

РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ НЕЙРОПЕПТИДОВ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

В. В. Павленко, С. Б. Александрова, Е. А. Цурова, Л. З. Амирханова
Ставропольский государственный медицинский университет

Язвенный колит (ЯК) – хроническое рецидивирующее заболевание, возникновение которого связано со сложными взаимодействиями между генетическими факторами и факторами окружающей среды [3, 5, 6]. Механизмы, запускающие первую атаку ЯК и его рецидивы, еще недостаточно изучены. В последнее время получила признание научная идея о регуляторной роли энтеральной нервной системы (ЭНС) кишечника в иммунном ответе и реализации воспалительной реакции в толстой кишке при ЯК [7, 8, 13, 16]. ЭНС – это протяженная диффузная сеть сенсорных нейронов, интернейронов и мотонейронов, которые контролируют разнообразные функции ЖКТ. Вовлечение нервных волокон в патофизиологию ЯК иллюстрируется тем, что в ходе кишечного воспаления происходит повреждение нервов ободочной и толстой кишки, изменение иннервации слизистой оболочки и аномальная экспрессия нейропептидов [7, 8, 10, 13, 16].

Показана связь нейроэндокринной системы кишечника с иммунной системой через высвобождение нейропептидов, в частности вещества Р (SP) и нейротензина (NT) – межклеточных сигнальных молекул [9, 10, 14, 17]. Главным источником нейропептидов являются нейроны, а также иммунные клетки (лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги) и энтероэндокринные клетки. В клинической практике и при экспериментальном колите вещество Р и нейротензин были способны регулировать моторную и секреторную деятельность кишечника, увеличивать капиллярную проницаемость, вызывать дегрануляцию тучных клеток, оказывать влияние на продукцию иммуноглобулинов, хемотаксис и фагоцитоз иммуноцитов, нейтрофильное лизосомальное высвобождение, потенцируя таким образом иммунновоспалительную реакцию в толстой кишке [7, 10, 11, 12, 14, 17].

Павленко Владимир Васильевич,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
пропедевтики внутренних болезней
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: 89034451748; e-mail: PavlenkoVV@eandex.ru

Александрова Светлана Борисовна,
ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: 89283027116; e-mail: Aleksandrova SB@yandex.ru

Цурова Елизавета Ахметовна,
аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: 89187492274; e-mail: LLLI204KA@RAMBLER.RU

Амирханова Лейла Заурбековна,
врач-кардиолог первичного сосудистого отделения (ПСО)
МБУЗ № 3 г. Ставрополя,
соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: 89624449026; e-mail: Leila-14@mail.ru

Цель исследования: изучить содержание провоспалительных нейропептидов – вещества Р и нейротензина в сыворотке крови больных язвенным колитом.

Материал и методы. Обследованы 40 больных активным ЯК (18 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 20 до 60 лет с различной тяжестью заболевания в динамике лечения (в среднем через 6 недель). У 24 пациентов выявлено рецидивирующее течение ЯК, у 9 – непрерывное течение, острый колит диагностирован у 7 пациентов. Для определения тяжести ЯК использовали индекс активности Рахмилевича. Легкая форма ЯК установлена у 14 пациентов (индекс клинической активности – 1–5 баллов), среднетяжелая – у 20 пациентов (индекс клинической активности 6–15 баллов), тяжелая – у 6 пациентов (индекс клинической активности 16–30 баллов). В зависимости от тяжести заболевания использовали препараты 5-АСК, глюкокортикостероиды (ГКС), цитостатики, биологическую терапию (Инфликсимаб), антибиотики, симптоматическую терапию. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев. Содержание SP и NT в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью стандартных тест-систем (Peptide Enzyme Immunoassay, Peninsula Laboratories, LLC, USA). Результаты выражали в нг/мл.

Содержание SP в сыворотке крови в контрольной группе составило $0,004 \pm 0,01$ нг/мл, нейротензина – $0,682 \pm 0,19$ нг/мл.

При статистической обработке результатов исследования использовали t-критерий Стьюдента, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s), точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение. В период обострения ЯК содержание SP в сыворотке крови больных было повышено ($0,583 \pm 0,07$ нг/мл, $p < 0,001$), а уровень NT снижен ($0,023 \pm 0,009$ нг/мл, $p < 0,001$).

Представлял определенный интерес анализ содержания исследуемых нейропептидов в зависимости от характера течения ЯК.

Как показано в таблице 1, у больных с непрерывным течением ЯК (2-я группа) сравнительное содержание SP в сыворотке крови было наиболее высоким, а уровень NT наиболее низким.

