



БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА, КАКОВЫ РЕАЛИИ?

Маев И. В.¹, Черёмушкин С. В.^{1,2}, Кучерявый Ю. А.^{1,2}, Черёмушкина Н. В.^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

² НУЗ «ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко» ОАО «РЖД» (Москва, Россия)

BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME, WHAT IS THE REALITY?

Maev I. V.¹, Cheremushkin S. V.^{1,2}, Kucheryavyy Y. A.^{1,2}, Cheremushkina N. V.^{1,2}

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

² Non-governmental health care institution "Central Clinical Hospital № 2 them. N. A. Semashko" of the Russian Railways Open Joint-Stock Company (Moscow, Russia)

Для цитирования: Маев И. В., Черёмушкин С. В., Кучерявый Ю. А., Черёмушкина Н. В. Биомаркеры в диагностике синдрома раздраженного кишечника, каковы реалии? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;158(10): 86–91. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-86-91

For citation: Maev I. V., Cheremushkin S. V., Kucheryavyy Y. A., Cheremushkina N. V. Biomarkers in the diagnosis of irritable bowel syndrome, what is the reality? Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;158(10): 86–91. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-86-91

**Черёмушкин
Сергей Викторович**
Cheremushkin Sergey V.
svch555362@yandex.ru

Маев Игорь Вениаминович — заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, академик РАН, профессор, д.м.н.

Черёмушкин Сергей Викторович — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; заведующий отделением гастроэнтерологии и паллиативной терапии; Главный терапевт Центральной дирекции здравоохранения ОАО «РЖД», к.м.н.

Кучерявый Юрий Александрович — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; Главный гастроэнтеролог Центральной дирекции здравоохранения ОАО «РЖД», к.м.н.

Черёмушкина Наталья Васильевна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, к.м.н.

Резюме

Путь к диагнозу синдрома раздраженного кишечника (СРК) для большинства пациентов лежит через длительный период применения огромного количества лабораторных тестов, рентгенологических и эндоскопических исследований. Многогранность патофизиологии СРК и неоднородность внутри самой синдромальной нозологии, включая генетическую предрасположенность, психологические аспекты, висцеральную гиперчувствительность, нарушения моторики ЖКТ, изменения в нейроэндокринной системе (ось головной мозг-кишка), low-grade воспаление, дисбаланс микробиоты и др. диктуют необходимость разработки рутинно выполнимых тестов для быстрой и экономичной верификации СРК. Рассматривая СРК как диагноз исключения, мы становимся на путь, требующий четкого фармакоэкономического обоснования и, поэтому, в большинстве стран Запада остающийся неприемлимым. Таким образом, становится понятным вектор интереса к поиску биомаркеров СРК, о чем коротко и рассказано в настоящей публикации. Приведены данные исследований по диагностической ценности маркеров воспаления у больных СРК, изучению повышенного уровня стресс-агентов в биологических средах, и разработку специальных диагностических панелей биомаркеров, позволяющих исключать широкий спектр нозологий, имеющих близкую к СРК клинику.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диагностика, скрининг, биомаркеры, стресс, воспаление

Summary

The way to correct diagnosis in the Irritable bowel syndrome (IBS) in the most of cases is long and requires the number of laboratory and instrumental examinations. The diversity of the pathophysiology of IBS and heterogeneity within the syndrome nosology, including genetic predisposition, psychological aspects, visceral hypersensitivity, disorders of gastrointestinal motility, changes in the neuroendocrine system (brain-gut axis), low-grade inflammation, imbalance of microbiota,

etc. dictate the necessity of developing a workable routine tests for rapid and efficient verification of IBS. Considering IBS as a diagnosis of exclusion, we are on a path that requires a clear pharmacological justification and, therefore, in most Western countries remains unacceptable. Therefore, the search for biomarkers of IBS is actual. Current publication describes current data available on this subject. Among them are the data of studies on the diagnostic value of markers of inflammation in patients with IBS, elevated levels of stress agents in biological environments, and the development of special diagnostic panels of biomarkers, allowing to exclude a wide range of the diseases that have similar presentations to IBS.

