

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Кафедра внутренних болезней №1

# Дисфункция эндокринной и нервной системы в патогенезе развития синдрома раздраженного кишечника

Ассистент кафедры внутренних болезней № 1  
Манукян А.П.

Донецк - 2024

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой комплекс функциональных нарушений, включающих в себя боль в животе, которая уменьшается после акта дефекации, сопровождается изменением частоты и консистенции стула, и отмечается не менее 3 дней в месяц на протяжении последних 3 месяцев, при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев.

СРК страдают примерно 15- 20% взрослого населения планеты. Однако в связи с деликатным характером жалоб, к специалистам обращаются около 14-66% больных, что не позволяет выявить истинную частоту развития данного заболевания. Чаще всего болеют городские жители в возрасте от 30 до 40 лет, причем женщины в 3-4 раза чаще, чем мужчины.

В настоящий момент в ряде работ (Grinsvall, Seminowicz, Aziz, Simrén, Labus, Videlock, Ericson-Neilsen, Kaye, Orock, Touny, Kenny, Mansson, Webb, Hellström) активно обсуждается связь между головным мозгом, эндокринной системой и кишечником и их влияние на развитие СРК.



## **Развитие СРК и дисфункция центральной нервной системы (ЦНС)**

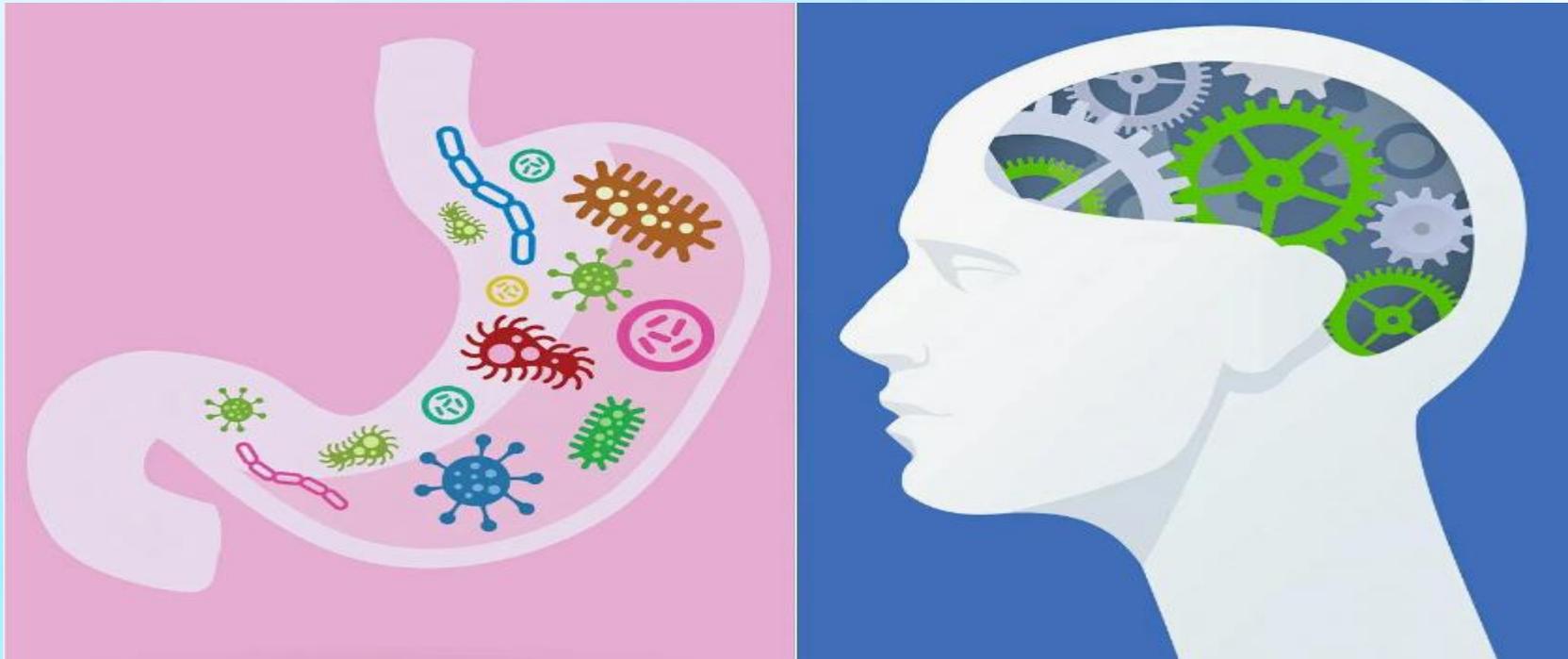
в последние годы исследования патогенеза СРК были сосредоточены на взаимодействии связи между ЦНС и кишечной микробиотой. Связь «мозг-кишечник» объединила нервную, эндокринную и иммунную системы, образуя двунаправленный регуляторный путь, наличие которого необходимо для поддержания гомеостаза.

