

УДК 616.35+616.85]-002

© О. А. Прилуцкая, Д. А. Лесниченко, 2009.

## СРК СОЧЕТАЮЩАЯСЯ С НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ: ВОСПАЛЕНИЕ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

**О. А. Прилуцкая, Д. А. Лесниченко***Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии (зав. – проф. А. С. Прилуцкий) Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, г. Донецк.*

### NEUROCIRCULATORY DYSTONIA IMPACT ON SELECTED INDICATORS OF INFLAMMATION, THE CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH IBS

**O. A. Prilutskaya, D. A. Lesnichenko**

#### SUMMARY

The article represents a study of indicators of inflammation and their relation to the presence of neurocirculatory dystonia in patients with IBS. Patients with IBS and associated NCD have a definite increase of inflammation intensity, this is indicated by higher average levels of CRP and interleukin-8, as well as the proportion of persons with higher concentrations. A reliable value of the Kerdo index relationship with the gravity of the IBS, intensity of a number of clinical and psychological indicators, as well as the level of CRP, interleukin-8 has been found. Also, a definite correlation with the presence of NCD with concentration of C-reactive protein, IL-8 has been established.

### СРК СПОЛУЧЕНА З НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЮ ДИСТОНІЄЮ: ЗАПАЛЕННЯ, КЛІНІЧНИЙ ПЛІН, ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ

**О. О. Прилуцька, Д. О. Лесніченко**

#### РЕЗЮМЕ

Проведено дослідження показників у хворих на СРК, що характеризують запалення й зв'язки їх з наявністю нейроциркуляторної дистонії. У хворих на СРК із наявністю супутньої НЦД має місце достовірне підвищення інтенсивності запалення, про що свідчать підвищені середні рівні СРБ та інтерлейкіну-8, а також питома вага осіб з більш високими їхніми концентраціями. Установлено достовірний взаємозв'язок величини індексу Кердо зі ступенем важкості СРК, інтенсивністю ряду клінічних і психологічних показників, а також рівнем СРБ, інтерлейкіну-8. Установлено достовірну кореляцію наявності НЦД із концентрацією С-реактивного білка, IL-8.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, нейроциркуляторная дистония.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) один из наиболее широко распространенных функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта [1]. В развитых странах мира СРК регистрируется, по данным различных авторов, у 3 - 25% населения. Необходимо указать, что патогенез синдрома остается до конца не выясненным [2]. Вместе с тем, имеются данные, что в патогенезе СРК важное место имеют нарушения вегетативной реактивности [3,4,5], а также воспаление низкой интенсивности [6,7,8]. Следует отметить, что СРК часто сочетается [3,4] с нейроциркуляторной дистонией (НЦД). При этом в ряде исследований отмечено ухудшение качества жизни, большая тяжесть течения заболевания [3,5]. Вместе с этим данные работы немногочисленны и в ряде случаев противоречивы. Практически отсутствуют исследования по сравнительному анализу клинического течения у больных СРК с НЦД отобранных исходя из III Римских критериев, сравнительные исследования клинических показателей и реактивности при изолированном течении СРК и СРК с НЦД и др.

В связи с вышеизложенным нами проведено исследование показателей, характеризующих клиническое течение, воспаление и связи их с наличием ней-

роциркуляторной дистонии у больных СРК. Оценена эффективность лечения пациентов с использованием диеты исключения, антиаллергических, противовоспалительных, коррегирующих НЦД препаратов.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 184 пациента, страдающих синдромом раздраженного кишечника. Вся группа больных СРК путем случайной выборки была разделена на 2 подгруппы. В основную вошли 114 пациентов, лечение которым осуществлялось по предлагаемым схемам, а в группу сравнения – 70 лиц, получавших традиционную терапию. Диагноз был выставлен после обследования и исключения возможного наличия органических заболеваний желудочно-кишечного тракта используя III Римские критерии. Проводилось анкетирование пациентов с помощью опросника, выявляющего степень тяжести СРК в баллах [9] и опросников, диагностирующих интенсивность боли, дискомфорта, метеоризма, урчания в животе, нарушений стула. У всех обследованных проводилась диагностика наличия нейроциркуляторной дистонии с помощью опросников А.М. Вейна [10]. Подсчитывался также индекс Кердо [10]. Учитывались шкалы

