

УДК 616.33/34-008.1-07

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

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ, ЦИТОКИНОВОГО И ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Волгоградский государственный медицинский университет

Высокая распространенность функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) в структуре патологии органов пищеварения, значительные финансовые потери, трудности объективной и дифференциальной диагностики, дискуссионность механизмов развития функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) послужили стимулом для детального изучения механизмов развития этой патологии и поиска новых лабораторных маркеров [1–3].

В последнее время обсуждается возможность использования для этих целей показателей, отражающих состояние нейрогуморальной, тиреоидной и иммунной регуляции ЖКТ. Отдельными авторами установлено, что нарушения синтеза мелатонина или обратного захвата серотонина могут быть ответственными за возникновение ведущих клинических и внеорганных проявлений ФЗ ЖКТ [4, 5]. Более того, в ряде исследований показано, что *лечение препаратами мелатонина уменьшает выраженность абдоминальной боли функционального генеза и способствует купированию симптомов ФЗ ЖКТ* [6–8]. Поскольку нарушения моторики и секреции органов пищеварения часто сопровождают различные варианты тиреоидной дисфункции ввиду наличия у гормонов щитовидной железы (ЩЖ) гастроинтестинальных эффектов, не исключается, что тиреоидная гормональная система может участвовать в формировании симптомов ФД и СРК.

В последнее время внимание ученых привлекли возможные цитокиноопосредованные механизмы развития ФД и СРК, так как именно медиаторы межклеточного взаимодействия осуществляют связь между тиреоидной, иммунной и серотонин-мелатониновой системами [9–11]. В исследованиях некоторых авторов у больных СРК, преимущественно с постинфекционной формой заболевания, выявлена увеличенная продукция провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкина-1β (ИЛ-1β), ИЛ-6), а изучение биоптатов слизистой оболочки толстой кишки у таких пациентов обнаружило их повышенную продукцию [12]. Наряду с этим установлено снижение секреции отдельных противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-12) у больных СРК по сравнению со здоровыми лицами [12].

Однако в целом исчерпывающие данные о цитокиновом балансе, содержании сывороточных нейротрансмиттеров и тиреоидных гормонов у больных ФД и СРК на сегодняшний день крайне немногочисленны, а стройно сформулированная концепция возможных нарушений цитокинового, тиреоидного и нейрогуморального статуса у данной категории

пациентов пока отсутствует. В связи с этим нам представлялось актуальным оценить состояние нейрогуморальной системы, цитокинового звена иммунитета и тиреоидного статуса у больных ФД и СРК.

Материалы и методы. 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 $26,3 \pm 6,13$ года; средняя длительность заболевания — $9,6 \pm 3,6$ года. В контрольную группу включено 20 практически здоровых лиц, из них 9 мужчин (45,0 %) и 11 женщин (55,0 %), в возрасте от 18 до 41 года, средний возраст — $23,2 \pm 4,32$ 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 пр.), а также наличие любых острых заболеваний или обострений хронических процессов.

Все пациенты обследованы по единой программе, включающей в себя обязательные инструментальные исследования (ЭФГДС, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, УЗИ 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, цитокинов и тиреоидных гормонов методом твердофазного 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 области). Концентрацию свободного Т4 (свТ4), свободного Т3 (свТ3) и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью стандартного тест-набора ЗАО «Алкор Био» (Санкт-Петербург). Постановку реакций осуществляли 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, цитокинов и тиреоидных гормонов осуществлялся по калибровочной кривой, построенной по результатам фотометрирования стандартных образцов.

Степень увеличения ЩЖ оценивалась на основании метода пальпации в соответствии с классификацией ВОЗ (1994). При УЗИ ЩЖ определялись размеры, структура и объем органа в миллилитрах.

Для статистической обработки полученных данных использовали компьютерную программу «Microsoft Excel-статистика». Достоверность различий средних величин

сравняемых показателей оценивали по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В результате исследования установлено, что больные ФЗ ЖКТ характеризовались изменением нейрогуморального, цитокинового и тиреоидного 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 ($M \pm m$)

Группа	Содержание серотонина, нг/мл	Содержание мелатонина, пг/мл
Больные ФЗ ЖКТ, $n = 67$	$196,5 \pm 8,59^*$	$19,6 \pm 1,2^*$
Больные ФД, $n = 31$	$184,2 \pm 9,38^*$	$17,5 \pm 3,1^*$
Больные СРК, $n = 36$	$208,8 \pm 12,1^*$	$14,2 \pm 0,5^*$
Контрольная, $n = 20$	$223,6 \pm 10,23$	$22,1 \pm 2,1$

Примечание. Здесь и в табл. 2: звездочкой обозначены достоверные различия между группами ФЗ ЖКТ, ФД, СРК и здоровыми лицами; M — среднеарифметическое значение, m — ошибка определения среднего.

