

Участие аллергических механизмов в формировании синдрома раздраженного кишечника

В. А. Ахмедов, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской реабилитации ДПО
О. В. Гаус, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Participation of allergic mechanisms in formation of irritable bowel syndrome

V. A. Akhmedov, O. V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia



V. A. Akhmedov



O. V. Gaus

Резюме

Клинические и экспериментальные исследования последних лет позволили выявить новые аспекты в патогенезе синдрома раздраженного кишечника. Еще совсем недавно подавляющее большинство работ по этой проблеме были посвящены психосоматическим механизмам развития данного функционального заболевания. Проведение активного научного поиска выявило высокую частоту развития аллергического ринита, бронхиальной астмы у больных с синдромом раздраженного кишечника, а также наличие повышенного содержания иммуноглобулина E в сыворотке крови пациентов и положительный ответ на противоаллергическую терапию, что подтверждает участие аллергии в формировании данного функционального расстройства кишечника.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, пищевая аллергия, иммуноглобулин E.

Summary

The active development of research in recent years has revealed new aspects in the formation of irritable bowel syndrome. More recently, the vast majority of research has been devoted to the development of psychosomatic mechanisms of functional disease. Conducting an active scientific research has revealed a greater incidence of allergic rhinitis, bronchial asthma in patients with irritable bowel syndrome, increased serum immunoglobulin E of patients, as well as a positive response to the anti-allergic treatment, which confirms the participation of allergy in the formation of disease.

Key words: irritable bowel syndrome, food allergies, immunoglobulin E.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) уже не один год привлекает к себе пристальное внимание как исследователей, так и клиницистов. Прежде всего это связано с тем, что СРК — наиболее распространенная патология среди всех функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), встречающаяся, по самым скромным подсчетам, у 25% популяции. Кроме того, выраженность жалоб, предъявляемых больными СРК, при всем несоответствии их реальной тяжести состояния, требует больших затрат на лечение, существенно снижает качество жизни и является частой причиной нетрудоспособности таких пациентов.

СРК, как и другие функциональные гастроинтестинальные расстройства, рассматриваются как мультифакториальные заболевания. В настоящее время, наряду со ставшими уже привычными патофизиологическими механизмами СРК (нарушение моторики,

висцеральная гиперчувствительность, расстройство функционирования оси «мозг — ЖКТ»), рассматриваются и другие, нефункциональные: повышенная кишечная проницаемость, иммунная активация, нарушение микробиоты.

В 2012 году появились первые сведения о том, что у больных СРК обнаруживаются воспалительные изменения в слизистой оболочке кишечника, подобные изменениям после перенесенных острых кишечных инфекций (ОКИ), что дало основание к появлению так называемой воспалительной гипотезы развития СРК [1]. При более детальном гистологическом изучении биоптатов тонкой кишки при СРК было выявлено увеличение количества тучных клеток [2], эозинофилов [3], Т-лимфоцитов — хелперов (Th) 2-го и 17-го типов [4], а также В-лимфоцитов [5] в слизистой оболочке. Данные морфологические находки были расценены как резуль-

тат системной атопической реакции на отдельные пищевые продукты, на непереносимость которых часто указывают сами больные при сборе анамнеза. Именно эти исследования и положили начало поиску патогенетической взаимосвязи аллергии и СРК.

Тот факт, что СРК характеризуется системной аллергической реакцией, был подтвержден еще в 2001 году Yazar A. и соавт., под наблюдением которых находились 133 пациента с СРК и 137 практически здоровых лиц группы контроля. У них оценивались показатели функции внешнего дыхания (форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за первую секунду) методом серийной спирометрии до и после ингаляции метахолина, при этом респираторные симптомы и обструктивные вентилиационные нарушения в ответ на вдыхание метахолина встреча-

