МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Бабаева А. Р.¹, Осадчук М. А.², Видикер Р. В.¹, Калинина Е. В.¹, Солоденкова К. С.²

¹ ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ

² ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, МЗ РФ

MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATHOGENESIS AND OPTIMIZATION OF PHARMACOTHERAPY OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Babaeva A. R.¹, Osadchuk M. A.², Vidiker R. V.¹, Kalinina E. V.¹, Solodenkova K. S.²

¹ Volgograd state medical University

² First Moscow state medical University. I.M. Sechenov, the Ministry of health of the Russian Federation

Резюме

В статье проведен анализ современных публикаций и результатов собственных исследований, направленных на изучение роли системного воспаления в патогенезе и клинической манифестации СРК, включая системные проявления этого заболевания. Показано, что у пациентов с СРК отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови. Отмеченные нарушения цитокинового статуса коррелировали с выраженностью ведущих клинических синдромов — абдоминальной болью и расстройством стула. Степень нарастания провоспалительных цитокинов при СРК была менее выраженной, чем при НЯК, однако они достоверно превышали аналогичные показатели в группе здоровых лиц. Частота обнаружения гиперцитокинемии в группе СРК была в пределах 30–40% против 60–85% в группе НЯК и 2–6% в группе контроля. Курсовая терапия препаратом, содержащим смесь аффинно очищенных релиз-активных антител (РААТ) к гистамину, ФНО- α и мозгоспецифическому белку S-100 с доказанным аницитокинным действием приводила к значительному улучшению состояния больных: достоверному уменьшению выраженности абдоминалгии, нормализации стула, уменьшению внекишечных вегетативных проявлений и психологических расстройств. Полученные результаты позволяют сделать заключение о значении цитокинового дисбаланса в нарушении функции толстой кишки и целесообразности включения в схему фармакотерапии СРК препаратов, влияющих на нейроиммунную регуляцию и механизмы системного воспаления.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, системное воспаление, цитокины

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 139 (3): 48–55

Summary

In the presented article the data gained from recent publications and our original investigations conducted in term to determine the role of low grade systemic inflammation in the pathogenesis and clinical manifestation of irritable bowel syndrome (IBS) were analyzed. It was shown that in patients with IBS levels of circulating key pro-inflammatory cytokines (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8) were increased while the levels of anti-inflammatory IL-10 tends to decrease. Revealed cytokine imbalance correlated with severity of the intestinal symptoms such as abdominal pain and changes in bowel habits. The raised levels of pro-inflammatory cytokines were detected in 30–40% pts with IBS and in 60–85% pts with ulcerative colitis (UC) versus 2–6% in controls. In pts with active UC pro-inflammatory cytokines raised much more prominent than in IBS, nevertheless in IBS group levels of these cytokines were significantly higher than in controls. The results of randomized placebo controlled study had demonstrated the efficacy and safety of combination of affinity purified release-active antibodies (RAAT) to histamine, TNF α and brain-specific S-100 protein with anti-cytokine property in the treatment of IBS. In pts treated with combination of affinity purified RAAT to histamine, TNF- α and brain-specific S-100 protein the significant improvement in intestinal and non-intestinal systemic symptoms was registered. These data support the concept of relationship between cytokine imbalance and functional GI disorders and suggested the recommendation to include combination of affinity purified RAAT to histamine, TNF- α and brain-specific S-100 protein as disease modifying drug in IBS treatment.

Keywords: irritable bowel syndrome, systemic inflammation, cytokines

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 139 (3): 48–55

Синдром раздраженного кишечника (СРК), характеризующийся рецидивирующей абдоминальной болью и/или дискомфортом в сочетании с нарушением работы кишечника, представляет собой самое частое функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в популяции. Несмотря на отсутствие доказанных структурных нарушений со стороны кишечника и относительно благоприятный прогноз, СРК остается важной медико-социальной проблемой, что связано не только с высокой распространенностью этого заболевания, но и с его влиянием на качество жизни и социальную активность личности, а также с теми экономическими потерями, которые несет общество (9, 19, 23).

Особенностью СРК, как и других функциональных расстройств, является полиморфизм клинической картины, сочетание кишечных и внекишечных проявлений заболевания, длительное рецидивирующее течение, резистентность к проводимой терапии. Следует подчеркнуть, что выраженность и упорство жалоб, существенное снижения качества жизни и работоспособности больных СРК заставляют исключать более тяжелую органическую патологию ЖКТ, в том числе онкологический процесс. В связи с этим верификация диагноза СРК требует больших усилий со стороны клинициста и значительных затрат системы здравоохранения. В клинической картине СРК наряду с типичными для этого заболевания признаками присутствуют неспецифические симптомы, такие как депрессия, тревога, расстройство сна, хроническая боль различной локализации, в т.ч. фибромиалгия, синдром хронической усталости, синдром раздраженного мочевого пузыря, другие вегетативные расстройства. Все это может быть причиной первичного обращения за медицинской помощью к специалистам разного профиля с длительным дифференциально-диагностическим поиском. Наличие системных проявлений дало основание ряду ведущих экспертов прийти к заключению о том, что СРК не следует традиционно рассматривать как заболевание, ограниченное только лишь поражением ЖКТ (18, 19, 23).

