

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ СЕРОТОНИНА И КОРОТКОЦЕПОЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Дорофеев А. Э.¹, Ардатская М. Д.², Рассохина О. А.¹, Кирьян Е. А.³, Коновалова Т. А.¹, Тарасова В. И.¹

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

² ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, кафедра гастроэнтерологии и терапии, Москва

³ Гастроэнтерологический центр Полтавской областной клинической больницы, Украина

Ардатская Мария Дмитриевна

E-mail: ma@uni-med.ru

РЕЗЮМЕ

В работе описаны изменения психологического состояния, электрической активности мозга, уровня серотонина в плазме крови, а также уровня короткоцепочных жирных кислот в стуле у больных с синдромом раздраженного кишечника в зависимости от степени тяжести заболевания. Определялись необходимые тестовые данные для составления индивидуальной программы лечения больных с синдромом раздраженного кишечника.

Ключевые слова: психологический статус; синдром раздраженного кишечника; серотонин; короткоцепочечные жирные кислоты

SUMMARY

In 72 patients with irritable bowel syndrome (IBS) the psychological condition and electric activity of brain, serotonin level in plasma, short chain fatty acids (SFA) levels in stool were studied. In patients with IBS in aggravation of disease violations of central nerve system was observed. The increasing of reactive and personal anxious, violations in electroencephalograms and increasing serotonin level with modification of SFA levels were observed. Clinical, psychological and electroencephalographic changes, levels of serotonin and SFA is necessary to analyze for individual treatment program in patients with IBS.

Keywords: psychological status, irritable bowel syndrome, serotonin short-chained fatty acids

Актуальность. Среди гастроэнтерологической патологии в последние годы в мире растет частота функциональных заболеваний [2, 5, 6]. Среди этой патологии особое место занимает синдром раздраженного кишечника (СРК) [5, 6]. Важную роль в развитии и течении ряда соматических заболеваний играет центральная нервная система (ЦНС) [2, 3, 6, 7], особенно в прогрессировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как функциональная диспепсия и СРК. При этой патологии состояние центральной нервной системы может являться основополагающим моментом в возникновении и прогрессировании заболевания. С другой стороны, в процессе болезни могут развиваться нарушения ЦНС с изменениями психологического статуса, что во многом предопределяет прогноз и качество жизни таких больных [3, 5, 8]. Одним из основных медиаторов ЦНС является серотонин,

который обладает свойствами гормона и нейротрансмиттера. Серотонин имеет разнообразные рецепторы, которые представлены 7 видами и несколькими подтипами. В ЦНС серотониновые рецепторы в большом количестве определяются в солитарном тракте, желатиновой субстанции, ядрах тройничного и блуждающего нервов, гиппокампе, которые характеризуются как серотонинергическая система мозга [1, 4, 9]. Серотонинергическая система мозга участвует в регуляции общего уровня активности ЦНС, двигательной активности, сна и памяти и в значительной степени определяет эмоциональное поведение человека [1, 3, 4, 7].

Несмотря на значительное разнообразие серотониновых рецепторов, в серотонинергической системе головного мозга и желудочно-кишечном тракте определяются сходные рецепторные типы. Прежде всего это рецепторы 5HT₃, связанные с G-белками.



При их активации отмечается повышение уровня внутриклеточного кальция и усиление продукции серотонина. [1, 4]. У больных с СРК активность серотониновых рецепторов значительно увеличивается после еды, что связывают с активацией энтерохромафинных клеток и гиперпродукцией серотонина. Это может вызвать усиление болевого синдрома со стимуляцией перистальтики и развитием висцеральной гиперчувствительности у больных СРК [3]. Длительное наличие феномена висцеральной гиперчувствительности в сочетании с повышенной активностью серотонинергической системы ЦНС может приводить к модификации эмоционального поведения, психологического статуса пациентов с СРК, развитием у них депрессивных состояний, что нарушает качество жизни и усугубляет течение основного заболевания.

Изменения моторики, сфинктерная дисфункция толстой кишки у больных СРК приводят к развитию толстокишечного дисбиоза с нарушением количественного и качественного состава кишечной флоры, изменениями ее метаболизма, нарушением синтеза короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) [5]. КЖК являются метаболитами индигенной микрофлоры, образующиеся в результате брожения сахаров сахаролитическими микроорганизмами и дегградации пептидов бактериями, обладающими протеолитической активностью. Основными метаболическими эффектами КЖК являются: блокировка адгезии патогенов и антибактериальный эффект, активация местного иммунитета, энергообеспечение и регуляция дифференцировки эпителия, поддержание ионного состава и влияние на газообмен, а также регуляция моторики не только кишечника, но и вышележащих отделов желудочно-кишечного тракта [3, 7, 9]. Поэтому своевременная, адекватная коррекция изменений состояния и функции центральной нервной системы, дисбактериоза у больных СРК является существенным подспорьем терапии таких больных.