**Влияние кишечной микробиоты на функцию ЦНС** - микробиота оказывает влияние на развитие и дифференцировку нервных клеток, а также на когнитивные функции, настроение, аппетит.

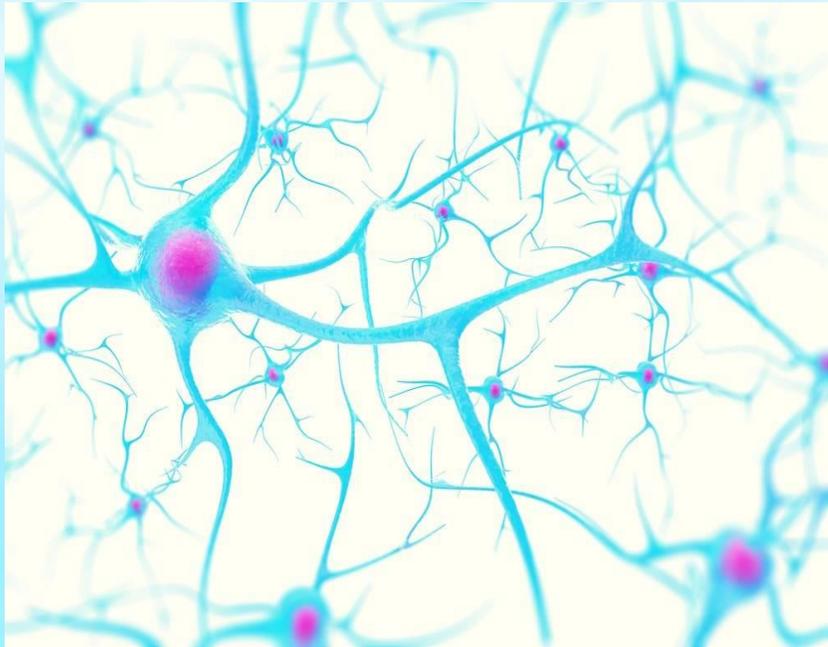
Через систему кровообращения микробиота и ее метаболиты (короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), аминокислоты, полипептиды) влияют на уровень экспрессии нейропептидов и их рецепторов в ЦНС. Таким образом регулируются функции мозга - когнитивные способности и поведение.

**Дисфункция головного мозга имеет важную связь с развитием СРК.** Некоторые ключевые участки ЦНС, связанные с эмоциональной регуляцией боли, структурно изменены у пациентов с СРК (Aziz и Simrén, 2021).

