

На правах рукописи

**АБДУЛАЕВ
АКБАРЖОН ШУКУРОВИЧ**

**ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ПИЩЕ-
ВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРА-
ЖЁННОГО КИШЕЧНИКА**

14.01.04 - внутренние болезни

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Душанбе - 2015

Работа выполнена в ГУ «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

Научный руководитель: доктор медицинских наук **Дустов Абдусамад**

Научный консультант: Заслуженный работник Республики Таджикистан, доктор медицинских наук, профессор **Расулов Усмон Расулович**

Официальные оппоненты: директор медицинского центра «Мадади тиб», доктор медицинских наук, профессор **Мансурова Фарида Хамидовна**

директор медицинского центра «Жасмин», доктор медицинских наук **Раджабова Назира Ибрагимовна**

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан»

Защита диссертации состоится "_15_" января___ 2016 г. В _11⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 737.005.02 при Таджикском государственном медицинском университете им. Абуали ибни Сино (734003, Республики Таджикистан, Душанбе, пр. Рудаки, 139).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.tajmednn.tj) Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино.

Автореферат разослан " ____ " _____ 2015 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Бабаева Л.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост патологии пищеварительного тракта [Мироджов Г.К. и соавт., 2008; Шептулин А.А. 2009; Camilleri M., 2011]. При этом подчеркивается, что в 90% случаев боли в животе обусловлены функциональными нарушениями и только в 10% - органическими [Алиева Э.И., 2011]. Одним из функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта является синдром раздраженного кишечника (СРК) [Шептулин А.А., 2008; Ивашкин В.Т., 2006]. Однако, до настоящего времени основные вопросы этиологии, патогенеза, диагностики этого заболевания остаются дискуссионными [Печкуров Д.В., 2006; Белоусова О.Ю., 2007; Алиева Э.И., 2011]. Важным аспектом изучения СРК является вопрос о сочетанном поражении верхних и нижних отделов пищеварительного тракта. Патогенетические механизмы данных сочетаний в настоящее время остаются не раскрытыми. Большинство исследователей связывают наличие сочетанных поражений различных отделов желудочно-кишечного тракта с общими механизмами нейро-гуморальной регуляции [Печкуров Д.В., 2008; Бикбулатова Е.А., 2009]. В возникновении нарушений моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных с синдромом раздражённого кишечника ведущую роль играет изменение порога чувствительности висцеральных рецепторов стенки кишки, определяющих восприятие боли и двигательную функцию кишечника. Возможные причины этих нарушений многообразны: психосоматические расстройства, эндокринопатия (климакс, дисменорея, сахарный диабет), избыточная микробная обсемененность тонкой кишки и дисбактериоз толстой кишки [Дустов А., Абдурахмонов А., 2007; Cammilleri JA., 2009; Coates M., 2009]. В последнее время обсуждается возможность использования для этих целей показателей, отражающих состояние цитокинового звена иммунитета и нейрогуморальной регуляции, тем более, что у ряда больных СРК при дли-

тельном течении заболевания имеет место трансформация процесса в органическую патологию ЖКТ.

Патогенетические механизмы данных сочетаний в настоящее время остаются не раскрытыми. Большинство исследователей связывают наличие сочетанных поражений различных отделов желудочно-кишечного тракта с нарушением нейрогуморальной регуляции ЖКТ [Каракулов Ю.В., Шутов А.А., 2005; Juhl A.K, 2011; Crowell M., 2009; Coates, M., 2008]. Установлена взаимосвязь между изменением уровня серотонина и гистамина в крови и частотой обнаружения СРК, соматогенной депрессии и фибромиалгического синдрома [Garvin B., Willey J.W., 2008; Chang X.M., 2009; Mawe C. et al., 2009]. Вместе с тем, нейрогуморальные механизмы развития патологии верхнего отдела ЖКТ к настоящему времени мало изучены. Очевидно, что всестороннее и глубокое исследование закономерностей изменения биогенных аминов (серотонин и гистамин) и цитокинового профиля в сыворотке крови больных СРК может помочь в раскрытии механизмов формирования данного заболевания и его клинических вариантов, определить возможности активного воздействия на патологический процесс.

Цель исследования - совершенствовать раннюю диагностику СРК путем комплексного клинико-эндоскопического и морфологического изучения состояния слизистой оболочки желудка, а также обосновать целесообразность включения в комплекс лечения антихеликобактерной терапии.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-морфологические особенности поражения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у больных с различными клиническими вариантами СРК.

