення ролі імунної регуляції в патогенезі функціональної диспепсії.

Ключові слова: функціональна диспепсія, імунна дисфункція, патогенез, дуоденальна еозинофілія, клітинний імунітет, гуморальний імунітет.

Найпоширеніший функціональний розлад у гастроентерологічній практиці — функціональна диспепсія (ФД). За даними метааналізу, виконаного А. Ford та співавт., поширеність ФД у світі становить близько 20,8 % (95 % довірчий інтервал: 17,8–23,9 %) — від 1,8 % (Японія) до 57,0 % (США, Китай) [19]. Зазвичай оцінка цього показника ускладнюється внаслідок використання різних критеріїв для встановлення діагнозу у різних країнах [34]. Поширеність ФД в Україні є високою — 30–40 %, хоча фактичний показник може бути вищим, оскільки частина хворих не звертається до лікаря, а у більшості випадків діагноз органічної гастродуоденальної патології (наприклад, гастрит, дуоденіт) встановлюють без гістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) [3].

ФД значно знижує якість життя пацієнтів. Численні дослідження показали, що ФД призводить до значущого зниження фізичного (Physical Functioning) та рольового, зумовленого фізичним станом (Role-Physical Functioning), функціонування, а також за всіма показниками психологічного компонента здоров'я (Mental Health), окрім рольового функціонування, зумовленого емоційним станом (Role-Emotional)

(за опитувальником HRQoL — якість життя, пов'язана зі здоров'ям) [8, 38]. Подібні результати отримано при оцінці якості життя хворих на ФД за допомогою опитувальника SF-12, зокрема зниження показників здоров'я за фізичним та психологічним компонентами [5, 26]. Автори відзначають, що рівень зниження якості життя у хворих на ФД порівнянний або більш виражений, ніж при органічній патології шлунково-кишковим трактом (ШКТ) — пептичний виразці шлунка та/або ДПК, запальних захворюваннях кишечника тощо [5, 38].

Значна поширеність ФД та її вплив на якість життя пацієнтів зумовлює актуальність вивчення цієї проблеми. Хоча інтерес до ФД виник наприкінці 1980-х, патогенез ФД досі залишається остаточно не з'ясованим.

Відповідно до Римських критеріїв IV (2016) ФД — один із варіантів порушення взаємодії між головним мозком і ШКТ (disorders of gut-brain interaction). Акцент зроблено на впливі множинних чинників, які сукупно призводять до формування захворювання. Це нейрогастроентерологічні порушення регуляції моторики шлунка та ДПК, генетична схильність, шлунковий дисбіоз (зокрема інвазія *Helicobacter pylori*), вісцеральна гіперчутливість, підвищення про-

никності слизової оболонки ДПК тощо [14]. Можливо, тому Римський консенсус IV перегляду пропонує не вживати термін «функціональний» при описі порушень взаємодії між головним мозком і ШКТ [1].

Важливим нововведенням Римських критеріїв IV є посилення уваги до імунної дисфункції як можливої ланки патогенезу функціональних розладів ШКТ загалом та ФД зокрема [13].

Відповідно до сучасних уявлень патогенез ФД можна представити у вигляді узагальнюючої моделі, запропонованої N. J. Talley у 2016 р. (рис. 1) [37]. Патогенез ФД спричиняють 4 чинники: біологічний, психологічний, фізіологічний та зовнішнього середовища.

На відміну від більшості гастроентерологічних захворювань особливістю функціональних розладів, зокрема ФД, є відсутність чітких біомаркерів, тому їх діагностику проводять за симптомами [15]. Остаточо не з'ясовано, чи може виявлення біомаркерів допомогти розв'язати проблему діагностики ФД та дати змогу коригувати лікувальні стратегії. Тривають дослідження цього [32].

Локальні зміни складу імунних клітин слизової оболонки гастродуоденальної зони як можливий патогенетичний чинник функціональної диспепсії

Клінічна картина диспепсії може бути виявом органічної та/або функціональної патології верхніх відділів ШКТ. Найчастіша органічна

причина, яку виявляють при дообстеженні хворого з верхньоабдомінальними скаргами, — загострення хронічного гастриту (ХГ) [30]. Клінічна картина загострення ХГ та ФД часто є порівнянною, що засвідчують результати великого когортного дослідження (9125 пацієнтів), виконаного Y. Kinoshita та співавт. Доведеною відмінністю є лише тривалість симптомів диспепсії [24]. Можливість коморбідності ХГ та ФД обговорюється науковцями. Так, аналіз результатів попередніх досліджень дав підставу К. Ю. Плотніковій та співавт. (2014) зробити висновок про можливість одночасного співіснування цих двох нозологічних форм [6]. За результатами обстеження 75 пацієнтів із ФД А. С. Свінціцьким та співавт. встановлено, що для хворих було характерне слабке запалення, низька активність (I ступінь) гастриту, атрофії та кишкової метаплазії з переважанням тонкокишкової в антральному відділі шлунка [7].

