

## ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

*С. И. Краюшкин, О. Н. Родионова, И. Ю. Колесникова, Т. Ю. Кузнецова*

*Волгоградский государственный медицинский университет*

Представлен современный взгляд на эпидемиологию, факторы риска и генетическую предрасположенность синдрома раздраженного кишечника (СРК), сформировавшегося после перенесенной кишечной инфекции — постинфекционный (ПИ СРК). Рассматриваются особенности механизмов развития ПИ СРК. Предложено новое объяснение висцеральной гиперчувствительности, свойственной больным ПИ СРК. Подчеркивается роль нарушений кишечной микрофлоры и иммунного статуса в формировании симптомов ПИ СРК.

*Ключевые слова:* синдром раздраженного кишечника, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, острая кишечная инфекция, интерлейкины.

## CERTAIN ASPECTS OF POST-INFECTIOUS IRRITABLE BOWEL SYNDROME

*S. I. Krayushkin, O. N. Rodionova, I. Yu. Kolesnikova, T. U. Kuznetsova*

Presented is the modern view of epidemiology, risk factors and genetic predisposition to irritable bowel syndrome that arises following an exposure to intestinal infection (PI-IBS — post-infectious IBS). Features of the PI-IBS mechanism development are considered. A new explanation of visceral hypersensitivity characteristic of PI-IBS patients is offered. The role of intestinal microflora disorders and immune status in the development of PI-IBS symptoms is emphasized.

*Key words:* irritable bowel syndrome, post-infectious irritable bowel syndrome, acute intestinal infection, interleukins.

Среди ведущих патогенетических звеньев синдрома раздраженного кишечника (СРК) особое место принадлежит острым кишечным инфекциям (ОКИ). В этой связи существенный теоретический и практический интерес представляет вариант СРК, при котором симптомы заболевания развиваются после перенесенной ОКИ. К этой форме СРК, несмотря на ее отсутствие в Римском консенсусе III (2006) [1, 2, 5], привлечено большое внимание специалистов и исследователей. Согласно практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации «Синдром раздраженного кишечника: глобальные перспективы» от 20 апреля 2009 г. в классификации данного симптомокомплекса, основанной на наличии отягощающих факторов, наряду с СРК, связанного с определенными пищевыми продуктами, и СРК, вызванного стрессом, выделяется «постинфекционный (ПИ) СРК». В рамках данной статьи мы остановимся лишь на отдельных аспектах ПИ-СРК.

### **Эпидемиология ПИ-СРК**

Впервые ПИ-СРК описали Chaudhary N. A. и Truelove S. C. более 50 лет назад. После изучения 130 случаев «синдрома раздраженной толстой кишки» они выявили 26 % пациентов, у которых СРК явился следствием перенесенной дизентерии. В 1950 г. G. Stewart установил, что у 24—32 % больных, перенесших ОКИ, в течение 3 месяцев развивается СРК-подобный синдром. В других исследованиях, посвященных изучению СРК, показано, что постинфекционная форма возникает в 6—17 % всех случаев заболевания [3, 4]. В ретроспективных исследованиях цифры заболеваемости ПИ-СРК колеблются от 6 до 32 % [13].

### **Связь ОКИ с развитием ПИ-СРК**

Несмотря на хронологическую связь ОКИ с дебютом СРК, роль ОКИ в этиологии ПИ-СРК до настоящего времени остается дискуссионной. У большинства людей, которые заболевают острой бактериальной диареей, самопроизвольное исчезновение симптомов наступает в течение 5 дней, однако у части больных развивается неспецифическая кишечная симптоматика, которая может проявляться в течение многих лет. В зарубежных исследованиях, проведенных с 1994 по 2003 гг., выявлена связь СРК с перенесенным острым гастроэнтеритом. Пациенты после эпизода острой инфекции наблюдались в период от 3 месяцев до 6 лет, СРК развился у 7—31 % лиц, перенесших острый гастроэнтерит [9].

По данным проспективных наблюдений Симаненкова В. И., Лутаенко Е. А., ПИ-СРК развивается у 10 % больных, перенесших ОКИ бактериального генеза [3]. В когортном исследовании, проведенном в Великобритании, участвовали 318 пациентов. У 14 (4,4 %) лиц в течение 1 года после острого гастроэнтерита выявлены симптомы СРК (относительный риск 11,9; 95 % доверительный интервал [95 % ДИ] 6,7—21,0) [9]. Систематический обзор восьми исследований также показал преобладание ПИ-СРК у 10 % пациентов с наличием в истории бактериального гастроэнтерита, в сравнении с 1 % контрольной группы. Вероятность развития СРК после перенесенной острой желудочно-кишечной инфекции возрастает в 6 раз [2, 7]. У 50 % пациентов симптомы СРК после инфекции органов пищеварения проявляются в течение 6 лет [3].

