



Дуоденальная эозинофилия при функциональной диспепсии

А.С. Силаева, Е.Л. Буеверова, Ю.О. Шульпекова*

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: представить наблюдение пациентки, в биоптате двенадцатиперстной кишки которой установлено повышенное содержание эозинофилов, которой на основании современных рекомендаций был установлен диагноз функциональной диспепсии. Рассмотреть возможные причины дуоденальной эозинофилии в свете современных представлений.

Основные положения. Пациентка К. 40 лет обратилась с жалобами на диспепсические явления, первое появление которых отметила в 18-летнем возрасте. Пациентка отмечает плохую переносимость консервированной пищи и продуктов, приготовленных путем ферментирования, которые провоцировали нарастание диспепсии и иногда вызывали проявление водянистой диареи. В ходе обследования были исключены «симптомы тревоги». Проведена успешная эрадикационная антигеликобактерная терапия. При морфологическом исследовании желудка: явления слабовыраженного хронического воспаления без кишечной метаплазии и атрофии желез. В биоптате слизистой оболочки нисходящей части двенадцатиперстной кишки установлено умеренное повышение содержания мононуклеаров и эозинофилов в собственной пластинке без проникновения в эпителий ворсин и образования кластеров. Пациентка страдает поллинозом, с помощью кожного прик-теста установлена сенсibilизация к пыльце березы, однако дуоденальную эозинофилию мы не связываем с пищевой аллергией. На основании современных рекомендаций пациентке установлен диагноз функциональной диспепсии. Помимо диетических ограничений, в периоды нарастания диспепсии рекомендованы курсы лечения ингибитором протонной помпы, итопридом и S-метилметионинсульфония хлоридом, оказывающим антигистаминный эффект.

Заключение. Клиническое значение дуоденальной эозинофилии и местной продукции гистамина у пациентов с клиническим диагнозом «функциональная диспепсия» заслуживает особого внимания. Необходимо провести анализ триггерных факторов, провоцирующих нарастание симптомов; в частности, рекомендуется ведение пищевого дневника и исключение пищевой аллергии. Определенное место в лечении ФД с дуоденальной эозинофилией в перспективе могут занять препараты, нейтрализующие действие гистамина.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, дуоденальная эозинофилия, гистамин, S-метилметионинсульфония хлорид

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке компании «Юнифарм».

Для цитирования: Силаева А.С., Буеверова Е.Л., Шульпекова Ю.О. Дуоденальная эозинофилия при функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):87–94. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-87-94>

Duodenal Eosinophilia in Functional Dyspepsia

Alexandra S. Silaeva, Elena L. Bueverova, Yuliya O. Shulpekova*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to present observation of a patient diagnosed with functional dyspepsia based on current guidelines, and having increased eosinophil counts in the biopsy specimen of duodenal mucosa. To consider possible causes of duodenal eosinophilia in the light of present-day concepts.

Highlights. Patient K., 40 years old, complained of dyspeptic phenomena, the first appearance of which she had noted at the age of 18. The patient noted poor tolerance to canned and fermented foods, which provoked an increase in dyspepsia and sometimes caused watery diarrhea. The examination excluded “symptoms of concern”. Successful antihelicobacter eradication therapy was carried out. Morphological examination of the stomach showed phenomena of mild chronic inflammation without intestinal metaplasia or glandular atrophy. A biopsy of the mucosa of the descending part of the duodenum showed a moderate increase in the levels of mononuclears and eosinophils in its *lamina propria* without penetration into the epithelium of the villi or formation of clusters. The patient suffers from pollinosis; sensitization to birch pollen was diagnosed by a skin prick test. However, she has no oral allergy symptoms, which does not allow linking duodenal eosinophilia to food allergy. Based on current guidelines, the patient was diagnosed with functional dyspepsia. In addition to dietary restrictions, treatment courses with a proton

pump inhibitor, itopride, and S-methylmethionine sulfonium chloride, which has an antihistamine effect, were recommended for periods of worsening dyspepsia.

Conclusion. The clinical significance of duodenal eosinophilia and local histamine production in patients with a clinical diagnosis of functional dyspepsia deserves special attention. Triggering factors provoking the worsening of symptoms should be analyzed; in particular, a food diary and exclusion of food allergies are recommended. Histamine-neutralizing drugs may play a role in the treatment of FD with duodenal eosinophilia in the future.

Keywords: functional dyspepsia, duodenal eosinophilia, histamine, S-methylmethionine sulfonium chloride

Conflict of interest: this article was published with support from Unipharm, Inc.