Роль гастриту низької активності як патогенетичного механізму ФД було описано N. J. Talley та співавт. у 1988 р. Автори акцентували увагу на необхідності глибокого вивчення зв'язку запалення гастродуоденальної зони із симптомами ФД [40].

До біомаркерів імунної дисфункції при ФД деякі дослідники зараховують дуоденальну еозинофілію та запалення ДПК низького ступеня активності [15, 42]. Вважають, що у майже 40 % пацієнтів із ФД наявні ці зміни [36].

Важливе значення для виявлення дуоденальної еозинофілії мало акцентування на необхід-

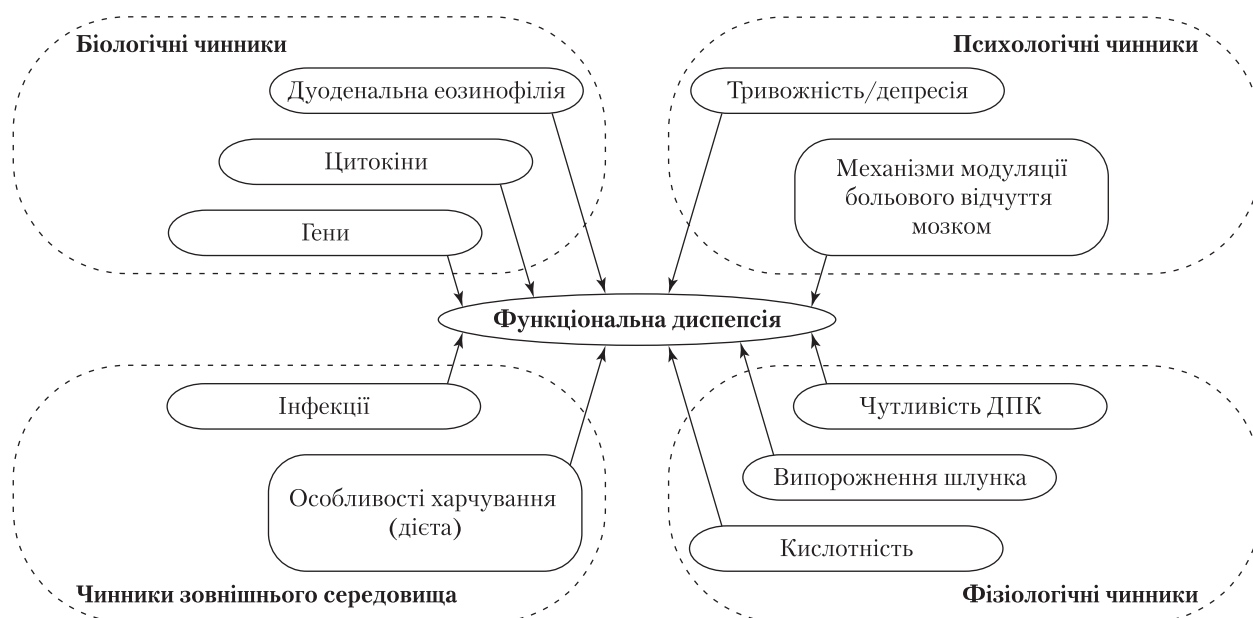


Рис. 1. Узагальнююча модель патогенезу функціональної диспепсії (за N. J. Talley, 2016) [37]

ності виконання якісного ендоскопічного обстеження хворих із забором біоптатів слизової оболонки та підрахунком кількості еозинофілів, яке не входить у стандартну програму дослідження. Показано, що наявність більше ніж 22 еозинофілів у 5 полях зору слід вважати аномальною, хоча виявлено географічну мінливість цього показника [38]. Так, у 2009 р. М. М. Walker та співавт. на прикладі аналізу шведської популяції показали, що наявність мастоцитозу ДПК асоціюється із синдромом подразненого кишечника (СПК), тоді як еозинофілія корелює із наявністю ФД. Автори запропонували використовувати цю відмінність як диференційний критерій [44].

Н. Vanheel та співавт. у невеликій вибірці (15 пацієнтів) встановили наявність кореляції між ФД та запаленням ДПК низької активності. Про це свідчила виявлена інфільтрація слизової оболонки ДПК опасистими клітинами та еозинофілами. Також було виявлено кореляцію між наявністю запалення низької активності та ступенем підвищення проникності стінки ДПК [43]. Пізніше (2016) R. Farré та M. Vicařio показали, що підвищення проникності стінки ДПК є виявом порушення її бар'єрної функції, що призводить до прогресування запалення слизової оболонки, нейронної активації та появи клінічних симптомів ФД [18].