Установлено, что в период выраженных клинических проявлений ЯК содержание SP в сыворотке крови было повышено прямо пропорционально тяжести ЯК, тогда как сывороточные показатели NT находились в обратной зависимости от степени тяжести ЯК.

Выявлена прямая достоверная корреляционная зависимость между индексом клинической активности ЯК и уровнем SP в сыворотке крови и обратная – с NT.

В период формирования клинической ремиссии на фоне проводимой терапии (в среднем через 6 недель) уровень SP в сыворотке крови снизился ($0,034 \pm 0,01$ нг/мл, $p < 0,001$ с фазой обострения), однако контрольных значений не достиг ($p < 0,05$). В эти же сроки отмечалось повышение уровня NT в сыворотке крови

(0,385±0,08 нг/мл, $p < 0,001$ с фазой обострения) не до контрольного уровня.

Таблица 1

Содержание SP, NT в сыворотке крови больных ЯК с учетом характера течения (формы) (ЯК $\bar{X} \pm m_x$)

Характер течения ЯК	Исследуемые показатели	
	SP	NT
1-я атака – острая форма (1) (n=7)	0,615±0,06*	0,074±0,003*
Непрерывное (2) (n=9)	0,630±0,02*	0,084±0,004*
Рецидивирующее (3) (n=24)	0,530±0,07*	0,075±0,002*
P ₁₋₂	P>0,05	P<0,05
P ₁₋₃	P<0,001	P>0,05
P ₂₋₃	P<0,001	P<0,05

* P < 0,001 в сравнении с контрольной группой;
P₁₋₂ – различия показателей 1-й и 2-й групп;
P₁₋₃ – различия показателей 1-й и 3-й групп;
P₂₋₃ – различия показателей 2-й и 3-й групп.

Был проведен анализ исследуемых показателей у больных ЯК с различной тяжестью течения заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Содержание SP, NT в сыворотке крови больных ЯК с различной тяжестью ЯК ($\bar{X} \pm m_x$)

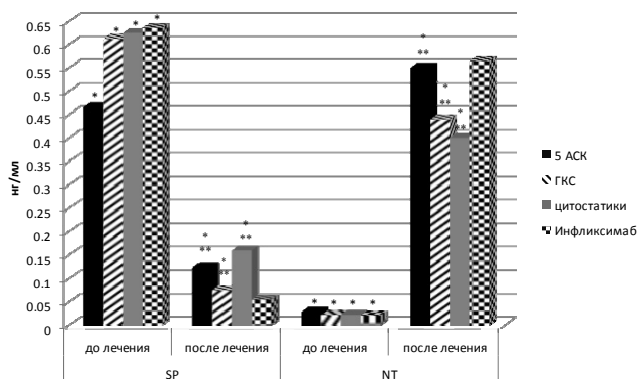
Степень тяжести ЯК	Исследуемые показатели	
	SP	NT
Легкая (1) (n=11)	0,510±0,08*	0,07±0,004*
Средняя (2) (n=23)	0,590±0,06*	0,025±0,009*
Тяжелая (3) (n=6)	0,629±0,03*	0,022±0,01*
P ₁₋₂	P<0,05	P<0,05
P ₁₋₃	P<0,05	P<0,001
P ₂₋₃	P<0,05	P>0,05

* P < 0,001 в сравнении с контрольной группой;
P₁₋₂ – различия показателей 1-й и 2-й групп;
P₁₋₃ – различия показателей 1-й и 3-й групп;
P₂₋₃ – различия показателей 2-й и 3-й групп.

С целью изучения влияния фармакологических препаратов и их комбинаций, используемых в терапии ЯК, на содержание исследуемых провоспалительных нейрпептидов больные были условно разделены на группы в зависимости от вида лечения. Первую группу составили 11 пациентов с легким течением ЯК, получавших препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) в виде монотерапии. Вторую группу составил 21 пациент со среднетяжелым ЯК, получавший комбинацию препаратов 5-АСК с ГКС (преднизолон, будесонид). Третью группу составили 5 больных с тяжелой формой ЯК, получавшие сочетанную терапию гормонами и азатиоприном в рекомендованных дозировках. В четвертую группу вошли 4 пациента с высокой степенью клинической активности ЯК, получившие в дополнение к базисной терапии Инфликсимаб (Ремикейд) по индукционной схеме в дозе 5 мг/кг массы тела.