For citation: Silaeva A.S., Bueverova E.L., Shulpekova Yu.O. Duodenal Eosinophilia in Functional Dyspepsia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):87–94. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-87-94>

Введение

Функциональная диспепсия (ФД) — заболевание со сложным патогенезом, характеризующееся нарушением регуляции по оси «желудочно-кишечный тракт — головной мозг». Происхождение симптомов ФД связывают с развитием висцеральной гиперчувствительности, нарушениями тонуса и моторики (расстройство желудочной аккомодации с перераспределением содержимого и повышением нагрузки на антральный отдел, задержка опорожнения желудка). По современным представлениям, центральную роль в патогенезе этих нарушений отводят повышенной кишечной проницаемости и воспалению низких градаций с повышенным содержанием Т-хелперов 2-го типа и эозинофилов в *lamina propria* двенадцатиперстной кишки [1, 2].

Клиническое наблюдение

Пациентка К. 40 лет обратилась на прием с жалобами на ноющую боль, распирание в эпигастриальной области после приема пищи, а также жжение в эпигастриальной области натощак, учащенную отрыжку. Впервые подобные симптомы появились в возрасте 18 лет и были связаны с психоэмоциональным стрессом (поступление в вуз). С этого периода пациентка отмечает плохую переносимость консервированной пищи, квашеной капусты, красного вина, какао, после употребления которых болевые ощущения в эпигастриальной области значительно усиливаются и могут возникать эпизоды водянистого стула в первые 30–40 мин после употребления таких продуктов. В предшествующие годы несколько раз проводила эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), при которой выявлены признаки хронического антрального гастрита без эндоскопических признаков атрофии, с образованием единичных геморрагических эрозий. Пациентке были назначены курсы лечения ингибиторами протонной помпы и антацидами с непродолжительным эффектом. В 2016 г. при проведении биопсийного быстрого уреазного теста обнаружена инфекция *Helicobacter pylori* и проведена эрадикационная терапия 1-й линии (амоксциллин, кларитромицин, рабепразол), усиленная солями висмута. При контрольном исследовании

(¹³С-уреазный дыхательный тест) получен результат, свидетельствующий об успешной эрадикации. При последующем наблюдении симптомы диспепсии сохранялись, несмотря на устойчивое отсутствие признаков инфицирования *H. pylori* при ежегодном обследовании (тест на антиген в кале и ¹³С-уреазный дыхательный тест). В связи с наличием атопического дерматита в 2019 г. проведены исследования, направленные на исключение целиакии (ввиду возможного сочетания этих заболеваний). Оценивали уровень антител к глиадину IgG (установлено повышение до 50 Ед/мл), тканевой трансглутаминазе Ig A, G (не выявлены) и деамидированным фрагментам глиадина Ig A, G (не выявлены). Проведена биопсия слизистой оболочки из нисходящей части двенадцатиперстной кишки, при которой существенных изменений состояния кишечных ворсин и крипт не выявлено; установлено умеренное повышение содержания мононуклеарных клеток и эозинофилов в собственной пластинке слизистой (не более 25 в нескольких соседних полях зрения при большом увеличении микроскопа), без проникновения в эпителлий ворсин и без образования кластеров (количественный подсчет содержания эозинофилов не производился).

Из анамнеза жизни известно, что пациентка имеет высшее образование, работает экскурсоводом; профессиональных вредностей не отмечалось. Пациентка не курит и не употребляет алкоголь. Питается нерегулярно, на протяжении последних лет нередко употребляла консервированную и чрезмерно горячую пищу. В семейном анамнезе обращают на себя внимание случаи заболевания раком желудка родной сестры пациентки и бабушки по материнской линии в возрасте 37 и 42 лет соответственно, а также выявление рака толстой кишки у тети в возрасте 50 лет. С подросткового возраста пациентка страдает атопическим дерматитом, обострения провоцирует психоэмоциональный стресс; триггерные пищевые продукты установить не удалось. Кроме того, страдает поллинозом (аллергический ринит, конъюнктивит), с помощью кожного прик-теста установлена сенсibilизация к пыльце березы. С 35 лет определяется артериальная гипертензия, принимает эналаприл.

По данным физикального исследования пациентки на момент обращения: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Телосложение

нормостеническое. Индекс массы тела 26 кг/м². Кожа розовая, чистая, периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Со стороны системы дыхания патологических изменений не выявлено. Левая граница относительной сердечной тупости на 1 см кнутри от левой среднеключичной линии в V межреберье. Частота сердечных сокращений 72 в мин., артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастральной области. Отделы толстой кишки по данным глубокой пальпации не изменены. Печень и селезенка не увеличены. Со стороны выделительной системы патологических изменений не выявлено.

Ведущим синдромом в картине заболевания был диспепсический. Дальнейшие лабораторно-инструментальные исследования проведены в соответствии с современными клиническими рекомендациями и направлены на дополнительное выявление «симптомов тревоги» и исключение органических изменений желудка и других заболеваний со сходной симптоматикой [1]. Семейный анамнез, отягощенный по развитию злокачественных опухолей, подчеркивал необходимость исключения рака желудка.