Схожі результати отримано в дослідженні Lijun Du та співавт. (2016). У дослідженні взяли участь 96 пацієнтів із ФД та 24 здорові особи. Було показано, що при оцінці ступеня інфільтрації гастродуоденальної зони еозинофілами статистично значущої відмінності між групами пацієнтів із ФД та здорових осіб не виявлено, однак при аналізі ступеня еозинофільної інфільтрації слизової оболонки ДПК встановлено статистично значуще підвищення її у групі хворих на ФД ($p = 0,003$) [17].

Однак значення показника ступеня інфільтрації еозинофілами слизової оболонки ще не свідчить про їх активність [25]. Для цього необхідно оцінити ступінь дегрануляції еозинофілів. У біоптатах слизової оболонки ДПК пацієнтів із ФД цей показник статистично значущо був більшим. Кореляції між кількістю опасистих клітин та наявністю ФД не виявлено.

Установлено зв'язки між ступенем еозинофільної інфільтрації та вираженістю симптомів ФД, зокрема між кількістю еозинофілів та відчуттям переповнення шлунка після їди ($p < 0,05$) і між частотою виникнення болю в епігастрії та ступенем еозинофільної інфільтрації тіла шлунка ($p < 0,05$) [17].

Роль *H. pylori* у виникненні еозинофільної інфільтрації слизової оболонки гастродуоденальної зони залишається нез'ясованою. Так, Eun Hye Lee та співавт. виявили у 105 дітей залежність між інфікуванням *H. pylori* та ступенем еозинофільної інфільтрації слизової оболонки гастродуоденальної зони. Останній статистично значущо зростав в антральній ділянці шлунка. Загальна кількість еозинофілів була вищою у групі інфікованих *H. pylori*, хоча й статистично не значущо ($p = 0,127$) [27]. За результатами дослідження Lijun Du та співавт., не виявлено зв'язку між ступенем еозинофільної інфільтрації та інфікуванням *H. pylori* ($p > 0,05$). Установлено, що ступінь інфікування у групах пацієнтів із ФД та здорових осіб статистично значущо не відрізнявся [17]. Отже, роль *H. pylori* у спричиненні еозинофільної інфільтрації гастродуоденальної зони потребує подальшого вивчення.

Роль еозинофілів та опасистих клітин у патогенезі ФД можна представити у вигляді схеми (рис. 2) [20].

Згідно зі схемою, у виникненні ФД виділяють два типи тригерів – внутрішні та зовнішні. До внутрішніх тригерів зараховують еозинофільну інфільтрацію, ступінь якої корелює з виявами тривожності та депресії (відповідає психологічним чинникам моделі патогенезу ФД N. J. Talley (див. рис. 1)). Досліджуючи причини виникнення ФД у педіатричній практиці, J. V. Schurman та співавт. установили, що ступінь інфільтрації слизової оболонки еозинофілами та антральної ділянки шлунка опасистими клітинами корелює зі ступенем тривожності, що також відповідає моделі N. J. Talley. Автори спробували пояснити виявлені зміни з точки зору біопсихосоціальної концепції патогенезу ФД. На їхню думку, клінічні вияви ФД є частиною фізіологічної реакції на стрес, першою ланкою якого є стимуляція вивільнення кортикотропін-релізінг-гормона (КРГ) (продукується гіпоталамусом, а також

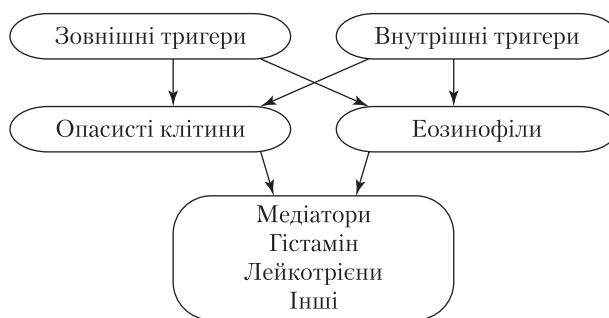


Рис. 2. Роль опасистих клітин та еозинофілів у патогенезі функціональної диспепсії (за С. А. Friesen та співавт., 2013)

деякими імунними клітинами, зокрема опасистими). Ефекти КРГ спричиняють активацію системи гіпоталамус — гіпофіз — наднирники. Рецептори до КРГ виявляють як у ШКТ, так і на поверхні імунних клітин. Опасисті клітини експресують рецептори до КРГ 1 та 2 підтипу на своїй поверхні — КРГ1 та КРГ2. Більшість реакцій запалення за участі імунних клітин відбуваються шляхом взаємодії із рецепторами КРГ2 [47]. Після активації рецепторів на поверхні опасистої клітини вони виділяють медіатори, які активують еозинофіли. Обидва типи клітин взаємодіють також із Т-хелперами, причому ця взаємодія є двоспрямованою [35].