Установлено (рис.), что все используемые в терапии ЯК препараты позитивно влияли на содержание исследуемых нейрпептидов в периферической крови. Так, формирование клинической ремиссии ЯК сопровождалось снижением SP и повышением уровня NT в сыворотке крови, независимо от комбинации используемых препаратов. В то же время в группе больных с тяжелым, рефрактерным к традиционной базисной

терапии ЯК после трехкратного внутривенного введения Ремикейда (Инфликсимаба) отмечалась нормализация исследуемых нейрпептидов уже на 6-й неделе лечения.



* P<0,05 с контролем

** P<0,05 между группами до и после лечения

Рис. Динамика содержания SP и NT в сыворотке крови в зависимости от вида лечения

Установленные закономерности в содержании вещества Р и нейротензина в периферической крови больных различными клиническими формами ЯК подтверждают их причастность к патофизиологическим процессам в толстой кишке.

Известно, что вещество Р высвобождается в ответ на повреждение слизистой толстой кишки [9, 10, 11, 12, 14, 17]. Исследования *in vitro* показали стимулирующее влияние вещества Р на реактивность моноцитов/макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток [7, 13, 14, 17]. Провоспалительная активность вещества Р и нейротензина была подтверждена *in vivo* с использованием нескольких моделей экспериментального колита. При энтероколите у крыс, индуцированном токсином А (*Clostridium difficile*), специфический антагонист вещества Р СР-96,345, блокируя NK-1-рецепторы вещества Р, значительно снижал секрецию хлоридов и жидкости в кишечнике, вызванную токсином А, а также подавлял процессы воспаления и повреждения слизистой оболочки [13, 15, 17, 18]. Нейротензин демонстрировал способность активировать несколько типов иммунных и воспалительных клеток посредством взаимодействия с R1-рецепторами (дегрануляцию тучных клеток в тонкой и толстой кишке; транспорт, фагоцитоз и адгезию нейтрофилов и лимфоцитов, продукцию IL-1β, ПГЕ₂), модулируя таким образом кишечное воспаление [9, 10, 14].

Позитивное влияние используемых лекарственных средств при разнообразных формах ЯК связано с их прямым или опосредованным действием на различные каскады воспаления. В результате 6-недельной терапии различными группами базисных препаратов содержание исследуемых нейрпептидов снизилось, оставаясь, однако, выше контрольных величин. Так, эффекты препаратов 5-АСК модулируют иммунные реакции, блокируя выделение медиаторов воспалительного процесса [3, 5, 6]. Патогенетическая оправданность применения ГКС при ЯК базируется на их клеточных эффектах: изменении транспорта лейкоцитов и лимфоцитов, снижении адгезии лейкоцитов и хемотаксиса, подавлении фагоцитоза, снижении экспрессии молекул адгезии, подавлении продукции антител, ингибции клеточно-опосредованной цито-

токсичности и высвобождения воспалительных медиаторов. Кроме того, стероиды снижают потерю нейрон мышечно-кишечного сплетения, восстанавливая таким образом нарушенную иннервацию слизистой оболочки толстой кишки и экспрессию нейропептидов [3, 4, 5, 6]. Азатиоприн, являясь структурным аналогом аденина, гипоксантина и гуанина, входящих в состав нуклеиновых кислот, блокирует клеточное деление и пролиферацию тканей. Иммунодепрессивное действие азатиоприна направлено преимущественно на реакции замедленной гиперчувствительности и клеточную цитотоксичность.

Использование нами биологической терапии у больных с резистентными формами ЯК привело к нормализации уровней вещества Р и нейротензина в крови уже в период формирования клинической ремиссии ЯК. Механизмы, посредством которых ингибиторы ФНО- α подавляют продукцию провоспалительных нейропептидов, в настоящее время изучаются. Известно, что ФНО- α активирует синтез вещества Р в симпатических ганглиях путем последовательной индукции интерлейкина-1 и фактора ингибирования лейкемии. В то же время SP может усиливать прямые провоспалительные реакции в клетках-мишенях, в том числе секрецию IL-1 β , IL-6 и мощных хемоаттрактантов – IL-8 и ФНО- α [3, 4, 6]. Инфликсимаб, обладая высокой аффинностью к ФНО- α , быстро связывается и образует устойчивое соединение с обеими его формами (растворимой и трансмембранной), снижая его функциональную активность и подавляя воспалительную реакцию в кишечнике [3, 4, 6].

Полагая, что изучение содержания нейромедиаторов при ЯК может иметь существенное значение для оценки активности иммунопатологического процесса, прогнозирования эффективности проводимой терапии и создаёт предпосылки для поиска новых терапевтических мишеней.