2. Установить степень обсеменения НР-инфекцией, выявить нарушения микрофлоры кишечника, изменения концентрации биогенных аминов (серотонина, гистамина), про- и противовоспалительных цитокинов, а также характер поражения верхнего отдела пищеварительного тракта у больных с СРК.

3. Разработать патогенетическую терапию при поражении верхнего отдела пищеварительного тракта у больных СРК.

Научная новизна исследования. Впервые в Республике Таджикистан изучена структура и частота поражений СОЖ у больных с синдромом раздраженного кишечника, показавшая, что подавляющее число (65,7%) составляют больные с запорами и 34,3% - с диареей.

Установлено, что при синдроме раздражённого кишечника с диареей в 62,5% случаев наблюдаются различная патология верхнего отдела пищеварительного тракта (ВОПТ): у 92% больных - различные морфологические формы хронического гастрита, у 42% - эрозивное поражение слизистой оболочки желудка.

У больных при СРК с запорами в слизистой оболочке верхнего отдела пищеварительного тракта преобладает атрофический вариант хронического гастрита.

У больных при СРК с запорами наблюдалось снижение уровней серотонина и гистамина в крови, а при доминировании диареи, напротив, - повышение их концентрации, что свидетельствует о важной их роли в патогенезе данного синдрома.

Впервые установлено, что уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 у больных СРК с диареей оказались выше при хроническом хеликобактерном гастрите.

Практическая значимость результатов исследования. На основании полученных результатов обоснована возможность использования новых подходов к усовершенствованию диагностики СРК путем оценки эндоскопических, морфологических показателей, определения уровня НР-инфекции, концентрации ведущих провоспалительных цитокинов и противовоспалительного медиатора ИЛ-10 в крови больных. Результаты нашего исследования позволяют определить объем и тактику лечебных мероприятий, оптимизировать воздействия, направленные на уменьшение болезненных проявлений, способствуют повышению качества специализированной помощи больным СРК.

Показано, что у больных СРК с эрозивным поражением СОЖ, получающих антихеликобактерную терапию, выявлен позитивный эффект на характер патологических изменений СОЖ и степень инвазии *Helicobacter pylori* с использованием стандартных схем эрадикационной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При синдроме раздраженного кишечника наблюдаются значительные изменения со стороны слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта.

2. У больных при СРК с диареей в пищеводе отмечается эзофагит различной степени выраженности, в желудке - картина неатрофического и эрозивного гастрита с персистенцией *H.pylori*, а в двенадцатиперстной кишке – выраженный дуоденит.

3. При СРК с запорами в слизистой ВОПТ наблюдаются атрофические изменения с признаками метаплазии.

4. СРК с диареей сопровождается повышением уровней серотонина и гистамина, причем содержание этих биогенных аминов коррелирует со степенью персистенции *H.pylori*. Одновременно с этим при СРК с диареей также отмечается нарастание уровня провоспалительных и снижение содержания противовоспалительных цитокинов. Уровень цитокинов коррелирует со степенью персистенции *H.pylori*.

5. СРК с запорами сопровождается снижением концентрации биогенных аминов и большинства противовоспалительных цитокинов, за исключением ФНО- α , уровень которого повышается и коррелирует со степенью метаплазии слизистой.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на: республиканских научно-практических конференциях (Душанбе, 2012; 2014), XVI-XIX Российских гастроэнтерологических неделях (Москва, 2010-2013), на заседании Ученого совета ГУ «Институт гастроэнтерологии» МЗ и СЗН Республики Таджикистан (2014).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно выбрана цель и определены задачи исследования. Он лично проводил исследования и сбор материала, им написаны все главы диссертации, он принимал непосредственное участие во внедрении результатов работы в практику.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 126 страницах, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список цитируемой литературы включает 220 работ, из них 104 на русском и 116 на иностранных языках. Работа содержит 25 таблицы и иллюстрирована 9 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Материалом для исследования служили результаты комплексного обследования и лечения 137 больных синдромом раздраженного кишечника. Все обследованные были разделены на две группы в зависимости от доминирующего симптома заболевания. Первая группа характеризовалась преобладанием запоров; вторая – диареи. Отбор больных проводился в соответствии с Римскими диагностическими критериями и психопатологическими, личностными, невротическими, непсихотическими аффективными расстройствами.

