



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-94-101

Перспективы использования биомаркеров в диагностике синдрома раздраженного кишечника

Ахмедов В. А., Саргсян А. К., Гаус О. В.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Prospects for the use of biomarkers in the diagnosis of irritable bowel syndrome

V. A. Akhmedov, A. K. Sargsyan, O. V. Gaus

Federal State Educational Establishment of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 12 Lenina street, 644043 Omsk, Russia

Для цитирования: Ахмедов В. А., Саргсян А. К., Гаус О. В. Перспективы использования биомаркеров в диагностике синдрома раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;175(3): 94–101. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-94-101

For citation: Akhmedov V. A., Sargsyan A. K., Gaus O. V. Prospects for the use of biomarkers in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;175(3): 94–101. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-94-101

✉ **Corresponding author:**

Ахмедов Вадим Адильевич
Vadim A. Akhmedov
V_akhmedov@mail.ru

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО

Саргсян Артур Корюнович, ординатор кафедры

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней

Vadim A. Akhmedov, D. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of of Medical Rehabilitation of Postgraduate Education;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>

Arthur K. Sargsyan, resident of the department

Olga V. Gaus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>; Scopus Author ID: 56598554900

Резюме

Синдром раздражённого кишечника — хроническое функциональное расстройство кишечника, проявляющееся изменёнными кишечными привычками и рецидивирующими болями в животе в сочетании с двумя и более критериями: связь с дефекацией, связь с изменением частоты дефекации, связь с изменением формы (внешнего вида) стула. До настоящего момента СРК остаётся диагнозом исключения, который необходимо дифференцировать с широким спектром органических заболеваний. За последние годы появилось большое количество публикаций, посвящённых исследованиям этиопатогенеза, диагностики и лечения СРК. В данном литературном обзоре освещается проблематика поиска биомаркеров СРК как пути решения вопроса диагностики этой патологии и понимания причин её возникновения.

Ключевые слова: синдром раздражённого кишечника, СРК, биомаркеры

Summary

Irritable bowel syndrome is a chronic functional disorder of the intestine, manifested by altered intestinal habits and recurrent abdominal pain in combination with two or more criteria: association with defecation, association with a change in the frequency of defecation, association with a change in the appearance of the stool. To date, IBS remains a diagnosis of exclusion that needs to be differentiated from a wide range of organic diseases. In recent years, a large number of publications have appeared on the research of etiopathogenesis, diagnosis and treatment of IBS. This literary review highlights the problems of searching for biomarkers of IBS as a way to solve the problem of diagnosis of this pathology and understanding the causes of its occurrence.

Keywords: irritable bowel syndrome, IBS, biomarkers

В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра синдром раздражённого кишечника (СРК) определяется как хроническое функциональное расстройство кишечника, проявляющееся изменёнными кишечными привычками и рецидивирующими болями в животе в сочетании с двумя и более критериями: связь с дефекацией, связь с изменением частоты дефекации, связь с изменением формы (внешнего вида) стула. При этом боли должны возникать, в среднем, 1 раз в неделю, продолжаться на протяжении последних 3 месяцев и возникнуть впервые не менее чем 6 месяцев назад. Учитывая частоту стула и его консистенцию по Бристольской шкале оценки формы стула выделяют 4 варианта течения СРК: с диареей (СРК-Д), с запорами (СРК-З), с чередованием диареи и запоров – смешанный (СРК-С), неспецифический (СРК-Н) [1, 2].

Отдельно выделяют постинфекционный синдром раздражённого кишечника (ПИ-СРК), развивающийся вследствие перенесённых ранее, чаще в течение последних 3–6 месяцев, острых кишечных инфекций [3].

Генетический полиморфизм

Предполагается, что развитие СРК связано с изменениями в генетическом аппарате, которые рассматриваются в отношении широкого спектра молекул [10].

Tangming Guan и др. [11] в систематическом обзоре отметили ассоциацию между генами субъединиц серотониновых рецепторов 3 типа (5-HT₃) HTR3A (rs1062613) и HTR3E (rs62625044) и СРК-Д. Полиморфизм С аллеля HTR3A (rs1062613) и G аллеля HTR3E (rs62625044) ассоциирован со сниженным риском СРК-Д среди Азиатов и лиц женского пола.

Триптофангидроксилаза (ТФГ) – фермент, участвующий в биосинтезе серотонина. Ген изоформы ТФГ1 локализуется в хромосоме 11p15.3-p14, ТФГ2 в 12q21.1. Аллель G/G rs4537731 ТФГ1, G/T и G/G генотипы rs211105 ТФГ1, гомозиготный аллель T rs4570625 ТФГ2 ассоциированы с более тяжёлой диареей и более жидким стулом [12]. Также рассматривают взаимосвязь у больных СРК-Д между генотипом ТФГ1 rs211105 аллеля T/T и более тяжёлой диареей [13].

Предполагается роль полиморфизма гена транспортера серотонина (SERT) в развитии СРК. В частности, генотип малой экспрессии SERT может

СРК рассматривается как диагноз исключения ввиду его неспецифических проявлений, который необходимо дифференцировать с другими гастроэнтерологическими заболеваниями в отсутствие структурных и биохимических расстройств [1, 4]. Актуализация вопроса диагностики синдрома раздражённого кишечника определяется снижением качества жизни больных, серьёзными экономическими потерями и эпидемиологической характеристикой: распространённость СРК в мире составляет 11,2%, при этом чаще встречается у женщин и, что немало важно, у молодых людей [2, 4, 5, 6].

