

О. Н. Родионова, Н. В. Трубина, Э. Ю. Реутова, Р. В. Видикер, А. Р. Бабаева

Кафедра факультетской терапии ВолГМУ

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ И ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС У БОЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

УДК 616.33/34-008.1-07

У 67 больных с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта исследовано состояние нейрогуморальной системы и цитокинового звена иммунитета как факторов развития функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, серотонин, мелатонин, интерлейкин, цитокины.

Дискуссионность механизмов развития функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) послужили стимулом для детального изучения механизмов развития данной патологии и поиска новых лабораторных маркеров [7, 8]. В последнее время обсуждается возможность использования для этих целей показателей, отражающих состояние нейрогуморальной и иммунной регуляции пищеварительного тракта.

Отдельными авторами установлено, что нарушения синтеза мелатонина или обратного захвата серотонина могут быть ответственными за возникновение ведущих клинических и внеорганных проявлений функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) [1, 3, 9]. Более того, в ряде исследований показано, что лечение препаратами мелатонина уменьшает выраженность абдоминальной боли функционального генеза и способствует купированию симптомов ФЗ ЖКТ [5, 6].

Внимание ученых привлекли возможные цитокинопосредованные механизмы развития ФД и СРК, так как именно медиаторы межклеточного взаимодействия осуществляют связь между иммунной и серотонин-мелатониновой системами [2, 4]. В исследованиях отдельных авторов у больных СРК, преимущественно с постинфекционной формой заболевания, выявлена увеличенная продукция провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа [ФНО- α], интерлейкина-1 β [ИЛ-1 β], ИЛ-6), а исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки у таких пациентов обнаружило их повышенную продукцию. Установлено снижение секреции отдельных противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-12) у больных СРК по сравнению со здоровыми лицами [5].

Однако в целом стройно сформулированная концепция возможных нарушений нейрогуморальной и цитокиновой систем у пациентов с ФЗ ЖКТ пока отсутствует. В связи с этим нам представлялось актуальным оценить состояние серотонин-мелатонинового и цитокинового статуса у больных ФД и СРК.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 67 больных ФЗ ЖКТ, из них — 31 больной ФД (Римские критерии III, 2006) и 36 больных СРК (Римские критерии III, 2006) в возрасте от 18 до 45 лет (20 мужчин [29,9 %] и 47 женщин [70,1 %]). Средний возраст в общей группе ФЗ ЖКТ составил $(26,30 \pm 6,13)$ лет; средняя длительность заболевания — $(9,6 \pm 3,6)$ года. В контрольную группу включено 20 практически здоровых лиц, из них 9 мужчин (45 %) и 11 женщин (55 %), в возрасте от 18 до 41 года, средний возраст — $(23,20 \pm 4,32)$ года. Возрастной и гендерный состав указанных групп был вполне сопоставим.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие органической патологии ЖКТ, симптомы «тревоги», позволяющие заподозрить органическое заболевание (немотивированная потеря массы тела; дисфагия; рвота с кровью; мелена, гематохезия; симптомы диспепсии, впервые возникшие в возрасте старше 45 лет; сопутствующий прием лекарственных средств, потенциально способных приводить к нарушению функции ЖКТ; прогрессирующее течение заболевания; лихорадка; изменения в объективном статусе (гепатомегалия, спленомегалия и т. д.), лабораторные сдвиги (кровь в кале, лейкоцитоз, анемия, ускорение СОЭ, изменения в биохимии крови и т. д.), а также наличие любых острых заболеваний или обострений хронических процессов.

Все пациенты обследованы по единой программе, включающей в себя обязательные инструментальные исследования (ЭФГДС, ультразвуковое исследование [УЗИ] органов брюшной полости и малого таза, УЗИ щитовидной железы [ЩЖ], эндоскопия толстой кишки и ирригография) и диагностический лабораторный минимум по общепринятым методикам (общий анализ крови и мочи, общий белок и белковые фракции крови, глюкоза крови, электролиты, биохимическое исследование крови — билирубин, трансаминазы, мочевины, креатинин).