Несмотря на длительную историю изучения СРК и большое количество выполненных клинических и экспериментальных исследований, вопросы этиологии и патогенеза функциональных расстройств ЖКТ до сих пор остаются дискуссионными. Согласно современной концепции функциональную патологию ЖКТ рассматривают как биопсихосоциальные заболевания, в развитии которых важную роль играют как личностные особенности пациентов, так и предрасполагающие факторы. В основе указанной модели функциональных расстройств лежит взаимодействие трех механизмов — сенсорно-моторной дисфункции, психосоциального воздействия и активно изучаемых в последние годы нейрорегуляторных, гормональных и иммунных механизмов. Общепризнанной является мультифакториальная природа СРК, которая рассматривает патогенез этого заболевания с позиции сочетанного воздействия психосоциальные факторы риска, в т.ч. острого и хронического стресса, средовых факторов, инфекционных агентов на

фоне генетически детерминированных особенностей иммунореактивности, нейроэндокринной и нейроиммунной регуляции (9,13,15,17).

Хроническое течение СРК, риск трансформации функциональных расстройств в органическую патологию, в том числе, в колоректальный рак, полиморфизм клинической симптоматики, многочисленные внекишечные проявления этого заболевания послужили основанием для выдвинутой концепции хронического системного воспаления низкой степени как ключевого механизма развития СРК. Исследованиями последнего десятилетия убедительно доказано, что слизистая оболочка ЖКТ находится в состоянии «контролируемого» воспаления, регулируемого сложным балансом про- и противовоспалительных медиаторов, нейроромонов и нейротрансмиттеров (11,12,17,22). Несмотря на отсутствие явных признаков воспалительного процесса при СРК обнаружена инфильтрация слизистой оболочки кишечника иммуннокомпетентными клетками (лимфоциты, мастоцитами, плазмоцитами, макрофаги, тучные клетки), гиперплазия энтерохромаффинных клеток, продуцирующих серотонин, а также гиперэкспрессия маркеров воспаления и нейротрансмиттеров (20,25). Хроническое воспаление приводит к нарушению секреторной и моторной активности кишечника, повышению висцеральной чувствительности, изменению состава кишечной флоры с развитием синдрома избыточного бактериального роста (20,27). Важно подчеркнуть, что воспаление играет ведущую роль в патогенезе не только постинфекционного СРК, но и при отсутствии связи заболевания с перенесенной кишечной инфекцией. В этом случае стресс либо другой повреждающий фактор через активацию системы нейропептидов (субстанции Р) приводят к нарушению регуляторной оси «мозг-кишка» с активацией мастоцитов, лимфоцитов, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и кортизола, что способствует снижению барьерной функции слизистой оболочки и усиленному бактериальному росту (18,21). Установлено, что целый ряд факторов влияет на активность иммунного воспаления и секрецию провоспалительных медиаторов. В частности, диета с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов и полиолов способствует снижению провоспалительных цитокинов и улучшению микробиотического профиля пациентов с СРК (16). Наряду с этим такой важный эндогенный регулятор, как оксид азота, способствует активации мастоцитов и усилению продукции провоспалительных цитокинов и других флогогенных агентов (10).

Анализ современных публикаций убедительно демонстрирует, что независимо от триггерного фактора, происходит поломка в регуляторной оси «мозг-кишка» и ключевую роль в этой поломке играют нейроиммунные и нейроэндокринные механизмы (11,12,18). Следует отметить, что медиаторы иммунного воспаления, в т.ч. цитокины способны оказывать прямое действие на нейрональную регуляцию, способствуя тем самым развитию феномена висцеральной гипералгезии, вегетативных и психологических расстройств. Доказана прямая

связь между нервной и иммунной системой, которая реализуется через общие сигнальные молекулы, к которым относятся цитокины, нейротрансмиттеры и нейрогормоны, а также через активацию соответствующих рецепторов (в том числе, рецепторов к цитокинам) в разных органах и тканях (14,17,20). Результаты клинических исследований находятся в контексте с экспериментальными данными, демонстрирующими прямое влияние провоспалительных цитокинов на нейроглию, продукцию кортиколиберина и в конечном итоге — на висцеральную гиперсенситивность (26). Столь тесная связь между иммунной системой и центральной нейрорегуляцией послужила основанием для возникновения в последние годы понятия «сенситивного синдрома центрального генеза» («central sensitivity syndrome»), включающего в себя целый ряд функциональных расстройств, характеризующихся хронической болью, в том числе фибромиалгией и СРК (21, 23, 24).