В настоящее время разрабатываются методы диагностики СРК на основе не только установленных диагностических критериев, но и посредством выявления биомаркеров, максимально специфичных для СРК и его отдельных вариантов течения [7, 8].

Под биомаркерами понимают характеристику, которая может быть объективно измерена и оценена, выступающая индикатором нормальных и патологических процессов в организме, а также фармакологических реакций и терапевтических вмешательств [9].

лежать в основе генетической предрасположенности к СРК [14]. L/L генотип 5-HTTLPR гена переносчика серотонина связан с СРК-З и СРК-С. Выявлена связь изменения 5-HTTLPR с повышенной висцеральной гиперчувствительностью [12, 14].

Marco Zucchelli и др. [15], исследуя влияние полиморфизма 15 члена суперсемейства фактора некроза опухоли (TNFSF15) с СРК, пришли к выводу, что G аллель rs4263839 TNFSF15 ассоциирован с более высоким риском СРК, особенно СРК-З. Аналогичные данные получены в других исследованиях [16].

Swan C. и др. [17] представили данные об изменениях у больных СРК экспрессии генов, перенесших *Campylobacter jejuni* инфекцию: CCL11, CCL13, Calpain 8 и TNFSF15 имели повышенную экспрессию, в то время как NR1D1, GPR161 и GABRE сниженную. Выявлена ассоциация однонуклеотидного полиморфизма TNF alpha SNP rs1800629 при ПИ-СРК с большей частотой минорных аллелей, чем в здоровом контроле. Также, у группы СРК-Д в сравнении со здоровым контролем отмечалась более низкая частота встречаемости минорных аллелей TNFSF15 rs6478108, rs6478109 и rs7848647.

Микробиологические агенты

Исследование изменений микробиома кишечника, как фактора и биомаркера развития СРК, ведётся уже длительное время в различных странах [18]. Предполагается роль инфекционных агентов не только в инициации СРК, но и в его обострении, среди которых *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*, *Campylobacter concisus*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp, *Shigella*

spp, вирусы (в частности норовирусы), *Blastocystis*, *Dientamoeba fragilis*, *Giardia lamblia* [19]. Например, люди, перенесшие *Campylobacter* инфекцию, имеют повышенный риск развития СРК [20].

Заявлено, что при проведении водородного дыхательного теста у трети пациентов с СРК выявляется синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [21]. В своей работе Uday C. Ghoshal и соавторы [22] установили, что частота встречаемости СИБР у людей, страдающих СРК, составляет от 4%

до 78%, а у контрольной здоровой группы показатели варьировали от 1% до 40%.

На роль микробиоты на течение заболевания и результатов проводимого лечения указывают В. Р. Chumpitazi и др. [23], в исследовании которых выявлена связь эффективности низкой FODMAP диеты и особенностей биомаркеров кишечного микробиома.

В отношении пациентов с СРК-Д среди Китайских студентов проводилось исследование [24], включившее 60 человек, из которых 20 составили здоровый контроль, 40 – больные СРК-Д. В результате проведенной работы сделаны выводы о том, что развитие симптомов связано с дисбактериозом всего микробиома кишечника. Выявлено значительное увеличение Bacteroides и снижение Firmicutes. При этом исследователи выделили три типа микробиома: с преобладанием Prevotella, преобладанием Bacteroides и относительно сбалансированный, последний характеризовал здоровую группу людей.

Lin Wang и соавторами проведен крупный систематический обзор и мета-анализ исследований микробиома кишечника пациентов с СРК [18]; у больных СРК в сравнении со здоровым контролем выявлено снижение фекальных Lactobacillus

и Bifidobacterium, более высокий уровень Escherichia coli и некоторое повышение Enterobacter. При этом не было обнаружено различий между участниками с СРК и здоровым контролем в отношении фекальных Bacteroides и Enterococcus. Но расхождение в результатах публикаций отмечалось в отношении Bifidobacterium.

Так, заметна разница в результатах исследований больных СРК из Китая и других регионов, особенно в отношении Bacteroides [18, 25].

Однако исследование случайной выборки взрослого населения Швеции [26], которым проводилась колоноскопия (745 представителей) и секвенирование 16S рРНК гена в биоптате слизистой оболочки сигмовидной кишки (376 представителей) и фекальных пробах (185 представителей), на которых пришлось 63 и 32 случая СРК соответственно, не выявило конкретных маркеров микробной флоры кишечника у больных СРК.

Sundin J. и др. [27] также указывают на наличие микробного дисбиоза при СРК и воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), но при этом отмечают отсутствие конкретных маркеров СРК и необходимость дальнейших исследований в отношении всей микробиоты кишечника во взаимосвязи с сопутствующими факторами.

