

СОДЕРЖАНИЕ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО КАТИОННОГО БЕЛКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА ДО И ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО АНТИМЕДИАТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ*ЛЕВЧЕНКО А. Р., ШИПУЛИН В.П.*Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца
Украина, г. Киев**ВСТУПЛЕНИЕ**

Синдром раздражённого кишечника (СРК), согласно Римским критериям – это комплекс функциональных расстройств кишечника, который продолжается более 3-х месяцев на протяжении последних 6 месяцев и включает в себя абдоминальную боль или дискомфорт в животе, которые облегчаются или исчезают после дефекации и сопровождаются изменениями частоты или консистенции стула, при котором в процессе тщательного обследования пациента не удастся выявить каких-либо органических причин дисфункции кишечника. Точные причины и патогенез СРК до конца не известны и непонятны, поскольку при этом заболевании отсутствуют какие-либо специфические структурные и/или биохимические маркеры. Патофизиология СРК достаточно сложна. В его патогенезе могут играть роль расстройства моторики, нарушение висцеральной чувствительности, дисрегуляция ЦНС и психопатологические отклонения, постинфекционное воспаление и иммунная дисфункция, пищевая аллергия и пищевая непереносимость, другие внешние и внутренние триггерные факторы [2, 3, 5, 7].

Литературных данных по поводу иммунных нарушений при СРК крайне мало. Обсуждаются воспалительные механизмы заболевания с вовлечением тучных клеток. При этом отмечают нормальный уровень специфических IgE. И хотя авторы и не находят прямой связи между IgE и течением СРК, но отмечают улучшение состояния пациентов при назначении необходимых базовых препаратов в комплексе с антигистаминными и антилейкотриеновыми препаратами [4, 6].

Эозинофильный катионный белок (ЭКБ) – компонент специфических секреторных гранул эозинофилов человека, представитель суперсемейства рибонуклеаз (рибонуклеаза 3). Его выраженные основные свойства обусловлены высоким содержанием аргинина. Помимо относительно невысокой рибонуклеазной активности, ЭКБ проявляет и другие свойства. Для него характерна мощная цитотоксическая активность по отношению к различным клеткам и микроорганизмам, проявляющаяся в перфорировании мембран клеток-мишеней.

Эозинофилы поступают в кровь из костного мозга, некоторое время находятся в циркуляции, после чего поступают в ткани, где и проводят основное время своего существования. Первичная сенсибилизация (примирование) под действием определенных цитокинов происходит еще во время пребывания эозинофилов в крови, направленное движение в очаг воспаления определяется сложным взаимодействием с эндотелием стенки сосудов и хемотаксисом.

ЭКБ – достоверный критерий диагностики и эффективности проводимого лечения. Уровень ЭКБ является объективным критерием участия эозинофилов в возникновении клинических симптомов гиперчувствительности.

Эозинофильный катионный белок (ЭКБ) – один из протеинов, входящих в состав цитоплазматических гранул эозинофилов. Эозинофилы – клетки крови, появляющиеся в большом количестве в очагах воспаления и при определенных паразитарных инфекциях. В зрелом состоянии эти лейкоциты в основном находятся в тканях, но около 1% популяции эозинофилов циркулирует в периферической крови. Свое воздействие на окружающие ткани эозинофилы реализуют через четыре основных протеина. Протеины гранул эозинофилов, которые убивают паразитов и их личинки, могут оказывать повреждающее действие на ткани при бронхиальной астме и других воспалительных заболеваниях. Активность эозинофилов тесно взаимосвязана с возникновением и обострением бронхиальной астмы, атопического дерматита, ринитов, аллергических заболеваний глаз, аллергических заболеваний среднего уха, паразитарных и бактериальных инфекций, аутоиммунных заболеваний, а также СРК.

Уровень ЭКБ в сыворотке крови напрямую зависит от степени выраженности воспалительного процесса при различных заболеваниях, в том числе и СРК, позволяя осуществить мониторинг течения патологического процесса.