Цель работы — оценить клинико-психологические особенности, уровень серотонинемии и изменения синтеза КЖК у больных разными формами СРК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 72 больных синдромом раздраженного кишечника (СРК), из которых было 45 (62,5%) женщин и 27 (37,5%) мужчин в возрасте от 18 до 60 лет. Все пациенты лечились в гастроэнтерологических стационарах на Украине и в России, после выписки наблюдались амбулаторно. Диагноз СРК выставлялся с учетом Римских критериев III. Всем больным проведено эндоскопическое исследование толстой кишки с биопсией слизистой оболочки и последующим морфологическим изучением биоптата для исключения органической патологии. У наблюдавшихся больных выявлены 4 клинических типа СРК: с преобладанием запоров 27 (37,5%) пациентов

(тип-1), с преобладанием поносов 21 (29,2%) (тип-2), смешанный 20 (27,8%) (тип-3) и недифференцированный СРК — 4 (5,5%) больных (тип 4). Учитывая небольшое количество пациентов с недифференцированным СРК, в дальнейшем при анализе больные с третьим и четвертым типом СРК были объединены в одну группу. Помимо общеклинических методов обследования у всех пациентов СРК была изучена типологическая направленность высшей нервной деятельности по опроснику Айзенка, реактивная и личностная тревожности по методу Спилбергера до и после терапии. Оценка уровня тревожности производилась в баллах. Значения до 30 баллов расценивались как низкий уровень тревожности, от 31 до 45 баллов — как средняя степень тревожности, а показатели выше 45 баллов отражали высокий уровень тревожности. У всех больных определяли уровень серотонина сыворотки крови. 30 пациентам проводилось электроэнцефалографическое исследование. Кроме того, у всех больных методом газожидкостного хроматографического анализа было исследовано количественное и качественное содержание короткоцепочечных жирных кислот в кале. Были рассчитаны профили ($C_n / \Sigma (C_2 + C_3 + C_4)$) уксусной (C_2), пропионовой (C_3) и масляной (C_4) кислот, вносящих основной вклад в общий пул кислот, анаэробные индексы (АИ) — отношение содержания суммы более восстановленных кислот (пропионовой и масляной) к содержанию менее восстановленной уксусной кислоте.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием стандартного статистического пакета *Microsoft Excel* для вероятности 95%. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины, их стандартные отклонения и ошибки ($M \pm m$ для $p < 0,05$). Для сравнения средних показателей относительного содержания отдельных короткоцепочечных жирных кислот (pCn) между изучаемыми группами и подтверждения их достоверности использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (a) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии. Для изучения корреляции избранных показателей проводили корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота различных типов высшей нервной деятельности у больных СРК отличалась от среднепопуляционной. Среди больных СРК преобладали холерики (44,5%) и меланхолики (31,9%), что достоверно выше, чем в популяции, а количество сангвиников было снижено ($p < 0,05$) (табл. 1). Различные формы СРК отличались частотой встречаемости отдельных типов высшей нервной деятельности. Если при СРК с преобладанием запоров доминировали меланхолики — 74,1% ($p < 0,05$), то у пациентов с преобладанием поносов,

Таблица 1

ОСОБЕННОСТИ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И УРОВНИ СЕРОТОНИНА У БОЛЬНЫХ СРК								
Показатель	Всего СРК		СРК (тип-1)		СРК (тип-2)		СРК (тип-3-4)	
	n = 72	%	n = 27	%	n = 21	%	n = 24	%
Сангвиники	9	12,5	6	22,2*	1	4,8*	2	8,3
Холерики	32	44,5	—	0*	16	76,2*	16	66,7*
Меланхолики	23	31,9	20	74,1*	1	4,8*	2	8,3*
Флегматики	8	11,1	1	3,7*	3	14,3	4	16,7
Реактивная тревожность средняя	21	29,2	10	37,0*	5	23,8	6	25,0
высокая	51	70,8	17	63,0	16	76,2*	18	75,0
Личностная тревожность средняя	13	18,1	3	11,1	4	19,0	6	25,0
Высокая	59	81,9	24	88,9*	17	81,0	18	75,0
Уровень серотонина (мкг/мл)	0,139 ± 0,018		0,126 ± 0,011		0,159 ± 0,012*		0,142 ± 0,012	

* — $p < 0,05$ при сравнении показателей разных типов СРК с общегрупповыми значениями.