Что касается дисбаланса цитокинов при СРК, то за последние годы накоплена убедительная доказательная база их патогенетической роли при этом заболевании. Многочисленными исследованиями установлено, что при СРК имеет место повышение провоспалительных цитокинов в крови (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17, ФНО- α , а также ИФН- γ), коррелирующее с тяжестью клинических проявлений заболевания, в том числе, с выраженностью внекишечных симптомов (11,12,14,22,27). Достоверное нарастание уровня ключевых флогенных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 было обнаружено не только в крови, но и стенке толстой кишки, при этом наблюдается снижение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10, сочетающееся с повышенной экспрессией иммунокомпетентных (мастоциты, Т-лимфоциты) и энтерохромаффинных клеток. Гиперплазия энтерохромаффинной ткани при СРК рассматривается как причина дисбаланса уровня циркулирующего серотонина при этом заболевании (6,20). Вместе с тем при СРК обнаружено не только повышение, но и снижение уровня серотонина в крови, коррелирующее с тяжестью депрессивных расстройств (7,8).

Воспалительному аспекту СРК были посвящены исследования, выполненные на кафедре факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета по анализу цитокинового профиля у пациентов с различными клиническими вариантами СРК. В исследование было включено 59 больных СРК (35 женщин и 24 мужчины) в возрасте от 18 до 45 лет. Группу сравнения составили 20 пациентов с верифицированным диагнозом неспецифического язвенного колита (НЯК, среди которых было 13 женщин и 7 мужчин в возрасте от 21 до 47 лет. Контрольная группа была представлена 40 практически здоровыми лицами (30 женщин и 15 мужчин), сопоставимых по возрасту. Все больные СРК были подразделены на подгруппы в зависимости от преобладающего клинического синдрома, а именно наличия запоров или поносов. В ходе исследования выявлено, что диагнозу СРК с преобладанием запоров (СРК-З) соответствовали 22 (37,29%) человека, диагноз СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) установлен у 27

(45,76%) обследуемых, 10 (16,95%) человек соответствовали СРК смешанному варианту (СРК-С). В зависимости от наличия или отсутствия острой кишечной инфекции в анамнезе группа СРК была подразделена на постинфекционный диарейный вариант СРК (11 человек — 40,74%) и СРК с диареей без наличия в анамнезе инфекции (16 человек — 59,25%), постинфекционный констипационный вариант СРК выявлен лишь у 1 больного. Интенсивность ведущих клинических признаков, как кишечных, так и внекишечных симптомов СРК оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы и выражали в баллах.

Результаты сравнительного анализа уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с СРК свидетельствуют о том, что в группе СРК имеет место цитокиновый дисбаланс, характеризующийся достоверным повышением концентрации ведущих медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа) и снижением противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови по сравнению контрольной группой (табл. 1). В то же время концентрация циркулирующих провоспалительных цитокинов в группе СРК была значительно ниже, чем в группе неспецифического язвенного колита (НЯК), что в полной мере согласуется с наличием манифестного воспаления при НЯК. В группе больных СРК средние показатели концентрации ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-8 превышали контрольные значения в не менее чем в 2 раза, а ИЛ-6 — в 3,6 раза. Вместе с тем повышение данных цитокинов оказалось гораздо менее выраженным при СРК по сравнению с НЯК. Особенно значимой была разница по показателю уровня ИЛ-6, который в группе НЯК оказался в 31,9 раза выше, чем в группе СРК. При этом следует подчеркнуть, что снижение уровня противовоспалительного ИЛ-10 в группе СРК оказалось более выраженным, чем у больных НЯК, что говорит об особенностях цитокинового дисбаланса при сравниваемых заболеваниях кишечника.

При проведении анализа концентрации изучаемых цитокинов в группе больных СРК в зависимости от клинического варианта, выявлено, что диарейный вариант СРК (СРК-Д) характеризовался повышенным уровнем всех исследованных провоспалительных цитокинов, тогда как при констипационном варианте СРК достоверное нарастание обнаружено только по двум цитокинам: ФНО- α и ИЛ-1 β (табл. 2). При сравнении субтипов СРК между собой, выявлены достоверные различия по уровню ФНО- α и ИЛ-1 β , за счет более высоких концентраций данных цитокинов в группе СРК с преобладанием диареи. При этом у больных с диарейным вариантом СРК, перенесших острую кишечную инфекцию, сывороточная концентрация ФНО- α и ИЛ-1 β достоверно превышала аналогичные показатели в группе больных СРК-Д без наличия острой кишечной инфекции в анамнезе. Связи между кишечной инфекцией в анамнезе и уровнем ИЛ-10 в исследованной нами группе обнаружено не было. Тем не менее отмеченный дисбаланс с более выраженным нарастанием ФНО- α и ИЛ-1 β при постинфекционном СРК не исключают участия кишечной инфекции в патогенезе функциональных расстройств кишечника.