Средний возраст больных составил $43,1 \pm 3,6$ года. Среди пациентов в основном преобладали женщины. Соотношение мужчин и женщин составило 1:2. Продолжительность заболевания колебалась от 2-х до 8 и более лет. Диагноз у всех обследуемых больных устанавливался на основании анамнестических и клинико-лабораторных данных, результатов комплексного эндоскопического, рентгенологического и морфологического исследований. Определяли степень вы-

раженности дисбактериоза кишечника, согласно классификации, предложенной В.М. Бондаренко (1998). Концентрацию цитокинов альфа-ФНО – ИФА, ИЛ-1-бета, ИЛ-6 и ИЛ-8, ИЛ-10 в сыворотке крови определяли с использованием следующих иммуноферментных наборов; альфа-ФНО - ИФА - БЕСТ, Интерлейкин-1 бета - ИФА - БЕСТ «ИЛ-6-ИФА-БЕСТ», ИЛ-8-ИФА- БЕСТ, ИЛ-10-ИФА- БЕСТ ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) методом твердофазного ИФА.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В клинической картине больных I группы (n=89) характерным было отсутствие дефекации в течение трех суток и более. Каловые массы при запоре содержали большое количество слизи, причем при выраженном спазме толстой кишки кал был сухой («овечий»), но с большим количеством слизи. Наблюдались более выраженные диспепсические расстройства: тошнота – у $22,4 \pm 1,6\%$, рвота – у $13,1 \pm 1,2\%$, изжога – у $34,8 \pm 2,5\%$, отрыжка кислым и «запахом тухлых яиц» – у $30,3\% \pm 2,1$, чувство распирания и быстрой насыщаемости после приема даже небольшого количества пищи – у $57,3 \pm 3,0\%$ пациентов.

Для больных II группы (n=48) (СРК с диареей) было характерно наличие диареи в первой половине дня и её отсутствие по ночам. Стул был жидкий, 2-4 раза в день, иногда с примесью слизи и остатков непереваренной пищи. В клинической картине больных II группы чаще наблюдались: болевой синдром - у $58,3 \pm 2,0\%$ с локализацией в пилородуоденальной зоне и в эпигастральной области, изжога – у $39,5 \pm 2,0\%$, отрыжка – у $12,5 \pm 0,7\%$, чувство раннего насыщения – у $31,2 \pm 1,1\%$ пациентов ($p < 0,05$), другие симптомы диспепсии отмечались реже.

При анализе состояния слизистой пищевода у обследованных с СРК I группы эндоскопические признаки поверхностного эзофагита выявлены у 25 ($28 \pm 1,84\%$) пациентов. Эндоскопические признаки рефлюкс-эзофагита обнаружены у 32 ($35,9 \pm 1,7\%$) больных с СРК с преобладанием запоров. У 20 ($22,4 \pm 1,2\%$) больных имело место сочетанное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки (табл. 1).

У 18 (42,6±2,8%) больных с СРК (I группы) при эндоскопии на фоне разлитой гиперемии определялись единичные плоские дефекты, покрытые налетом фибрина, что соответствует картине эрозивного гастродуоденита.

Таблица 1

Частота эндоскопических признаков поражения СОЖ у больных СРК с запорами

Симптом	I группа (n=89)	
	n	%
Отсутствие патологических изменений в слизистой оболочке пищевода	37	41,6
Эрозии в слизистой оболочке пищевода	20	22,4
Рефлюкс эзофагит	32	35,9
Отсутствие патологических изменений в СОЖ	7	7,9
Воспалительные изменения СОЖ		
- в антральном отделе	31	34,8
- в теле	8	9,0
Атрофические изменения СОЖ		
- в антральном отделе	18	20,2
- в теле	3	3,4
Эрозии в СОЖ:		
- в антральном отделе	38	42,7
- в теле	4	4,5
Лимфофолликулярная гиперплазия слизистой	6	6,7
Дуоденогастральный рефлюкс	31	34,8