Следует признать, что поиски специфической бактериальной инфекции, «ответственной» за развитие

ПИ-СРК, не увенчались успехом. Чаще всего в качестве причины персистирующей дисфункции кишечника называются бактериальные инфекции *Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni* и энтеротропные вирусные инфекции. Как выяснил Douglas K. Rex, ПИ-СРК развивается у 4—32 % пациентов после перенесенного бактериального гастроэнтерита [4—6] как ответ на неспецифические инфекции, вызванные различными кишечными возбудителями — *Campylobacter*, *Salmonella*, диарейные штаммы *Escherichia coli*, *Shigella*, *Entamoeba histolytica*, *Yersinia*, *Cryptosporidium*, *Legionella* [4—6]. Ученый в своем исследовании выявил, что ПИ-СРК возникает после перенесенного лямблиоза в 46 % случаев, в контрольной группе — в 14 % [9].

Однако в большинстве случаев (65 %) постинфекционная форма заболевания развивается после шигеллезной инфекции, а у 8,7 % больных связана с инфекцией, вызванной *Campylobacter jejuni* [6]. И. Н. Ручкиной (2006) на опыте 750 больных выявлена этиотропная и патогенетическая связь СРК с кишечной инфекцией в 71 % случаев. Основные методы выявления перенесенных кишечных инфекций, рекомендованные в работе, — иммунологические реакции (РНГА для определения титров специфических антител и РКГ для определения антигенов бактерий в сыворотке и копрофильтрах), полимеразная цепная реакция, бактериоскопический метод, посева кала, дыхательный водородный тест, газовая хроматография и масс-спектрометрия (определение нелетучих жирных кислот мембран микробных клеток в биопробе) и морфологическое исследование слизистой оболочки толстой и тонкой кишки. У 62,3 % больных СРК с помощью реакции коагуляциии в копрофильтрах или в сыворотке крови в составе циркулирующих иммунных комплексов были обнаружены антигены ОКИ: шигеллы Флекснера — у 15 % больных, сальмонеллы — 11 %, иерсиний — 6 %. У остальных 68 % пациентов выявлено несколько антигенов, что указывало на смешанный характер перенесенной ОКИ.

Риск развития ПИ-СРК коррелирует с тяжестью ОКИ и повышается, по крайней мере, в два раза, если диарея продолжается более 1 недели, и в три раза, если диарея продолжается более 3 недель [4]. Спазмы в животе и боль, потеря веса, кровавый стул увеличивают риск возникновения ПИ-СРК в четыре раза. Возбудители, такие как *Campylobacter* и *Shigella*, могут вызвать более серьезные повреждения слизистой и более длительные заболевания, чем *Salmonella* [8, 10]. В исследовании с участием 231 пациента, которые наблюдались в течение 3 месяцев, чаще (4,2 % от 119 пациентов) развивался ПИ-СРК после инфекции *Campylobacter*, чем после заражения сальмонеллой (2,6 % из 38 пациентов), но эта разница не была значимой [6].

### Факторы риска ПИ-СРК

Вероятность развития ПИ-СРК увеличивается в шесть раз после острых желудочно-кишечных инфекций при наличии следующих факторов риска развития

ПИ-СРК: молодой возраст, диарея более 7 дней, наличие крови в кале, боль в животе, потеря веса, по крайней мере, десять фунтов (примерно 4,5 кг), тревожное или депрессивное расстройство, ипохондрия, предшествующие неблагоприятные жизненные события [10, 12].

Несмотря на то, что не существует гендерных различий в развитии ОКИ и иммунном ответе, риск развития ПИ-СРК выше среди женщин, чем среди мужчин. Женская предрасположенность к ПИ-СРК может быть обусловлена более выраженной реакцией на психологический стресс. Напротив, в исследовании Gwee и др. [8] женский пол не был существенным фактором риска, когда психологические переменные контролируются в многофакторном анализе. В двух исследованиях риск развития ПИ-СРК уменьшается с увеличением возраста старше 60 лет [5].