лись у 45 (33,8%) больных СРК и 8 (5,8%) лиц группы контроля ($p < 0,0001$) [6]. Позже ретроспективный анализ 7235 амбулаторных карт пациентов, обращающихся за медицинской помощью к врачам общей практики в Великобритании, показал, что у лиц с atopической бронхиальной астмой или аллергическим ринитом в анамнезе СРК диагностируются гораздо чаще, чем у лиц с другими хроническими заболеваниями (отношение шансов (ОШ): 2,13; 95-процентный доверительный интервал (ДИ): 1,39–2,56; $p < 0,001$) [7]. Аналогичные результаты были получены и в работе Cole J. A. на еще большей выборке — 115 755 человек, где, кроме того, оценивалась динамика изменения гастроинтестинальных жалоб на фоне противовоспалительной терапии бронхиальной астмы пероральными глюкокортикостероидами (ГКС), однако по результатам проведенного анализа статистически значимых корреляций между выраженностью симптомов и приемом ГКС отмечено не было [8]. Вместе с тем в исследовании под руководством Huerta С., напротив, было продемонстрировано снижение риска формирования СРК у пациентов с бронхиальной астмой, получающих таблетированные ГКС [9]. Подтверждению роли аллергического воспаления в патогенезе СРК посвящены огромное количество исследований в разных странах мира [10, 11, 12].

Известно, что аллергические состояния диагностируются при всех функциональных расстройствах ЖКТ, но наиболее часто при СРК, функциональной диспепсии и хроническом идиопатическом запоре [13]. Подобная тенденция отмечается и в детской практике. Так, при обследовании когорты из 2610 детей была выявлена ассоциация между повышенным риском развития функциональной абдоминальной боли на фоне имеющихся аллергических заболеваний, таких как atopическая бронхиальная астма, аллергический ринит, экзема, пищевая аллергия, при этом риск был выше при наличии сочетанных аллергических состояний [14]. Также в данном исследовании

было показано, что дебют atopической бронхиальной астмы у детей в первые два года жизни или пищевой аллергии до восьми лет достоверно связан с появлением приступов функциональной абдоминальной боли к 12-летнему возрасту [14].

Одновременно с этим подтверждена и обратная зависимость: среди больных СРК 60% имеют те или иные аллергические заболевания в анамнезе, при этом у них отмечаются положительные скарификационные пробы на воздействие трех и более аллергенов [15].

Немаловажное значение в реализации аллергических механизмов патогенеза СРК отводится иммуноглобулину E (IgE). Показано, что у пациентов с СРК на фоне atopических заболеваний отмечается не только повышение сывороточной концентрации IgE, но и увеличение количества IgE-положительных клеток в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что, возможно, и играет ключевую роль при формировании гиперчувствительности к некоторым пищевым продуктам у данной категории больных [16].

Еще одним важным участником всех аллергических реакций являются тучные клетки, также известные как мастоциты или лаброциты, на поверхности мембраны которых расположены 50–300 тысяч рецепторов для Ig E. Когда в организм проникает аллерген, плазматические клетки выделяют IgE, затем IgE прикрепляется к соответствующим рецепторам на тучных клетках и запускает в них процесс дегрануляции с высвобождением биологически активных веществ — гистамина, гепарина, серотонина, протеаз, интерлейкинов. Биологические эффекты этих веществ хорошо изучены, и их роль в развитии аллергических реакций не вызывает сомнения. Кроме того, в настоящее время установлено, что в процессе дегрануляции тучных клеток происходит также высвобождение медиаторов, которые могут приводить к повреждению энтеральной нервной системы и нарушению функции гладкой мускулатуры кишечника [17].