У 11 (13,5±0,6%) человек гиперемия наблюдалась изолированно, без изменения других показателей. У 27 (30,3±2,1%) человек выявлялась гиперемия слизистой в сочетании с другими признаками воспаления: отеком, изменением сосудистого рисунка, наличием слизи на стенках и в просвете. У 21 (23,6±0,4%) больных выявлены эндоскопические признаки атрофии СОЖ, включая бледность слизистой оболочки на отдельных участках или на всем осмотренном отрезке желудка. Эти изменения часто не сочетались с наличием отека и изменением сосудистого рисунка. У 18 (20,2±0,3%) больных с СРК с запорами атрофия слизистой оболочки (СОЖ) была выявлена лишь в

антральном отделе СОЖ, а у остальных 3 ($3,4 \pm 0,1\%$) больных - и в слизистой оболочке тела желудка. У 6 из 89 обследуемых больных с СРК имела место лимфофолликулярная гиперплазия слизистой (наличие мелких нодулярных образований СОЖ). Мы предполагаем, что эти изменения связаны с выявленной тенденцией к формированию лимфоидных образований (агрегантов и фолликулов) в СОЖ и отражают напряженность местного иммунного ответа. Эти изменения можно отнести к эндоскопическим особенностям СОЖ при СРК.

Визуально не выявлено патологических изменений слизистой пищевода у 21 ($43,7 \pm 2,9\%$) пациентов. При анализе состояния слизистой пищевода эндоскопические признаки рефлюкс эзофагита обнаружены у 14 ($29,9 \pm 1,7\%$) больных СРК с диареей. У больных СРК II группы эрозивный эзофагит выявлен у 13 больных ($27,1 \pm 1,8\%$) (табл. 2).

Таблица 2

Частота эндоскопических признаков поражения СОЖ у больных СРК с диареей

Симптом	II группа (n=48)	
	n	%
Отсутствие патологических изменений в слизистой оболочке пищевода	21	43,7
Эрозии в слизистой оболочке пищевода	13	27,1
Рефлюкс эзофагит	14	29,9
Отсутствие патологических изменений в СОЖ	8	16,6
Воспалительные изменения СОЖ		
- в антральном отделе	24	50,0
- в теле	7	14,0
Атрофические изменения СОЖ		
- в антральном отделе	2	4,1
- в теле	-	-
Эрозии в СОЖ:		
- в антральном отделе	20	42,0
- в теле	3	6,0
Лимфофолликулярная гиперплазия слизистой	3	6,2

Характер эндоскопической картины слизистой желудка и ДПК у большинства обследованных пациентов был однотипен: преобладали изменения слизистой в виде отека, гиперсекреция слизи (иногда в большом количестве, пенистого характера), гиперемии слизистой, полнокровии диффузного (преимущественно) или очагового характера, то есть изменений, свидетельствующих о преимущественно воспалительном характере поражения СОЖ. У 23 (48,0±2,1%) больных с СРК при эндоскопии на фоне разлитой гиперемии определялись единичные плоские дефекты, покрытые налетом фибрина, что соответствует картине эрозивного гастрита. У 11 (13,5%) больных гиперемия наблюдалась изолированно, без изменения других показателей. У 18 (22,5%) человек выявлялась гиперемия слизистой в сочетании с другими признаками воспаления: отеком, изменением сосудистого рисунка, наличием слизи на стенках и в просвете кишки.

При проведении фиброгастроскопии изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у больных с СРК с диареей выявляются значительно чаще, чем клинические признаки.

Таким образом, у 57,3% больных СРК с диареей выявлены поражения верхних отделов пищеварительного тракта по типу неатрофического гастрита, у 48,0% - эрозивного гастрита с высокой степенью персистенции *H. pylori*. Эрозивные поражения слизистой оболочки пищевода у этой группы больных отмечаются в 27,1%.

У больных СРК с запорами наблюдается атрофический гастрит с развитием кишечной метаплазии и степень выраженности зависит от длительности заболевания.

У 35 больных СРК I группы проводилось исследование биоптатов из слизистой оболочки желудка. У больных I группы в 23 (65,7±3,2%) биоптатах выявлялась лейкоцитарная инфильтрация. Атрофия СОЖ характеризовалась уменьшением количества нормальных желез, что было определено в 15 (42,8±2,7%) биоптатах. У

15 (42,8±2,7%) больных с СРК I группы в биоптатах атрофия СОЖ характеризовалась уменьшением количества нормальных желез. В 8 (22,8±0,8%) препаратах выявлялось истончение различной степени собственной пластинки слизистой, изменение формы желез (табл. 3).