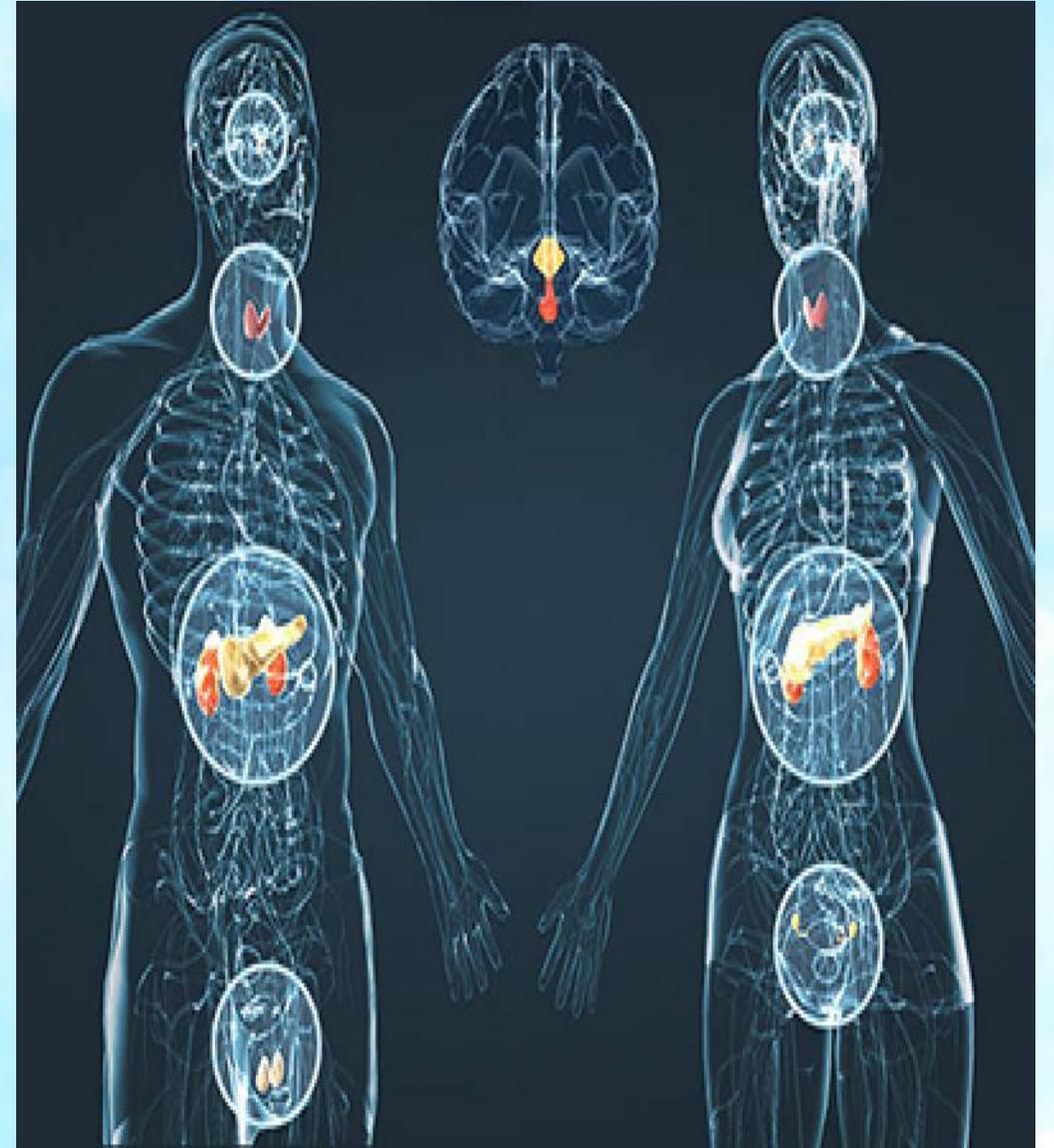
Была выявлена корреляция между активностью поясной извилины и коры головного мозга, связанной с болью, у пациентов с СРК и клиническими симптомами СРК. Сообщалось о повышенной активности нейронов в медиальной префронтальной коре, островке и передней поясной извилине, которые являются областями мозга, связанными с висцеральной болью у пациентов с СРК (Grinsvall et al., 2021), и наблюдалась большая область возбуждения в областях мозга, связанных с ноцицептивной обработкой (например, префронтальная кора, передняя поясная извилина, таламус и т.д.) (Seminowicz et al., 2010).