депрессии Зунга, опросник ситуативной и личностной тревожности Спилберга, торонтская алекситимическая шкала, опросник отношения к болезни, опросник Рошарха, выявляющий локус контроля и опросник удовлетворенности браком, разработанный Столиным. Следует указать, что в процессе отбора пациентов для исследования были исключены лица с наличием клинических признаков атипических реакций (в момент обследования), а также лица с наличием сопутствующей функциональной и соматической патологии вне ремиссии. В сыворотке крови пациентов определялись С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины-1 $\beta$ , 8 (IL-1 $\beta$ , IL-8), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферон  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Определение содержания указанных маркеров проводилось с помощью высокочувствительных иммуноферментных тест-систем производства ООО «Укрмедсервис», г.Донецк, Украина. Данные тест-системы имеют высокую чувствительность, отличаются достаточной стабильностью (годны в течение 12 месяцев), низким коэффициентом вариации (не более 5%). Набор для определения СРБ иммуноферментным методом позволяет детектировать 0,01 мг/л данного протеина. Проводимое лечение в основной группе включало, исходя из клинических особенностей заболевания и выявленных нарушений, назначение в комплексе стандартного лечения диеты исключения, антиаллергических препаратов (при повышенных титрах IgG антител к пищевым аллергенам  $> M_e + 2d$  от концентрации здоровых лиц), при уровнях воспалительных маркеров (IL-1 $\beta$   $> 20$  пг/мл; IL-8  $> 20$  пг/мл; TNF- $\alpha$   $> 5$  пг/мл; СРБ  $> 2$  мг/л; и IFN- $\gamma$   $> 20$  пг/мл, назначались препараты, обладающие противовоспалительным действием (эриус 1 таблетка 1 раз в день не менее 1-3 месяцев и др.). При наличии нейроциркуляторной дистонии, нарушений психостатуса использовались препараты с антисеротониновым действием (при наличии спастического компонента), активизирующие диаминооксидазу (фенкарол или гистафен – 1 г-2-3р/сут.), ноотропы, сосудистые и мета-

болические препараты – (прамистар в суточной дозе 1200 мг в течение 4 недель, актовегин, пирацетам, винпоцетин – 5мл в/в N 10, и/или в таблетках), антидепрессанты (амитриптилин 25-150мг/сут. и др.), седативные; назначался атипичный нейролептик – эглонил в малых дозах от 50 до 250 мг/сут. По показаниям применялись ингибиторы обратного захвата серотонина и др. (флуоксетин-КМП, адаптол и др.). Вышеуказанные назначения осуществлялись невропатологом, психиатром исходя из типа нейроциркуляторных нарушений, учитывая выраженность тревожных, депрессивных расстройств определенных психодиагностическими методиками.

Проводимая при помощи программы «MedStat» статистическая обработка полученного материала включала анализ распределения. Рассчитывались медиана, ошибка медианы, коэффициент парной корреляции Кендалла. Сила корреляционной связи рассчитывалась по следующим критериям: 1) сильная, или тесная при коэффициенте корреляции  $r > 0,70$ ; 2) средняя при  $0,50 < r < 0,69$ ; 3) умеренная при  $0,30 < r < 0,49$ ; 4) слабая при  $0,20 < r < 0,29$ ; 5) очень слабая при  $r < 0,19$ . Для сравнения средних значений показателей использовался W-критерий Вилкоксона.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что у 138 из 184 пациентов, страдающих СРК (75,0 $\pm$ 3,2%) регистрируется наличие нейроциркуляторной дистонии, причем у 33 человек (17,9 $\pm$ 2,8%) СРК сочетался только НЦД, а у 105 человек (57,1 $\pm$ 3,6%) имела место сочетанная патология (НЦД и 1 или более различных функциональных и/или соматических заболеваний в стадии ремиссии).

При определении средних величин модуля индекса Кердо среди больных синдромом раздраженного кишечника установлено достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение его в группах пациентов, страдающих СРК в сочетании с НЦД, как изолированно, так и с другой патологией (табл. 1).

Таблица 1

Средние значения модуля индекса Кердо в зависимости от наличия НЦД, %

	нет сопутствующей патологии	НЦД	НЦД и 1 или более заболеваний
N	46	33	105
Me $\pm$ me	7,2 $\pm$ 1,0	16,7 $\pm$ 1,5*	14,3 $\pm$ 1,0*

Примечание. \* -  $p < 0,001$  в сравнении с пациентами без НЦД.