Дополнительно всем участникам исследования проводилось количественное определение уровня нейротрансмиттеров и цитокинов методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Содержание серотонина и мелатонина в сыворотке крови определяли с помощью диагностических тест-систем Serotonin ELISA («IBL Hamburg», Германия) и Melatonin ELISA («IBL Hamburg», Германия). Концентрацию цитокинов в сыворотке крови (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) определяли с помощью стандартных тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) и ЗАО «Вектор-Бест» (п. Кольцово Новосибирской обл.). Постановку реакций проводили согласно прилагаемым к набору инструкциям с обязательным контролем стандартных позитивных и негативных сывороток, входящих в состав тест-систем. Результаты ИФА оценивали на планшетном спектрофотометре «Униплан-2000» при длине волны 405 нм с ранжированием результатов в строгом соответствии с рекомендациями, указанными в инструкции. Расчет содержания нейротрансмиттеров и цитокинов осуществлялся по калибровочной кривой, построенной по результатам фотометрирования стандартных образцов.

Для статистической обработки полученных данных использовали компьютерную программу «Microsoft Excel-статистика». Достоверность различий средних величин сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что больные ФЗ ЖКТ характеризовались изменением нейрогуморального и цитокинового профиля по сравнению с группой контроля. Результаты количественного определения содержания нейротрансмиттеров в сыворотке крови обследованных групп представлены в табл. 1. Как следует из этих данных, уровень серотонина и мелатонина имел наибольшие значения у здоровых лиц, в то время как в общей группе больных ФЗ ЖКТ и в группах пациентов с ФД и СРК аналогичные параметры оказались пониженными по сравнению с контролем примерно в 1,6; 1,6 и 1,9 раза (серотонин) и 1,1; 1,3 и 1,6 раза (мелатонин) соответственно. Самые низкие уровни серотонина и мелатонина обнаружены в группе больных СРК.

Выявлено достоверное снижение среднего показателя сывороточного серотонина и мелатонина в общей группе ФЗ ЖКТ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Анализ уровня указанных нейротрансмиттеров при различных формах ФЗ ЖКТ показал, что средние значения концентрации серотонина и мелатонина у больных ФД и СРК были также достоверно ниже аналогичных показателей в контрольной группе ($p < 0,05$). Следует заметить, что среднее значение содержания мелатонина в сыворотке крови больных СРК, в отличие

от концентрации серотонина, было достоверно ниже, чем в группе больных ФД ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 1

Концентрация серотонина и мелатонина в сыворотке крови больных ФЗ ЖКТ, ФД, СРК и лиц контрольной группы (пг/мл)

Группы больных	Содержание серотонина, $M \pm m$	Содержание мелатонина, $M \pm m$
Больные ФЗ ЖКТ, $n = 67$	$24,7 \pm 2,2^*$	$19,6 \pm 1,2^*$
Больные ФД, $n = 31$	$24,6 \pm 1,6^*$	$17,5 \pm 3,1^*$
Больные СРК, $n = 36$	$20,7 \pm 1,9^*$	$14,2 \pm 0,5^*$
Контрольная группа, $n = 20$	$38,5 \pm 2,6$	$22,1 \pm 2,1$

* достоверные различия между группами ФЗ ЖКТ, ФД, СРК и здоровыми лицами.

Результаты количественного определения концентрации исследованных цитокинов в сыворотке крови обследованных лиц представлены в табл. 2. Согласно полученным результатам, средние показатели содержания исследуемых цитокинов во всех клинических группах превышали аналогичные параметры у здоровых лиц (табл. 2). У больных ФЗ ЖКТ выявлено достоверное повышение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ- α , ИЛ-8 и ФНО- α в общей группе больных ФЗ ЖКТ, что превышало их содержание в контрольной группе в 2,8; 2,1; 2,2 и 2,4 раза соответственно.