По данным общего анализа крови: гемоглобин 140 г/л, эритроциты $4,5 \times 10^{12}$ /л, MCV 92 фл, цветовой показатель 0,93; лейкоциты $9,2 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула не изменена, тромбоциты 220×10^9 /л, СОЭ 15 мм/ч. По данным биохимического анализа крови отклонений не выявлено. Анализ ала на скрытую кровь отрицательный. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости существенных отклонений не обнаружено. У пациентки имелись результаты недавно проведенной колоноскопии, свидетельствовавшие об отсутствии патологических изменений. По данным эзофагогастродуоденоскопии (12.2022 г.): слизистая оболочка тела желудка бледно-розовая, в антральном отделе — умеренно очагово гиперемирована. Перистальтика прослеживается во всех отделах. Луковица двенадцатиперстной кишки правильной формы, слизистая оболочка бледно-розовая; постбульбарные отделы не изменены. Биопсийный быстрый уреазный тест с фрагментом слизистой антрального отдела для выявления геликобактерной инфекции отрицательный.

В связи с наличием эндоскопических признаков хронического гастрита и отягощенным семейным анамнезом по раку желудка, в соответствии с современными рекомендациями по диагностике гастрита произведены биопсии из антрального отдела желудка (2 образца), области угла желудка (1 образец), тела желудка (2 образца — из области малой и большой кривизны) [2]. При морфологическом исследовании выявлены явления слабо выраженного хронического воспаления без кишечной метаплазии и атрофии желез (I стадия 0 степень по системе OLGA (Operative Link for Gastritis

Assessment) и 0 стадия по OLGIM (Operative Link for Gastritis — Intestinal Metaplasia), рис.).

В описываемом случае, с учетом развития рака желудка у ближайших родственников в молодом возрасте, принципиально важное значение имеет тщательный контроль инфицирования *Helicobacter pylori*. С этой целью дополнительно проведен обладающий наиболее высокой точностью ¹³C-уреазный дыхательный тест и получен результат, свидетельствующий об отсутствии инфекции (2,06 DOB, ‰).

У пациентки отсутствовали опухоль, язвенная болезнь, геликобактерный гастрит, указания на прием лекарственных средств и другие факторы, которые могли бы вызывать самостоятельное поражение слизистой оболочки желудка, не установлены органические поражения внутренних органов (печени и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, толстой кишки), которые могли бы послужить причиной появления описываемых симптомов. Клиническая картина соответствовала смешанному варианту ФД. С момента успешной эрадикации *Helicobacter pylori* прошло более полугода, и в связи с сохранением симптомов о наличии данного заболевания можно было говорить с полным правом [1].

Пациентке рекомендовано питание с ограничением потребления поваренной соли, пищи, изготовленной путем заквашивания и консервации, регулярный прием пищи. В периоды нарастания диспепсии проводили курсы лечения ингибитором протонной помпы в стандартной дозе, с приподом и S-метилметионинсульфония хлоридом (Гастрарекс), продолжительностью 1 месяц 3–4 раза в год. Эти меры оказали положительный эффект: значительно уменьшилась частота и тяжесть обострений, и в течение последних 2–3 лет пациентка чувствовала себя вполне удовлетворительно, ее работоспособность улучшилась, у нее перестали возникать эпизоды водянистого стула после приема «триггерных» продуктов.

Обсуждение

В представленном наблюдении диагноз ФД был установлен согласно современным рекомендациям, подразумевающим надежное исключение органических заболеваний, протекающих со сходной симптоматикой [3, 4]. Учитывая отягощенный семейный анамнез, особое внимание уделялось исключению предраковых изменений желудка (атрофия и метаплазия) и тщательному контролю статуса инфицирования *H. pylori*.

Пациентка страдала атопическим гастритом и поллинозом (аллергия на антиген пыльцы березы). В биоптате двенадцатиперстной кишки у нее установлено наличие воспаления низких градаций с повышенным содержанием эозинофилов в собственной пластинке слизистой. Закономерно возникает вопрос о возможной связи этих явлений.