Установлено, что у лиц с СРК при наличии нейроциркуляторной дистонии имеет место достоверное повышение средних уровней ряда маркеров, свидетельствующих о наличии воспаления низкой интенсивности. Так, у больных СРК с НЦД изолированно или в сочетании НЦД с другой патологией регис-

трируется повышение концентрации СРБ в сыворотке (рис. 1). Следует отметить, что среди пациентов, страдающих СРК в комплексе с НЦД, независимо от наличия другой сопутствующей патологии, имеет место более высокая ( $p < 0,001$ ) частота регистрации уровней СРБ выше 1 мг/л.

Также регистрируется достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение средней концентрации интерлейкина-8 у пациентов с синдромом раздраженного кишечника в сочетании с нейроциркуляторной дистонией как в виде самостоятельного сопутствующего заболевания, так и в комплексе с другой патологией (рис.2).

Частота регистрации уровней IL-8 выше 20 пг/мл у больных с СРК и НЦД изолированно или в сочетании с другими сопутствующими заболеваниями достоверно ( $p < 0,01$ ) превышает аналогичный показатель у пациентов с изолированным СРК.

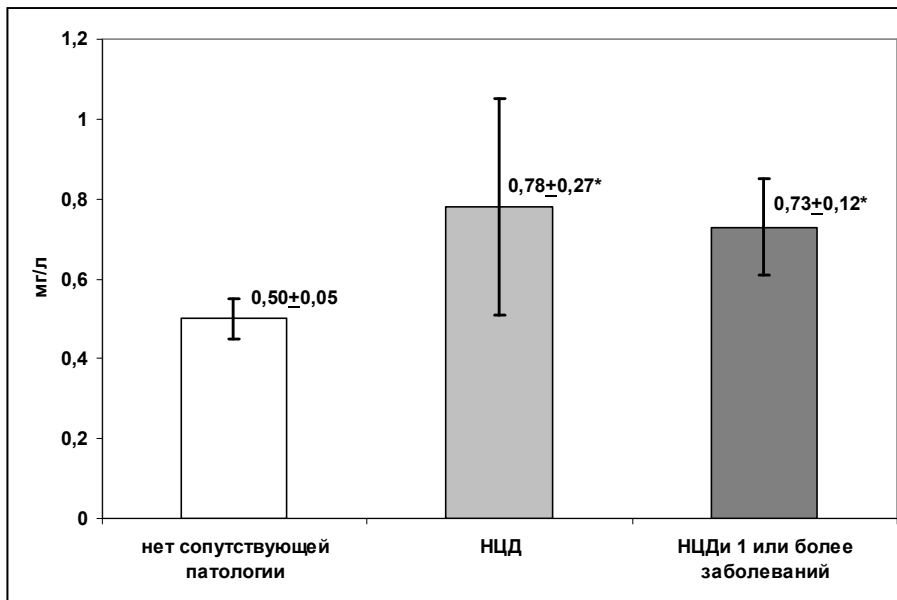


Рис.1. Средние уровни С-реактивного белка у пациентов с СРК в зависимости от наличия НЦД, мг/л. \* -  $p < 0,05$  в сравнении с больными СРК без сопутствующей патологии.

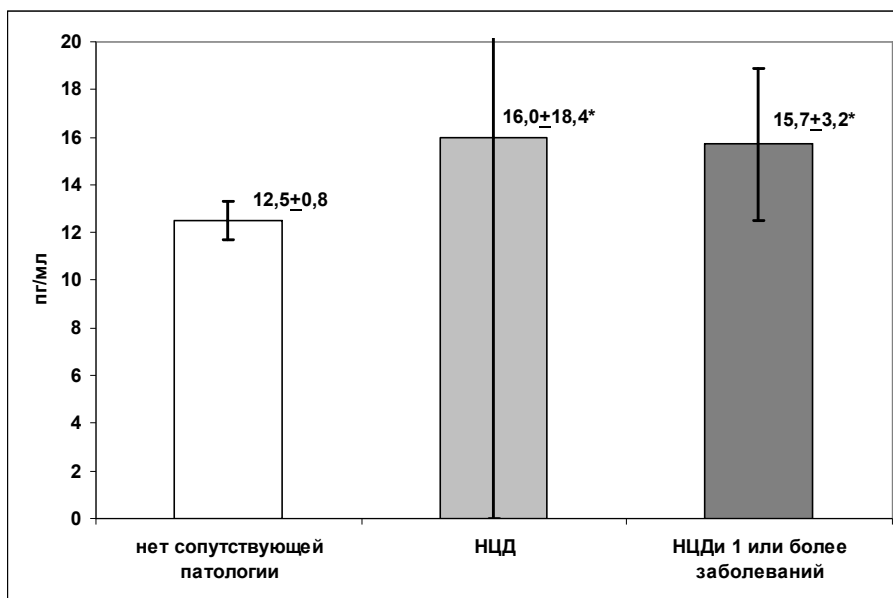


Рис.2. Средние уровни интерлейкина-8 у пациентов с СРК в зависимости от наличия НЦД, пг/мл. \* -  $p < 0,01$  в сравнении с больными СРК без сопутствующей патологии.