Выводы

1. В период обострения ЯК содержание SP в сыворотке крови повышено, а NT – снижено.
2. Показатели вещества Р в сыворотке крови больных с непрерывным течением ЯК были наиболее высокими, а уровень нейротензина наиболее низким.
3. Содержание SP в сыворотке крови больных активным ЯК находилось в прямой связи с тяжестью ЯК, а показатели NT – в обратной.
4. Выявлена прямая зависимость между индексом клинической активности и уровнем сывороточного SP и обратная – с NT.
5. Формирование клинической ремиссии ЯК сопровождается снижением содержания SP и повышением уровня NT в сыворотке крови.
6. Динамика содержания исследуемых нейропептидов зависит от используемых в лечении ЯК лекарственных препаратов.

Литература

1. Бакулин, И. Г. Индексы активности – объективные критерии оценки степени тяжести язвенного колита / И. Г. Бакулин, Д. А. Станке, Е. А. Белоусова, Т. Л. Михайлова // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 6. – С. 14–16.
2. Белобородова, Э. И. Диагностика тяжести течения язвенного колита / Э. И. Белобородова, В. А. Бурковская, А. А. Маркидонова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 136–138.

3. Воспалительные заболевания кишечника (Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): Клиника, диагностика и лечение / И. Л. Халиф, И. Д. Лоранская. – М. : Миклош, 2004. – 88 с.
4. Галеева, З. М. Современные аспекты лечения неспецифического язвенного колита с точки зрения доказательной медицины / З. М. Галеева // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 47–50.
5. Гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
6. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / под ред. Г. И. Воробьева, И. Л. Халифа. – М. : Миклош, 2008. – 400 с.
7. Неспецифический язвенный колит / Ф. И. Комаров, А. М. Осадчук, М. А. Осадчук, И. М. Кветной. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 256 с.
8. Brun, P. Neuropeptide neurotensin stimulates intestinal wound healing following chronic intestinal inflammation / P. Brun, C. Mastrotto, E. Beggiao [et al.] // J. Am. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P. 621–629.
9. Neunlist, M. Changes in chemical coding of myenteric neurones in ulcerative colitis / M. Neunlist [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 84–90.
10. Fiebich, B. L. The neuropeptide substance P activates p38 mitogen-activated protein kinase resulting in IL-6 expression independently from NF-kappa B / B. L. Fiebich, S. Schleicher [et al.] // J. Immunol. – 2000. – Vol. 165. – P. 5606–5611.
11. Gandhu, M. V. Visceral pain perception is determined by the duration of colitis and associated neuropeptide expression in the mouse / M. V. Gandhu // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 358–364.
12. Kara, J. Role of Neuropeptides in Inflammatory Bowel Disease / J. Kara, M. D. Gross, M. D. Charalabos Pothoulakis // Inflammatory Bowel Diseases. – 2007. – Vol. 13. – P. 918–932.
13. Karagiannides, I. Induction of colitis causes inflammatory responses in fat depots: evidence for substance P pathways in human mesenteric preadipocytes / I. Karagiannides // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103. – P. 5207–5212.
14. Koon, H. W. Immunomodulatory Properties of Substance P. The Gastrointestinal System as a Model / H. W. Koon, C. Pothoulakis // N.Y. Ann. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1088. – P. 23–40.
15. Riddell, R. H. Pathology of idiopathic inflammatory bowel disease / R. H. Riddell, J. B. Kirsner // Inflammatory Bowel Disease. – W. B. Saunders company, Philadelphia, 2000. – P. 427–450.
16. Ter Beek, W. P. Substance P receptor expression in patients with inflammatory bowel disease. Determination by three different techniques, storage phosphor autoradiography, RT-PCR and immunohistochemistry / W. P. ter Beek, I. Biemond [et al.] // Neuropeptides. – 2007. – Vol. 41. – P. 301–306.
17. Hansen, M. B. The Enteric Nervous System III: F Target for Pharmacological Treatment / M. B. Hansen // Pharmacology & Toxicology. – 2003. – Vol. 93. – P. 1–13.
18. Wehkamp, J. Mechanisms of disease: defensins in gastrointestinal diseases / J. Wehkamp, K. Fellermann, K. R. Herrlinger [et al.] // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 2. – P. 406–415.

РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ НЕЙРОПЕПТИДОВ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕВ. В. ПАВЛЕНКО, С. Б. АЛЕКСАНДРОВА,
Е. А. ЦУРОВА, Л. З. АМИРХАНОВА

Обследованы 40 пациентов с язвенным колитом в динамике лечения различными комбинациями лекарственных препаратов. Содержание нейропептидов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Установлено, что в период обострения язвенного колита содержание вещества Р в сыворотке крови повышено, а уровень нейротензина снижен. Содержание SP в сыворотке крови находилось в прямой зависимости от тяжести заболевания, а уровень NT – в обратной.