Дегрануляция с освобождением содержимого секреторных гранул запускается различными стимулами, среди которых наиболее важными являются секреторные IgA, а также IgG, особенно в сочетании с IL-5.

ЭКБ – достоверный критерий диагностики и эффективности проводимого лечения. Норма ЭКБ: 10-11 нг/мл, дискриминантный уровень: 24 нг/мл (DPC).

Уровень ЭКБ является объективным критерием участия эозинофилов в возникновении клинических симптомов гиперчувствительности.

Многие иммунологические показатели, используемые для оценки эффективности лечения СРК: CD3+, CD4, CD8, CD 20+; IgM, IgG, IgA, IgE; ПФ, ФЧ, НСТ-тест, РБТЛ, ФГА, Con-A; IL – 1, IL – 4; но современный уровень иммунологического обследования позволяет изучать количество ЭКБ как активного показателя хронической фазы аллергического воспаления.

ЦЕЛЬ

Целью нашей работы было установить содержание эозинофильного катионного белка в сыворотке крови у пациентов с синдромом раздраженного кишечника до и после комбинированного антимадиаторного лечения.

Соответственно, перед нами стояла задача назначать адекватные антигистаминные препараты и препараты антилейкотриенового ряда, при помощи которых связывался бы эозинофильный катионный белок.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры внутренней медицины №1, гастроэнтерогических отделений КГКБ №18 и № 8 было отобрано 150 больных гастроэнтерологического профиля, которые находились на обследовании и лечении у врача-гастроэнтеролога. Из них – 94 женщины (62,6%) и 56 мужчин (37,3%) в возрасте 18-60 лет (средний возраст $40,8 \pm 2,1$ года).

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст старше 18 лет, согласие на участие в исследовании, наличие у больного клинических признаков СРК (по Римским критериям IV). Все обследованные, которые были включены в исследование, в течение последнего года не злоупотребляли алкоголем (потребление <21 алкогольных ЕД/неделю для мужчин, <14 алкогольных ЕД/неделю для женщин). В исследование не включали больных с острыми инфекционными, воспалительными и хирургическими заболеваниями, злокачественными новообразованиями, клинически значимой сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, тяжелыми нервными и психическими заболеваниями.

Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев (18 женщин, 12 мужчин), которые отвечали по возрастным и половым характеристикам лицам основной группы.

Диагноз аллергологической патологии первично выставлялся и верифицировался квали-

фицированным врачом-аллергологом согласно существующим стандартам диагностики аллергических заболеваний. Диагноз СРК устанавливался по Римским критериям IV, в соответствии с которыми, СРК рассматривали как функциональное кишечное расстройство, при котором рецидивирующая абдоминальная боль ассоциировалась с дефекацией или изменениями стула, которые определялись в течение последних 3-х месяцев при начале симптоматики не менее чем за 6 месяцев до установления диагноза. Кроме таких нарушений стула, как диарея, запор или их сочетание, часто присутствовали вздутие и чувство растяжения живота, которые, тем не менее, не были специфическими.

В зависимости от характера симптоматики и изменений стула, согласно Бристольской шкалы, выделяли СРК с диареей (СРК-Д), СРК с запором (СРК-С), смешанный тип СРК (СРК-Зм) и неопределенный СРК (СРК-Н). У больных СРК не было клинических признаков лактазной недостаточности, а целиакия исключалась на основании отрицательных результатов на антиглиадиновые и антитрансглутаминазные антитела.