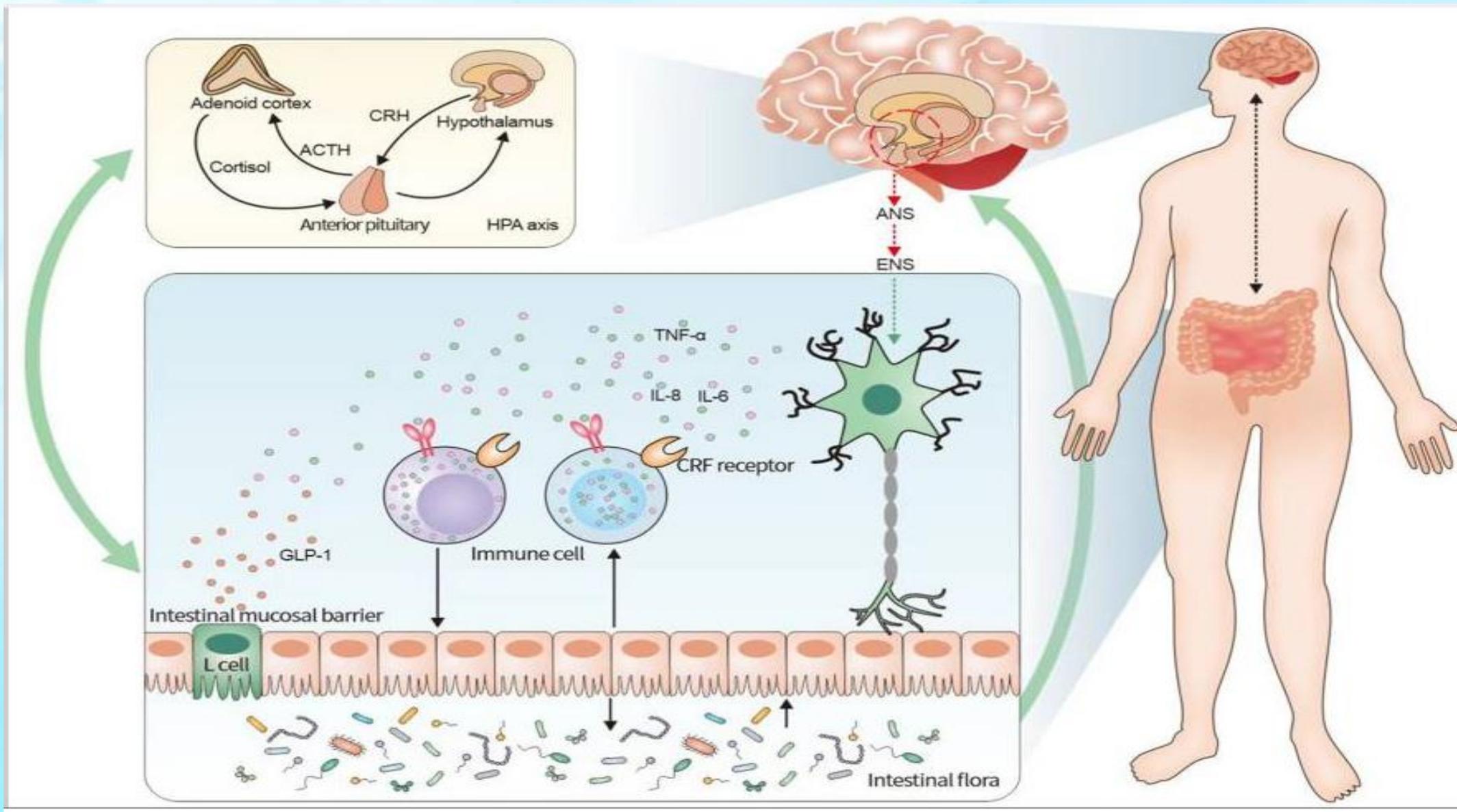
Аналогичным образом, в когортном исследовании в группе с СРК наблюдались структурные изменения в головном мозге по сравнению с контрольной группой, которые включали уменьшение или увеличение объема серого вещества во многих областях сенсомоторных зон, и эти изменения были тесно связаны с хронической висцеральной болью (Öhlmann et al., 2021).