Таблица 3

**Патоморфологические признаки воспаления СОЖ
у больных СРК с запорами**

Симптом	СРК (n=35)	
	n	%
Лейкоцитарная инфильтрация	23	65,7
Лимфоцитарные фолликулы	12	34,0%
Атрофия СОЖ	15	42,9
Кишечная метаплазия	9	25,7
Фовеолярная гиперплазия	7	20,0
Эрозия	14	40,0

В 7 (20,0±1,8%) случаях атрофия была умеренно выраженной. В 5 (14,2±1,0%) случаях слабо выраженная атрофия сочеталась с умеренной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, а в 3 (8,5±0,5%) случаях - с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией.

Полученные данные позволяют сказать, что у больных при СРК с запорами частота и уровень метаплазии, возможно, связаны с наличием дуодено-гастрального рефлюкса ввиду нарушения моторики проксимальных отделов кишечника. Следовательно, у больных с СРК с запорами наблюдаются явления полной кишечной метаплазии. Нами было установлено, что степень выраженности кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка у пациентов с СРК с запорами зависит от длительности клинического течения заболевания, что необходимо учитывать в плане прогноза и риска развития неоплазий.

У 13 больных с СРК II группы (52,0±3,1%) выявлялась лейкоцитарная инфильтрация и у 9 (36,0±1,4%) из 25 обследованных с СРК с диареей эрозии встречались единичными и множественными, поверхностными и глубокими, эпителизированными и без признаков

эпителизации.

Таблица 4

**Патоморфологические признаки воспаления СОЖ
у больных СРК с диареей**

Симптом	СРК (n=25)	
	n	%
Лейкоцитарная инфильтрация	13	52,0
Лимфоцитарные фолликулы	5	20,0
Атрофия СОЖ	2	8,0
Кишечная метаплазия		
Фовеолярная гиперплазия	3	12,0
Эрозия	9	36,0

Результаты патогистологической верификации и данных эндоскопического исследования показали, что при нормальной эндоскопической картине слизистой оболочки желудка в 73% случаев патоморфологически отмечаются признаки воспалительных изменений разной степени выраженности, но только в 27% отмечается совпадение результатов. При эндоскопической картине воспалительного процесса совпадения отмечались чаще - в 56% случаев. Самые ненадежные сведения эндоскопическое исследование дает в отношении атрофии слизистой оболочки. Если принять во внимание, что атрофические изменения слизистой оболочки прямой кишки при гистологическом исследовании выявлены у 18 (23%) обследованных, то есть в 2,8 раза чаще, чем при эндоскопии, а совпадение патоморфологического и эндоскопического диагнозов определялось только у 5 больных, расхождения получаются еще больше. Выраженная диссоциация эндоскопических и патоморфологических признаков воспаления обосновывает целесообразность более широкого использования патоморфологического исследования слизистой оболочки ВОПТ при СРК.

Учитывая важную роль НР-инфекции в патогенезе поражения желудочно-кишечного тракта, мы провели исследование ее наличия у 60 больных с СРК: у 35 из них установлен СРК с запорами (I группа), у 25 – СРК с диареей (II группа).

Установлено, что у 31 (88,5±3,2%) из 35 обследованных больных с СРК I группы выявлено наличие НР-инфекции в слизистой оболочке желудка. Примечательно, что у этих обследованных легкая степень обсеменённости НР-инфекцией (Н. pylori+) слизистой оболочки желудка выявлена в 6 (19,3±0,7%) случаях. Отчетливое повышение степени обсемененности НР-инфекцией слизистой оболочки желудка мы обнаружили у 25 (80,6±2,8%) больных. При этом средняя степень обсемененности (Н. pylori++) выявлена у 15 (48,3±2,4%) и выраженная степень обсемененности НР-инфекцией (Н. pylori+++) – у 10 (32,2±2,1%) пациентов из 35 обследованных лиц. У 4 больных не выявлено наличия НР-инфекции в слизистой оболочке желудка. У 22 (88,0±3,2%) из 25 обследованных больных СРК II группы выявлено наличие НР-инфекции в слизистой оболочке желудка. Примечательно, что из обследованных больных легкая степень обсемененности НР-инфекцией (Н. pylori+) слизистой оболочки желудка выявлена у 2 (8,0±0,3%). Отчетливое повышение степени обсемененности НР-инфекцией слизистой оболочки желудка мы обнаружили у 20 (80,0±2,3%) больных. При этом средняя степень обсемененности (Н. pylori++) выявлена у 9 (36,0±1,7%) пациентов и выраженная степень обсемененности НР-инфекции (Н. pylori+++) – у 11 (44,0±2,3%) из обследованных лиц. У 3 больных не выявлено наличия НР-инфекции в слизистой оболочке желудка.