На прикладі тваринної моделі (гризуни) показано, що під дією хронічного стресу підвищується вивільнення КРГ з еозинофілів. Ключову роль у цьому процесі відіграє один із медіаторів стресу — SP (субстанція P), нейропептид, який є хемоатрактантом для лейкоцитів, посилює проникність слизової оболонки, сприяє дегрануляції опасистих клітин та секреції медіаторів запалення [12]. КРГ активує опасисті клітини. Це призводить до епітеліальної дисфункції ШКТ [33, 48].

До зовнішніх тригерних чинників належать інфекції та харчові алергії.

Роль інфекції, спричиненої *H. pylori*, розглянуто вище. До інших інфекційних агентів належать *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Giardia lamblia*.

Метааналіз 19 окремих досліджень, проведений S. Futagami та співавт. виявив, що перенесений інфекційний гастроентерит підвищує ризик виникнення не лише СПК, а й ФД [21]. Явище постінфекційної дуоденальної еозинофілії описують як складову кишкової осі еозинофілії — опасисті клітини — нерви (eosinophil-mast cell-nerve gut axis) [49]. Вивільнення фактора росту нервів (nerve growth factor (NGF)) чинить прямий вплив на чутливі нерви, а через вплив на головний основний білок (major basic protein (MBP)) може призводити до дисфункції мускаринових рецепторів блукаючого нерва, спричиняючи клінічні вияви ФД [45].

Результати аналізу досліджень, в яких вивчали зміни клітинного імунітету слизової оболонки гастродуоденальної зони при постінфекційній ФД, за період з 2007 до 2010 р., наведено у таблиці.

Таблиця. Особливості місцевого імунітету слизової оболонки гастродуоденальної зони при постінфекційній функціональній диспепсії, за даними різних дослідників (2007–2010 рр.)

Автори, рік дослідження	Кількість обстежених осіб	Інфекційний агент	Особливості місцевого імунітету слизової оболонки гастродуоденальної зони
N.J. Talley та співавт., 2007 [41]	51 пацієнт із ФД та 48 здорових осіб	Тип інфекційного агента не визначали	Еозинофільна інфільтрація слизової оболонки ДПК ($p < 0,01$). Кількість еозинофілів слизової оболонки шлунка не відрізнялась у групах ($p = 0,11$)
S. Kindt та співавт., 2009 [23]	12 пацієнтів із постінфекційною ФД, 12 — із ФД без обтяженого інфекційного анамнезу	Тип інфекційного агента не визначали (без урахування <i>H. pylori</i>)	Кількість ентерохромафінних клітин була порівнянною в обох групах, кількість макрофагів — статистично значущо більшою у групі пацієнтів із постінфекційною ФД
S. Futagami та співавт., 2010 [22]	136 пацієнтів із постінфекційною ФД та 20 здорових осіб	Тип інфекційного агента не визначали	Еозинофільна інфільтрація різного ступеня вираженості (у 17 % — легкого ступеня, у 26 % — помірного, у 57 % — тяжкого). Статистично значуще збільшення кількості макрофагів у слизовій оболонці гастродуоденальної зони за наявності постінфекційної ФД ($p = 0,009$)
V. Dizdar та співавт., 2010 [11]	32 хворих та 19 реконвалесцентів	<i>Giardia lamblia</i> (лямбліоз)	У 3 випадках виявлено еозинофільний дуоденіт. Кількість опасистих клітин в обох групах не відрізнялась ($p = 0,8$)
Xiaobo Li та співавт., 2010 [28]	35 пацієнтів із постінфекційною ФД, 30 із ФД без обтяженого інфекційного анамнезу, 20 здорових осіб	<i>H. pylori</i>	Незалежно від наявності або відсутності інфекційних захворювань в анамнезі кількість опасистих клітин у слизовій оболонці гастродуоденальної зони була статистично значущо більшою, ніж у здорових осіб. Кількість ентерохромафінних клітин у групі постінфекційних хворих із ФД була статистично значущо більшою, ніж за наявності ФД без інфекційних захворювань в анамнезі

З огляду на суперечливі результати досліджень та відсутність аналогічних досліджень з урахуванням рекомендацій Римського консенсусу IV необхідно провести додаткове вивчення особливостей місцевого клітинного імунітету слизової оболонки гастроудоденальної зони при постінфекційній ФД.