ТАБЛИЦА 2

Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови больных ФЗ ЖКТ, ФД, СРК и лиц контрольной группы (пг/мл)

Группы больных	Содержание ИЛ-1 β , $M \pm m$	Содержание ИЛ-6, $M \pm m$	Содержание ИЛ-8, $M \pm m$	Содержание ФНО- α , $M \pm m$
Больные ФЗ ЖКТ, $n = 67$	$68,5 \pm 5,6^*$	$65,0 \pm 4,9^*$	$67,2 \pm 4,9^*$	$70,0 \pm 3,8^*$
Больные ФД, $n = 31$	$74,3 \pm 4,7^*$	$75,2 \pm 2,5^*$	$78,3 \pm 3,0^*$	$79,2 \pm 2,6^*$
Больные СРК, $n = 36$	$81,0 \pm 3,7^*$	$99,3 \pm 3,0^*$	$85,2 \pm 2,7^*$	$84,1 \pm 4,8^*$
Контрольная группа, $n = 20$	$28,5 \pm 5,6$	$22,8 \pm 2,8$	$33,5 \pm 1,6$	$20,6 \pm 0,8$

* достоверные различия между группами ФЗ ЖКТ, ФД, СРК и здоровыми лицами.

При анализе цитокинового статуса при различных вариантах ФЗ ЖКТ установлено, что средние значения концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α у больных ФД и СРК достоверно превышали аналогичные параметры в контрольной группе ($p < 0,05$). При этом содержание ИЛ-6, в отличие от концентрации других цитокинов, в сыворотке крови больных СРК было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе больных ФД.

Поскольку показатели уровня серотонина и мелатонина не относятся к общепринятым лабораторным тестам, и, по данным разных авторов, указанные параметры значительно различаются, мы сочли целесообразным принять колебания уровня серотонина и мелатонина в сыворотке крови здоровых лиц за границы нормы. Исходя из средних значений содержания серотонина и ме-

латонина в контрольной группе, по формуле $N = M \pm \delta$ нами были рассчитаны нормы для данных показателей, которые составили для серотонина — (38,5 ± 2,6) пг/мл, для мелатонина — (22,1 ± 2,1) пг/мл. Содержание ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α, согласно прилагаемой инструкции, в норме не должно превышать 50 пг/мл. В соответствии с этими значениями был проведен анализ частоты положительных проб в обследуемых группах.

Согласно полученным данным, у 57 (83,6 %; 20 больных ФД и 19 больных СРК) пациентов с ФЗ ЖКТ обнаружено уменьшение содержания серотонина и/или мелатонина в сыворотке крови. Частота обнаружения сниженного содержания серотонина и мелатонина в группе ФД составила 80,6 и 74,2 % соответственно, тогда как в группе здоровых лиц она оказалась равной 5 (серотонин) и 10 % (мелатонин) (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3

Частота обнаружения сниженного содержания серотонина и мелатонина в сыворотке крови больных ФД, СРК и лиц контрольной группы

Группы больных	Сниженный уровень серотонина		Сниженный уровень мелатонина	
	n	%	n	%
Больные ФД, n = 31	25	80,6	16	51,6
Больные СРК, n = 36	18	50,0	29	80,6
Контрольная группа, n = 20	1	5,0	2	10,0

Значения ниже нормы при исследовании концентрации серотонина и мелатонина в группе СРК установлены у 83,3 (серотонин) и 80,6 % (мелатонин) больных. Таким образом, по всем изучаемым нейротрансмиттерам частота снижения уровня серотонина и мелатонина в группе больных ФД и СРК оказалась выше, чем у здоровых лиц.

Частота положительных проб при исследовании цитокинового статуса как в общей группе ФЗ ЖКТ, так и у больных ФД и СРК оказалась выше по сравнению со здоровыми лицами (табл. 4).