Keywords: irritable bowel syndrome, diagnostics, screening, biomarkers, stress, inflammation

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – широко распространенное заболевание, охватывающее, по самым скромным оценкам, $1/10$ населения земного шара, продолжающее наносить серьезный экономический ущерб системам здравоохранения всех стран. Это связано с тем, что традиционно диагностика синдрома основывается на клинических критериях постановки диагноза, главным из которых является ассоциация рецидивирующей абдоминальной боли с нарушением кишечной привычки.

В 1978 году в Британском медицинском журнале А. Р. Manning с соавторами опубликовал первые клинические критерии диагностики, позволяющие с ограниченной, но все же достоверностью, дифференцировать СРК пациентов от пациентов с органической патологией [1]. И по задумке членов Римского комитета, непрерывно обновляемые с тех пор клинические диагностические критерии должны помогать практическому звену систем здравоохранения устанавливать диагноз СРК без применения инвазивных методов обследования и дорогостоящих тестов [2]. Однако, в реальной жизни, путь к диагнозу СРК для большинства пациентов лежит через посещение нескольких клиник, в ряде случаев отделений неотложной хирургической помощи нередко с выполнением ненужных операций, огромного количества лабораторных тестов крови и кала, а также многократных повторных рентгенологических и эндоскопических исследований. И все это для того, чтобы исключить воспалительные заболевания кишечника, целиакию, инфекционное поражение желудочно-кишечного тракта и, конечно же, опухолевое поражение. При этом известно, что чувствительность и специфичность Римских критериев не достаточно высоки, приблизительно $2/3$ пациентов с ВЗК соответствуют критериям диагноза СРК [3, 4]. Наконец, располагаем ли мы инструментом, позволяющим нам отличить здорового человека с преходящими симптомами от пациента с СРК?

Связано это с тем, что этиология и патогенез СРК очень сложны. На заре изучения этой проблемы из публикаций мы знали о феномене висцеральной гиперчувствительности, который объяснялся нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, с безуспешными попытками увязать особенности этого нарушения с каким-либо вариантом СРК, и эфемерными на тот момент нарушениями по оси головной мозг-кишка. Сегодня среди звеньев этиопатогенеза синдрома как наиболее актуальные рассматриваются социально-экономический статус, генетическая предрасположенность, возможность

формирования заболевания у ребенка родителями, страдающими СРК, психологические аспекты, висцеральная гиперчувствительность, нарушения моторики ЖКТ, изменения в нейроэндокринной системе (ось головной мозг-кишка), low-grade воспаление, концепция постинфекционного СРК, дисбаланс микробиоты и, наконец, факторы питания [5]. В концепции формирования заболевания в каждом конкретном случае очевидно имеет значение несколько этиологических факторов, запускающих несколько патофизиологических механизмов (рисунк 1). И сложность курации подобных больных заключается в том, что в каждом конкретном случае сочетание этиопатогенетических механизмов индивидуально [6]. Сегодня уже невозможно однозначно ответить на вопрос является ли СРК функциональным или органическим заболеванием?

В Российской клинической практике предлагается рассматривать СРК как диагноз исключения. В частности, клинический алгоритм Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) предлагает обязательный алгоритм исследований, включая колоноскопию, гормоны щитовидной железы, токсины А и В Cl. Difficile, серологические маркеры целиакии и т.д. (7), что по мнению западных экспертов является чрезвычайно дорогостоящим.

Становиться понятным, что такая ситуация будет продолжаться до тех пор, пока в распоряжении врачей не появятся безопасные, недорогие, широкодоступные и достоверные инструменты для диагностики СРК. Мы говорим об актуальности поиска биомаркеров СРК.