Наряду с местными, внутрисистемными факторами риска существенное значение имеют и факторы, отражающие наличие признаков социально-психологической дезадаптации. Такие психологические особенности, как тревожность, депрессия, склонность к соматизации, описывались как предикторы СРК после гастроэнтерита, а также как факторы, которые могут объяснять повышенный риск развития ПИ-СРК у женщин. Изучение анамнеза пациентов, которым проводилось лечение по поводу острого гастроэнтерита, показало, что формированию ПИ-СРК больше подвержены женщины с психоневротическими чертами, имеющие длительный эпизод острого заболевания, особенно проявляющийся диареей.

В ряде работ, посвященных ПИ-СРК, пишется о хронической стрессированности, диссомнических расстройствах как независимых факторах риска развития страдания. Sykes M. A. и соавт. определили, что люди с психиатрическими преморбидными диагнозами, в частности, тревожными расстройствами, также подвергаются повышенному риску развития ПИ-СРК после ОКИ. Кроме того, депрессия, невротизация, соматизированные расстройства, стресс и негативное восприятие болезни также связаны с ПИ-СРК [7]. В недавнем исследовании у пациентов, у которых развился ПИ-СРК, был значительно более высокий уровень восприятия напряжения, тревоги, соматизированных расстройств и негативного отношения к заболеванию во время ОКИ, чем у тех пациентов, у которых не развивался ПИ-СРК. Кроме того, Gwee и соавт. [8] установили, что пациенты с ПИ-СРК имели более высокие показатели ипохондрии. Эти наблюдения показывают психосоматические взаимодействия, которые могут вызвать симптомы ПИ-СРК и длительно поддерживать психические расстройства у этих пациентов. Эта парадигма обеспечивает поддержку когнитивно-поведенческой терапии для лечения ПИ-СРК.

S. Dunlop и соавт. (2005) развитие ПИ-СРК связали с более высоким, чем в группе сравнения, уровнем психосоциальных проблем, наблюдавшихся у больных в период переносимых ими ОКИ [7]. Кроме того, эти авторы показали, что пожилые люди имеют меньше лимфоцитов и тучных клеток в слизистой прямой киш-

ки, что может ослаблять воспалительные реакции и давать снижение риска ПИ-СРК.

Развитию ПИ-СРК, возможно, способствуют и патологические процессы в подкорковых структурах центральной нервной системы. Предполагается, что изменение активности звеньев гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси может сопровождаться экспрессией провоспалительных цитокинов [10].

### Генетическая предрасположенность

Установлена генетическая предрасположенность к возникновению ПИ-СРК в виде полиморфизма в генах ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$ , кодирующих провоспалительные интерлейкины (ИЛ). Gwee и др. [8] сообщили об увеличении экспрессии ИЛ-1 $\beta$  в ректальной биопсии у пациентов с ПИ-СРК, по сравнению с теми, кто страдал инфекционным энтеритом без последующего ПИ-СРК. Wang и др. также наблюдали увеличение ИЛ-1 $\beta$  у пациентов с ПИ-СРК после шигеллезной инфекции по сравнению с пациентами без СРК. Villani с соавт. обследовали группу более чем из 2300 человек, поступивших в клиники с микробной инфекцией. У 36 % пациентов диагностирован ПИ-СРК. Данное исследование определило три гена — TLR9, CDH1 и ИЛ-6, связанных с развитием ПИ-СРК. Ген TLR9 кодирует трансмембранный рецептор, являющийся важным компонентом иммунного ответа организма. Обнаружена связь однонуклеотидной замены в промоторе гена CDH1, кодирующего трансмембранный гликопротеин, регулирующий межклеточную адгезию, с развитием ПИ-СРК. Эти данные были впоследствии подтверждены иранскими исследователями, установившими к тому же, что полиморфизм гена ИЛ-4 также ассоциирован с развитием СРК.

### Этиология и патогенез

В отличие от других клинических форм СРК в патогенезе ПИ-СРК большое значение имеют повреждение энтеринной нервной системы антигенами ОКИ на фоне снижения иммунной защиты организма, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке и дисбактериоз толстой кишки. Все указанные патофизиологические изменения приводят к персистирующей дисфункции кишечника, которая включает висцеральную гиперсенситивность, гипералгезию, нарушение моторики и повышение контрактильности гладкой мускулатуры кишечника.

По данным А. И. Парфенова и И. Н. Ручкиной [4], в развитии ПИ-СРК существенное значение имеют изменения иммунного статуса организма: снижение фагоцитарной активности, ослабление клеточного и гуморального иммунитета, дефицит Т-хелперов, рост НК-клеток, снижение цитолитической активности комплемента, относительно низкий уровень IgG, лимфо- и лейкопения. Это создает условия для роста условно-патогенной микрофлоры.