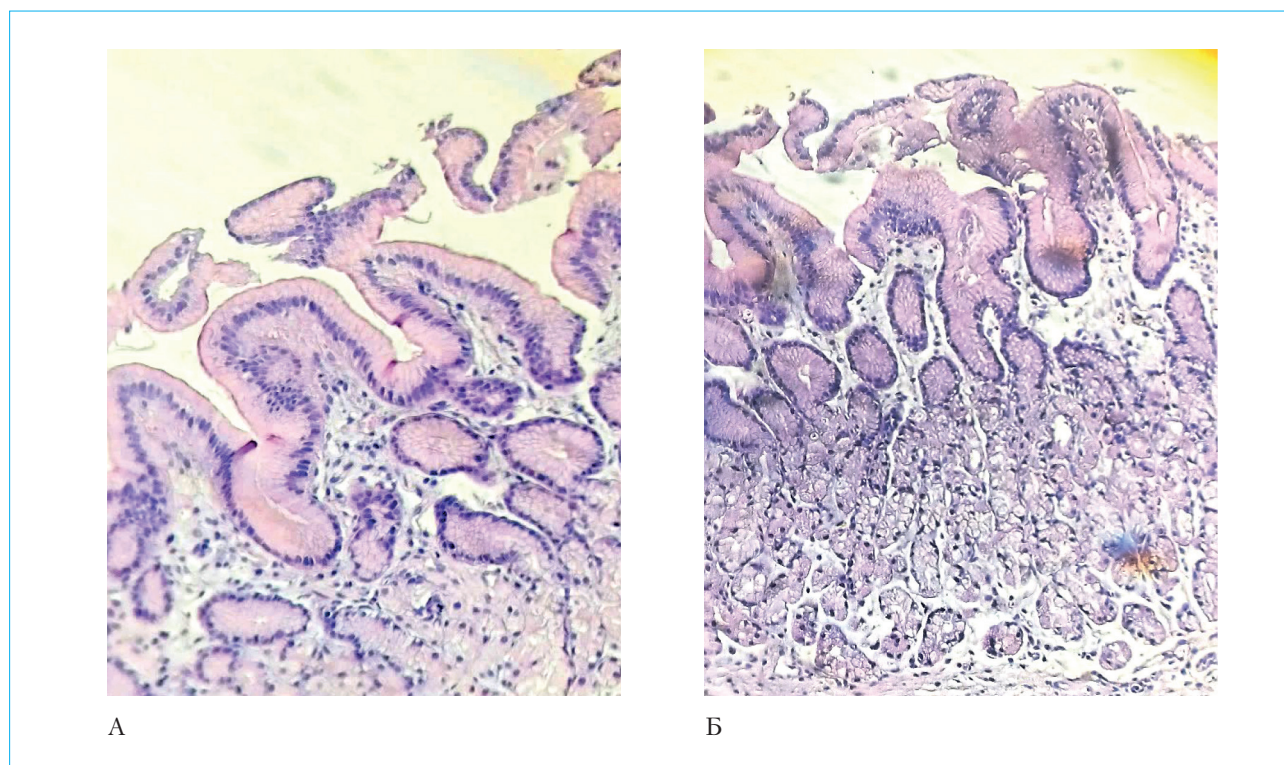


Рис. Биоптат слизистой оболочки тела (А) и антрального отдела (Б) желудка. Отсутствуют признаки атрофии и кишечной метаплазии эпителия

Fig. Biopsy of gastric body mucosa (A) and antral mucosa (B). No signs of atrophy or intestinal epithelial metaplasia

По современным представлениям, нарушения со стороны двенадцатиперстной кишки играют важнейшую роль в расстройствах тонуса и моторики желудка и висцеральной гиперчувствительности при ФД [1, 2]. Биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки не входит в обязательный план обследования при ФД [3, 4]. При эндоскопических признаках дуоденита биопсия проводится с целью оценки активности воспаления и характера поражения [3, 4]. Оцениваются состояние ворсин, бруннеровых желез, наличие участков метаплазии, содержание и состав иммунокомпетентных клеток в собственной пластинке (эозинофилы, нейтрофилы, лимфоидные скопления или фолликулы); важным параметром служит содержание интраэпителиальных лимфоцитов на 100 энтероцитов ворсин. Нередко активность дуоденального воспаления оценивается описательно («низких градаций», «умеренно выраженное», «активное»), однако предложены и балльные системы [5].

Дуоденальная эозинофилия рассматривается как характерная черта ФД [1]. Число эозинофилов в собственной пластинке подсчитывают в соседних неперекрывающихся полях зрения при высоком разрешении микроскопа (в качестве нормы предлагается считать ≤ 15). Выявление ≥ 30 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении микроскопа в ≥ 3 соседних полях зрения, в особенности

кластерных скоплений, свидетельствует в пользу диагноза «эозинофильный дуоденит» [6, 7].

При ФД отмечается небольшое увеличение содержания эозинофилов в *lamina propria* двенадцатиперстной кишки (на 10–40 % больше, чем у здоровых лиц). Причиной иммунной активации служит повышение проницаемости слизистой оболочки, обусловленное воздействием внутрипросветных (соляная кислота, пищевые компоненты, нарушение микробиоты) и эндогенных факторов (генетическая предрасположенность и стресс). Избыточное проникновение антигенов в собственную пластинку слизистой оболочки провоцирует активацию Т-хелперов 2-го типа и миграцию эозинофилов под влиянием эотаксинов (СС-лиганды-11, -24, -26, молекула RANTES, интерлейкин-5, триптаза) [1, 2]. Эозинофилы и привлекаемые ими мастоциты находятся в состоянии активации, характеризующемся повышенной дегрануляцией. Эозинофилы секретируют ряд молекул с противовоспалительным действием, но в то же время посредством выработки главного основного белка, эозинофильной пероксидазы, эозинофильного катионного белка, кортикотропин-рилизинг-гормона стимулируют дегрануляцию тучных клеток. В этом отношении действие эозинофилов содружественно влиянию на мастоциты Т-хелперов 2-го типа, реализующегося посредством интерлейкинов-4, -5, -13.