смешанным и недифференцированным СРК преобладали холерики (76,2 и 66,7% соответственно) ($p < 0,05$), что в 3–4 раза выше, чем в общей популяции. Следовательно, у больных СРК отмечается снижение встречаемости стабильных типов высшей нервной деятельности — сангвиников и флегматиков и выявлено преобладание неуравновешенного, сильного типа — холериков и нестабильного слабого типа — меланхоликов, что создает предпосылки для модификаций эмоционального поведения.

Реактивная и личностная тревожность у больных СРК, лечившихся в стационаре, была высокой (тревожность была высокой: реактивная — у 70,8% больных, личностная — у 81,9% пациентов). При этом наиболее высокая личностная тревожность выявлена у больных СРК с преобладанием запоров, а реактивная тревожность была максимальной у пациентов с преобладанием поносов и СРК смешанного и недифференцированного типа. У 16 (76,2%) пациентов СРК с поносами и 18 (74,0%) больных СРК с 3-м и 4-м типом до терапии выявлен высокий уровень реактивной тревожности. Частота встречаемости больных СРК со средней реактивной тревожностью колебалась при различных формах от 23,8% у больных с преобладанием поносов до 37,0% у пациентов с преобладанием запоров, а низкая реактивная тревожность не выявлена ни у одного больного. Средняя личностная тревожность выявлена у 11,1% больных СРК с запорами, у 19,0% больных СРК с поносами и у 25,0% пациентов СРК 3-го и 4-го типа, низкой личностной тревожности не было выявлено ни у одного больного с СРК. Показатели личностной тревожности отражают устойчивость человека к стрессовым ситуациям, его прошлый опыт, а уровень реактивно-ситуационной тревожности определяет психоэмоциональный ответ и влияние различных социально-психологических факторов [1, 3]. Болезнь, госпитализация, пребывание

в стационаре индуцируют стрессорную реакцию, на которую организм пациента не всегда отвечает адекватно, что может реализовываться в депрессивных состояниях и приводить к изменению психосоматических, эмоциональных и поведенческих реакций [2, 6].

Таким образом, СРК чаще развивается у лиц с несбалансированной высшей нервной деятельностью, преимущественно холериков и меланхоликов, а эпизоды активности заболевания сопровождаются высокой реактивной и личностной тревожностью, которые могут отражать модификации эмоционального поведения.

При анализе энцефалограмм у больных с СРК достоверных отличий электрической активности мозга у больных различными формами СРК не было выявлено. При этом у 11 (36,7%) больных выявлены умеренно выраженные изменения биопотенциалов головного мозга по типу дезорганизации. У 13 (43,3%) больных зарегистрированы периоды амплитудной асимметрии. На фоновой электроэнцефалограмме у 7 (23,3%) пациентов СРК зарегистрированы эпизоды слегка дезорганизованной альфа-активности, преобладающей преимущественно в задних отделах мозга, которые у 2 (6,7%) больных сменялись длительными периодами низкоамплитудной полиморфной активности (до 10–15 минут). Следовательно, у трети больных СРК на электроэнцефалограмме определялись явления регуляторного дисбаланса в деятельности преимущественно средних структур мозга, неустойчивости уровня функционального состояния головного мозга.

У всех больных СРК уровень серотонина в сыворотке крови был повышен ($0,139 \pm 0,018$ мкг/мл при норме $0,086 \pm 0,0059$ мкг/мл ($p < 0,05$)) (табл. 1). При этом максимально повышенным уровень серотонина был у больных СРК с преобладанием поносов ($0,159 \pm 0,012$ мкг/мл, $p < 0,05$), а у пациентов