Toll-подобные рецепторы

Предполагается, что в основе СРК может лежать субклиническое воспаление. Так, нарушение сигнальной функции Toll-подобных рецепторов (ТПР) рассматривается, как фактор хронического кишечного воспаления. ТПР – семейство протеинов трансмембранных врождённых иммунных рецепторов из числа паттерн-распознающих рецепторов, они узнают компоненты бактериальных клеток и вирусов – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП). ТПР экспрессируются в иммунных клетках слизистых оболочек, в меньшем количестве в эпителиальных клетках кишечника. Наиболее изучены ТПР2 и ТПР4. ТПР2 распознают компоненты грам-положительных бактерий и микобактерий туберкулёза, ТПР4 – липополисахариды грам-отрицательных бактерий. Взаимодействие ТПР с ПАМП приводит к выработке факторов транскрипции и провоспалительных цитокинов [28, 29].

Liliana Belmonte и др. [28] представили данные, что экспрессия мРНК ТПР2 и ТПР4 в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у СРК в целом не имела отличий от здорового контроля, но их показатели коррелировали между собой. При рассмотрении отдельных типов СРК выявлены отличия от контроля: увеличение уровня мРНК ТПР2 в группе СРК-С в сравнении с группами СРК-Д и СРК-З. Также более высокий уровень мРНК ТПР4 у СРК-З в сравнении со здоровым контролем и СРК-Д. При оценке уровня протеинов не было выявлено различий между здоровым контролем и группами СРК в целом, при этом поверхностный ТПР4 у СРК-З превосходила здоровый контроль, уровень внутриклеточного ТПР4 не отличался от такового у других групп.

Aldona Dlugosz и др. [30] получили несколько отличные результаты: большая степень экспрессии мРНК ТПР4, 5 и 9 выявлена в тонкой кишке у больных СРК в сравнении со здоровым контролем. В отношении ТПР2 и показателей ТПР в толстой кишке отличий найдено не было.

Ratnakar Shukla и др. [31] предоставили следующие данные: в слизистой оболочке толстой кишки экспрессия мРНК ТПР2 не отличалась у больных СРК от здорового контроля; ТПР4 и 5 имели более высокий уровень при СРК, особенно в группе СРК-Д, экспрессия мРНК ТПР4 и 5 в которой была выше, чем в СРК-З. Аналогичные результаты получены в отношении экспрессии протеинов ТПР4 и 5.

Nikolaos Lazaridis и Georgios Germanidis [29] провели мета-анализ данных о показателях врождённой иммунной дисфункции у больных СРК. Так, у 74 больных СРК экспрессия ТПР2 в моноцитах крови имела более высокий уровень в сравнении со здоровым контролем, в отношении ТПР4 отличий не выявлено. Стимуляция в цельной крови у 30 больных СРК ТПР2–5 и ТПР7–8 их агонистами повышала уровень цитокинов. У 102 больных СРК уровень мРНК ТПР2 и 4 в периферической крови был выше, чем в контрольной группе. У 26 больных СРК женщин экспрессия ТПР4 и 5 в сравнении с контролем в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки была выше, в то время как ТПР7 и 8 ниже, чем в контроле. У 48 пациентов с СРК в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки уровень экспрессии мРНК ТПР2 и 4 не имел отличий от показателей здорового контроля; но при рассмотрении отдельных субгрупп у пациентов с СРК-С был отмечен более высокий уровень ТПР2 и 4. У 51 больного СРК в слизистой оболочке толстой кишки

обнаружен более высокий уровень ТПР4, значимых отличий ТПР2 не выявлено в популяции больных

СРК в целом; но уровень ТПР2 у пациентов с СРК-Д в сравнении с контролем существенно выше.

Желчь и фарнезоидный X-рецептор

Связь отдельных типов СРК с количественным составом желчных кислот в кишечном содержимом выявили Shin A. и др. [32], оценив уровень неконъюгированных желчных кислот (НЖК) в образцах кала среди 91 человека (30 – здоровый контроль; 31 – СРК-Д; 30 – СРК-З) в условиях диеты со 100 граммами жиров. У пациентов с СРК-Д отмечался более высокий уровень холевой и хенодезоксихолевой кислот в сравнении с контролем; у больные СРК-З – более низкий уровень хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот и более высокий уровень литохолевой кислоты в сравнении со здоровым контролем.

Посредником между желчными кислотами и развитием СРК, возможно, служит фарнезоидный X-рецептор (FXR) – ядерный рецептор, связывающийся в цитоплазме со своим эндогенным лигандом – желчными кислотами. В дальнейшем FXR

транспортируется в ядро, активируя экспрессию множества генов [33].

FXR экспрессируется преимущественно в печени, почках и кишечнике, участвуя в поддержании гомеостаза желчных кислот. Mosinska P. и др. отмечают наличие данных, что модуляция FXR снижает воспаление и проницаемость эпителия за счёт снижения уровня провоспалительных медиаторов в кишечнике, а активация FXR в кишечнике индуцирует транскрипцию генов, ответственных за энтеропротекцию, предотвращение бактериальной инвазии [33, 34].

В работе Wen-Ting Li и др. [35] отражен предположительный механизм формирования висцеральной гиперчувствительности, индуцируемой желчными кислотами через формирование сигналов от тучных клеток слизистой оболочки к ноцицепторам, вовлекая FXR/NGF (nerve growth factor)/TRPV1 (transient receptor potential vanilloid) ось.