У 84 пациентов с СРК (56%) были обнаружены клинические признаки сопутствующей аллергической патологии, соответственно у 66 человек АЗ не выявили. Больные СРК с ассоциированным, в зависимости от характера полученного лечения, были рандомизированы простым методом на две подгруппы. Основную подгруппу (подгруппа А) составили 40 пациентов с СРК, которые в течение 4 недель, в зависимости от субтипа СРК, получали стандартную базисную терапию: диету и спазмолитики (мебеверин), при СРК с запором дополнительно – клетчатку и/или слабительное средство (псилиум), при СРК с диареей – лоперамид. В исследовательскую подгруппу В вошло 44 больных, которым к базисной терапии была добавлена антимадиаторная терапия (АМТ) в виде антигистаминного препарата хифенадина и блокатора лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст натрия) в дозе 10 мг один раз в сутки. Длительность лечения составляла 1 месяц. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с изучаемой группой.

Монтелукаст – антилейкотриеновый препарат, антагонист лейкотриеновых рецепторов. Цистеиниллейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) являются мощными эйкозаноидами воспаления, которые выделяются различными клетками, в том числе тучными клетками и эозинофилами. Эти важные медиаторы связываются с цистеиниллейкотриеновыми рецепторами (CysLT) и вызывают такие реакции, как спазм, выделение мокроты, повышение проницаемости сосудистой стенки и увеличение количества эозинофилов.

Хифенадин является производным хинуклидилкарбинола, который способен уменьшать влияние гистамина на органы и системы организма. Препарат является конкурентным блокаторм H1-рецепторов. В отличие от классических препаратов этой группы, он активирует энзим диаминооксидазу, расщепляющий до 30% эндогенного гистамина. Этим объясняется эффективность хифенадина для больных, устойчивых к антигистаминным препаратам. Препарат снижает токсическое воздействие гистамина, уменьшает его бронхоконстрикторное действие и спазмолитическое влияние на глад-

кую мускулатуру кишечника, обладает умеренным антисеротониновым и слабым холинолитическим эффектом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинической эффективности лечения больных с СРК представлены в таблице 1, где прослеживается количество ЭКБ у больных с синдромом раздраженного кишечника до и после лечения, которые мы изучали в результате лечения с использованием комбинированной терапии препаратами Монтелукаст (10 мг в сутки) и Хифенадин (25 мг три раза в сутки) в течение 1 месяца.

Таблица 1

Количество ЭКБ у больных с синдромом раздраженного кишечника до и после лечения

Группы больных (n)	Количество ЭКБ до и после лечения (M±m), (нг/мл)	
	до лечения	после лечения
Здоровые (n=30) контрольная группа	6,8 ± 0,01	-
Подгруппа А (n=40 человек), базисное лечение	50,5 ± 0,09 * **	39,6 ± 0,08* **
Подгруппа В (n=44 человека) базисное лечение с использованием АМТ	56,7 ± 0,11* **	7,1 ± 0,02* **

Примечание: * - достоверные различия с группой здоровых доноров, P < 0,05; ** - достоверные различия с данными до и после лечения, P < 0,05.

При анализе полученных результатов оказалось, что только при лечении больных СРК Подгруппы В (базисное лечение с использованием

АМТ) количество ЭКБ полностью соответствует нормальным показателям (P < 0,05).