Гистамин, выделяющийся в большом количестве из тучных клеток,

действует на специфические рецепторы (H_1) в ЖКТ и приводит к повышению проницаемости слизистой барьера кишечной стенки у больных СРК с преобладанием диареи, при этом проницаемость напрямую зависит от количества тучных клеток в слизистой оболочке кишки [17]. Кроме того, показана роль лиганд-рецепторных взаимодействий H_4 с гистамином в формировании висцеральной гиперчувствительности, влиянии на сократительную способность ЖКТ, секреторную функцию желудка и кишечника, а также скорость транзита в пищеварительном тракте [18, 19]. Еще в 2008 году исследователи из Rush University Medical Center (США) под руководством Tobin M., оценивая состояние 122 пациентов с СРК и признаками atopии (основная группа), и 32 пациентов с СРК без atopии (группа сравнения), установили, что преобладающим симптомом у лиц основной группы является диарея, а у лиц группы сравнения — запор [12]. Ученые предположили, что диарея может быть вариантом IgE-ассоциированной реакции, сопровождающейся повышением проницаемости кишечной стенки и увеличением выработки слизи.

Имеются отдельные исследования, подтверждающие роль тучных клеток в развитии феномена висцеральной гиперчувствительности. Так, в работе Barbara G. и соавт. была продемонстрирована положительная корреляционная связь средней силы между количеством тучных клеток в биоптатах слизистой оболочки кишечника и степенью тяжести абдоминального болевого синдрома у пациентов с СРК [20]. Данная гипотеза нашла свое обоснование в сравнительном плацебо-контролируемом исследовании Klooker T. и соавт., которые наблюдали уменьшение висцеральной гиперчувствительности и степени выраженности болевого синдрома у пациентов с СРК после проведенного курса терапии кетотифеном — препаратом из группы стабилизаторов мембран тучных клеток [21].

Относительно недавно в арсенале врачей появился отечественный препарат комплексного патогенетического

действия, в состав которого входят релиз-активные (РА) антитела к мозгоспецифическому белку S-100, фактору некроза опухоли-альфа (ФНО α) и гистамину. Препарат известен под торговым наименованием «Колофорт» производства НПФ «Материя Медика Холдинг» (Россия). РА антитела не блокируют, а модифицируют активность молекул-мишеней. Противовоспалительное действие Колофорта обусловлено эффектами не только РА АТ к гистамину, но и РА АТ к ФНО α и гистамину, последние обладают также противоотечным эффектом [22, 23]. В клинических исследованиях доказана способность РА антител к гистамину оказывать анальгетическое действие, снижать висцеральную гиперчувствительность и повышать качество жизни пациентов [24]. *In vitro* также показано, что Колофорт ингибирует Ca²⁺-зависимую продукцию гистамина [23]. Одновременно с этим, действуя на H₄-рецепторы ЖКТ, ликвидирует гистамин-зависимый спазм гладкой мускулатуры и нормализует моторику кишечника.

Лечение больных СРК с пищевой аллергией на арахис препаратом из группы моноклональных антител к IgE омализумабом показало, что положительный клинический эффект на фоне терапии был ассоциирован с подавлением активности базофилов, что дало основание предположить их роль в качестве возможных триггеров пищевой аллергии, участвующих в реализации патогенетического каскада при СРК [25].

Известно, что повышенное высвобождение гистамина может наблюдаться не только под воздействием IgE, но и IgG, в частности, подкласса IgG₄, которые синтезируются Т-хелперами второго типа и принимают активное участие в формировании аутоиммунного панкреатита [26]. Однако данные, касающиеся роли IgG₄ в развитии СРК, довольно противоречивы. Одними исследователями считается, что продукция IgG и IgG₄ может отражать нормальный иммунологический ответ организма на поступающие пищевые аллергены [27],

в других работах отмечается, что сывороточная концентрация IgG и IgG₄ у пациентов с СРК и (или) пищевой аллергией в анамнезе значительно превышает показатели лиц контрольной группы [28]. Несмотря на некий дуализм взглядов, определение антител к IgG рекомендовано в качестве показателя оценки эффективности элиминационных диет, поскольку такой подход позволяет значительно уменьшить клинические симптомы СРК и привести к улучшению качества жизни больных [29].