Достоверная разница средних концентраций фактора некроза опухолей б в группах пациентов зарегистрирована не была. Вместе с тем средние уровни TNFα в сыворотке больных СРК были достоверно выше ( $p = 0,03$ ), чем у здоровых лиц и составляли  $1,1 \pm 0,4$  и  $0,1 \pm 0,5$  мг/л соответственно. Несмотря на отсутствие достоверных различий средних уровней

ИФН-γ у здоровых и больных с СРК, у последних отмечено увеличение удельного веса лиц с концентрацией его в сыворотке крови  $> 20$  пг/мл ( $p < 0,001$ ).

Определение корреляции между наличием сопутствующей НЦД и другой патологии с отдельными показателями воспаления установило наличие достоверной прямой связи с содержанием СРБ ( $r = 0,161$ )

и интерлейкина-8 ( $r=0,146$ ).

При определении корреляции между значением модуля индекса Кердо и отдельными клиническими параметрами установлена достоверная связь с типом СРК ( $r=0,152$ ), а также степенью тяжести болезни ( $r=0,212$ ) и тяжестью её в баллах ( $r=0,191$ ), интенсивностью боли ( $r=0,188$ ), метеоризма ( $r=0,102$ ) и урчания в животе ( $r=0,140$ ). Кроме того, установлена достоверная связь значения этого модуля с величиной показателя депрессии Зунга ( $r=0,148$ ), а также выраженностью личностной ( $r=0,171$ ) и ситуационной ( $r=0,151$ ) тревожности. При определении корреляции между величиной индекса Кердо и лабораторными показателями установлена достоверная связь с уровнем С-реактивного белка ( $r=0,126$ ) и интерлейкина-8 ( $r=0,138$ ).

Проведенная терапия показала, что использование, на основании вышеуказанных критериев, в лечении подобранной диеты исключения, комплекса противовоспалительных, противоаллергических, коррегирующих НЦД средств приводит к достоверному снижению степени тяжести заболевания ( $p<0,001$ ). При этом снижение тяжести болезни и ее характеристики в баллах, при использовании вышеуказанных терапевтических мер и средств более выражено ( $p<0,05$ ) чем в группе пациентов получивших стандартную терапию. Это подтверждается достоверным снижением интенсивности основных клинических симптомов болезни, чаще зарегистрированных в основной группе, и более выраженной положительной динамикой показателей психологического статуса. При этом использование как традиционных, так и разработанных схем лечения приводит к снижению уровня исследуемых цитокинов, СРБ в крови, что в большей степени выражено при использовании разработанной схемы. Удельный вес лиц, у которых регистрируется снижение концентрации ФНО $\alpha$ , СРБ, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , ИФН $\gamma$  также достоверно ( $p<0,05$ ) выше в группе пациентов, принимающих данную схему лечения. Так более существенно снижается частота уровня ИФН- $\gamma >50$  пг/мл, его вариабельность (повышение) в течение терапии и др.

Таким образом установлено, что сочетание СРК с НЦД обуславливает повышение ряда показателей интенсивности воспаления, имеющего место у данных пациентов, о чем свидетельствует достоверное повышение уровня воспалительных маркеров, а также достоверная корреляция концентрации их с величиной модуля индекса Кердо. Величина его коррелирует с рядом показателей, характеризующих тяжесть течения СРК, степень выраженности воспаления низкой интенсивности. Для больных СРК в сочетании с нейроциркуляторной дистонией характерно большее повышение средних уровней С-реактивного белка и интерлейкина-8, чем среди больных с изолированным течением СРК. Кроме того, среди пациентов с наличием СРК и НЦД регистрируется больший удель-