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ АБСОЛЮТНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КЖК (C ₂ — C ₆), ПРОФИЛЕЙ C ₂ — C ₄ , ЗНАЧЕНИЙ АНАЭРОБНЫХ ИНДЕКСОВ, СУММАРНОГО ОТНОСИТЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ ИЗОКИСЛОТ P (ИЗОСН), ОТНОШЕНИЯ СУММАРНОГО СОДЕРЖАНИЯ ИЗОКИСЛОТ К КИСЛОТАМ С НЕРАЗВЕТВЛЕННОЙ ЦЕПЬЮ (IСН/СН) В КАЛЕ У БОЛЬНЫХ СРК							
Группа	Е (C ₂ — C ₆) мг/г	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	изоСн	EiCn/Cn
Норма	10,51 ± 2,50	0,634 ± 0,004	0,189 ± 0,001	0,176 ± 0,004	-0,576 ± 0,012	0,059 ± 0,011	0,430 ± 0,004
СРК-3	6,18 ± 1,12	0,689 ± 0,002**	0,169 ± 0,006***	0,143 ± 0,002***	-0,469 ± 0,011***	1,101 ± 0,120***	0,719 ± 0,011***
СРК-П	19,85 ± 3,61	0,568 ± 0,002***	0,249 ± 0,007***	0,183 ± 0,004***	-0,757 ± 0,012***	0,049 ± 0,121***	0,299 ± 0,011***

* — $p < 0,05$ при сравнении с группой нормы;

** — $p < 0,05$ при сравнении между группами.

СРК с запорами он был несколько ниже, чем в целом по группе ($0,126 \pm 0,011$ мкг/мл), хотя достоверно превышал нормальные показатели. У больных со смешанным и недифференцированным СРК уровень серотонина сыворотки крови был недостоверно ниже, чем у пациентов с поносами, но выше, чем у больных с запорами. При этом значительное увеличение концентрации серотонина в сыворотке крови, выше $0,150$ мкг/мл, обнаружено у 22 (30,6%) пациентов с СРК, в том числе у 10 (47,6%) больных с поносами. У пациентов СРК с преобладанием запоров значительное повышение его выявлялось только у каждого десятого больного 3 (11,1%) ($p < 0,05$). В группе пациентов СРК 3-го и 4-го типа частота встречаемости больных с различными степенями повышения серотонина была практически одинаковой. По-видимому, группа больных СРК 3-го и 4-го типа является наиболее полиморфной в отношении уровня серотонина, и необходимо уточнение дополнительных клинико-патогенетических особенностей течения заболевания для решения вопроса о назначении ингибиторов обратного захвата серотонина.

Уровень свободного серотонина в плазме крови зависит не только от уровня его продукции, но и связан с процессами серотонинопексии. Свободный серотонин связывается с белками крови, в основном с альбуминами, клетками легочной ткани, эритроцитами, тромбоцитами, гепатоцитами, тучными клетками. Инактивация серотонина нарушается при дефицитах железа, так как ферменты, контролирующие процессы дегградации молекулы серотонина, железозависимые [4, 9]. Поэтому повышение его концентрации в сыворотке крови может отражать скрытые компенсированные дефициты и метаболические нарушения у больных СРК. Среди обследованных больных СРК было 45 (62,5%) женщин, из которых у 12 (26,7%) выявлены нарушения менструального цикла с явлениями дисменореи, которые сопровождались тенденцией к анемизации. У всех этих пациенток уровень серотонина был повышен, причем у 8 из 12 повышение серотонина было значительным.

Повышение уровня серотонина сыворотки крови у больных СРК оказывает влияние не только на моторику кишечника, но и, возможно, на активность

серотонинэргических структур ЦНС. Более выраженное повышение уровня серотонина выявлено у пациентов СРК с поносами, смешанным и недифференцированным СРК, которые имеют значительные нарушения моторики кишечника с висцеральной гиперчувствительностью, что может быть связано не только с его гиперпродукцией, но и нарушением процессов серотонинопексии, обуславливающей более длительный срок высоких концентраций этого биогенного амина в сыворотке крови.

Изучение абсолютного содержания КЖК в кале у пациентов с СРК демонстрирует различные значения концентраций кислот по сравнению с нормой*. Абсолютные концентрации КЖК могут быть выражены следующим рядом: СРК с запорами $< \text{Норма} < \text{СРК с поносами}$ ($6,18 \pm 1,12 < 10,51 \pm 2,50 < 19,85 \pm 3,61$ мг/г). Представленные изменения абсолютного содержания КЖК в кале при патологии кишечника могут быть связаны с количественным и качественным изменением состава микроорганизмов, среды их обитания, нарушением моторики и другими причинами.