Зрозуміло, що вияви імунної дисфункції на місцевому рівні у вигляді дуоденальної еозинофілії мають місце частіше за наявності алергії в анамнезі. Дослідження М. М. Walker та співавт. продемонструвало більшу схильність до розвитку дуоденофілії еозинофілії у пацієнтів із ФД та виявами алергії — харчової (на прикладі алергії на пшеницю та молочні продукти), кропив'янки, бронхіальної астми алергійного генезу тощо. Автори припустили, що еозинофілія як патогенетична ланка ФД є складовою атопічного варіанта відповіді на зовнішні подразники у вигляді алергенів [45].

Дослідження Lijun Du показало, що у багатьох пацієнтів із ФД та гістологічно підтвердженою дуоденальною еозинофілією обсяг споживання глютен-вмісних продуктів був більшим, ніж у групі контролю, — $(15,5 \pm 7,8)$ та $(3,1 \pm 2,5)$ кл. відповідно ($p = 0,043$). Виникнення симптомів раннього насичення також статистично значущо корелювало із вживанням продуктів, багатих на глютен ($p = 0,03$) [16]. Це може свідчити про можливе поєднання ФД з реакцією харчового несприйняття неалергійного генезу.

О. А. Мартинчук та О. Ю. Губська висловили припущення щодо непереносності харчових продуктів як чинника ризику розвитку ФД [4].

Дослідження ФД у пацієнтів із побічною реакцією на їжу поодинокі. У більшості випадків у них використано застарілі критерії діагностики, тому це питання потребує подальшого вивчення.

Роль клітинного та гуморального імунітету у патогенезі функціональної диспепсії

Установлено, що еозинофіли та опастисті клітини — важлива ланка взаємодії вродженого та набутого імунітету. Ці клітини відіграють провідну роль у формуванні алергійного Th2-запалення [46].

Уперше про наявність двох видів $CD4^+$ T-клітин було повідомлено 1986 р. Т-хелпери першого (Th1) та другого (Th2) типу відіграють різну роль у формуванні імунної відповіді [31]. Пізніше було доведено роль цих субпопуляцій Т-лімфоцитів у формуванні широкого спектра імунопатологічних процесів [50]. Припускають, що перехід від Th1-типу системної відповіді до

Th2-типу може бути одним зі складових патогенезу ФД, а саме призводити до збільшення еозинофільної інфільтрації слизової оболонки ДПК та дегрануляції еозинофілів [37]. Роль зазначеного типу імунного дисбалансу можна представити у вигляді схеми (рис. 3) [32, 39].

Одним із ключових чинників, які призводять до дегрануляції еозинофілів, є переважання імунної відповіді за Th2-типом (див. рис. 3).

Th1-лімфоцити продукують здебільшого інтерферон- γ (ІФН- γ), інтерлейкін (ІЛ)-12, ІЛ-2, фактор некрозу пухлини α (ФНП- α) та узгоджують імунну відповідь через клітинні механізми, а Th2-лімфоцити продукують ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13 і ІЛ-6 та є основою гуморального імунітету. Вони запускають продукцію основних класів антитіл і сприяють дегрануляції еозинофілів. Дослідження показали, що в нормі Th1- та Th2-лімфоцити функціонують як пара регуляторів, які взаємодіють між собою, підтримуючи збалансо-