Используемые в терапии язвенного колита лекарственные препараты способны модулировать уровень изучаемых нейропептидов в сыворотке крови больных активным язвенным колитом.

Ключевые слова: язвенный колит, нейропептиды

ROLE OF PRO-INFLAMMATORY NEUROPEPTIDES AT ULCERATIVE COLITISPAVLENKO V. V., ALEKSANDROVA S. B.,
TSUROVA E. A., AMIRKHANOVA L. Z.

The study included 40 patients with ulcerative colitis in the dynamics of treatment with various combinations of drugs. Neuropeptides content in serum was determined by ELISA.

It was found that in acute condition of ulcerative colitis P content was increased in the blood serum and the level of NT was reduced. The content of SP in serum was in direct proportion to the severity of the disease and the level of NT was in inverse proportion.

Drugs used in the treatment of ulcerative colitis can modulate the level of neuropeptides studied in serum of patients with active ulcerative colitis.

Key words: ulcerative colitis, neuropeptides

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.131.005.6/7 035.7

СЛОЖНОСТИ И ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ ЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕС. В. Немирова, А. Н. Кузнецов, А. П. Медведев, Л. В. Кодзоева,
И. В. Кренина, А. А. Артифексова, О. А. Першина
Нижегородская государственная медицинская академия

Проблема тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА), несмотря на многолетнюю историю изучения, остается далекой от разрешения [1–3]. В течение последних лет, невзирая на попытки

целенаправленной профилактики, число случаев легочной тромбоэмболии неуклонно возрастает и, даже при доступности современных методов лечения, летальность от ТЭЛА не уменьшилась [4, 5]. По данным авторов (1987) в Европе и США легочная тромбоэмболия обнаруживается в 11–25 % аутопсий [6], а М. Ферстрате и Ж. Фермиген отмечают, что при жизни диагноз ТЭЛА был поставлен только 34 % пациентов, причем в 9 % случаев он не был подтвержден на аутопсии [7]. По данным отечественных исследователей, ТЭЛА выявляется у 12,8 % умерших, а частота диагностических ошибок составляет 40–60 % [8, 9]. Кроме того, отмечается повышение риска легочной тромбоэмболии у пациентов, перенесших оперативные вмешательства при наличии сопутствующей патологии которая нередко значительно затрудняет диагностику ТЭЛА [10, 11].

Цель исследования: изучить причины диагностических ошибок при верификации тромбоэмболии легочных артерий у пациентов в условиях многопрофильного стационара.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ архивных историй болезней и протоколов аутопсий (за период 2001–2010 гг.) 407 пациентов многопрофильного стационара (5-й городской больницы г. Нижний Новгород), которым на разных этапах обследования была диагностирована острая тромбоэмболия легочных артерий. В исследуемой группе мужчин было 204, женщин – 203. Средний возраст госпитализированных больных составил $66,1 \pm 9,2$ года. Прижизненно ТЭЛА была установлена у 341 (83,8 %) пациента, по данным аутопсии – в 66 (16,2 %) случаях. Среднее время нахождения пациента в стационаре составило 7,8 суток (от 45 минут до 118 суток); у 39 (9,6 %) паци-

Немирова Светлана Владимировна,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б. А. Королева
Нижегородской государственной медицинской академии;
тел.: 8(095)19062045; e-mail: info@gma.nnov.ru

Кузнецов Александр Николаевич,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской терапии
Нижегородской государственной медицинской академии;
тел.: 89625122817

Медведев Александр Павлович,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
госпитальной хирургии им. Б. А. Королева
Нижегородской государственной медицинской академии;
тел.: 89103872176

Кодзоева Луиза Висангиреевна,
аспирант кафедры факультетской терапии
Нижегородской государственной медицинской академии;
врач терапевтического отделения ИРКБ;
тел.: 89287966201; e-mail: ladylyiza2011@mail.ru

Кренина Инна Владимировна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры лучевой диагностики и терапии ФПКВ
Нижегородской государственной медицинской академии;
тел.: 89103963213

Артифексова Анна Алексеевна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической анатомии
Нижегородской государственной медицинской академии;
тел.: 89056612065

Першина Оксана Александровна,
студентка
Нижегородской государственной медицинской академии;
тел.: 89625072258; e-mail: perschina.ok@yandex.ru