Кальпротектин

Кальпротектин относится к семейству S100 протеинов, его масса 36 кДа, преимущественно вырабатывается нейтрофилами. Содержание кальпротектина в различных биоматериалах организма прямо пропорционально степени воспаления. Определение уровня фекального кальпротектина (ФКП) используется как один из диагностических критериев воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [36].

Kalantari H. и др. [37] сделали выводы, что уровень фекального кальпротектина у больных язвенным колитом значительно выше, чем у больных СРК, но он обладает низкими чувствительностью и специфичностью в отношении дифференциации ВЗК.

Схожее исследование, но в отношении применения фекального кальпротектина как маркера дифференцировки микроскопического колита (МК) и СРК, проведено von Arnim U. и др. [38]: в исследование включены 23 пациента с микроскопическим колитом (6 в активной фазе и 17 в ремиссии) и 20 с СРК. Уровень ФКП у больных активным МК был значительно выше, в сравнении с СРК-группой, но показатели ФКП при ремиссии МК оказались близки к таковым при СРК. На основании этого сделан вывод, что определение ФКП можно применять как показатель дифференциальной диагностики активного МК с СРК.

Комплексная оценка фекальных лабораторных тестов, включающих кальпротектин, трансферрин и гемоглобин, проведённая Ливзан М. А. и соавторами [39] в отношении органической патологии кишечника демонстрирует следующее: у 18 пациентов с СРК (в отсутствие органической патологии при колоноскопии) содержание фекальных биомаркеров находилось в пределах нормальных значений; 36 пациентов с органической патологией, у 32 из которых был повышен кальпротектин, трансферрин и гемоглобин, особенно в отношении язвенного колита и болезни Крона, при которых статистически значимо ($p < 0,05$) в сравнении с группой СРК были повышены все 3 биомаркера, а в случае с микроскопическим колитом статистически значимо повышены кальпротектин и гемоглобин. При одновременном тестировании всех трёх биомаркеров чувствительность неинвазивной диагностики при органической патологии кишечника составила до 94%, а при обострении язвенного колита и болезни Крона – до 100%. На основании этого в выводах указывается целесообразность исследования данных биомаркеров у пациентов с неполным соответствием диагностическим критериям СРК при отсутствии эндоскопических признаков органической патологии кишечника для верификации диагноза.

Гранины

Гранины: хромогранин А (ХгА), хромогранин В (ХгВ), секретогранин II (СгII), секретогранин III (СгIII) – высокомолекулярные кислые белки, выявляемые в секреторных гранулах клеток APUD-системы (особенно энтероэндокринных клетках), также в нервных и иммунных клетках, способные связывать каль-

ций, склонные к образованию агрегатов [40, 41]. Хромогранины и секретогранины являются сигнальными молекулами, обладающими гормоноподобным действием, участвующими во взаимосвязи кишечных иммунных клеток с терминалиями аксонов энтеральных нейронов и энтероэндокринными клетками [40].

El-Salhy M. и др. [42] сформировали 2 исследуемые группы: 41 больной СРК и 59 здоровых лиц контроля. Всем больным с СРК проведена биопсия двенадцатиперстной и толстой кишок, у 42 здоровых лиц взят биопсийный материал двенадцатиперстной кишки, у 17 других – толстой кишки. В дальнейшем оценили плотность ХгА клеток в биоптатах. У всех исследуемых определили уровень ХгА в плазме крови. В результате не получили различий по содержанию ХгА в плазме крови между сравниваемыми группами. Однако в отличие от контрольной группы у больных СРК была снижена плотность ХгА клеток в двенадцатиперстной и толстой кишках, за исключением варианта СРК-3, у которых в пределах нормальных значений оказалась плотность клеток в левой половине толстой кишки.

Ohman L. и др. [43] оценивали более широкий спектр показателей: у 82 больных СРК и 29 здоровых людей определяли уровень фекальных ХгА, ХгВ, СгII, СгIII. При этом у СРК-группы в сравнении со здоровым контролем был выше уровень ХгА, СгII, СгIII, но ниже Хг В. Выделена негативная корреляция между временем кишечного транзита и уровнем фекальных ХгА, СгII, СгIII, а также умеренная связь ощущаемой абдоминальной боли с уровнем фекальных ХгА, СгII, СгIII.

Уровень ХгА-клеточной плотности оказался различным у людей разных регионов (азиатов и европейцев) по данным исследования Magdy El-Salhy и др. [44], которое включало 4 группы: 30 больных СРК тайцев, 20 здоровых тайских жителей, 47 больных СРК норвежцев и 20 людей контрольной норвежской группы. В обеих тайских группах плотность ХгА-клеток в толстой и прямой кишках была выше, чем в обеих норвежских группах. При этом не было разницы между СРК-группой и здоровым

контролем среди тайцев в биоптатах прямой и толстой кишок и среди норвежцев в отношении биоптатов прямой кишки, но у норвежцев плотность толстокишечных ХгА-клеток больных СРК была ниже, чем у здорового контроля.