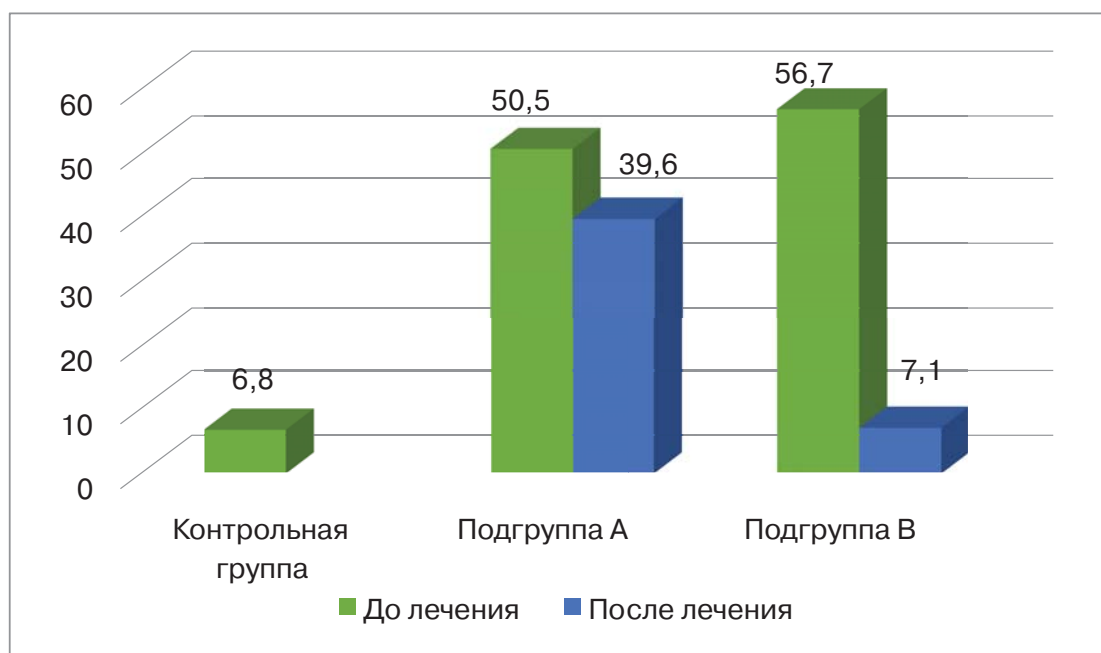


Рисунок 1. Количество ЭКБ у больных с синдромом раздраженного кишечника до и после курса лечения

На рисунку 1 ми бачимо, що кількість ЕКБ значно знижується і відповідає нормальним величинам тільки при базисному лікуванні в комплексі АМТ. А так як саме еозинофільний катіонний білок є одним з основних показників хронічної фази алергічного запалення, то у пацієнтів з СПК, протекаючим з супутньою алергією, має сенс використовувати саме комбіновану АМТ на фоні базисної терапії.

ВИВОДИ

Ми прийшли до висновку, що патологічний процес у хворих з СПК характеризується високим вмістом еозинофільного катіонного білка. Таким чином, після проведеного комбінованого АМТ визначені прямі ознаки зниження активності еозинофільного катіонного білка, що може розглядатися як позитивний ефект лікування в комплексі з АМТ у хворих з СПК.

Проведене нами дослідження також свідчить про те, що в результаті лікування з АМТ є позитивним і супроводжується важливими імунологічними змінами, можливо, пов'язаними зі зниженням реакції гіперчутливості негайного типу.

У хворих з СПК запальний процес, в тому числі алергічний, може бути однією з складових патогенезу захворювання, що потребує подальшого вивчення.

ЛИТЕРАТУРА

1. Біловол О. М. Клінічна імунологія та алергологія: навчальний посібник медичних ВНЗ IV рівня акредитації та медичних факультетів університетів / за редакцією: член-кореспондента АМНУ, д.м.н., професора О. М. Біловола, д.м.н., професора П. Г. Кравчука, д.м.н., професора В. Д. Бабаджана, д.м.н., професора Л. В. Кузнецової / О. М. Біловол, П. Г. Кравчук, В. Д. Бабаджан, Л. В. Кузнецова [та ін.] - Харків «Гриф», 2011. – 549 с.
2. Звягинцева Т. Д. Синдром подразненого кишечника: современные аспекты диагностики и лечения [Учебное пособие]. – Харьков, 2007. – 59 с.
3. Златкина А. Р. Синдром раздраженного кишечника / Златкина А. Р. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 1. – С. 13 – 17.
4. «Імунологія»: Національний підручник //Підручник за редакцією д.м.н., професора Л.В. Кузнецової, д.м.н., професора В.Д. Бабаджана, д.м.н., професора В.І. Літуса. Затверджено Міністерством освіти і науки, молоді та спорту України як підручник для

лікарів – курсантів післядипломної освіти, лікарів – інтернів і студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. Рекомендовано вченою радою НМАПО імені П.Л.Шупика як підручник (протокол № 5 від 2015 р.) – ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2015 – 584 с.