Группы больных	Концентрация цитокинов М±m, пг/мл					
	ФНО-α	ИЛ-1β	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	
Больные СРК, n=59		64,23±2,13	62,83±6,08	26,33±2,09	41,38±6,73	7,13±5,49
	t1	2,08	4,02	7,66	3,14	0,24
	p1	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
	t2	15,76	35,97	63,05	28,36	7,67
Больные НЯК, n=20	p2	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
		242,29±11,08	789,34±19,26	839,75±12,73	482,65±14,03	96,74±10,31
	t1	18,59	37,96	64,74	32,73	8,49
Контрольная группа, n=45	p1	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
		24,57±3,81	30,16±5,42	7,24±1,83	18,62±2,07	8,47±1,36

Таблица 1.

Средние значения концентрации ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных СРК, НЯК и лиц контрольной группы, М±m, пг/мл.

Примечание:

p1 — достоверность различий с контролем; p2 — достоверность различий показателей с НЯК.

Группы больных	Концентрация цитокинов М±m, пг/мл					
	ФНО-α	ИЛ-1β	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	
Больные СРК-3, n=22		63,17±5,32	54,61±9,86	21,99±7,69	21,03±10,04	9,35±3,24
	t ₁	7,45	2,17	1,86	1,31	0,03
	p ₁	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	t ₂	14,57	33,96	54,99	26,12	8,18
Больные СРК-Д, n=27	p ₂	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
		82,06±3,31	84,42±5,34	30,49±4,82	43,73±9,06	5,29±2,74
	t ₁	11,4	7,13	4,52	2,70	1,04
Больные НЯК, n=20	p ₁	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
	t ₂	13,86	35,28	59,46	26,28	8,57
	p ₂	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	t ₃	3,01	2,66	0,94	0,87	0,96
	p ₃	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Контрольная группа, n=45	t ₁	18,59	37,96	64,74	32,73	8,49
	p ₁	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	24,57±3,81	30,16±5,42	7,24±1,83	18,62±2,07	8,47±1,36	

Таблица 2.

Уровни ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных СРК-3, СРК-Д и в группах сравнения, М±m, пг/мл.

Примечание:

p1 — достоверность по сравнению с контролем; p2 — достоверность различий показателей с НЯК; p3 — достоверность различий показателей с СРК-3.

Измененный уровень		Больные СРК, n=59	Больные НЯК, n=20	Контрольная группа, n=45
ФНО-α	Повышенный уровень	24	17	1
		40,68 %	85,00 %	2,22 %
ИЛ-1β	Повышенный уровень	18	14	2
		30,51 %	70,00 %	4,44 %
ИЛ-6	Повышенный уровень	16	12	1
		27,12 %	60,00 %	2,22 %
ИЛ-8	Повышенный уровень	19	13	2
		32,20 %	65,00 %	4,44 %
ИЛ-10	Сниженный уровень	12	2	3
		20,34 %	10,00 %	6,67 %

Таблица 3.

Частота обнаружения измененного содержания ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных СРК, НЯК и лиц контрольной группы, n, %.

Помимо анализа средних значений содержания ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 нами учитывалась частота обнаружения измененного уровня этих цитокинов в указанных группах (табл. 3).

Как следует из представленных в таблице 3 результатов, повышенный уровень провоспалительных цитокинов в группе пациентов СРК регистрировался достоверно чаще, чем в группе здоровых лиц, однако по сравнению с группой НЯК частота гиперцитокинемии была существенно ниже. Обращает на себя внимание тот факт, что снижение прововоспалительного цитокина ИЛ-10 в группе больных СРК обнаруживалось чаще, чем у больных

НЯК, оно имело место примерно у ¼ части больных независимо от варианта СРК.

Анализ частоты выявления цитокинового дисбаланса при разных клинических субтипах СРК не выявил достоверной разницы между СРК-Д и СРК-3, хотя в группе с диарейным вариантом СРК повышение провоспалительных цитокинов регистрировалось несколько чаще (табл. 4).

Для более полной оценки взаимосвязи уровня цитокинов в сыворотке крови и интенсивности органических проявлений при функциональной и органической патологии ЖКТ нами был проведен корреляционный анализ, результаты которого

Таблица 4.

Сравнительный анализ частоты обнаружения измененного содержания ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных СРК-З, СРК-Д, НЯК и в контрольной группе, n,%.