Интересные результаты получены в исследовании Johanna Sundin и соавторов [40]. В работу были включены 88 больных СРК и 33 человека в здоровом контроле, у которых оценивали уровень фекальных гранинов, экспрессию мРНК гранинов в слизистой оболочке кишечника, анализ бактериальных ДНК в образцах кала и биоптатах. В результате не было выявлено никаких статистически значимых различий по уровню фекальных гранинов и экспрессии мРНК гранинов в слизистой оболочке между группой СРК и здоровым контролем. Однако отличия по уровню гранинов отмечены внутри данных групп, на основании чего были сформированы 4 кластера: больные СРК с преобладанием фекальных гранинов (n = 65), больные СРК с преобладанием экспрессии мРНК гранинов в слизистой оболочке (n = 23), здоровый контроль с преобладанием уровня фекальных гранинов (n = 29) и с преобладанием экспрессии мРНК в слизистой оболочке (n = 4). Проведённый анализ клинических проявлений между кластерами СРК не выявил никаких различий, как и при оценке уровня гранинов у больных СРК разных клинических вариантов. Отличия выявлены у больных постинфекционным СРК в виде более высокого уровня экспрессии мРНК ХгА в слизистой оболочке кишечника. Проанализировав бактериальный профиль, сделаны выводы, что кластер с высоким фекальным содержанием гранинов ассоциирован с меньшим разнообразием бактериального состава и энтеротипа *Bacteroides*.

Тучные клетки, протеазы и активируемые протеазами рецепторы

В желудочно-кишечном тракте тучные клетки (ТК) – предшественниками их служат CD34+ гемопоэтические стволовые клетки – наиболее распространены в собственной пластинке слизистой оболочки, в меньшей мере в подслизистой, и в ответ на действие раздражителей их количество может значительно увеличиваться. В слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта преобладающим фенотипом ТК являются ТК, содержащие только триптазу (ТКт), а в подслизистой основе – ТКтх (содержащие триптазу и химазу). В множестве исследований ТК рассматриваются в роли ключевых агентов развития СРК, активация которых с высвобождением медиаторов (гистамин, серотонин, энзимы, гепарин, цитокины хемокины, факторы роста, эйкозаноиды и т.д.) определяет основные симптомы данного заболевания [45].

Триптаза тучных клеток относится к сериновым протеазам, многие из которых, включая саму триптазу, способны взаимодействовать с активируемыми протеазами рецепторами 2 (АПР-2), а также с АПР-1. АПР-2 вместе с АПР-1, АПР-3 и АПР-4 включены в класс А семейства рецепторов, сопряжённый с G-белком, они опосредуют клеточные эффекты протеиназ [46].

Рассматривается роль АПР-2 в патогенезе абдоминальной боли при СРК. В эксперименте на мышцах с индуцированным ПИ-СРК в сравнении со здоровыми особями мышей показано, что активация АПР-2 приводит к увеличению кишечной проницаемости (увеличение экспрессии белков АПР-2 и активности фекальных сериновых протеиназ и снижение экспрессии белков плотных контактов в толстой кишке, увеличение соотношения лактулоза/маннитол в моче), иммунной активации (повышено соотношение цитокинов Т-хелперов-1/Т-хелперов-2 толстой кишки) и развитию висцеральной гиперчувствительности [47].

Nestor N. Jimenez-Vargas и др. [48] определили, что активируемые в слизистой оболочке толстой кишки трипсин, эластаза и катепсин S у больных СРК и экспериментальных животных с колитом вызывают стойкую АПР-2-зависимую гипертоническую ноцицепторов, сенситизацию афферентных нейронов толстой кишки к механическим раздражителям и соматическую механическую аллодинию. При этом трипсин стимулировал эндоцитоз АПР-2, он в свою очередь продолжал посылать сигналы из эндосом для активации внеклеточной сигнал-регулируемой киназы. Эластаза и катепсин S не стимулировали

эндоцитоз АПР-2, который активировал аденилатциклазу с цитоплазматической мембраны.

Wen-Jing Liang и др. [49] провели сравнительную оценку уровня мРНК и протеинов триптазы АПР-2 в биоптатах слизистой оболочки кишечника у 20 больных СРК-Д, 8 с СРК-3 и 10 здоровых добровольцев. Уровень мРНК как триптазы, так и АПР-2 был выше у групп СРК-Д и СРК-3 в сравнении со здоровым контролем; протеиновый уровень триптазы у СРК-Д и СРК-3 выше в сравнении с контролем, но не обнаружено статистически значимых различий в отношении протеинового уровня АПР-2 у групп с СРК и здорового контроля; не обнаружено различий в отношении уровня мРНК и протеинов триптазы и АПР-2 между СРК-Д и СРК-3 пациентами. Дополнительно проводился анализ ТК,

кальцитонин-ген-родственного пептида, субстанции P, вазоактивного интестинального пептида, уровень которых был выше в сравнении с группой контроля только у пациентов с СРК-Д. Получены данные о корреляции экспрессии нейропептидов, триптазы, АПР-2 и ТК с симптомами СРК.

По данным систематического обзора и мета-анализа Robles A. и др. у больных СРК в сравнении с контрольной группой, выявлен более высокий уровень ТК в тонкой кишке, особенно в подвздошной [50].

Отдельно отмечают более высокий уровень ТК в слизистой оболочке кишечника у больных СРК-Д в сравнении со здоровым контролем [49, 51, 52], также корреляцию количества ТК и повышения кишечной проницаемости [52].