Отсутствие четкой связи плотности расположения эозинофилов в дуоденальной слизистой оболочке и степени их дегрануляции с кишечной проницаемостью может объясняться несовершенством методов оценки этих параметров [8].

В метаанализе 22 исследований «случай — контроль» с участием 1108 пациентов с ФД и 893 пациентов контрольной группы без диспепсии показана связь клинических проявлений с наличием признаков малоактивного воспаления в двенадцатиперстной кишке и повышенным содержанием эозинофилов, хотя авторы отмечают неоднородность данных. При ФД в *lamina propria* двенадцатиперстной кишки определялось значительное повышение содержания эозинофилов (совокупная стандартизованная разность средних 1,29; 95 % ДИ 0,85–1,73; $p = 0,0001$) и тучных клеток (совокупная стандартизованная разность средних 2,11; 95 % ДИ 1,14–3,07; $p = 0,0001$). Степень дегрануляции эозинофилов при ФД оказалась значительно повышенной (отношение шансов 3,78; 95 % ДИ 6,76–4,48; $p = 0,0001$). При ФД, развитие которой можно связать с перенесенной желудочно-кишечной инфекцией («постинфекционная ФД»), содержание эозинофилов было особенно высоким (совокупная стандартизованная разность средних 3,91; 95 % ДИ 1,32–6,51; $p = 0,001$ по сравнению с контрольной группой без диспепсии и 1,42; 95 % ДИ 0,88–1,96; $p = 0,001$ по сравнению с группой ФД без связи с перенесенной инфекцией). Достоверных различий в содержании эозинофилов в зависимости от клинического подтипа ФД (синдром эпигастральной боли или постпрандиальный дистресс-синдром) не наблюдалось [9].

Многие авторы подчеркивают вариабельность содержания эозинофилов в зависимости от местности проживания и характера питания. Значение имеют степень пептической агрессии, наличие дисбиоза или избыточного бактериального роста в верхних отделах тонкой кишки, недавно перенесенные инфекции и паразитозы; в связи с этим биопсия дуоденальной слизистой оболочки проводится скорее с целью дифференциальной диагностики нежели для подтверждения диагноза ФД [1–4]. Оценка дегрануляции требует применения достаточно сложных методик, информативность которых неоднозначна.

Разнообразие функций эозинофилов в кишечнике, их влияние на реакции иммунитета, репарацию и фиброз подтолкнули к более углубленному изучению механизмов, влияющих на привлечение и функциональную активность этих клеток. Исследования последних лет показали критически важную связь состояния кишечных эозинофилов с микробиомом. Оказывая влияние на продукцию хемокинов и активность эозинофилов, кишечные микроорганизмы могут определять ремоделирование ткани кишечника и степень сенсибилизации к пищевым антигенам [5]. Особый аспект изучения — взаимодействие эозинофилов с клетками

нервной системы. В двенадцатиперстной кишке эозинофилы расположены в непосредственной близости от нейронов подслизистого сплетения, и при ФД степень их активации взаимосвязана с ремоделированием тонких нервных волокон [10]. Эозинофилы активируются под влиянием нейромедиаторов: ацетилхолина и субстанции Р. И напротив, описано влияние эозинофилов на выработку серотонина и субстанции Р клетками дорсального спинального ганглия, что свидетельствует об их роли как своеобразных подвижных «сенсоров» нервной системы [1].

Симптомы функциональных расстройств органов пищеварения и избыточного бактериального роста в кишечнике (боль в эпигастральной области, атаки водянистой диареи в ответ на прием пищи) имеют определенное сходство с проявлениями так называемой «гистаминовой интолерантности» и часто бывают спровоцированы употреблением видов пищи, богатых биогенными аминами (консервы, вино, блюда, приготовленные путем заквашивания, длительно хранившиеся рыба и мясо и пр.) [11]. Избыточное высвобождение гистамина мастоцитами, которое поддерживается эозинофилами и действием внутрипросветных раздражителей, способствует поддержанию висцеральной гиперчувствительности и моторных нарушений. В слизистой оболочке тонкой кишки гистамин нейтрализуется гистаминазой, ограничивающей повреждающее действие этого биогенного амина и его попадание в кровь. Внутри клеток метилирование и нейтрализацию гистамина осуществляет гистамин-N-метилтрансфераза. Полиморфизм генов этих ферментов лежит в основе индивидуальной восприимчивости к действию гистамина [11]. Описано 4 типа рецепторов гистамина (histamine receptor, HR): H1R, H2R, H3R и H4R. Гены, кодирующие строение HR, подвержены альтернативному сплайсингу, их активность может меняться в зависимости от условий среды. Гистамин стимулирует секрецию соляной кислоты, усиливает воспалительную реакцию и сокращение гладкомышечных клеток. На иммунокомпетентных клетках, в кишечном эпителии и нейроэндокринных клетках представлены преимущественно H4R [12]. Выполняя ряд важных гомеостатических функций, гистамин играет решающую роль в активации оси интерлейкин-18 / рецептор интерлейкина-18 и может усиливать проницаемость слизистого барьера. При стимуляции H4R эозинофилов существенно возрастает их реактивность.