		СРК-З, n= 22	СРК-Д, n=27	НЯК, n=20	Контрольная группа, n=45
Повышенный уровень ФНО- α	n	8	11	17	1
	%	36,36	40,74	85,00 %	2,22
Повышенный уровень ИЛ-1 β	n	6	9	14	2
	%	27,27	33,33	70,00 %	4,44
Повышенный уровень ИЛ-6	n	4	8	12	1
	%	18,18	29,63	60,00 %	2,22
Повышенный уровень ИЛ-8	n	6	10	13	2
	%	27,27	37,04	65,00 %	4,44
Сниженный уровень ИЛ-10	n	5	6	2	3
	%	22,73	22,22	10,00 %	6,67

показали следующее. В группе больных СРК выявлена прямая сильная корреляционная связь между интенсивностью абдоминалгий, а также преобладанием жидкого стула — с одной стороны и уровнем ФНО- α и ИЛ-1 β — с другой стороны, что позволяет предположить прямое участие данных цитокинов в формировании диарейного синдрома. В группе больных НЯК также установлена выраженная прямая корреляционная зависимость между интенсивностью абдоминалгии и абдоминального дискомфорта с одной стороны, и концентрацией ФНО- α и ИЛ-1 β с другой.

При анализе корреляционной зависимости между уровнем ИЛ-10 и исследуемыми клиническими параметрами в группе СРК выявлена обратная связь средней силы по интенсивности абдоминалгий, абдоминального дискомфорта и преобладания жидкого стула, что не исключает наличия у данной категории больных дефицита противовоспалительного звена цитокиновой системы как одного из важных патогенетических механизмов данного заболевания. Подобная корреляционная зависимость имела место и в группе НЯК.

Таким образом, проведенные нами исследования подтверждают вклад иммунного воспаления в патогенез и клинические проявления СРК и вполне согласуются с данными зарубежных публикаций, демонстрирующих связь между цитокиновым дисбалансом и манифестацией функциональной патологии ЖКТ. Полученные результаты имеют важное практическое значение, т.к. они позволяют объективно оценить тяжесть заболевания, проводить эффективный мониторинг качества проводимой терапии, прогнозировать развитие органической патологии ЖКТ.

Имеющиеся в настоящее время убедительные клинические, морфологические и иммунологические доказательства иммуновоспалительной природы СРК послужили основанием для применения лекарственных препаратов, способных воздействовать на отдельные звенья патогенеза при этом заболевании (3,8,9). В связи с этим особый интерес вызывает возможность коррекции цитокинового дисбаланса с помощью лекарственных средств, обладающих антицитокиновой активностью. Новым подходом к лечению СРК является комбинированное воздействие на механизмы центральной сенситивности и ноцицепции, на секреторную и моторную активность кишечника, а также — на иммуновоспалительный процесс в слизистой

оболочке толстой кишки. Этим требованиям в полной мере удовлетворяет препарат, представляющий собой комбинацию зарегистрированных ранее трех действующих веществ в релиз-активной форме: антител к мозгоспецифическому белку S-100 аффинноочищенных (АТ S 100); антител к гистамину аффинно очищенных (АТ Гис); антител к человеческому фактору некроза опухоли-альфа (ФНО- α) аффинно очищенных (АТ ФНО).

Эффективность и безопасность препарата, содержащего смесь аффинно очищенных релиз-активных антител (РА АТ) к гистамину, ФНО- α и мозгоспецифическому белку S-100 и его компонентов в лечении заболеваний ЖКТ функционального генеза, а также в купировании вегетативных и тревожно-депрессивных расстройств на фоне соматических и неврологических заболеваний была убедительно доказана в доклинических и клинических исследованиях (1,3,6). Такой компонент, как антитела к мозгоспецифическому пептиду S 100, обладающий анксиолитической, ноотропной, стресс- и нейропротекторной активностью зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат для коррекции психологических расстройств разного генеза, в том числе в педиатрической практике. Путем модификации активности белка S 100, участвующего в регуляции метаболизма, пролиферации и апоптоза нейронов, а также в передаче внутриклеточного сигнала, обеспечивается нейропротективное и нейротрофическое действие препарата. В исследованиях *in vitro* показано влияние антител к S 100 на рецепторы: 5-НТ1А, 5-НТ2А, 5-НТ2В рецепторы и глициновый сайт NMDA-рецептора. По эффективности антитела к S 100 не уступают классическим препаратам: бензодиазепиновому анксиолитику диазепаму, трициклическому антидепрессанту amitриптилину, ноотропу пирацетаму, не оказывая при этом характерных для традиционных антидепрессантов и анксиолитиков побочных действий: седативного, миорелаксирующего и амнестического.

Второй компонент, представленный антителами к гистаминовым рецепторам (АТ Гис), влияет на секреторную и моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, обладает противовоспалительным, спазмолитическим и анальгетическим действием, вызывает повышение pH желудочного сока, что приводит к снижению его кислотной агрессии. Экспериментальные исследования показали, что АТ Гис обладают антиульцерогенным действием в условиях

острого и хронического язвенного процесса у крыс и мышей, не уступая по эффективности блокатору H₂-рецепторов гистамина фамотидину. Кроме того, АТ Гис проявляют свойства агониста H₄-гистаминового рецептора, что обеспечивает их ульцеро-протективный эффект.