Заключение

Таким образом, проблема этиологии, патогенеза и диагностики синдрома раздражённого кишечника остаётся неразрешённой до настоящего момента. Однако многочисленные исследования биомаркеров

СРК позволяют яснее понять природу данного заболевания и сформировать подходы для патогенетической терапии, в частности в отношении больных отдельными клиническими вариантами течения СРК.

Литература | References

- Шептулин А. А., Визе-Хрипунова М. А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. – Т. 26, № 5. – С. 99–103.
Sheptulin A. A., Vize-Khripunova M. A. Rimskiye kriterii sindroma razdrzhennogo kishhechnika IV peresmotra: yest' li printsipial'nyye izmeneniya? [Roman criteria for irritable bowel syndrome IV revision: are there any fundamental changes?] Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2016, vol. 26, no. 5, pp. 99–103.
- Lacy B. E., Patel N. K. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*, 2017, vol. 6, no. 11, 99 p. doi: 10.3390/jcm6110099
- Фоминых Ю. А., Успенский Ю. П., Захаренко С. М. Синдром раздраженного кишечника и инфекционные агенты // Дневник казанской медицинской школы. – 2016. – № 1 (11). – С. 58–61.
Fominykh YU. A., Uspenskiy YU. P., Zakharenko S. M. Sindrom razdrzhennogo kishhechnika i infektsionnyye agenty [Irritable Bowel Syndrome and Infectious Agents]. Dnevnik kazanskoj meditsinskoy shkoly – Diary of the Kazan Medical School, 2016, no. 1 (11), pp. 58–61.
- Ford A. C., Lacy B. E., Talley N. J. Irritable Bowel Syndrome. *The New England journal of medicine*, 2017, vol. 376, no. 26, pp. 2566–2578. doi: 10.1056/NEJMr1607547
- Defrees D. N., Bailey J. Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 2017, vol. 44, no 4, pp. 655–671. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.009
- Трухан Д. И., Голошубина В. В., Иванова Д. С. Актуальные вопросы диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника // Медицинский совет. – 2018. – № 21. – С. 110–116.
Akhmedov V. A., Orlov I. N., Gaus O. V. Sovremenniy metody reabilitatsii pacientov s sindromom razdrzhennogo kishhechnika [Modern methods of rehabilitation of patients with irritable bowel syndrome]. Terapiya – Therapy, 2017, vol. 3, no. 13, pp. 49–55.
- Погромов А. А., Тащян О. В., Мнацаканян М. Г., Дюкова Г. М. Спорные вопросы патогенеза и диагностики синдрома раздраженного кишечника и воспалительных заболеваний кишечника с СРК-подобными симптомами // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 795–800.
Pogromov A. A., Tashchyan O. V., Mnatsakanyan M. G., Dyukova G. M. Spornyye voprosy patogeneza i diagnostiki sindroma razdrzhennogo kishhechnika i vospalitel'nykh zabolevaniy kishhechnika s SRK-podobnymi simptomami [Controversial issues in the pathogenesis and diagnosis of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases with IBS-like symptoms]. Klinicheskaya meditsina – Clinical medicine, 2016, vol. 94, no. 10, pp. 795–800.
- Camilleri M., Halawi H., Odyebo I. Biomarkers as a diagnostic tool for irritable bowel syndrome: where are we? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2017, vol. 11, no. 4, pp. 303–316. doi: 10.5056/jnm6135
- Zhao X., Modur V., Carayannopoulos L. N., Laterza O. F. Biomarkers in Pharmaceutical Research. *Clinical Chemistry*, 2015, vol. 61, no. 11, pp. 1343–1353. doi: 10.1373/clinchem.2014.231712
- Makker J., Chilimuri S., Bella J. N. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, vol. 21, no. 40, pp. 11353–11361. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11353
- Guan T., Li T., Cai W. et al. HTR3A and HTR3E gene polymorphisms and diarrhea predominant irritable bowel syndrome risk: evidence from a meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 59, pp. 100459–100468. doi: 10.18632/oncotarget
- Cheung C. K., Wu J. C. Genetic polymorphism in pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World Journal of*