Повышенную кишечную проницаемость и дуоденальное воспаление при ФД нельзя рассматривать в отрыве от изменений микробиома [13]. «Бактериальная нагрузка» на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки взаимосвязана с тяжестью постпрандиальных симптомов. Одним из важных аспектов влияния микроорганизмов выступает их способность вырабатывать гистамин, что особенно характерно для грамотрицательных и некоторых

молочнокислых бактерий. В этом отношении их вклад в развитие симптомов может быть аналогичным де-грануляции эозинофилов и мастоцитов. Повышенное содержание *Porphyromonas* в дуоденальной слизистой оболочке коррелирует с выраженностью симптомов ФД и плотностью эозинофилов [14].

У определенной доли пациентов, которым устанавливается диагноз ФД, нельзя полностью исключить вклад реакций гиперчувствительности в патогенез симптомов. По данным популяционного исследования, бронхиальная астма, пищевая аллергия, аллергия на пыльцу и животных, псориаз и ревматоидный артрит оказались статистически значимо ассоциированы с ФД и синдромом раздраженного кишечника. Бронхиальная астма (ОШ = 1,32; 95 % ДИ = 1,04–1,68, $P = 0,025$), пищевая аллергия (ОШ = 1,78; 95 % ДИ = 1,28–2,49, $P = 0,001$) могут рассматриваться как независимые предикторы наличия ФД [10]. Особенно велика вероятность сочетания с atopическими заболеваниями у пациентов с двумя или более функциональными расстройствами [15, 16].

В рассмотренном клиническом наблюдении имело место сочетание atopического дерматита и поллиноза с гиперчувствительностью к антигену пыльцы березы и дуоденальной эозинофилии. У 70 % пациентов с сенсибилизацией к основному антигену пыльцы березы (*Betula verrucosa*, Bet v 1) наблюдается перекрестная аллергическая реакция на ряд овощей, фруктов и видов зелени, которая обычно ограничивается полостью рта и носа. В силу быстрого разрушения этого аллергена при нагревании и в кислой среде желудка аллерген часто не достигает двенадцатиперстной кишки, и кишечные симптомы развиваются очень редко. В силу этого элиминационная диета при аллергии к антигенам пыльцы березы с исключением достаточно широкого спектра фруктов, ягод, моркови, сельдерея не всегда обоснована. Рекомендуется ведение пищевого дневника для установления причинно-следственной связи. В описываемом случае у пациентки не отмечалось симптомов аллергии со стороны ротовой полости и четкого нарастания симптомов при употреблении продуктов, содержащих Bet v 1. В последние годы выделен другой важный компонент, содержащийся в пыльце березы и других растений (Bet v 2 — белок из семейства профилинов); в одной из работ показано, что при выявлении специфических IgE к Bet v 1 и профилину существенно чаще наблюдаются проявления аллергии со стороны не только полости рта, но и кишечника [17]. Высокая распространенность atopии в популяции делает актуальным изучение ее возможного вклада в патогенез случаев диспепсии, соответствующих диагнозу «ФД». Изучение этого вопроса затруднено не только широкой вариабельностью клинических проявлений сенсибилизации и ее лабораторных маркеров, но и тем фактом, что эозинофилия часто обусловлена не IgE-опосредованными реакциями гиперчувствительности [18].

Лекарственными препаратами первой линии в лечении ФД при любом клиническом варианте остаются ингибиторы протонной помпы. Оказывая антисекреторное действие, они способствуют восстановлению целостности слизистого барьера и опосредованно проявляют противовоспалительный эффект с уменьшением содержания эозинофилов в двенадцатиперстной кишке. Интересно, что именно «антиэозинофильный» эффект ингибиторов протонной помпы оказался в наибольшей степени ассоциирован с клинической эффективностью при ФД. У пациентов с рефрактерными симптомами ФД, сохраняющимися на фоне приема этих препаратов более месяца, устойчиво сохраняются и признаки воспаления с эозинофилией в собственной пластинке двенадцатиперстной кишки [19]. «Традиционные» прокинетики, растительные препараты комбинированного действия, нейромодуляторы, эффективные у значительной части пациентов, все же характеризуются ограниченным спектром действия в лечении функциональных расстройств.