В связи с обнаружением признаков системного и локального воспаления при СРК важным с патогенетических позиций является воздействие на иммунное воспаление с помощью антицитокиновых средств. Третий компонент — РААТ к ФНО-α. В последнее десятилетие получена солидная доказательная база противовоспалительного и иммуномодулирующего действия РААТ к ФНО-α, что послужило основанием для их широкого применения в лечении ревматоидного артрита и других воспалительных поражений суставов, а также неспецифического язвенного колита (2,4). Исследованиями, проведенными в различных центрах РФ, а также в ВолГМУ, было показано, что курсовая терапия РААТ к ФНО-α у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом наряду с хорошим клиническим эффектом приводит к достоверному снижению провоспалительных цитокинов в крови, в т.ч. ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН-γ (2). Эти результаты свидетельствуют о том, что противовоспалительный эффект РААТ к ФНО-α обусловлен их модулирующим действием на продукцию провоспалительных цитокинов и дает основание для более широкого применения антител к ФНО-α с целью коррекции иммунного воспаления.

Сочетание нескольких фармакологически активных компонентов, эффективно воздействующих на ведущие патогенетические механизмы СРК, позволяет повысить качество лечения это заболевания. Терапевтический эффект комбинации аффинно очищенных РААТ к гистамину, ФНО-α и мозгоспецифическому белку S-100 обеспечивается синергичным действием входящих в его состав компонентов, влияющих на центральные механизмы регуляции моторики ЖКТ, висцеральную гипералгезию, секреторную активность, а также — на продукцию медиаторов системного воспаления. Перечисленные фармакодинамические эффекты позволяют рассматривать смесь аффинно очищенных РААТ к гистамину, ФНО-α и мозгоспецифическому белку S-100 как средство патогенетической, а не симптоматической терапии, что отличает его от других известных средств для лечения СРК.

В РФ было проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата, содержащего смесь аффинно очищенных РААТ к гистамину, ФНО-α и мозгоспецифическому белку S-100 в лечении пациентов с СРК (1), в котором участвовали кафедра поликлинической терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и кафедра факультетской терапии ВолГМУ (6). Всего в исследование было включено 128 пациентов. Среди которых было 95 женщин и 33 мужчины в возрасте от 19–59 лет (средний возраст составил 36,8±12,1 лет) с диагнозом СРК, верифицированным в соответствии с Римскими критериями III (2006). В исследовании принимали участие пациенты с тремя вариантами (субтипами)

заболевания: СРК с преобладанием диареи, СРК с преобладанием запора и смешанным типом СРК. В течение 12 недель 65 пациентов получали комбинацию аффинно очищенных РААТ к гистамину, ФНО-α и мозгоспецифическому белку S-100 по 2 таблетки 2 раза в сутки сублингвально, 63 пациента получали плацебо по той же схеме. В качестве первичного критерия эффективности оценивалась доля пациентов со снижением на 30 % и более выраженности боли/дискомфорта через 4 и 12 недель лечения. Результаты исследования показали, что анальгетический эффект при приеме комбинации аффинно очищенных РААТ к гистамину, ФНО-α и мозгоспецифическому белку S-100 развивался в течение первых двух недель и отмечался у 100 % больных. У 90 % пациентов, ответивших на терапию, значимое снижение тяжести абдоминальной боли регистрировалось более 50 % длительности периода наблюдения. У третьей части пациентов абдоминальгии были полностью купированы к окончанию курсового лечения. Терапевтическое действие препарата проявлялось значимым положительным влиянием на характер стула (форму и частоту) у пациентов с различными вариантами СРК. Положительная динамика формы стула по Бристольской шкале в сочетании с уменьшением интенсивности абдоминального болевого синдрома на 30 % имела место у 100 % больных подгруппы «СРК с преобладанием диареи». Выраженный анальгетический эффект и увеличение частоты стула при снижении потребности в симптоматической терапии зарегистрированы у 84 % больных подгруппы. В группе СРК с преобладанием запоров все пациенты отмечали снижение выраженности «негастроэнтерологических» соматовегетативных и психофизиологических расстройств с достоверным повышением физической и умственной работоспособности, активности и стрессустойчивости, уменьшение раздражительности и эмоциональной лабильности. Следствием позитивного влияния на различные стороны физического и психического здоровья было улучшение повседневной, общественной и личной, в том числе сексуальной, жизни пациента, то есть качества жизни в целом. Полученные результаты позволили сделать заключение об эффективности и безопасности применения комбинации аффинно очищенных РААТ к гистамину, ФНО-α и мозгоспецифическому белку S-100 в лечении больных с функциональными нарушениями ЖКТ, в том числе, с различными вариантами СРК (1, 3, 5).