Большинство исследований последних лет, как раз, были сосредоточены на идентификации биомаркеров, которые позволили бы диагностировать СРК в целом и его клинические варианты, с возможностью выработки последующей направленной терапии; однако ни одно из них не позволило обнаружить универсальных маркеров СРК [8]. Это связано с тем, что СРК – гетерогенное заболевание, в основе которого лежит многокомпонентный этиопатогенез, и в каждом конкретном случае сочетание его звеньев может быть различным.

В будущем, мы полагаем, изучение этой проблемы приведет к четкому пониманию природы симптомов пока лишь различных вариантов СРК за счет обнаружения «локальных» биомаркеров и станет возможным таргетный подбор эффективной терапии с долгосрочным эффектом.

Более того, вполне возможно допустить, что непрерывный процесс поиска биомаркеров заболевания приведет к тому, что многие состояния

Рисунок 1.
Этиопатогенетические взаимосвязи при СРК.

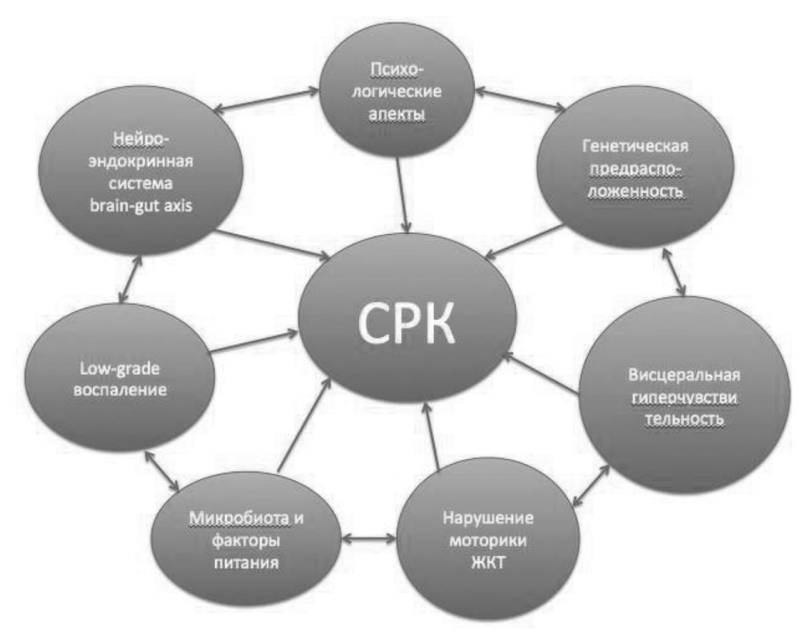


Рисунок 2.
Биомаркеры СРК: от диагностики к персонализированной терапии.



Таблица 1.
СРБ и СОЭ как маркеры воспаления при СРК.

Методы	Популяция	n	Биомаркер	Главные результаты
*Случай-контроль, диагноз СРК (Рим III)	СРК-Д, СРК-З, СРК-С	88	СРБ	Уровень СРБ выше при СРК (p = 0,001) по сравнению со здоровыми, но в пределах нормальных значений
** Пилотное исследование, диагноз СРК (Рим III), оценка качества жизни	СРК-Д, СРК-З, СРК-С, ПИ-СРК	86	СОЭ	Уровень СОЭ >24 мм/ч был характерен для СРК; показатель коррелировал с уровнем качества жизни (r 85 = 0,24; p < 0,05)

Таблица 2.
Стресс-агенты при СРК.