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. У больных ФЗ ЖКТ выявлено достоверное повышение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, 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 ($M \pm m$)

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

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.

При изучении тиреоидной гормональной системы у 40 (20 пациентов с ФД и 20 пациентов с СРК) больных ФЗ ЖКТ, выбранных случайным способом, по данным пальпаторного исследования нормальные размеры ЩЖ выявлены у 32 (80,0 %) пациентов против 16 человек среди здоровых лиц (80,0 %). У оставшихся 8 (20,0 %) пациентов (3 больных ФД и 5 больных СРК) установлен зоб 1-й степени (против 1 человека среди здоровых лиц, 5,0 %). По результатам УЗИ нормальный объем ЩЖ обнаружен у 30 (75,0 %) обследованных пациентов с ФЗ ЖКТ (12 больных ФД и 18 больных СРК). У 10 (25,0 %) больных ФЗ ЖКТ имело место увеличение ЩЖ – 1-я степень зоба против 1 (5,0 %) человека в контрольной группе. Средний объем ЩЖ у больных ФЗ ЖКТ в общей группе составил $15,6 \pm 2,2$ мл, что достоверно не отличалось от аналогичного параметра в контрольной группе ($13,2 \pm 1,8$ мл; $p > 0,05$). При УЗИ ЩЖ у 10 (25,0 %; 5 больных ФД и 5 больных СРК) из 40 обследованных больных ФЗ ЖКТ отмечено изменение эхоструктуры органа в виде кальцинатов, кист и узловых образований диаметром более 3–4 мм, в то время как подобные изменения структуры ЩЖ среди здоровых лиц обнаружены в 10,0 % случаев ($p < 0,05$).

Таблица 3

Концентрация свТ3, свТ4 и ТТГ в сыворотке крови больных ФЗ ЖКТ, ФД, СРК и в контрольной группе

Группа больных	Содержание свТ3		Содержание свТ4		Содержание ТТГ	
	Уровень Т3, пг/мл	N чел.	Уровень Т4, пмоль/л	N чел.	Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	N чел.
ФЗ ЖКТ, n = 40	2,67	1,4–4,2	15,8	10,0–25,0	3,57	0,39–6,16
ФД, n = 20	3,25	1,4–4,2	18,6	10,0–25,0	4,21	0,39–6,16
СРК, n = 20	2,78	1,4–4,2	21,2	10,0–25,0	3,23	0,39–6,16
Контрольная, n = 20	3,01	1,4–4,2	18,5	10,0–25,0	3,22	0,39–6,16

Средние значения концентрации свТ3, свТ4 и ТТГ в группе ФД и СРК достоверно не отличались от аналогичных показателей в контрольной группе ($p > 0,05$) (табл. 3).

На основании результатов выполненного обследования у 12 больных ФЗ ЖКТ верифицирован эутиреоидный зоб: диффузный эутиреоидный — 10 пациентов (25,0 %, из них 5 больных ФД и 5 больных СРК), узловый эутиреоидный — 2 (5,0 %) больных СРК, что оказалось выше, чем у лиц контрольной группы (1 человек, 5,0 %).

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 мелатонина в контрольной группе по формуле $N=M \pm \delta$ нами были рассчитаны нормы для данных показателей, которые составили для серотонина $38,5 \pm 2,6$ пг/мл, для мелатонина — $22,1 \pm 2,1$ пг/мл. Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α согласно прилагаемой инструкции в норме не должно превышать 50 пг/мл. Нормальные значения свТ3, свТ4 и ТТГ, исходя из международных требований,

колеблются в пределах 1,4–4,2 пг/мл, 10,0–25,0 пмоль/л и 0,39–6,16 мкМЕ/мл соответственно. На основании этих значений 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 оказалось равной 5,0 % (серотонин) и 10,0 % (мелатонин) (табл. 4).

Таблица 4

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

Группа больных	Сниженный уровень серотонина		Сниженный уровень мелатонина	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
ФД, <i>n</i> = 31	25	80,6	16	51,6
СРК, <i>n</i> = 36	18	50,0	29	80,6
Контрольная, <i>n</i> = 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. 5). Увеличение содержания одного или нескольких цитокинов в сыворотке крови отмечено у 74,6 % пациентов с ФЗ ЖКТ (24 больных ФД и 26 больных СРК) против 2 (10,0 %) 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 15,0 % (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 5,0 % 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 5,0 % 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 10,0 % 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.