Таким образом, анализ современных литературных источников и результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что при функциональной патологии кишечника, имеют место нарушения цитокинового баланса, проявляющиеся увеличением содержания ключевых провоспалительных медиаторов и тенденцией к снижению противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Они подтверждают роль системы регуляторных цитокинов в патогенезе функциональных расстройств, а также позволяют обсуждать значение механизмов системного иммунного воспаления в развитии СРК. Определение уровня провоспалительных цитокинов имеет и важное

практическое значение, т.к. дает возможность объективной оценки тяжести заболевания, верифицировать наличие персистирующего воспаления как причины гиперчувствительности слизистой оболочки толстой кишки, нарушения моторики ЖКТ, а также развития внеорганных (системных) проявлений СРК. Поскольку цитокиновый дисбаланс отражает интенсивность и динамику иммунных нарушений при функциональных и органических заболеваниях ЖКТ, оценка цитокинового статуса имеет важное диагностическое и прогностическое значение. Кроме того, динамика уровня цитокинов под влиянием лечения может быть надежным объективным критерием адекватности проводимого лечения. Что касается проблемы рациональной фармакотерапии СРК, то вполне оправданным с патогенетических позиций является применение комбинации афинно

очищенных РААТ к гистамину, ФНО- α и мозго-специфическому белку S-100, обеспечивающей наряду с позитивными психотропными эффектами нормализующее влияние на нарушенную моторику кишечника, висцеральную гипералгезию и цитокиновый дисбаланс. Перечисленные фармакодинамические свойства комбинации РААТ позволяют существенно улучшить результаты лечения СРК и добиться стойкого терапевтического эффекта с купированием кишечных и внекишечных симптомов у подавляющего большинства пациентов. Сочетанное воздействие на нейрогуморальную регуляцию деятельности ЖКТ и на механизмы системного воспаления открывают широкую перспективу фармакотерапии функциональных расстройств органов пищеварения и других состояний, объединяемых понятием «центрального сенситивного синдрома».

Литература

1. *Авалуева Е. Б., Адашева Т. В., Бабаева А. Р.* Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования // *Consilium medicum*. Гастроэнтерология. — 2014. — № 1: С. 2–7
2. *Бабаева А. Р., Солоденкова К. С., Сергеева С. А.* Доказательная база антицитокиновой терапии ревматоидного артрита // *Вестник ВолГМУ*.-2006.-№ 4.-С.15–22
3. *Елизаветина Г. А.* Эволюция взглядов на этиологию, патогенез и лечение синдрома раздраженного кишечника // *Медицинский совет*. — 2015. — № 13. — С. 86–89.
4. *Осадчук А. М., Осадчук М. А.* Артрофоон-альтернативный препарат в лечении неосложненных форм специфического язвенного колита // *Бюл. экспер. биол.*-2009.-Т.148.-№ 8.-Приложение. — С. 121–124.
5. *Осадчук М. А.* Колофорт новый препарат в терапии функциональных расстройств кишечника // *Медицинский альманах*,-2015,-№ 1(36),-С. 57–59.
6. *Осадчук М. А., Будрина В. О.* Новые патогенетические подходы к терапии синдрома раздраженного кишечника, основанные на морфофункциональных особенностях данной патологии. // *Практическая медицина*, — 2014, — № 1(77). — С.12–20.
7. *Родионова О. Н., Трубина Н. В., Реутова Э. Ю., Видикер Р. В., Бабаева А. Р.* Особенности нарушений нейрогуморальной регуляции, цитокинового и тиреоидного статуса у больных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. — Выпуск 1 (11). — 2009. — С. 51–57.
8. *Родионова О. Н., Трубина Н. В., Реутова Э. Ю., Видикер Р. В., Бабаева А. Р., Гальченко О. Е.* Клиническое значение оценки нейромедиаторов и цитокинового статуса у больных функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*, —2008 — № 3 (27) — С. 44–47.
9. *Шентулин А. А.* СРК: Что мы видим “внутри хрустального шара”? // *РМЖ*, Гастроэнтерология, — 2014 № 20, — С.1437–1441.
10. *An S, Zong G, Wang Z, Shi J, Du H, Hu J.* 2016 Mar 4. Expression of inducible nitric oxide synthase in mast cells contributes to the regulation of inflammatory cytokines in irritable bowel syndrome with diarrhea. // *Neurogastroenterol Motil.* 2016 Jul;28(7):1083–93. doi: 10.1111/nmo.12811. Epub
11. *Barbaro MR, Di Sabatino A, Cremon C, Giuffrida P, Fiorentino M, Altimari A, Bellacosa L, Stanghellini V, Barbara G.* Interferon- γ is increased in the gut of patients with irritable bowel syndrome and modulates serotonin metabolism. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016 Mar 15;310(6): G439–47. doi:10.1152/ajpgi.00368.2015. Epub 2016 Jan 7.
12. *Bennet SM, Polster A, Törnblom H, Isaksson S, Capronnier S, Tessier A, Le Nevé B, Simrén M, Öhman L.* Global Cytokine Profiles and Association With Clinical Characteristics in Patients With Irritable Bowel Syndrome. // *Am J Gastroenterol.* 2016 Aug;111(8):1165–76. doi: 10.1038/ajg.2016.223. Epub 2016 Jun 7.
13. *Brzozowski B, Mazur-Bialy A, Pajdo R, Kwiecien S, Bilski J, Zwolinska-Wcislo M, Mach T, Brzozowski T.* Mechanisms by which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD). Role of Brain-Gut Axis. // *Curr Neuropharmacol.* 2016 Apr 4. [Epub ahead of print]
14. *Ciszek BP, Khan AA, Dang H, Slade GD, Smith S, Bair E, Maixner W, Zolnoun D, Nackley AG.* MicroRNA expression profiles differentiate chronic pain condition subtypes. // *Transl Res.* 2015 Dec;166(6):706–720.e11. doi: 10.1016/j.trsl.2015.06.008. Epub 2015 Jun 24.
15. *Cheung CK, Wu JC.* Genetic polymorphism in pathogenesis of irritable bowel syndrome. // *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 21;20(47):17693–8.
16. *Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, Valeur J, Brokstad K, Hatlebakk JG, Lied GA.* Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. // *Neurogastroenterol Motil.* 2016 Oct 16. doi: 10.1111/nmo.12969. [Epub ahead of print]
17. *Jonefjäll B, Öhman L, Simrén M, Strid H.* IBS-like Symptoms in Patients with Ulcerative Colitis in Deep Remission Are Associated with Increased Levels of Serum Cytokines and Poor Psychological Well-being // *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Nov;22(11):2630–2640.
18. *Keightley PC, Koloski NA, Talley NJ.* Pathways in gut-brain communication: evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes. // *Aust N Z J Psychiatry.* 2015 Mar;49(3):207–14. doi: 10.1177/0004867415569801.