Сложность патофизиологических механизмов ФД диктует необходимость поиска новых мишеней терапевтического воздействия; перспективным направлением представляется применение препаратов антигистаминного действия, пробиотиков, «кишечных» антибиотиков [20]. Актуальной остается проблема лечения часто рецидивирующих и рефрактерных форм ФД. Изучаются новые антисекреторные средства (калий-конкурентные блокаторы протонной помпы), средства, улучшающие желудочную аккомодацию (акойтиамид, азапироны), стимулирующие восстановление барьерных свойств слизистой оболочки, нейромодуляторы центрального и периферического действия. Косвенным подтверждением роли дисбиоза в начальных отделах тонкой кишки в развитии ФД служит эффективность рифаксимина, некоторых пробиотических штаммов (*Lactobacillus gasseri* OLL2716, *Bacillus coagulans* MY01, *Bacillus subtilis* MY02 и др.) [21].

Эффективность антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов в лечении ФД в педиатрической практике пробудила особый интерес к возможности применения подобных препаратов у взрослых. В отдельных работах получены данные об эффективности блокады H1R и сочетанной блокады H1R и H2R ранитидином и лоратадином. У пациентов с ФД, ответивших на такое лечение, отмечалось более высокое исходное содержание эозинофилов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [22, 23].

Немаловажен аспект поддержания целостности эпителиального барьера, препятствующего воздействию агрессивных факторов. Одним из важных компонентов предэпителиальной защиты служит выработка муцина; муцин с недостаточной степенью сульфатирования гидратирован в меньшей степени и подвержен бактериальной деградации. В качестве естественных донаторов

серы, поддерживающих выработку муцина, выступают метионин, цистеин и продукты, богатые биологически наиболее доступным источником серы — метилметионинсульфонием (S-метионин, или витамин U). Примеры таких продуктов: белокочанная капуста, спаржа, желток яйца, молоко, зелень, морковь. Вынужденная необходимость ограничивать употребление многих из перечисленных видов пищи при заболеваниях желудочно-кишечного тракта препятствует достаточному поступлению витамина U. В качестве источника этого вещества применяется препарат «Гастрарекс», содержащий 300 мг метилметионинсульфония в капсуле. Выступая донором метильных групп в процессах синтеза белка и антиоксидантной защиты, гастрарекс стимулирует регенерацию эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки, а в качестве донора серы — поддерживает выработку муцина. Еще один важный аспект действия метилметионинсульфония — метилирование гистамина с превращением его в неактивную форму — метилгистамин, что способствует снижению секреции соляной кислоты и регрессии воспаления.

Благодаря сочетанию этих эффектов гастрарекс может способствовать уменьшению выраженности симптомов диспепсии [24–26]. Гастрарекс безопасен в применении, что позволяет рекомендовать данный препарат в качестве дополнения к современным схемам лечения ФД и гастрита.

Заключение

Клиническое значение дуоденальной эозинофилии и местной продукции гистамина у пациентов с клиническим диагнозом ФД заслуживает особого внимания; осложняющим моментом выступает отсутствие четких параметров нормы и сложность оценки функциональной активности клеток. В случаях сочетания ФД с атопическими заболеваниями следует проанализировать наличие возможных признаков пищевой аллергии, в том числе с помощью ведения пищевого дневника. Одним из перспективных аспектов лечения ФД может стать применение средств, нейтрализующих действие гистамина.