Методы	Популяция	n	Биомаркер	Главные результаты
*Диагноз СРК (Рим III) с исключением органического заболевания ЖКТ	Женщины с СРК vs. здоровые	13	Кортизол слюны, СРБ в слюне, симптомы, настроение, самооценка стресса, TSST	Уровень кортизола в слюне достоверно выше при СРК, коррелировал с показателями TSST (p < 0,001)
** Диагноз СРК (Рим II), исключение ПИ-СРК; люмбальная пункция	Женщины с СРК-Д vs. здоровые	13	АКТГ, кортизол, адреналин и норадренин – кровь; CRFCSF (кортикотропин-рилизинг-фактор) и норадренин в спинномозговой жидкости	Уровень АКТГ достоверно выше у больных СРК (p < 0,001)

TSST: Trier Social Stress Test

приписываемые сегодня к СРК, будут выделены в отдельную нозологию. В качестве примера можно привести диарею, связанную с мальабсорбцией желчных кислот, и запор, обусловленный нарушением ректальной эвакуации за счет дисфункции мышц тазового дна, – оба эти состояния сегодня находятся «в тени» СРК.

Согласно общепринятому определению, биомаркеры – это молекулярные, гистологические, радиографические или физиологические характеристики, которые отражают биологическую норму, патологический процесс или реакцию на терапевтическое вмешательство [9].

Поиск биомаркеров при СРК имеет несколько научных векторов (рис. 2). Некоторые из них имеют цель точного определения формы СРК и, в дальнейшем, оказывают непосредственное влияние на выбор терапии, другие носят диагностический характер, стремясь найти пути решения, пожалуй, главной задачи – дополнить биомаркером критерии, основанные на симптомах.

Для поставленных задач большое количество непрекращающихся исследований посвящены изучению фекалий, крови, слизистых оболочек, поиска микробиологических, радиологических (включая визуализацию головного мозга при позитронно-эмиссионной томографии) и генетических маркеров заболевания.

С клинических позиций реальная польза биомаркера во многом зависит от участия его в патогенезе формирования СРК. Клинически полезный биомаркер должен быть безопасным, неинвазивным и недорогим при определении, доступным для широкого применения и, конечно же, обладать высоким уровнем специфичности и чувствительности. Таковы современные требования к любому тесту, претендующему на роль биомаркера того или иного заболевания.

Из всего многообразия исследований, посвященных поиску биомаркера СРК, мы выделим несколько интересных направлений.

Наиболее доступным биологическим материалом для исследования является кровь. И это определяет интерес исследователей к попытке найти корреляцию уровней таких доступных лабораторных тестов как С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) с СРК (табл. 1) [10, 11].

Как видно из данных представленных в таблице, обнаружены неожиданные достоверные

корреляционные связи между уровнем СРБ и СОЭ, которые, однако, неприменимы в реальной клинической практике интерниста из-за огромного спектра нозологий, требующих дифференциального диагноза, при которых наблюдается превышение референтных значений. Тем не менее факт достоверного повышения этих показателей крови подтверждает участие low-grade воспаления в патогенезе СРК.

Другая группа исследований посвящена изучению маркеров гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, посредством которой реализуется реакция организма человека на стресс (табл. 2) [12, 13].

Несмотря на небольшое число участников в этих исследованиях (n=13), они интересны своим дизайном и изучаемыми показателями. Так, показано, что уровень кортизола определяемый в слюне и адренотропного гормона в спинномозговой жидкости у женщин с СРК оказались достоверно выше против здоровых добровольцев.

Многообещающей является перспектива разработки так называемых комбинаций биомаркеров или диагностических панелей СРК. Недостаточная убедительность исследований отдельных биомаркеров демонстрирует преимущество разработки их комбинаций.

Однако и в случае диагностических панелей требуется дальнейшая их валидация, чтобы они обеспечивали экономически доступную и достоверную диагностику СРК, избегая необоснованного дорогостоящего обследования, поскольку специфичность и чувствительность разрабатываемых диагностических панелей пока остается далека от совершенства (табл. 3) [14, 15].

Хромогранин. В везикулах секреторных клеток кишечника, в эндокринной и иммунной системах обнаружены вещества, по их форме получившие название гранины. По данным исследования Ohman et al. в образцах фекалий 82 пациентов с СРК были повышены уровни хромогранина А, секретогранина II и III в сравнении с фекалиями 29 здоровых добровольцев [16]. При этом значение секретогранина II 0,16 нмоль/г идентифицировано СРК с чувствительностью 80% и специфичностью 79%. Подобные результаты были получены в ряде других исследований.