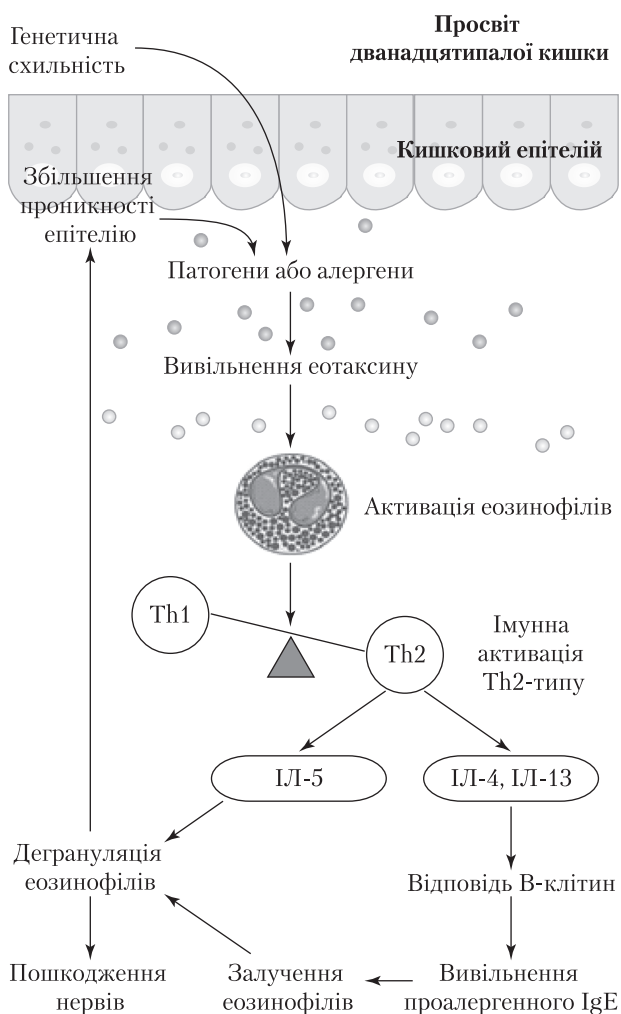


Рис. 3. Роль Th2-типу імунної активації у патогенезі функціональної диспепсії (за N.J. Talley та співавт., 2015)

ваність імунної відповіді [9]. Розвиток функціональних розладів можливий у разі переважання Th2-типу імунної активації [9, 20, 45].

Дослідження показали, що загальна кількість Т-лімфоцитів у периферичній крові в групах пацієнтів із ФД та здорових осіб не відрізнялась, однак кількість Th2-лімфоцитів була статистично значущо більшою у групі пацієнтів із ФД ($p < 0,001$). Не виявлено кореляції між ступенем вираженості симптомів ФД та кількістю Th2-лімфоцитів у хворих на ФД [29].

Роль цитокинової ланки імунітету в патогенезі функціональної диспепсії

Результати дослідження С. К. У. Cheung та співавт. свідчать про те, що ФД супроводжується збільшеною секрецією цитокинів – ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, гранулоцитарний колоніестимулювальний фактор, трансформівного фактора росту β_2 (ТРФ- β_2), моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1 типу (МХП-1) [10].

Досліджень, в яких вивчали особливості цитокинового статусу у хворих на ФД, небагато. За даними Т. Liebrechts та співавт., встановлено кореляцію між вмістом деяких цитокинів та ступенем вираженості симптомів ФД. Так, рівень ІЛ-1 β та ІЛ-10 корелював зі ступенем вираженості епігастрального болю у хворих на ФД, а вміст ІЛ-6 – зі ступенем больових відчуттів. Однак за результатами цього дослідження не виявлено кореляції між рівнем цитокинів та симптомом раннього насичення [29].

Схожі результати отримали А. Р. Бабаєва та співавт. (2011). Було виявлено наявність прямо пропорційного зв'язку середньої сили між рів-

нем прозапальних цитокинів та інтенсивністю епігастралгії. На відміну від результатів дослідження Т. Liebrechts та співавт., за даними А. Р. Бабаєвої та співавт., існує слабкий прямо пропорційний зв'язок між концентрацією прозапальних цитокинів та вираженістю відчуття раннього насичення. Також продемонстровано наявність слабого обернено пропорційного зв'язку між рівнем протизапального ІЛ-10 і ступенем клінічних виявів ФД. На підставі отриманих результатів авторами запропоновано визначати вміст про- та протизапальних цитокинів для верифікації діагнозу ФД, а також використовувати зміни цитокинового статусу як прогностичний чинник за наявності ФД [2].

Таким чином, наявні дані свідчать про перспективність подальшого вивчення зазначеної ланки патогенезу ФД. Розуміння характеру змін вмісту певних цитокинів дасть змогу в майбутньому ефективніше впливати на перебіг захворювання шляхом вибору патогенетично обґрунтованого лікування. Потрібно провести вивчення особливостей цитокинового статусу у хворих на ФД та можливостей його корекції.

Наведені дані свідчать про те, що мікроморфологічне підґрунтя функціональної диспепсії можливе.

Отримані дані дедалі частіше визначають імунну дисфункцію як важливий чинник патогенезу ФД. Вона виявляється на різних рівнях – місцевому (у вигляді дуоденальної еозинофільної інфільтрації із дегрануляцією еозинофілів та мастоцитозу) та/або загальному (дисбаланс клітинного і гуморального імунітету з переважанням прозапальних цитокинів) рівні.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту – О. Г.;

збір матеріалу, написання тексту – Т. А.;

опрацювання матеріалу – О. Г., Т. А.