Снижение иммунной защиты у больных с СРК-подобными симптомами способствует длительному внутриклеточному паразитированию возбудителей кишечных инфекций. Предполагается, что при взаимодействии патогенной микрофлоры с иммунитетом снижаются их вирулентные свойства, и возбудитель приоб-

ретает способность к длительной персистенции у реконвалесцентов. Выделение маркеров кишечных инфекций происходит по мере обновления кишечного эпителия, когда антигены выделяются в просвет кишки в виде остатков микробной клетки-липополисахаридов в свободном виде либо в соединении с секреторным иммуноглобулином А [10]. Впоследствии это приводит к повреждению энтеринной нервной системы антигенами ОКИ и развитию клиники СРК.

На фоне ослабления иммунной системы у больных ПИ-СРК (лейкопении, лимфопении, при относительном снижении уровня иммуноглобулина G) могут создаваться условия для роста условно-патогенной микрофлоры в кишечнике [4].

В последнее время накопилась масса данных, свидетельствующих о роли нарушения кишечной микрофлоры в формировании симптомов СРК. Получены убедительные доказательства того, что микрофлора фекалий больных с СРК существенно отличается от микробиоценоза кишечника здоровых лиц. Результаты исследования микрофлоры при СРК с использованием высокоточного молекулярного метода, основанного на изучении генов рибосомной РНК (рРНК) и определении последовательности нуклеотидов в клонированных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) генах субъединицы 16SpРНК, полученных из образцов ДНК, выделенной из кала больных СРК, показали следующее. Микробиоценоз при СРК существенно изменен, при разных симптомах СРК микробный состав варьировал. Причем для каждой формы СРК характерны специфические изменения микрофлоры [3, 4]. Финскими авторами у больных с СРК также обнаружены существенные различия в содержании некоторых родов бактерий в разных библиотеках клонов, что подтверждено методом количественной ПЦР флотипов родов *Coprococcus*, *Collinsella*, *Coprobacillus*. В. М. Бондаренко и соавт. при посевах кала больных после ОКИ находили выраженные изменения микрофлоры. В то же время бактериологических и иммунологических признаков кишечной инфекции не отмечалось.

Однако возможны и другие причинные факторы развития СРК. Перенесенная ОКИ способна провоцировать развитие ранее скрытой лактазной недостаточности, которая часто приводит к формированию синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, сопровождающегося СРК-подобной симптоматикой, в частности диареей, вздутием живота. Употребление в пищу непереносимых продуктов у больных СРК вызывает обострение заболевания и сопровождается изменением микробного пейзажа кишки, в частности увеличением количества аэробных бактерий [4].

Признано, что приблизительно у 50 % пациентов с СРК отмечается воспалительная инфильтрация слизистой оболочки кишечника. При морфологическом исследовании изменений слизистой оболочки тонкой кишки у больных с ПИ-СРК не обнаружено, а в толстой кишке у 8,1 % наблюдается умеренная инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами и плазматическими клетка-

ми на фоне ее отека, свидетельствующая о возможности воспалительного процесса [9]. О хроническом субклиническом воспалении в кишке у больных ПИ-СРК свидетельствует также наличие в инфильтратах слизистой оболочки прямой кишки повышенного количества серотонинсодержащих энтерохромаффинных клеток, увеличенного уровня провоспалительных цитокинов. У части больных СРК при назначении *Bifidobacterium infantis* нормализовались показатели провоспалительных цитокинов, в связи с чем предполагается продолжить исследования эффективности пробиотиков в лечении ПИ-СРК [2, 10].

Считается, что воспаление слизистой оболочки кишки при ОКИ изменяет висцеральную сенсорику и часто предшествует началу симптомов в группе пациентов с ПИ-СРК. Даже легкий бессимптомный острый колит может вызывать длительную висцеральную гипералгезию при наличии дополнительных стимулов. Следовательно, болевые ощущения при ПИ-СРК могут быть следствием повреждения энтеральной нервной системы в условиях изменения состава бактериальной микрофлоры кишечника или в результате перенесенной ОКИ [2], что позволяет обсуждать новые механизмы развития висцеральной гиперчувствительности, свойственной больным ПИ-СРК.