ТАБЛИЦА 4

Частота обнаружения повышенного содержания ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α в сыворотке крови больных ФД, СРК и лиц контрольной группы

Повышенный уровень цитокинов		Больные ФД, n = 31	Больные СРК, n = 36	Контрольная группа, n = 20
		n, %	n, %	n, %
ИЛ-1β	n	18	20	3
	%	58,1	56,6	15,0
ИЛ-6	n	20	18	1
	%	64,5	50,0	5,0
ИЛ-8	n	16	17	1
	%	51,6	47,2	5,0
ФНО-α	n	20	20	1
	%	64,5	55,6	5,0

Увеличение содержания одного или нескольких цитокинов в сыворотке крови обнаружено у 50 (74,6 %) пациентов с ФЗ ЖКТ (24 больных ФД и 26 больных СРК) против 2 (10 %) человек в группе контроля. Частота обнаружения повышенного содержания ИЛ-1β в группе ФД и СРК составила 58,1 и

55,6 % соответственно, тогда как в группе здоровых лиц она равнялась 15 % (3 человека). Значения выше нормы при исследовании уровня ИЛ-6 в группе больных ФД и СРК выявлены в 64,5 и 50,0 % случаев соответственно (против 5 % в группе здоровых лиц; 1 человек). В группе ФД и СРК количество больных с повышенной концентрацией ИЛ-8 оказалось равным 51,6 и 47,2 % соответственно (против 5 % в контрольной группе; 1 человек). Содержание ФНО-α у больных ФД и СРК превышало значение нормы в 64,5 и 55,6 % случаев соответственно (против 10 % у здоровых лиц; 2 человека). Что касается различий внутри контрольной группы, то установлено, что частота обнаружения повышенной концентрации ИЛ-1β у здоровых лиц выявлялась в 3 раза чаще, чем увеличенное содержание ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты исследования позволяют сделать заключение о том, что у больных ФЗ ЖКТ имеются нарушения нейрогуморальной регуляции и цитокинового статуса. Сниженный уровень серотонина и мелатонина у больных ФЗ ЖКТ демонстрирует возможное участие указанных нейротрансмиттеров в формировании клинических проявлений ФД и СРК. Обнаруженные нарушения в системе медиаторов воспаления при ФД и СРК не исключают участия иммунной системы в патогенезе ФД и СРК. Это, в свою очередь, диктует необходимость дальнейшего изучения нейрогуморальной системы и цитокинового статуса для уточнения механизмов развития и хронизации ФЗ ЖКТ, занимающих ведущее место в структуре патологии органов пищеварения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н., Кветной И. М., Комаров Ф. И. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. — М.: Советский спорт, 2000.
2. Кашкин К. П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность // Клиническая лабораторная диагностика. — 1998. — №11. — С. 21—32.
3. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиновская Н. К. и др. Мелатонин в норме и патологии. — М.: ИД Медпрактика-М, 2004. — 30 с.
4. Лукина Е.А. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — Т. 8, № 5. — С. 13—17.
5. Маев И. В., Черемушкин С. В. Синдром раздраженного кишечника. Учебно-методическое пособие. — М.: ИД Медпрактика-М, 2006. — 65 с.
6. Осадчук М. А., Киричук В. Ф., Кветной И. М. Диффузная нейроэндокринная система: общебиологические и гастроэнтерологические аспекты. — Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та, 1996. — 128 с.
7. Пелешук А. П., Нозаллер А. М., Ревенюк Е. Н. Функциональные заболевания органов пищеварения. — Киев: Глеяда, 2000. — 422 с.
8. Пиманов С. И., Силивончик Н. Н. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии. Пособие для врачей. — Витебск: Издательство ВГМУ, 2006.
9. Уголев А. М., Рабиль О. С. Гормоны пищеварительной системы: физиология, патология, теория функциональных блоков. — М.: Наука, 1995. — 283 с.