5. Караульکو І. В. Синдром подразненого кишечника / І. В. Караульکو //Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 4. – С. 85 – 89.
6. Клінічна та лабораторна імунологія. – Національний підручник //За загальною редакцією доктора медичних наук, професора Кузнецової Л.В., доктора медичних наук, професора Бабаджана В.Д., доктора медичних наук, професора Фролова В.М. К.ООО. «Полиграф плюс» – Київ. – 2012 – 922 с.: ил.
7. Никитин И. Г. Синдром раздраженного кишечника / И. Г. Никитин, И. Е. Байкова, Л. М. Гогова, В. М. Волюнкина // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2016. – № 26. – С. 1805 – 1810.

РЕЗЮМЕ

СОДЕРЖАНИЕ ЕОЗИНОФИЛЬНОГО КАТИОННОГО БЕЛКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА ДО И ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО АНТИМЕДИАТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Левченко А. Р., Шипулин В.П.

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Украина, г. Киев

Последнее время все больше обсуждаются воспалительные механизмы в патогенезе с синдромом раздраженного кишечника (СПК) с вовлечением тучных клеток, однако литературных данных по поводу иммунных нарушений при СПК крайне мало.

Цель исследования. Установить содержание еозинофильного катіонного білка в сыворотке крови у пациентов с СПК до и после комбинированной антимедиаторной терапии.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 150 больных (40,8 ± 2,1 лет) с СПК, а так же 30 практически здоровых лиц. Обследование включало определение концентрации еозинофильного катіонного білка в сыворотке крови до и после комбинированного антимедиаторного лікування з використанням антилейкотрієнового препарату монтелукаста в комбинації з антигістамінним средством хинуклидом на фоне получаемой базисной стандартной терапии СПК, в зависимости от его субтипа.

Результаты. Полученные данные демонстрируют достоверное повышение еозинофильного катіонного білка у пациентов с СПК. Результат терапии СПК с использованием монтелукаста в комбинации с хинуклидом является положительным и сопровождается существенными лабораторными изменениями.

Заключення. У больных с СРК воспалительный процесс может быть одной из составляющих патогенеза заболевания, что требует дальнейшего изучения. Использование антилейкотриеновых и антигистаминных препаратов у ряда пациентов с СРК даёт положительный клинический и лабораторный результат.

Ключевые слова: синдром раздражённого кишечника, эозинофильный катионный белок, аллергия, комбинированная антимадиаторная терапия.

РЕЗЮМЕ

ВМІСТ ЕОЗИНОФІЛЬНОГО КАТІОННОГО БІЛКА В СІРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ ДО ТА ПІСЛЯ КОМБІНОВАНОЇ АНТИМЕДІАТОРНОЇ ТЕРАПІЇ

Левченко А.Р., Шипулін В.П.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Україна, м Київ

Останнім часом в патогенезі синдрому подразненої кишки (СПК) все частіше обговорюються запальні механізми з залученням тучних клітин, однак літературних даних з приводу імунних порушень при СПК вкрай мало.

Мета дослідження. Встановити вміст еозинофільного катіонного білку в сироватці крові у пацієнтів з СПК до і після комбінованої протизапальної терапії.

Матеріали та методи. У дослідженні приймали участь 150 хворих (40,8 ± 2,1 років) з СПК, а також 30 практично здорових осіб. Обстеження включало визначення концентрації еозинофільного катіонного білку в сироватці крові до і після комбінованого лікування з використанням антилейкотрієнового препарату монтелукаста в комбінації з антигістамінним засобом хінукліділом на тлі одержуваної базисної стандартної терапії СПК, в залежності від його субтипу.