Список літератури

1. Андреев Д. Н. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2017. — Вып. 27 (1). — С. 4—11.
2. Бабаева А. Р., Родионова О. Н., Видикер Р. В. Цитокиновая регуляция функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта // Вестн. новых мед. технологий. — 2011. — Вып. 18 (1). — С. 163—164.
3. Коваль В. Ю. та ін. Класифікація та уніфіковані клінічні протоколи первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при захворюваннях стравоходу та шлунка. — Ужгород, 2015. — 63 с.
4. Мартынюк А. А., Губская Е. Ю. Современные перспекти-
5. Палій І. Г. Функціональна диспепсія: сучасні уявлення про механізми виникнення й тактику ведення пацієнтів // Практикуючий лікар. — 2013. — № 3. — С. 25—30.
6. Плотникова Е. Ю., Краснов О. А. Сочетание функциональной диспепсии с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью и хроническим гастритом // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2014. — № 3. — С. 21—28.
7. Свінцицький А. С. та ін. Морфологічні зміни слизової оболонки шлунка при різних варіантах функціональної диспепсії // Морфологія. — 2014. — № 2. — С. 50—55.
8. Aro Pertti et al. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — N 33 (11). — P. 1215—1224.

9. Chen Ji, Yangde Zhang, Zhansheng Deng Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome // *BMC Gastroenterol.* — 2012. — N 12 (1). — P. 91.
10. Cheung C.K.Y. et al. Up-regulation of transient receptor potential vanilloid (TRPV) and down-regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in patients with functional dyspepsia (FD) // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2017. — N 30. DOI: 10.1111/nmo.13176.
11. Dizdar V. et al. Relative importance of abnormalities of CCK and 5-HT (serotonin) in Giardia-induced post-infectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — N 31 (8). — P. 883—891.
12. Dömötör András. et al. Immunohistochemical distribution of vanilloid receptor, calcitonin-gene related peptide and substance P in gastrointestinal mucosa of patients with different gastrointestinal disorders // *Inflammopharmacol.* — 2005. — N 13 (1). — P. 161—177.
13. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV // *Gastroenterol.* — 2016. — N 150 (6). — P. 1262—1279.
14. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction // *Gastroenterol.* — 2016. — N 150 (6). — P. 1257—1261.
15. Du Lijun. et al. Corrigendum: increased duodenal eosinophil degranulation in patients with functional dyspepsia: a prospective study // *Sci. Rep.* — 2017. — N 7.
16. Du Lijun. et al. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: a case-control study // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017.
17. Du Lijun. et al. Increased duodenal eosinophil degranulation in patients with functional dyspepsia: a prospective study // *Sci. Rep.* — 2016. — N 6. doi: 10.1038/srep34305 (2016).
18. Farré R., Vicario M. Abnormal barrier function in gastrointestinal disorders // *Gastrointest. Pharmacol.* — 2017. — N 1. — P. 193—217.
19. Ford A.C. et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis // *Gut.* — 2015. — N 64. — P. 1049—1057.
20. Friesen C.A. et al. Eosinophils and mast cells as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* — 2013. — N 4 (4). — P. 86.
21. Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2015. — N 41 (2). — P. 177—188.
22. Futagami S. et al. Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — N 105 (8). — P. 1835.
23. Kindt S. et al. Intestinal immune activation in presumed post-infectious functional dyspepsia // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2009. — N 21 (8). — P. 832.
24. Kinoshita Y., Tsutomu C. and FUTURE Study Group Characteristics of Japanese patients with chronic gastritis and comparison with functional dyspepsia defined by ROME III criteria: based on the large-scale survey, FUTURE study // *Internal Medicine.* — 2011. — N 50 (20). — P. 2269—2276.
25. Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease // *Immunological Reviews.* — 2011. — N 242 (1). — P. 161—177.
26. Koloski N.A., Talley N.J., Boyce P.M. The impact of functional gastrointestinal disorders on quality of life // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — N 95 (1). — P. 67.
27. Lee Eun Hye, Hye Ran Yang, Hye Seung Lee Analysis of gastric and duodenal eosinophils in children with abdominal pain related functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2016. — N 22 (3). — P. 459.
28. Li Xiaobo. et al. The study on the role of inflammatory cells and mediators in post-infectious functional dyspepsia // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2010. — N 45 (5). — P. 573—581.
29. Liebrechts T. et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — N 106 (6). — P. 1089.
30. Manappallil R.G., Thomas A. Clinical and endoscopic evaluation of dyspeptic patients attending a tertiary care hospital in South India: A prospective study // *Asian Journal of Medical Sciences.* — 2017. — N 8 (1). — P. 58—63.
31. Mosmann T.R. et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins // *J. Immunol.* — 1986. — N 136 (7). — P. 2348—2357.
32. Powell N., Walker M.M., Talley N.J. The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut-brain communications // *Nature Reviews Gastroenterol & Hepatol.* — 2017. — N 14 (3). — P. 143—159.
33. Rodiño-Janeiro B.K. et al. Role of corticotropin-releasing factor in gastrointestinal permeability // *J. Neurogastroenterol. Motility.* — 2015. — N 21 (1). — P. 33.
34. Schmulson M.J., Drossman D.A. What is new in Rome IV? // *J. Neurogastroenterol. Motility.* — 2017. — N 23 (2). — P. 151.
35. Schurman J.V. et al. Symptoms and subtypes in pediatric functional dyspepsia: relation to mucosal inflammation and psychological functioning // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* — 2010. — N 51 (3). — P. 298—303.
36. Talley N.J. Functional dyspepsia: advances in diagnosis and therapy // *Gut and liver.* — 2017. — N 11 (3). — P. 349.
37. Talley N.J. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy // *The Korean Journal of Internal Medicine.* — 2016. — N 31 (3). — P. 444.
38. Talley N.J., Weaver A.L., Zinsmeister A.R. Impact of functional dyspepsia on quality of life // *Digestive Diseases and Sciences.* — 1995. — N 40 (3). — P. 584—589.
39. Talley N.J., Ford A.C. Functional dyspepsia reply // *New England Journal of Medicine.* — 2016. — N 374 (9). — P. 896—896.
40. Talley N.J., Phillips S.F. Non-ulcer dyspepsia: potential causes and pathophysiology // *Ann. Int. Med.* — 1988. — N 108 (6). — P. 865—879.
41. Talley N.J. et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — N 5 (10). — P. 1175—1183.
42. Vakil N. Functional dyspepsia — a disorder of duodenal permeability? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2017. — N 46 (1). — P. 70—71.
43. Vanheel H. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia // *Gut.* — 2014. — N 63 (2). — P. 262—271.
44. Walker M.M. et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — N 29 (7). — P. 765—773.
45. Walker M.M. et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy—an association with allergy and functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — N 31 (11). — P. 1229—1236.
46. Walker M.M. et al. The role of eosinophils and mast cells in intestinal functional disease // *Current Gastroenterology Reports.* — 2011. — N 13 (4). — P. 323—330.
47. Wallon C., Söderholm J. Corticotropin-releasing hormone and mast cells in the regulation of mucosal barrier function in the human colon // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2009. — N 1165 (1). — P. 206—210.
48. Zheng Peng-Yuan. et al. Psychological stress induces eosinophils to produce corticotropin releasing hormone in the intestine // *Gut.* — 2009. — N 58 (11). — P. 1473—1479.
49. Zheutlin L.M. et al. Stimulation of basophil and rat mast cell histamine release by eosinophil granule-derived cationic proteins // *J. Immunol.* — 1984. — N 133 (4). — P. 2180—2185.
50. Zhu Jinfang, Hidehiro Yamane, Paul W. Differentiation of effector CD4 T cell populations // *Ann. Rev. Immunol.* — 2009. — N 28. — P. 445—489.