Кальпротектин. Пожалуй единственный на сегодняшний день маркер, позиционирующийся как помощник в рутинной практике для диагностики

Методы	Популяция	n	Биомаркер	Главные результаты
* Диагноз СРК (Рим II-III) с исключением органического заболевания ЖКТ	СРК (все типы) vs здоровые / ВЗК / целиакия	1721	Панель 10 серологических маркеров***	Чувствительность и специфичность диагностики СРК 50 и 88%, соответственно
** Диагноз СРК (Рим II), исключение ПИ-СРК	СРК-Д, СРК-З, СРК-С	168	Панель из 34 маркеров (серология, генетика + психология, КЖ)	Достоверные отличия СРК от здоровых, а также между подтипами СРК; чувствительность специфичность 81% и 64%

*** IL1b, ФНО; ASCA IgA; AT к ТхТТ; ANCA; TIMP-1; GRO-α (рост-зависимый онкоген); Anti-CBir1 (антитела к бактериальному флавеллину); мозговой нейротрофический фактор (BDNF); нейтрофильный желатиноз-ассоциированный липокалин (NGAL)

Таблица 3.
Диагностические панели СРК.

Таблица 4.
Обобщенные данные по изучению биомаркеров СРК.

Биомаркеры	Автор, год	Популяция сравнения	Чувствительность, %	Специфичность, %
Панель 10 маркеров	Lembo A., et al; 2009	Не-СРК	50,0	88,0
Панель 34 маркера	Jones M.P. et al., 2014	Здоровые	81,0	64,0
Комбинация панели 34 маркеров + психологический тест	Jones M.P. et al., 2014	Здоровые	85,0	88,0
Панель 8 маркеров	Mujagic Z. et al., 2016	Здоровые	88,1	86,5
Фекальный кальпротектин	Waugh N. et al., 2013	ВЗК	93,0	94,0
ЮЖК в стуле	Farup P.G. et al., 2016	Здоровые	92,0	72,0
ScalI в стуле	Öhman L. et al., 2012	Здоровые	80,0	79,0
ScalII в стуле	Öhman L. et al., 2012	Здоровые	80,0	68,0
CgB в стуле	Öhman L. et al., 2012	Здоровые	78,0	69,0
Фекальные летучие органические соединения	Baranska A. et al, 2016	Здоровые	89,4	73,3
Висцеральная гиперчувствительность ≥ 40 мм рт.ст.	Bouin M. et al., 2002	Здоровые и не-СРК	95,5	71,8
Висцеральная гиперчувствительность ≥ 26 мм рт.ст.	Ludidi S. et al., 2012	Здоровые	63,0	90,0

пациентов с активным воспалительным процессом в кишке, мы говорим о воспалительных заболеваниях кишечника и микроскопическом колите, является фекальный кальпротектин. Он обнаружен в цитозоле нейтрофилов и является биомаркером воспаления [17]. В литературе имеется ряд исследований, в которых продемонстрирована диагностическая ценность фекального кальпротектина, позволяющая отличать пациентов с ВЗК, находящихся в глубокой ремиссии, от здоровых [18]. Но есть и другие, противоположные и заставляющие задуматься, данные, свидетельствующие о повышенном уровне фекального кальпротектина более 50 мкг/г. И это отрицательно коррелировало с качеством жизни этих пациентов. В мета-анализе из 8 исследований, вобравшем в себя 565 пациентов с ВЗК, 259 больных СРК и 238 здоровых добровольцев, в попытке найти «истину» в вопросе дифференциальной диагностики этих заболеваний, было показано, что повышение уровня кальпротектина, даже до 1000 мг/г, не позволяло гарантировано

исключить СРК [19]. Это еще раз подтверждает гипотезу наличия воспаления у большинства пациентов с СРК.