Таблица 5

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

Группа больных	Повышенный уровень цитокинов			
	ИЛ-1β	ИЛ-6	ИЛ-8	ФНО-α
ФД, <i>n</i> = 31	18 (58,1)	20 (64,5)	16 (51,6)	20 (64,5)
СРК, <i>n</i> = 36	20 (56,6)	18 (50,0)	17 (47,2)	20 (55,6)
Контрольная, <i>n</i> = 20	3 (15,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)

Изменение концентрации ТТГ не было обнаружено ни у одного из 40 больных ФЗ ЖКТ (табл. 6). Между тем синдром «низкого» свТЗ в виде снижения уровня данного гормона, соответствующий синдрому эутиреоидной слабости, обнаружен у 10 (37,5 %; 5 больных ФД и 5 больных СРК) пациентов с ФЗ ЖКТ против 5,0 % (1 человек) в контрольной группе. Значения выше нормы при исследовании уровня свТЗ выявлены у 5 (7,5 %; 2 пациента с ФД и 3 пациента с СРК) больных ФЗ ЖКТ, между тем как у здоровых лиц повышенного содержания свТЗ не обнаружено. При изучении уровня свТ4 снижение его концентрации установлено у 7 (10,4 %; 3 больных ФД и 4 больных СРК) пациентов с ФЗ ЖКТ (против 5,0 % в контрольной группе, 1 человек), увеличение — у 5 (7,5 %; 3 больных ФД и 2 больных СРК) против 1 (5,0 %) человека в группе контроля. Следовательно, частота положительных проб по уровню свТЗ и свТ4 в отличие от ТТГ в группе больных ФД и СРК оказалась выше, чем среди здоровых лиц.

Таблица 6

Частота обнаружения измененного содержания свТЗ, свТ4, ТТГ и повышенного содержания свТ4 в сыворотке крови больных ФД, СРК и в контрольной группе, %

Группа больных	Уровень свТЗ, пг/мл		Уровень свТ4, пмоль/л		Уровень ТТГ, мМЕд/л	
	Сниженный	Повышенный	Сниженный	Повышенный	Сниженный	Повышенный
ФД, $n = 20$	25,0	10,0	15,0	15,0	0	0
СРК, $n = 20$	25,0	15,0	20,0	10,0	0	0
Контрольная, $n = 20$	5,0	0	5,0	5,0	1	1

Обсуждение. Полученные результаты позволяют сделать заключение, что у больных ФЗ ЖКТ имеются нарушения нейрогуморальной регуляции, тиреоидного 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. У больных ФЗ ЖКТ зачастую имеет место нарушение тиреоидного статуса в виде изменения структуры и функциональной активности органа, что дает право обсуждать возможную роль ЩЖ в развитии клинических проявлений ФЗ ЖКТ.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения нейрогуморальной системы, тиреоидного и цитокинового статуса для уточнения механизмов развития и хронизации ФЗ ЖКТ, занимающих ведущее место в структуре патологии органов пищеварения.

Литература

1. Пелешук А. П., Ногаллер А. М., Ревенюк Е. Н. Функциональные заболевания органов пищеварения. Киев, 2000. 422 с.
2. Пиманов С. И., Силивончик Н. Н. Римский III Консенсус: Избранные разделы и комментарии: Пособие для врачей. Витебск, 2006.
3. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterol. 2006. Vol. 130. N 5. P. 1377–1390.
4. Mc Quaid K. R. Non-ulcer dyspepsia: pH, Hp or 5HT? // AGA Postgraduate Course. Orlando, 2003. P. 35–48.

5. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиновская Н. К. и др. Мелатонин в норме и патологии. М., 2004. 30 с.
6. Анисимов В. Н., Кветной И. М., Комаров Ф. И. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. М., 2000.
7. Осадчук М. А., Киричук В. Ф., Кветной И. М. Диффузная нейроэндокринная система: общебиологические и гастроэнтерологические аспекты. Саратов, 1996. 128 с.
8. Уголев А. М., Радбиль О. С. Гормоны пищеварительной системы: физиология, патология, теория функциональных блоков. М., 1995. 283 с.
9. Кашкин К. П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность // Клинич. лаборат. диагн. 1998. № 11. С. 21–32.
10. Лукина Е. А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 1998. Т. 8. № 5. С. 13–17.
11. Царегородцева Т. М., Серова Т. И., Сухарева Г. В. и др. Цитокины и болезни органов пищеварения // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2003. № 5. С. 182.
12. Маев И. В., Черемушкин С. В. Синдром раздраженного кишечника: Учебно-методич. пособие. М., 2006. 65 с.

Статья принята к печати 17 декабря 2008 г.