Е. Ю. Губская, Т. С. Альянова

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Функциональная диспепсия и иммунная дисфункция: современные представления о патогенетических механизмах развития

Приведены современные взгляды относительно иммунологических факторов развития функциональной диспепсии, данные о ее микроморфологической основе. Иммунная дисфункция рассмотрена в качестве важного фактора патогенеза функциональной диспепсии на разных уровнях — местном (в виде дуоденальной эозинофильной инфильтрации с дегрануляцией эозинофилов и мастоцитозом) и общем (дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета с преобладанием провоспалительных цитокинов). Доказана перспективность дальнейшего изучения особенностей иммунной дисфункции в развитии функциональной диспепсии.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, иммунная дисфункция, патогенез, дуоденальная эозинофилия, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.

O. Yu. Gubska, T. S. Alianova

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Functional dyspepsia and immune dysfunction: modern concepts of pathogenetic mechanisms of their development

The review presents the main modern opinions on the immunological factors of functional dyspepsia development and data on its micromorphological basis. The immune dysfunction is considered as an important factor in the pathogenesis of functional dyspepsia at different levels, the local level (in a form of duodenal eosinophilic infiltration with eosinophils' degranulation of and mastocytosis) and general level (imbalance of cellular and humoral immunity with the predominance of pro-inflammatory cytokines). The prospects of further studying the features of immune dysfunction in the development of functional dyspepsia have been substantiated.

Key words: functional dyspepsia, immune dysfunction, pathogenesis, duodenal eosinophilia, cellular immunity, humoral immunity.

Контактна інформація

Губська Олена Юріївна, д. мед. н., проф., зав. кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти
E-mail: gubskao@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 3 січня 2018 р.