- Gastroenterology, 2014, vol. 20, no. 47, pp. 17693–17698. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17693
13. *Katsumata R., Shiotani A., Murao T. et al.* The TPH1 rs211105 gene polymorphism affects abdominal symptoms and quality of life of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2018, vol. 62, no. 3, pp. 270–276. doi: 10.3164/jcbn.17-76
 14. *Jin D. C., Cao H. L., Xu M. Q. et al.* Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 2016. – Vol. 22, № 36. – P. 8137–8148. doi: 10.3748/wjg.v22.i36.8137
 15. *Zucchelli M., Camilleri M., Andreasson A. N. et al.* Association of TNFSF15 polymorphism with irritable bowel syndrome. *Gut*, 2011, vol. 60, no. 12, pp. 1671–1677. doi: 10.1136/gut.2011.241877
 16. *Czogalla B., Schmitteckert S., Houghton L. A. et al.* A meta-analysis of immunogenetic Case-Control Association Studies in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, vol. 27, no. 5, pp. 717–727. doi: 10.1111/nmo.12548
 17. *Swan C., Duroudier N. P., Campbell E. et al.* Identifying and testing candidate genetic polymorphisms in the irritable bowel syndrome (IBS): association with TNFSF15 and TNF α . *Gut*, 2013, vol. 62, no. 7, pp. 985–994. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301213
 18. *Wang L., Alammari N., Singh R. et al.* Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J Acad Nutr Diet*, 2019, no. 19, pp. 2212–2672. doi: 10.1016/j.jand.2019.05.015.
 19. *Shariati A., Fallah F., Pormohammad A. et al.* The possible role of bacteria, viruses, and parasites in initiation and exacerbation of irritable bowel syndrome. *J Cell Physiol*, 2019, vol. 234, no. 6, pp. 8550–8569. doi: 10.1002/jcp.27828
 20. *Scallan Walter E. J., Crim S. M., Bruce B. B., Griffin P. M.* Postinfectious Irritable Bowel Syndrome After *Campylobacter* Infection. *Am J Gastroenterol*, 2019, vol. 114, no. 10, pp. 1649–1656. doi: 10.14309/ajg.0000000000000408
 21. *Сахаутдинова Г. М., Нагаева Р. Р., Асанбаева К. Э.* Современные представления об этиологии синдрома раздраженного кишечника // Медицинский совет. – 2019. – № 3. – С. 152–155.
Sakhautdinova G. M., Nagayeva R. R., Asanbayeva K. E. Sovremennyye predstavleniya ob etiologii sindroma razdrazhennogo kishchnika [Modern views on the etiology of irritable bowel syndrome]. *Meditinskiy sovet – Medical advice*, 2019, no. 3, pp. 152–155.
 22. *Ghoshal U., Shukla C. R., Ghoshal U.* Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut and Liver*, 2017, vol. 11, no. 2, pp. 196–208. doi: 10.5009/gnl16126
 23. *Chumpitazi B. P., Cope J. L., Holister E. B. et al.* Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, vol. 42, no. 4, pp. 418–427. doi: 10.1111/apt.13286
 24. *Wang Z., Xu C. M., Liu Y. X. et al.* Characteristic dysbiosis of gut microbiota of Chinese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by an insight into the pan-microbiome. *Chinese Medical Journal*, 2019, vol. 132, no. 8, pp. 889–904. doi: 10.1097/CM9.0000000000000192
 25. *Zhuang X., Xiong L., Li L. et al.* Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, vol. 32, no. 1, pp. 28–38. doi: 10.1111/jgh.13471
 26. *Chong P. P., Chin V. K., Looi C. Y. et al.* The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol*, 2019, no. 10, 1136 p. doi: 10.3389/fmicb.2019.01136
 27. *Sundin J., Öhman L., Simrén M.* Understanding the Gut Microbiota in Inflammatory and Functional Gastrointestinal Diseases. *Psychosom Med*, 2017, vol. 79, no. 8, pp. 857–867. doi: 10.1097/PSY.0000000000000470
 28. *Belmonte L., Beutheu Youmba S., Bertiaux-Vandaële N. et al.* Role of Toll Like Receptors in Irritable Bowel Syndrome: Differential Mucosal Immune Activation According to the Disease Subtype. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 8, pp. 427–477. doi: 10.1371/journal.pone.0042777
 29. *Lazaridis N., Germanidis G.* Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol*, 2018, vol. 31, no. 2, pp. 171–187. doi: 10.20524/aog.2018.0229
 30. *Dlugosz A., Zakikhany K., Acevedo N., D'Amato M., Lindberg G.* Increased Expression of Toll-Like Receptors 4, 5, and 9 in Small Bowel Mucosa from Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Bio Med Res Int*, 2017, no. 2017, 7 p. doi: 10.1155/2017/9624702.
 31. *Shukla R., Ghoshal U., Ranjan P., Ghoshal U. C.* Expression of Toll-like Receptors, Pro-, and Antiinflammatory Cytokines in Relation to Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: The Evidence for Its Micro-organic Basis. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, vol. 24, no. 4, pp. 628–642. doi: 10.5056/jnm18130
 32. *Shin A., Camilleri M., Vijayvargiya P. et al.* Bowel Functions, Fecal Unconjugated Primary and Secondary Bile Acids, and Colonic Transit in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, vol. 11, no. 10, pp. 1270–1275. doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.020
 33. *Боголюбова А. В., Майоров А. Ю., Мишина Е. Е., Шварц А. М., Белоусов П. В.* Фарнезоидный рецептор (FXR) как потенциальная терапевтическая мишень при неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных заболеваниях // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 6. – С. 449–453.
Bogolyubova A. V., Mayorov A. YU., Mishina Ye. Ye., Shvarts A. M., Belousov P. V. Farnezoidnyy retseptor (FXR) kak potentsial'naya terapevticheskaya mishen' pri nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni i assotsirovannykh zabolovaniyakh [Farnesoid receptor (FXR) as a potential therapeutic target for non-alcoholic fatty liver disease and associated diseases]. *Sakharnyy diabet – Diabetes*, 2017, vol. 20, no. 6, pp. 449–453.
 34. *Mosinska P., Szczepaniak A., Fichna J.* Bile acids and FXR in functional gastrointestinal disorders. *Dig Liver Dis*, 2018, vol. 50, no. 8, pp. 795–803. doi: 10.1016/j.dld.2018.05.016
 35. *Li W. T., Luo Q. Q., Wang B. et al.* Bile acids induce visceral hypersensitivity via mucosal mast cell-to-nociceptor signaling that involves the farnesoid X receptor/nerve growth factor/transient receptor potential vanilloid 1 axis. *The FASEB Journal*, 2019, vol. 33, no. 2, pp. 2435–2450. doi: 10.1096/fj.201800935RR
 36. *Ayling R. M., Kok K.* Fecal Calprotectin. *Adv Clin Chem*, 2018, no. 87, pp. 161–190.