Результати. Отримані дані демонструють достовірне підвищення еозинофільного катіонного білку. Результат терапії СПК з використанням монтелукаста в комбінації з хінукліділом є позитивним і супроводжується суттєвими імунологічними змінами.

Висновок. У хворих з СПК запальний процес може бути однією складовою патогенезу захворювання, що вимагає подальшого вивчення. Використання антилейкотрієнових і антигістамінних препара-

тів у пацієнтів з СПК дає позитивний клінічний і лабораторний результат.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, эозинофильный катионный белок, аллергия, комбинированная антимадиаторная терапия.

SUMMARY

EOSINOPHIL CATIONIC PROTEIN IN BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME BEFORE AND AFTER COMBINED ANTI-MEDIATOR THERAPY

Levchenko A.R., Shypulin V.P.

O.O. Bogomolets National Medical University
Ukraine, Kyiv

Recently, inflammatory mechanisms in the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS) with the involvement of mast cells are being discussed with increasing frequency, but there are very few literature data on immune disorders in IBS.

Purpose of the study. To establish the content of eosinophil cationic protein in the serum of patients with IBS before and after combined anti-inflammatory therapy.

Materials and methods. The study involved 150 patients (40.8 ± 2.1 years old) with IBS, as well as 30 practically healthy individuals. The examination included determination of the concentration of eosinophil cationic protein in the serum before and after the combined anti-mediator treatment with the antileukotriene drug Montelukast in combination with the antihistamine agent quinuclidinyl against the background of the basic standard IBS treatment, depending on its subtype.

Results. The obtained data demonstrate a significant increase in eosinophil cationic protein in patients with IBS. The result of the therapy of IBS using Montelukast in combination with quinuclidinyl is positive and is accompanied by significant immunological changes.

Conclusion. In patients with IBS, the inflammatory process may be one of the components of the pathogenesis of the disease, which requires further study. The use of anti-leukotriene and antihistamine drugs in a number of patients with IBS gives positive clinical and laboratory results.

Keywords: irritable bowel syndrome, eosinophil cationic protein, allergy, combined anti-mediator therapy.

АВТОРСЬКА ДОВІДКА:

• Левченко А. Р.

Аспирант кафедры внутренней медицины №1
Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца
01053, Украина, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 17
тел.: +38(050) 310-55-33
E-mail: annastaciya@yahoo.com

• Левченко А. Р.

Аспирант кафедры внутренней медицины №1
Национальный медицинский университет имени О. О. Богомольца
01053, Украина, м. Киев, бульвар Т. Шевченко, 17
тел.: +38 (050) 310-55-33
E-mail: annastaciya@yahoo.com

• Levchenko A.

Postgraduate student of the Department of Internal Medicine №1
O.O. Bogomolets National Medical University
01053, Ukraine, Kyiv, T. Shevchenko Boulevard, 17
Phone: +38 (050) 310-55-33
E-mail: annastaciya@yahoo.com

• Шипулин В. П.

Д.м.н. проф., заведующий кафедрой внутренней медицины №1
Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца
01053, Украина, г. Киев, Бульвар Т. Шевченко, 17
тел.: +38 (044) 235-62-35,
E-mail: vm1@nmu.kiev.ua

• Шипулин В. П.

Д.м.н. проф., заведующий кафедрой внутренней медицины №1
Национальный медицинский университет имени О. О. Богомольца
01053, Украина, м. Киев, бульвар Т. Шевченко, 17
тел.: +38 (044) 235-62-35,
E-mail: vm1@nmu.kiev.ua

• Shypulin V.

Ph.D. Prof., Head of the Department of Internal Medicine №1
O.O. Bogomolets National Medical University
01053, Ukraine, Kyiv, T. Shevchenko Boulevard, 17
tel.: +38 (044) 235-62-35,
E-mail: vm1@nmu.kiev.ua