Однако, уровень кальпротектина ниже 50 мкг/г у больных, удовлетворяющим клиническим критериям СРК позволяют высоко достоверно исключить воспалительное заболевание кишечника (язвенный колит, болезнь Крона).

В заключение следует отметить, что представленный нами обзорный материал является весьма поверхностным срезом из огромного пласта исследований в этой области и, вероятно, одной из первых работ, представленных в русскоязычной периодике. В таблице 4 приведены наиболее цитируемых исследований в англоязычной литературе. Мы, в свою очередь, планируем продолжить в дальнейших публикациях более объемно осветить основные тренды в изучении биомаркеров СРК, а также представить данные собственные оригинальных исследований.

Литература | Reference

- Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. Br Med J. 1978;2(6138):653–654.
- Brian E. Lacy, Fermín Mearin, Lin Chang, William D. Chey, Anthony J. Lembo, Magnus Simren, and Robin Spiller. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016;150:1393–1407.
- Engsbro A.L. et al. Patients suspected of irritable bowel syndrome – cross-sectional study exploring the sensitivity of Rome III criteria in primary care. Am J Gastroenterol. 2013; 108, 972–980.
- Stanisic V, and Quigley EM The overlap between IBS and IBD: what is it and what does it mean?. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 8, 139–145.
- Маев И.В., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. Методическое пособие. Москва, 2016.
Maev I. V., Cheremushkin S. V., Kucheryaviy Yu. A. Синдром razdrzhennogo kishechnika. Rimskiye kriterii IV. O roli vistseral'noy giperchuvstvitel'nosti i sposobakh yeye korrektsii. Metodicheskoye posobiye [Irritable bowel syndrome. Roman criteria IV. On the role of visceral hypersensitivity and how to correct it. Toolkit]. Moscow, 2016.
- Маев И.В., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. Consilium Medicum. 2016. Т. 18. № 8. С. 79–85.
Maev I. V., Cheremushkin S. V., Kucheryaviy Yu. A., Cheremushkina N. V. Irritable bowel syndrome. Rome criteria IV. Consilium Medicum. 2016;18(8):79–85.
- Ивашкин В.Т., Шульгин Ю.А., Баранская Е.К. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. РЖГГК, 2017;5:76–93.
Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Baranskaya Ye. K., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017;27(5):76–93 DOI: 10.22416/1382–4376–2017–27–5–76–93
- Barbara G. IBS: biomarkers for IBS: ready for prime time? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12:9–10.

9. Biomarkers Definitions Working Group (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69, 89–95.
10. Hod K. *et al.* Assessment of high-sensitivity CRP as a marker of micro-inflammation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(12):1105–1110.
11. Hauser G. *et al.* Erythrocyte sedimentation rate – possible role in determining the existence of the low grade inflammation in Irritable Bowel Syndrome patients. *Med Hypoth.* 2012;78(6):818–820
12. Kennedy P.J. *et al.* A sustained hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress in irritable bowel syndrome. *Psychological Medicine.* 2014;44(14):3123–3134.
13. FitzGerald L.Z. *et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in women with irritable bowel syndrome in response to acute physical stress. *West J Nurs Res.* 2009;31(7):818–836.
14. Lembo A.J. *et al.* Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(8):834–842.
15. Jones M.P. *et al.* A biomarker panel and psychological morbidity differentiates the irritable bowel syndrome from health and provides novel pathophysiological leads. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014, 39, 426–437.
16. Ohman L, Stridsberg M, Isaksson S, *et al.* Altered levels of fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? *Am J Gastroenterol.* 2012;107:440–447.
17. Von Arnim U, Wex T, Ganzert C, *et al.* Fecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:97–103.
18. Jonefjäll B, Öhman L, Simrén M, *et al.* IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis in deep remission are associated with increased levels of serum cytokines and poor psychological wellbeing. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:2630–2640.
19. Menees SB, Powell C, Kurlander J, *et al.* A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:444–454.