**Когнитивно-поведенческое лечение** снижало активность передней поясной извилины, миндалевидного тела и гипоталамуса, что позволяет предположить, что спонтанная активность мозга может быть связана с некоторыми симптомами СРК. Кроме того, пациенты с СРК имеют меньший объем билатеральной верхней лобной извилины, билатеральной островковой извилины, билатеральной миндалины, левой поясной извилины, левой прямой извилины, левого ядра оболочки и ствола головного мозга и больший объем левой постцентральной извилины (Labus et al., 2014)., которые в основном являются частью лимбической системы и имеют решающее значение для восприятия организмом внутренних раздражителей, вызывающих боль, эмоциональную обработку и регуляцию эмоций. Таким образом, нарушения со стороны ЦНС могут приводить к висцеральной боли и эмоциональным нарушениям у пациентов с СРК.



# Нарушения со стороны эндокринной системы



- Ось мозг–кишечник играет важную роль в развитии СРК, у пациентов с СРК наблюдается гиперсинтез адренокортикотропного гормона (АКТГ). (определяются более высокие уровни АКТГ и кортизола у пациентов с СРК по сравнению с таковыми у здоровых людей).

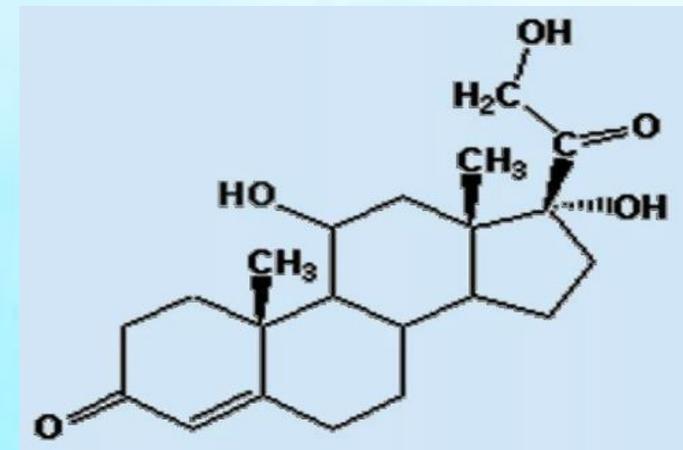
- Важную роль во взаимодействии кишечной микробиоты, ЦНС и эндокринной систем играет АКТГ и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1).

- Важно отметить, что периферическое введение антагонистов рецептора АКТГ у пациентов с СРК уменьшает боль в животе и беспокойство



- Было продемонстрировано, что более высокий уровень кортизола у пациентов с СРК положительно коррелирует с уровнем психологического стресса (Vidlock et al., 2016).
- Кроме того, глюкокортикоиды, включая эндогенный кортизол, подавляют выработку и активность многих воспалительных клеток, а также перераспределяют их во внутренней среде организма, что приводит к уменьшению циркулирующих иммунных клеток (Ericson-Neilsen and Kaye, 2014).
- Хронический стресс вызывает изменения в экспрессии ГПП-1 и АКТГ, что приводит к усилению висцеральной боли и проницаемости толстой кишки, в то время как воздействие окружающей среды подавляет вызванные стрессом изменения в системе мозг-кишечник, предотвращая висцеральную и соматическую гиперчувствительность и гиперпроницаемость толстой кишки (Orock et al., 2021).

**Все это указывает на то, что центральная сигнализация кортикостероидов является потенциальной мишенью для лечения дисфункции кишечника при СРК.**



- Употребление в пищу определенных продуктов является фактором, predisposing к возникновению определенных симптомов СРК.