ный вес лиц с уровнем СРБ выше 1 мг/л, ИЛ-8 выше 20 пг/мл. Также имеет место корреляция наличия сочетающейся с СРК НЦД, как изолированной, так и в комплексе с другой сопутствующей патологией и уровней указанных маркеров воспаления. Полученные данные согласуются с результатами исследований показывающих частое сочетание нейроциркуляторной дистонии с СРК, влияние дисфункции вегетативной нервной системы на уровень про и противовоспалительных цитокинов [11, 12, 13], влияние её на клиническое течение заболеваний кишечника [12]. При этом следует указать, что уровни ФНО $\alpha$ , ИЛ-8 и др. у больных, страдающих изолированным СРК выше аналогичных показателей здоровых лиц. Необходимо отметить, что в результате лечения зарегистрировано достоверное снижение тяжести течения болезни, средних уровней маркеров воспаления ( $p<0,05$ ), более выраженное в основной группе, пролеченной по разработанной схеме, включающей, в том числе, использование диеты исключения, антиаллергических, противовоспалительных препаратов и лекарственных средств для коррекции нейроциркуляторной дистонии (степень тяжести по Francis C.Y.  $172,5 \pm 9,7$  баллов; группа сравнения:  $190,0 \pm 13,4$  баллов; СРБ  $-0,48 \pm 0,19$  мг/л; группа сравнения:  $0,36 \pm 0,08$  мг/л и др.).

#### ВЫВОДЫ

1. У больных СРК с наличием сопутствующей НЦД имеет место достоверное повышение интенсивности воспаления в сравнении с пациентами с изолированным течением заболевания, о чем свидетельствуют повышенные средние уровни СРБ и интерлейкина-8, а также удельный вес лиц с более высокими их концентрациями.

2. Установлена достоверная корреляция: величины модуля индекса Кердо со степенью тяжести СРК, интенсивностью ряда клинических и психологических показателей, а также уровнем СРБ, интерлейкина-8; наличия НЦД с концентрацией С-реактивного белка, ИЛ-8.

3. Показано, что проведение комплексной терапии с использованием диеты исключения, антиаллергических, противовоспалительных препаратов и коррекции НЦД улучшает показатели реактивности больных с СРК в сравнении с общепринятыми схемами лечения.

4. Полученные данные целесообразно учитывать при диагностике и совершенствовании схем патогенетической терапии СРК.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Functional bowel disorders / G.F.Longstreth, W.G.Thompson, W.D.Chey [et al.] // Gastroenterology. — 2006. — №130. — P.1480—1491.
2. Gschossmann J.M. The irritable syndrome — where do we stand? / J.M. Gschossmann // Praxis. — 2008. — Vol.97, №9. — P.489—494.

3. Osipenko M.F. Clinical manifestations of vegetative dysfunction in patients with irritated bowel syndrome/ M. F. Osipenko, E. A. Bikbulatova // *Klin Med (Mosk)*. — 2005. — Vol.83, №10. — P. 36—40.
4. Heitkemper M. Irritable bowel syndrome: does gender matter? / M. Heitkemper, J. Jarrett // *Psychosom Res*. — 2008. — Vol.64, №6. — P.583—587.
5. Neuroendocrinological effects of acupuncture treatment in patients with irritable bowel syndrome. / A. Schneider, C. Weiland, P. Enck [et al.] // *Complement Ther Med*. — 2007. — Vol.15, №4. — P.255—263.
6. Park H. The pathophysiology of irritable bowel syndrome: inflammation and motor disorder / H.Park // *Korean. J. Gastroenterol*. — 2006. — Vol.47, №2. — P.101—110.
7. Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man / P. Anand, Q. Aziz, R. Willert [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil*. — 2007. — Suppl.1. — №19. — P.29—46.
8. Delvaux M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome / M. Delvaux // *Gut*. — 2002. — №51. — P.167—171.
9. Francis C.Y. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress / C.Y. Francis, J. Morris, P.J. Whorwell // *Aliment Pharmacol Ther*. — 1997. — 11. — P.395—402.
10. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / [под редакцией А.М.Вейна] // М.: Медицинское информационное агентство, 1998. -752 с.
11. Eskandari F. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases/ Farideh Eskandari, Jeanette I Webster and Esther M Sternberg // *Arthritis Res. Ther*.-2003.-№ 5.-P.251-265.
12. Van Der Zanden E.P. The vagus nerve as a modulator of intestinal Inflammation/ E. P. Van Der Zanden, G. E. Boeckxstaens, & W. J. De Jonge // *Neurogastroenterol Motil*.-2009Vol.21.-P.6-17.
13. Nance D. M. Autonomic Innervation and Regulation of the Immune System (1987-2007) D. M. Nance and V. M. Sanders // *Brain Behav Immun*.- 2007.- Vol.21, №6.- P.736-745.