Таким образом, данные современной литературы показывают несомненное участие механизмов запуска аллергической реакции в формировании СРК и демонстрируют, что пищевая непереносимость может приводить к развитию клинических проявлений СРК. Указанные результаты открывают перспективы проведения дальнейших исследований в этом направлении с целью разработки конкретных элиминационных программ при совместном участии гастроэнтерологов, диетологов

ВОЗВРАЩАЕТ КОМФОРТ²

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ²

УСПОКАИВАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ²

ШАГ ЗА ШАГОМ КОЛОФОРТ ВОЗВРАЩАЕТ В ЖИЗНЬ КОМФОРТ

СХЕМА ПРИЕМА:

УТРОМ: 2 таблетки

ВЕЧЕРОМ: 2 таблетки

РЕКОМЕНДУЕМЫЙ КУРС ОТ 1 МЕСЯЦА

ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВОЗМОЖНО УВЕЛИЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ ПРИЕМА ДО 4Х РАЗ В СУТКИ НА СРОК ОТ 7 ДО 14 ДНЕЙ

Горячая линия: +7 (495)681 93 00 www.kolofort.ru

Колофорт - спазмолитик с дополнительным противовоспалительным и анксиолитическим действием, что важно для лечения пациентов с функциональной диспепсией и СРК

ЛРС №006226/до реклама

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Колофорт
² Авалуева Е.Б. и соавторы. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. Гастроэнтерология - 2014, - №1 - с. 36-43

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

и аллергологов, а также возможность назначения пациентам с СРК специфической противоаллергической терапии.