Было показано, что снижение потребления ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов может облегчить симптомы вздутия живота, боли в животе и осмотической диареи при СРК



## Применение агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) при СРК

В недавнем РКИ было изучено влияние аГПП-1 при СРК.

В исследование были включены 166 участников (116 женщин, 50 мужчин), получавших подкожное введение препарата ROSE-010 (аГПП-1) в дозе 100 мкг и 300 мкг, а также плацебо. Участники были разделены на группы в зависимости от интенсивности боли в анамнезе, интенсивности боли непосредственно перед лечением, пола, возраста, индекса массы тела (ИМТ), подтипа СРК, а также интенсивности боли и облегчения боли при приеме ROSE-010, в зависимости от уровня глюкозы в плазме крови, с использованием визуальных аналоговых оценок. Был проведен статистический перекрестный анализ для выявления оптимальных ответов на адекватную реакцию на облегчение боли.

(Touny AA, Kenny E, Månsson M, Webb DL, Hellström PM. Pain relief and pain intensity response to GLP-1 receptor agonist ROSE-010 in irritable bowel syndrome; clinical study cross-analysis with respect to patient characteristics. Scand J Gastroenterol. 2022 Jul;57(7):783-791)

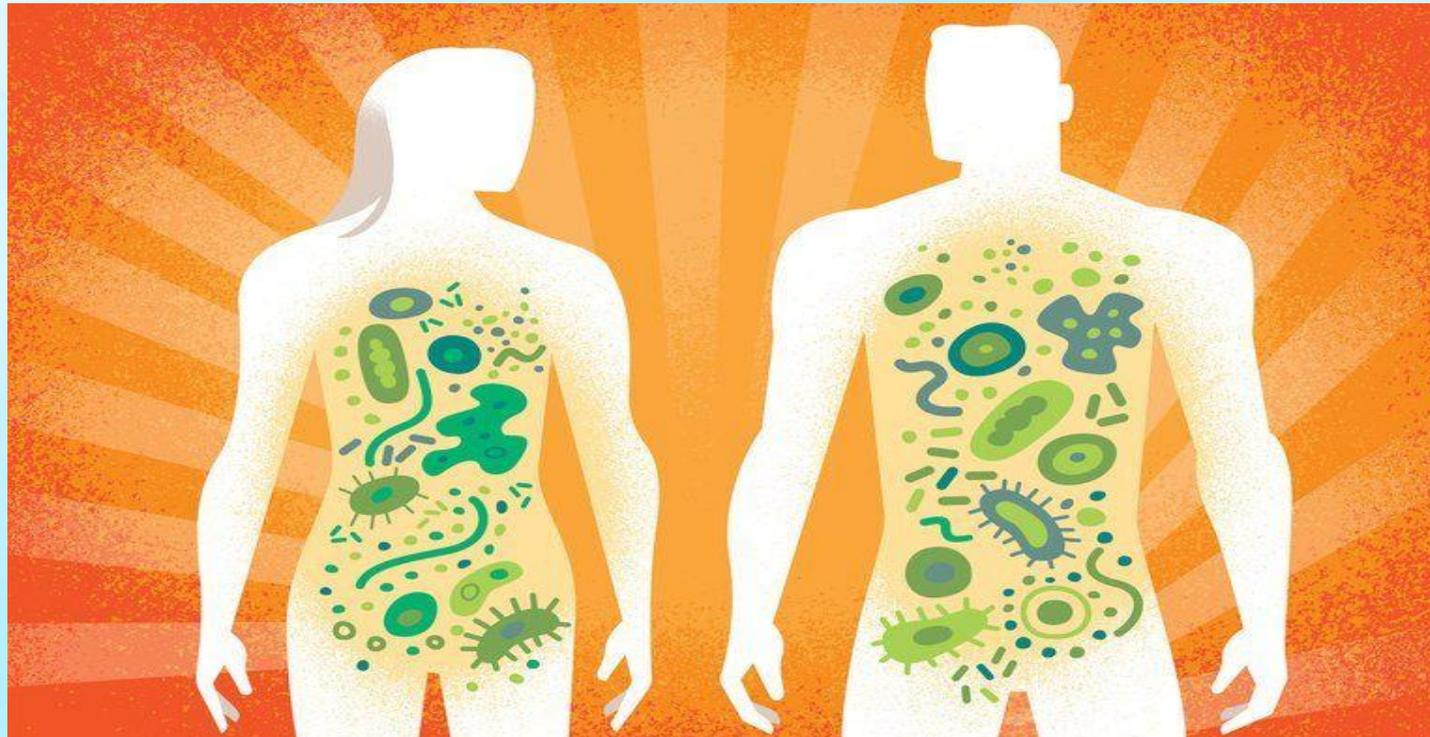
ROSE-010 оказывал дозозависимый и зависящий от времени эффекты с максимальным облегчением боли при приеме дозе 300 мкг в сопоставлении с дозой 100 мкг и плацебо через 120 мин после инъекции. У женщин снижение болевых ощущений было более выраженным, чем у мужчин; возраст и ИМТ не влияли на ответ на лечение. Облегчение боли при СРК было наиболее выраженным при СРК с преобладанием запора (СРК-З) и смешанным СРК (СРК-М) с преобладанием диареи, а также при СРК неуточненной этиологии.