37. Kalantari H., Taheri A., Yaran M. Fecal calprotectin is a useful marker to diagnose ulcerative colitis from irritable bowel syndrome. *Adv Biomed Res*, 2015, no. 4, 85 p. doi: 10.4103/2277-9175.156647
38. von Arnim U., Wex T., Ganzert C., Schulz C., Malfertheiner P. Fecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol*, 2016, no. 9, pp. 97–103. doi: 10.2147/CEG.S97701
39. Ливзан М. А., Лялюкова Е. А., Нечаева Г. И., Осипенко М. Ф., Долгих Т. И. Фекальные лабораторные тесты в комплексной диагностике заболеваний кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 3 (115). – С. 34–38.
Livzan M. A., Lyalyukova E. A., Nechaeva G. I., Osipenko M. F., Dolgikh T. I. Fecal laboratory tests in the complex diagnosis of intestinal diseases. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015, vol 3, no. 116, pp. 46–48.
40. Sundin J., Stridsberg M., Tap J. *et al.* Fecal chromogranin and secretogranin are linked to the fecal and mucosal intestinal bacterial composition of IBS patients and healthy subjects. *Scientific Reports*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 16821. doi: 10.1038/s41598-018-35241-6
41. Мильто И. В., Суходоло И. В., Геренг Е. А., Шарардина Л. А. Дисперсная эндокринная система и концепция APUD // Морфология. – 2011. – Т. 139, № 2. – С. 80–88.
Mil'to I.V., Sukhodolo I. V., Gereng Ye.A., Sharardina L. A. Dispersnaya endokrinnaya sistema i kontseptsiya APUD [Dispersed Endocrine System and APUD Concept]. *Morfologiya – Morphology*, 2011, vol. 139, no. 2, pp. 80–88.
42. El-Salhy M., Lomholt-Beck B., Hauske T. Chromogranin A as a possible tool in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*, 2010, vol. 45, no. 12, pp. 1435–1439. doi: 10.3109/00365521.2010.503965.
43. Ohman L., Stridsberg M., Isaksson S. *et al.* Altered levels of fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? *Am J Gastroenterol*, 2012, vol. 107, no. 3, pp. 440–447. doi: 10.1038/ajg.2011.458
44. El-Salhy M., Patcharatrakul T., Hatlebakk J. G. *et al.* Duodenal chromogranin a cell density in the large intestine of Asian and European patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*, 2017, vol. 52, no. 6–7, pp. 691–697. doi: 10.1155/2014/462856
45. Zhang L., Song J., Hou X. Mast Cells and Irritable Bowel Syndrome: From the Bench to the Bedside. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, vol. 22, no. 2, pp. 181–192. doi: 10.5056/jnm15137
46. Gieseler F., Ungefroren H., Settmacher U. *et al.* Proteinase-activated receptors (PARs) – focus on receptor-receptor-interactions and their hysiological and pathophysiological impact. *Cell Communication and Signaling*, 2013, no. 11, 86 p. doi: 10.1186/1478-811X-11-86.
47. Du L., Long Y., Kim J. J. *et al.* Protease Activated Receptor-2 Induces Immune Activation and Visceral Hypersensitivity in Post-infectious Irritable Bowel Syndrome Mice. *Dig Dis Sci*, 2019, vol. 64, no. 3, pp. 729–739. doi: 10.1007/s10620-018-5367-y
48. Jimenez-Vargas N.N., Pattison L. A., Zhao P. *et al.* Protease-activated receptor-2 in endosomes signals persistent pain of irritable bowel syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, vol. 115, no. 31, pp. 7438–7447. doi: 10.1073/pnas.1721891115
49. Liang W. J., Zhang G., Luo H. S. *et al.* Tryptase and Protease-Activated Receptor 2 Expression Levels in Irritable Bowel Syndrome. *Gut and Liver*, 2016, vol. 10, no. 3, pp. 382–390.
50. Robles A., Perez Ingles D., Myneedu K. *et al.* Mast cells are increased in the small intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*, 2019, vol. 31, no. 12, e13718p. doi: 10.1111/nmo.13718
51. Sohn W., Lee O. Y., Lee S. P. *et al.* Mast cell number, substance P and vasoactive intestinal peptide in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Scand J Gastroenterol*, 2014, vol. 49, no. 1, pp. 43–51. doi: 10.3109/00365521.2013.85771
52. Lee H., Park J. H., Park D. I., *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, no. 2, pp. 244–250. doi: 10.5056/jnm.2013.19.2.244