Список литературы

1. Camilleri M., Lasch K., Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*— 2012.— Vol. 303.— P. 775–785.
2. Ortiz-Lucas M., Saz-Peiró P., Sebastián-Domingo J. J. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part one: the role of lymphocytes and mast cells. // *Rev. Esp. Enferm. Dig.*— 2010.— Vol. 102.— P. 637–647.
3. Walker M. M., Warwick A., Ung C., Tallay N. J. The role of eosinophils and mast cells in intestinal functional disease. // *Curr Gastroenterol. Rep.*— 2011.— Vol. 13.— P. 323–330.
4. Zanini B., Lanzarotto F., Villanacci V. et al. Clinical expression of lymphocytic duodenitis in «mild enteropathy» celiac disease and in functional gastrointestinal syndromes. // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2014.— Vol. 49.— P. 794–800.
5. Vicario M., Gonzalez-Castro A. M., Martinez C. et al. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhea predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations. // *Gut.*— 2015.— Vol. 64 (9).— P. 1379–1388.
6. Yazar A., Atis S., Konca K. et al. Respiratory symptoms and pulmonary functional changes in patients with irritable bowel syndrome. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 96.— P. 1511–1516.
7. Powell N., Huntley B., Beech T. et al. Increased prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with allergic disease. // *Postgrad Med. J.*— 2007.— Vol. 83.— P. 182–186.
8. Cole J. A., Rothman K. J., Cabral H. J. et al. Incidence of IBS in a cohort of people with asthma. // *Dig. Dis. Sci.*— 2007.— Vol. 52.— P. 329–335.
9. Huerta C., García Rodríguez L. A., Wallander M. A., Johansson S. Risk of irritable bowel syndrome among asthma patients. // *Pharmacoeconom. Drug Saf.*— 2002.— Vol. 11.— P. 31–35.
10. Panicker R., Arifhodzic N., Al Ahmad M., Ali S. A. Association and symptom characteristics of irritable bowel syndrome among bronchial asthma patients in Kuwait. // *Ann. Thorac. Med.*— 2010.— Vol. 5.— P. 37–42.
11. Hunskar G. S., Langeland N., Wensaas K. A. et al. The impact of atopic disease on the risk of post-infectious fatigue and irritable bowel syndrome 3 years after *Giardia* infection. A historic cohort study. // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2012.— Vol. 47.— P. 956–961.
12. Tobin M. C., Moparty B., Farhadi A. et al. Atopic irritable bowel syndrome: a novel subgroup of irritable bowel syndrome with allergic manifestations. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 2008.— Vol. 100.— P. 49–53.
13. Jones M. P., Walker M. M., Ford A. C., Tallay N. J. The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders among 23,471 patients in primary care. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2014.— Vol. 40.— P. 382–391.
14. Olén O., Neuman Å., Koopmann B. et al. Allergy-related diseases and recurrent abdominal pain during childhood — a birth cohort study. // *Aliment Pharmacol Ther.*— 2014.— Vol. 40.— P. 1349–1358.
15. Smith M. A., Youngs G. R., Finn R. Food intolerance, atopy, and irritable bowel syndrome. // *Lancet.*— 1985.— Vol. 2.— P. 1064.
16. Lillestol K., Helgeland L., Lied, G. et al. Indications of «atopic bowel» in patients with self-reported food hypersensitivity. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2010.— Vol. 31.— P. 1112–1122.
17. Lee H., Park J., Park D. et al. Mucosal mast cell count is associated with intestinal permeability in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. // *J. Neurogastroenterol. Motil.*— 2013.— Vol. 19.— P. 244–250.
18. Deiteren A., De Man J. G., Pelckmans P. A. et al. Histamine H4 receptors in the gastrointestinal tract. // *British J. of Pharmacology.*— 2015.— Vol. 172, No. 5.— P. 1165–1178.
19. Coruzzi G., Adami M., Pozzoli C. Role of histamine H4 receptors in the gastrointestinal tract. // *Front Biosci. (Schol. Ed.)*— 2012.— Vol. 4.— P. 226–239.
20. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. // *Gastroenterology.*— 2004.— Vol. 126.— P. 693–702.
21. Klooker T., Braak B., Koopman K. O. et al. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. // *Gut.*— 2010.— Vol. 59.— P. 1213–1221.
22. Крылова С. Г., Разина Т. Г., Зуева Е. П. и др. Анальгезирующая и противовоспалительная активность антител к гистамину в эксперименте. // *Бюл. экспер. биол. и медицины.*— 2002.— Прил. 4.— С. 95–97.
23. Маев И. В., Самсонов А. А., Яшина А. В. и др. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). // *Consilium Medicum.*— 2016.— Т. 18, № 8.— С. 19–26.
24. Эпштейн О. И., Пашинский В. Г., Зеленская К. Л. и др. Противовоспалительное и обезболивающее действие гомеопатического препарата антител к фактору некроза опухоли-а // *Бюлетень экспериментальной биологии и медицины.*— 2001.— Прил. 3.— С. 57–59
25. Savage J., Courneya J., Sterba P. et al. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2012.— Vol. 130.— P. 1123.
26. Kamisawa T., Zen Y., Pillai S., Stone J. H. IgG4-related disease. // *Lancet.*— 2015.— Vol. 385.— P. 1460–1471.
27. Shanahan F., Whorwell P. J. IgG-mediated food intolerance in irritable bowel syndrome: a real phenomenon or an epiphenomenon? // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 100.— P. 1558–1559.
28. Zar S., Mincher L., Benson M. J., Kumar D. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome. // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 40.— P. 800–807.
29. Aydinlar E. I., Dikmen P. Y., Tiftikci A. et al. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. // *Headache.*— 2013.— Vol. 53.— P. 514–525.

Фармацевтический форум стран ЕАЭС и СНГ

Х Фармацевтический форум стран ЕАЭС и СНГ пройдет 26–28 февраля в Москве в гостинице «Рэдиссон Ройал».

В рамках основной конференции 27–28 февраля будут обсуждаться глобальные тенденции развития фармацевтического сектора и их адаптация в странах ЕАЭС и СНГ, коммерческий потенциал фармацевтических рынков в отдельных странах ЕАЭС и СНГ, вопросы регистрации лекарственных препаратов и ценового регулирования, ключевые изменения на оптовом и розничном рынках и мн. др.

26 февраля пройдет фокус-день, посвященный фармацевтическому рынку Узбекистана.

Участников ждут праздничный прием и концерт, посвященный 10-летию фармацевтического форума.