Следовательно, у большинства больных с СРК I и II групп обнаружена средняя и выраженная степени обсемененности НР-инфекцией слизистой оболочки желудка.

Учитывая важную роль биоценоза кишечника при СРК, мы провели исследование степени выраженности его дисбактериоза у 80 больных с СРК: у 48 пациентов установлен СРК с запорами (I группа), у 32 – СРК с диареей (II группа).

У 18 больных СРК I группы имело место небольшое или умеренное снижение количества бифидобактерий и преобладание колибактериальной флоры. Лишь у 10 (20%) обследованных нарушения микробиологического статуса кишечника носили выраженный харак-

тер: отмечалось преобладание или снижение колибактериальной флоры и высокие титры ассоциации условно патогенной микрофлоры (стафилококковой, протейной и грибов рода *Candida*) на фоне значительного снижения уровня бифидо- и лактофлоры. Нормальная кишечная флора выявлена лишь у 20 (41%) обследованных больных.

Выявлено, что у 4 (12%) больных с СРК II группы имело место слабо выраженное снижение количества бифидобактерий с преобладанием колибактериальной флоры. У 25 больных этой группы нарушения микрoэкологического статуса кишечника носили выраженный характер: отмечалось преобладание или снижение колибактериальной флоры и высокие титры ассоциации условно патогенной микрофлоры (стафилококковой, протейной и грибов рода *Candida*) на фоне значительного снижения уровня бифидо и лактофлоры (78%).

У большинства больных СРК I группы имело место снижение количества бифидобактерий флоры. Дисбиотические изменения микрофлоры кишечника встречались в 20% случаев. У большинства больных СРК II группы (54%) нарушения микрoэкологического статуса толстого кишечника носили выраженный характер: отмечалось преобладание или снижение колибактериальной флоры и высокие титры ассоциации условно-патогенной микрофлоры (стафилококковой, протейной и грибов рода *Candida*) на фоне значительного снижения уровня бифидо и лактофлоры. У больных этой группы такой этиологический фактор, как длительный прием антибиотиков, играл значительную роль в нарушении микрoэкологического статуса толстой кишки.

Все штаммы микробной флоры толстой кишки обладали высокой чувствительностью к метронидазолу, которая у больных с СРК I и II групп составляла 90% и 93% соответственно. Более 50% штаммов микробной флоры резистентны к амоксициллину и эритромицину, чувствительность к данным препаратам в среднем составила 54% и 44% соответственно.

Учитывая важную роль серотонина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта, мы провели исследование его содержания у 75 больных СРК: у 45 пациентов установлен СРК с запорами (I груп-

па), у 30 – СРК с диареей (II группа)

Результаты наших исследований показали, что у больных с СРК I группы концентрация серотонина в крови уменьшается в среднем на 43% ($p < 0,01$), по сравнению со здоровыми лицами. У больных с СРК II группы выявлено повышение концентрации серотонина в среднем на 14% ($p < 0,01$), по сравнению с данными нормы.

Концентрация гистамина у здоровых лиц составила $0,35 \pm 0,025$ мкмоль/л, что принимается нами в качестве контрольного уровня. У больных СРК I группы концентрация гистамина в крови уменьшилась и в среднем составила $0,30 \pm 0,021$ мкмоль/л, т.е. снизилась на 15% ($p < 0,1$), по сравнению со здоровыми лицами. У больных с СРК II группы выявлено повышение концентрации гистамина в среднем на 13,6%, по сравнению с данными контрольной группы, она составила $0,45 \pm 0,021$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Выявлено, что у больных с СРК I группы концентрация цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в крови достоверно повышалась в среднем на $46,27 \pm 5,10$ пг/мл, $37,61 \pm 7,44$ пг/мл и $19,23 \pm 5,67$ пг/мл (соответственно), по сравнению со здоровыми лицами. В то же время содержание в крови ИЛ-8 и ИЛ-10 находилось в пределах нормальных величин.