Литература / References

- Ceulemans M., Jacobs I., Wauters L., Vanuytsel T. Immune Activation in Functional Dyspepsia: Bystander Becoming the Suspect. *Front Neurosci.* 2022;16:831761. DOI: 10.3389/fnins.2022.831761
- Wauters L., Ceulemans M., Vanuytsel T. Duodenum at a crossroads: Key integrator of overlapping and psychological symptoms in functional dyspepsia? *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(10):e14262. DOI: 10.1111/nmo.14262
- 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. [Ivashkin V.T., Maev 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. *Russ. z gastroenterol, gepatol, koloproktol.* 2017;27(1):50–61 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(4):70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russ. z gastroenterol, gepatol, koloproktol.* 2021;31(4):70–99 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
- Chaudhari A.A., Rane S.R., Jadhav M.V. Histomorphological Spectrum of Duodenal Pathology in Functional Dyspepsia Patients. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(6):EC01–4. DOI: 10.7860/JCDR/2017/25297.9985
- Turner K.O., Collins M.H., Walker M.M., Genta R.M. Quantification of Mucosal Eosinophils for the Histopathologic Diagnosis of Eosinophilic Gastritis and Duodenitis: A Primer for Practicing Pathologists. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2022;46(4):557–66. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001843
- Isson S., Talley N.J., Holtmann G. Eosinophilic Gastritis and Eosinophilic Duodenitis. *Curr Treat Options Gastro.* 2022;20:501–11. DOI: 10.1007/s11938-022-00392-z
- Jiménez-Saiz R., Anipindi V.C., Galipeau H., Ellenbogen Y., Chaudhary R., Koenig J.F., et al. Microbial Regulation of Enteric Eosinophils and Its Impact on Tissue Remodeling and Th2 Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:155. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00155
- Shah A., Fairlie T., Brown D., Jones M.P., Eslick G.D., Duncanson K., et al. Duodenal Eosinophils and Mast Cells in Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022;20:2229–42.e29. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.014
- Lee M.J., Jung H.K., Lee K.E., Mun Y.C., Park S. Degranulated Eosinophils Contain More Fine Nerve Fibers in the Duodenal Mucosa of Patients With Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(2):212–21. DOI: 10.5056/jnm18176
- Comas-Basté O., Sánchez-Pérez S., Veciana-Nogués M.T., Latorre-Moratalla M., Vidal-Carou M.D.C. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules.* 2020;10(8):1181. DOI: 10.3390/biom10081181
- Wechsler J.B., Szabo A., Hsu C.L., Krier-Burris R.A., Schroeder H.A., Wang M.Y., et al. Histamine drives severity of innate inflammation via histamine 4 receptor in murine experimental colitis. *Mucosal Immunol.* 2018;11(3):861–70. DOI: 10.1038/mi.2017.121
- Shanahan E.R., Kang S., Staudacher H., Shah A., Do A., Burns G., et al. Alterations to the duodenal microbiota are linked to gastric emptying and symptoms in functional dyspepsia. *Gut.* 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326158
- Vanuytsel T., Bercik P., Boeckstaens G. Understanding neuroimmune interactions in disorders of gut–brain interaction: from functional to immune-mediated disorders. *Gut.* 2023; 72(4):787–98. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320633
- Koloski M., Jones M., Walker M.M., Veysey M., Zala A., Keely S., et al. Population based study: atopy and autoimmune diseases are associated with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, independent of psychological distress. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(5):546–55. DOI: 10.1111/apt.15120
- Jones M.P., Walker M.M., Ford A.C., Talley N.J. The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders

- among 23,471 patients in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(4):382–91. DOI: 10.1111/apt.12846
17. Högerle C., San Nicolo M., Gellrich D., Eder K., Gröger M. Clinical Relevance of Profilin Sensitization Concerning Oral Allergy Syndrome in Birch Pollen Sensitized Patients. *J Asthma Allergy.* 2022;15:249–55. DOI: 10.2147/JAA.S348650
 18. Kanikowska A., Janisz S., Mańkowska-Wierzbicka D., Gabryel M., Dobrowolska A., Eder P. Management of Adult Patients with Gastrointestinal Symptoms from Food Hypersensitivity-Narrative Review. *J Clin Med.* 2022;11(24):7326. DOI: 10.3390/jcm11247326
 19. Wauters L., Ceulemans M., Schol J., Farré R., Tack J., Vanuytsel T. The Role of Leaky Gut in Functional Dyspepsia. *Front Neurosci.* 2022 Mar 29;16:851012. DOI: 10.3389/fnins.2022.851012
 20. 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 Opinion on Pharmacotherapy.* 2020;21(3):365–76. DOI: 10.1080/14656566.2019.1707805
 21. Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E., Talley N.J. Functional dyspepsia. *The Lancet.* 2020;396:1689–702. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30469-4
 22. Potter M.D.E., Goodsall T.M., Walker M.M., Talley N.J. Dual histamine blockade for the treatment of adult functional dyspepsia: a single centre experience. *Gut.* 2019;69(5):966.
 23. Chaves J., Pita I., Libânio D., Pimentel-Nunes P. Pharmacological Treatment of Functional Dyspepsia: An Old Story Revisited or a New Story to Be Told? A Clinical Review. *GE Port J Gastroenterol.* 2022. DOI: 10.1159/000526674
 24. Watanabe T., Ohara S., Miyazawa S., Saigenji K., Hotta K. Augmentative effects of L-cysteine and methionine sulphonium chloride on mucin secretion in rabbit gastric mucous cells. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(1):45–52. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02037
 25. Magierowska K., Korbut E., Wójcik-Grzybek D., Bakalarz D., Sliwowski Z., Cieszkowski J., et al. Mitochondria-targeted hydrogen sulfide donors versus acute oxidative gastric mucosal injury. *J Control Release.* 2022 Aug;348:321–34. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.05.051
 26. Asha D., Patel A.D., Prajapati N.K. Review on Biochemical Importance of Vitamin U. *J Chem Pharm Res.* 2012;4(1):209–15.

Сведения об авторах

Силаева Александра Сергеевна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: sil.sleep@mail.ru;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1671-0990>

Бувверова Елена Леонидовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: ele-bueverova@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Information about the authors

Alexandra S. Silaeva — student of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: sil.sleep@mail.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1671-0990>

Elena L. Bueverova — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ele-bueverova@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Yuliya O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Поступила: 27.02.2023 Принята: 17.04.2023 Опубликовано: 28.04.2023
Submitted: 27.02.2023 Accepted: 17.04.2023 Published: 28.04.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author