Изучение этой проблемы позволило отечественным ученым сформулировать критерии ПИ-СРК [4]: 1) соответствие диагноза Римским критериям; 2) упоминание в анамнезе о перенесенных кишечных инфекциях, предшествующих заболеванию; 3) обнаружение маркеров острых кишечных инфекций в биологических средах больного; 4) нарушение состава микрофлоры в бактериологических посевах кала; 5) избыточный бактериальный рост в тонкой кишке; 6) изменение мукозной микрофлоры слизистой оболочки тонкой кишки; 7) снижение напряженности иммунитета; 8) положительный эффект от терапии кишечными антисептиками и пробиотиками.

К возможным механизмам, лежащим в основе клинических проявлений ПИ-СРК, возможно, причастен обмен серотонина. У пациентов с ПИ-СРК в ряде исследований выявлено повышение уровня данного нейромедиатора в энтерохромаффинных клетках кишечника по сравнению со здоровыми людьми. Результаты биопсии у всех пациентов были в пределах нормы с использованием обычных критериев, однако количественное исследование показало увеличение энтерохромаффинных клеток ( $p = 0,017$ ) по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,02$ ). Также было увеличено количество Т-лимфоцитов собственной пластинки слизистой оболочки ( $p = 0,026$ ) и количество тучных клеток ( $p = 0,054$ ) по сравнению с контрольной группой [2]. Увеличение на 25% в ректальной зоне числа энтерохромаффинных клеток может привести к увеличению уровня серотонина и к последующей диарее. У пациентов с ПИ-СРК были выявлены повышение уровня посттрандиального серотонина в плазме по сравнению с пациентами с СРК-3 (запоры) и здоровыми добровольцами.

В настоящее время предложено две основные патофизиологические модели возникновения ПИ-СРК. Согласно одной из них, инфекция и острое воспаление

способствуют повышению проницаемости эпителиоцитов и увеличению экспрессии антигенов в просвет кишечника. Персистирующий воспалительный процесс приводит к увеличению инфильтрации слизистой оболочки кишечника макрофагами и лимфоцитами и нарушению сенсорно-моторной функции кишечника.

В соответствии с другой моделью, инициация инфекции и воспаление сначала вызывают активацию макрофагов, следствием чего являются сенсорно-моторные нарушения. В результате увеличивается выработка местных медиаторов и длительность экспрессии антигенов в просвете кишечника. Инфекция и вызванное ею воспаление поддерживают дисфункцию кишечника посредством иммунного ответа Т-хелперов типа 2. ИЛ-4 и ИЛ-13 инициируют гиперконтрактильность гладкой мускулатуры. Индукция циклооксигеназы 2 также повышает сократительную активность кишечника. Длительная дисфункция поддерживается экспрессией пищевых или инфекционных антигенов в просвете кишечника. Возникающая кишечная дисфункция обратима. Применение препаратов, способных повлиять на выработку циклооксигеназы 2, может приводить к выздоровлению от острой инфекции и обратному развитию кишечной дисфункции.

Дальнейшие исследования в этом направлении позволят правильно воспроизвести цепь событий, приводящую к развитию и течению ПИ-СРК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А. Р., Реутова Э. Ю., Родионова О. Н. и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — Вып. 3 (31). — 2009. — С. 12—16.
2. Родионова О. Н., Трубина Н. В., Реутова Э. Ю. и др. // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. — 2008. — № 4. — С. 44—46.
3. Симаненков В. И. // Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Рус. издание. — 2008. — № 1 (4). — С. 266—268.
4. Парфенов А. И., Ручкина И. Н. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. Избранные главы клинической гастроэнтерологии: сб. трудов / Под ред. Л. Б. Лазебника. — М.: Анахарсис, 2005. — № 3. — С. 277—279.
5. Drossman D. A. // Gastroenterology. — 2006. — № 130 (5). — С. 1377—1390.
6. Douglas K. Rex. // Gut. — 2012. — № 61. — P. 214.
7. Dunlop S. P., Coleman N. S., Blackshaw E., et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — № 3. — С. 349—357.
8. Gwee K., Leong Y., Graham C., et al. // Gut. — 1999. — Vol. 44. — P. 400—406.
9. McKeown E. S., Parry S. D., Stansfield R., et al. // Neurogastroenterol. Motil. — 2006. — Vol. 18. — P. 839—843.
10. Pimenyel M., Park S., Mirocha J., et al. // Ann Intern Med. — 2006. — Vol. 145. — P. 557—563.

## Контактная информация

Кузнецова Татьяна Юрьевна — ассистент кафедры амбулаторной и скорой медицинской помощи, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: tatyirkuz@yandex.ru