Для объективизации полученных данных нами были рассчитаны профили ($C_n / \Sigma (C_2 + C_3 + C_4)$) уксусной (C₂), пропионовой (C₃) и масляной (C₄) кислот, вносящих основной вклад в общий пул кислот. Результаты изучения данных параметров у больных с патологией кишечника представлены в табл. 2, из которой видно, что у больных СРК-1 типа отмечается повышение содержания уксусной кислоты, а СРК-2 типа — повышение пропионовой и масляной кислот. Результаты изучения значений анаэробных индексов, отражающих окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, показали, что при СРК-1 типа значения АИ смещены в область слабоотрицательных, при СРК-2 типа — в область резкоотрицательных значений по сравнению с нормой (табл. 2). Анализ изучения профилей и АИ свидетельствует об изменении состава микрофлоры, связанного с переключением метаболизма колоноцитов с цикла Кребса

* Пациенты СРК со смешанным и неклассифицируемым типом были отнесены в группы СРК-3 и СРК-П по типу стула 1–2 или 5–6 (по Бристольской шкале) на момент обследования.



на активацию гексозомонофосфатного шунтирования (ГМШ), что при СРК с запорами приводит к увеличению продукции токсичных форм кислорода и «аэробизации» среды; при СРК с диареей — к активации анаэробного типа гликолиза, угнетению жизнедеятельности облигатных анаэробов за счет блокирования терминальных ферредоксинсодержащих ферментов и активизации условно патогенных штаммов анаэробов, в частности штаммов условно патогенных бактериоидов, клостридий, клебсиелл.

При изучении относительного содержания изокислот и соотношения содержания изокислоты / короткоцепочечные жирные кислоты с неразветвленной цепью ($\Sigma iC_n / Cn$) (табл. 2) отмечены разнонаправленные сдвиги в продукции изомеров кислот при различных формах СРК: при СРК-1 типа происходит увеличение значений данных параметров, при СРК-2 типа — снижение значений. Изменение продукции изокислот при СРК с запорами объясняется увеличением активности аэробной микрофлоры (кишечные палочки, фекальные стрептококки рассматриваются как сильнейшие протеолитики) [4, 9], при СРК с диареей — увеличением активности анаэробов (рода *Bacteroides spp.*), обладающих

слабой протеолитической активностью и усилением экскреции слизи с фекальными массами.

Разнонаправленные нарушения кишечного дисбиоза, сопровождающиеся нарушением метаболизма КЖК, коррелировали с изменениями уровня серотонина сыворотки крови ($r = 0,78$), что может быть связано со способностью микрофлоры синтезировать данный биогенный амин, входящий в общий пул с эндогенным серотонином. А это, в свою очередь, может обуславливать модификацию личностной тревожности и качества жизни больных различными формами СРК.

ВЫВОДЫ

СРК чаще развивается у холериков и меланхоликов, а эпизоды активности заболевания сопровождаются высокой реактивной и личностной тревожностью, которые сочетаются с повышением серотонинемии, изменениями уровня короткоцепочечных жирных кислот кала. Клинико-психологические особенности СРК, а также уровень серотонина сыворотки крови, КЖК кала необходимо учитывать при назначении индивидуализированной терапии таким больным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бархатова, В. П. Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного и спинного мозга в норме и патологии / В. П. Бархатова, И. А. Завалишин // Журн. невропатол. и психиатрии. — 2004. — № 8. — С. 77–80.
2. Гребнев, А. Л. Болезни кишечника / современные достижения в диагностике и терапии / А. Л. Гребнев, Л. П. Мягкова. — М.: Медицина, 1994. — 400 с.
3. Дзяк, Г. В. Функційні захворювання кишечника / Г. В. Дзяк, В. І. Залевський, Ю. М. Степанов. — Дніпропетровськ: ПП «Ліра ЛТД», 2004. — 200 с.
4. Заморський, І. І. Агоністи та антагоністи серотонінових рецепторів: реалії та перспективи клінічного застосування / І. І. Заморський, О. Г. Резніков // Журн. АМН України. — 2004. — № 3. — С. 429–445.
5. Парфенов, А. И. Энтерология / А. И. Парфенов. — М.: Трида-Х, 2002. — 744 с.
6. Bockus Gastroenterology. — London: Acad. press, 1995. — Vol. 2. — 2136 p.
7. Clouse, R. E. Pericrypt eosinophilic enterocolitis and chronic diarrhea / R. E. Clouse // Gastroenterol. — 1992. — № 7. — P. 168–180.
8. Odze, R. D. Allergic proctocolitis in infants and adult / R. D. Odze. — London: Hum. Pathol, 1999. — 668 p.
9. Weisshaar, E. Antipruritic effect of two different 5HT₂ receptor antagonist and an antihistamine in haemodialysis patients / E. Weisshaar, N. Duncer, F. W. Rohl, H. Gollnick // Exp. Dermatol. — 2004. — Vol. 13. — P. 298–304.