Данные клинических исследований показывают, что участники женского пола чаще, чем мужчины, реагируют на ROSE-010 в дозах 100 мкг и 300 мкг для достижения значимого облегчения боли при СРК. Максимальное облегчение боли было достигнуто через 120 минут при более высокой дозе, хотя это сопровождалось более высокой частотой побочных эффектов в виде тошноты. Снижение частоты и интенсивности болевых ощущений при СРК было наиболее выражено при СРК-З и СРК-М, что позволяет предположить, что эти подгруппы являются оптимальными для терапии препаратом ROSE-010.

## **Механизм действия:**

ROSE-010 является агонистом нейронного GLP-1R, его эффект связан с стимуляцией нервного импульса, который способствует расслаблению гладких мышц, и снижает моторику желудочно-кишечного тракта. В результате чего, замедляется опорожнение желудка и кишечный транзит. Предполагается, что препараты аГПП-1 в первую очередь оказывают влияние на моторику ЖКТ через афферентные ветви блуждающего нерва (находящиеся в ЖКТ) или путем связывания с рецепторами ЦНС. Ответ на препарат ROSE-010 оценивали по двум различным клиническим конечным точкам, либо как снижение показателя интенсивности боли, либо как увеличение балла облегчения боли по шкале VAS в диапазоне от 0 до 100. Было обнаружено, что эти две оценки имеют высокую степень согласия, показывающую, что любая из них может быть использована для определения клинического ответа на ROSE-010.

Таким образом, результаты исследования показали, что как высокая, так и низкая доза препарата ROSE-010 была эффективной и переносимой для контроля симптомов СРК, особенно у женщин с СРК-З и СРК-М независимо от возраста и ИМТ. В дальнейшем планируется проведение исследований, направленных на изучение возможности приема препарата ROSE-010 у пациентов, страдающих СРК



## Выводы.

**Синдром раздраженного кишечника** – это сложное функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта, и трудно оценить всю сложность этого заболевания только с точки зрения аномальных взаимодействий мозга и кишечника, гипокинетической и висцеральной сенсорной гиперчувствительности, а также изменения микроокружения кишечника.

Суммируя все вышесказанное, допустимо предположить, что целесообразным является рассмотрение возможности применения аГПП-1 для лечения СРК комплексе с КПТ и рационализацией питания.

В случаях повышенной эмоциональной лабильности возможно рассмотреть вопрос целесообразности приемов препаратов-корректоров настроения (ТЦА, СИОЗС. Данный подход к терапевтической тактике ведения пациентов с СРК воздействует на основные звенья патофизиологических процессов.



**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**