19. *Khanijow V, Prakash P, Emsellem HA, Borum ML, Doman DB.* Sleep Dysfunction and Gastrointestinal Diseases.// *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015 Dec;11(12):817–25.
20. *Martin-Viñas JJ, Quigley EM.* Immune response in irritable bowel syndrome: A systematic review of systemic and mucosal inflammatory mediators.// *J Dig Dis*. 2016 Sep;17(9):572–581. doi: 10.1111/1751–2980.12379.
21. *O'Malley D.* Immunomodulation of enteric neural function in irritable bowel syndrome.// *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 28;21(24):7362–6. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7362.
22. *Pike BL, Paden KA, Alcalá AN, Jaep KM, Gormley RP, Maue AC, Christmann BS, Elson CO, Riddle MS, Porter CK.* Immunological Biomarkers in Postinfectious Irritable Bowel Syndrome // *J Travel Med*. 2015 Jul-Aug;22(4):242–50. doi: 10.1111/jtm.12218. Epub 2015 Jun 8.
23. *Popa SL, Dumitrascu DL.* Anxiety and IBS revisited: ten years later. // *Clujul Med*. 2015;88(3):253–7. doi: 10.15386/cjmed-495. Epub 2015 Jul 1.
24. *Staud R.* Cytokine and immune system abnormalities in fibromyalgia and other central sensitivity syndromes.// *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11(2):109–15.
25. *Sundin J, Rangel I, Repsilber D, Brummer RJ.* Cytokine Response after Stimulation with Key Commensal Bacteria Differ in Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome (PI-IBS) Patients Compared to Healthy//Controls. *PLoS One*. 2015 Sep 14;10(9): e0134836.doi:10.1371/journal.pone.0134836.Collection 2015.
26. *Zhang G, Yu L, Chen ZY, Zhu JS, Hua R, Qin X, Cao JL, Zhang YM.* Activation of corticotropin-releasing factor neurons and microglia in paraventricular nucleus precipitates visceral hypersensitivity induced by colorectal distension in rats. // *Brain Behav Immun*. 2016 Jul;55:93–104. doi: 10.1016/j.bbi.2015.12.022. Epub 2015 Dec 29.
27. *Zhen Y, Chu C, Zhou S, Qi M, Shu R.* Imbalance of tumor necrosis factor- α , interleukin-8 and interleukin-10 production evokes barrier dysfunction, severe abdominal symptoms and psychological disorders in patients with irritable bowel syndrome-associated diarrhea.// *Mol Med Rep*. 2015 Oct;12(4):5239–45. doi: 10.3892/mmr.2015.4079. Epub 2015 Jul 5