Установлено, что во II группе больных СРК все провоспалительные цитокины были достоверно выше аналогичных показателей в контроле. Отчетливое повышение уровня ФНО- α в крови в среднем на 55% мы обнаружили у 24 больных. У 4 из 28 обследованных больных концентрация ФНО- α в крови оказалась в пределах нормальных величин. При исследовании концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ИЛ-10 в данной группе значения выше установленной нормы имели место в 41,3% (5 больных) и 32,56% (7 пациентов) случаев по сравнению с таковыми у здоровых лиц соответственно. Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что во II группе больных СРК имеет место повышение уровня в крови цитокинов по сравнению со здоровыми. Примечательно, что средняя концентрация ИЛ-10 в крови больных СРК II группы находилась в пределах нормальных величин.

Средние значения концентрации большинства провоспалительных цитокинов, концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 у больных с СРК с эрозивным поражением слизистой оболочки ВОПТ были статистически достоверно выше аналогичных показателей в группах больных с СРК без эрозивного поражения слизистой ВОПТ.

В связи с тем, что клинические проявления поражения верхнего отдела ЖКТ у больных с СРК могут быть ассоциированы с колонизацией *H. pylori*, нами была оценена интенсивность ведущих симптомов и особенности цитокинового профиля с учетом инфицированности хеликобактерной инфекцией у больных с СРК.

Средние значения концентрации большинства провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6) у *H. pylori*-позитивных больных СРК были статистически выше аналогичных показателей *H. pylori*-негативных пациентов.

Показано, что персистенция хеликобактерной инфекции у больных с СРК приводило к повышению концентрации большинства провоспалительных цитокинов. В связи с этим представлялось целесообразным обсудить диагностическую ценность определения цитокинового статуса для верификации диагноза СРК.

Особенности терапии заболеваний ВОПТ при СРК с диареей

Нами изучено влияние комплексной терапии на динамику клинических, эндоскопических показателей крови у больных с заболеваниями ВОПТ при СРК с диареей. В зависимости от характера проводимой терапии больные были разделены на 2 группы:

- I группа (n=23) больных СРК с диареей и эрозивным поражением слизистой оболочки ВОПТ, которым на фоне диеты в комплексную терапию включалась антихеликобактерная терапия: Омепразол по 20 мг 2 раза в день, Кларитромицин по 500 мг 2 раза в день, Амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день. Назначенную комплексную терапию больные получали в течение 10 дней.

- II группа (n=15) больных СРК с диареей и с эрозивным пора-

жением слизистой оболочки ВОПТ, которым назначались прокинетики (мотилиум 10 мг 3 раза в день) и психотропные средства (амитриптилин 50-75 мг в день), спазмолитики, но, в отличие от пациентов I группы, они не получали антихеликобактерную терапию.

Изучение клинических проявлений заболевания ВОПТ при СРК с диареей выявило, что на 12-14 дни после назначенной комплексной антихеликобактерной терапии (I группа) у 6 (54,5%) из 11 больных с СРК болевой синдром исчез, а у 4 (36,6%) больных с СРК он уменьшился и лишь у 1 больного сохранялся.

После комплексной терапии у 15 (68,1%) из 22 больных с диареей стул нормализовался, а у 7 (31,8%) отмечено улучшение. У 8 (53,3%) из 15 обследованных с СРК после терапии исчезло чувство неполного опорожнения кишечника после акта дефекации, а у 7 (46,6%) пациентов отмечено улучшение.

После обычной терапии (II группа) выявлено, что лишь у 1 (7,6%) из 13 больных с СРК болевой синдром исчез, у 4 (30,7%) он уменьшился, а у 8 (61,5%) больных сохранился. Примечательно, что после терапии у 2 (25,0%) из 8 пациентов изжога уменьшилась, а у остальных 6 (75,0%) она сохранилась, т.е. лечение было безуспешным.

Изучение эндоскопических признаков СРК с диареей с эрозивным поражением СОЖ на 12-14 дни после назначенной комплексной антихеликобактерной терапии (I группа) выявило, что у 13 ($56,5 \pm 2,4\%$) из 23 больных с СРК эрозии СОЖ исчезли, у 8 ($34,7 \pm 1,8\%$) они уменьшились и лишь у 2 ($8,6 \pm 0,5\%$) остались без изменения.

Изучение эндоскопических признаков СРК с диареей с эрозивным поражением СОЖ на 12-14 дни после обычной терапии (II группа) выявило, что у 2 ($13,0 \pm 1,0\%$) из 15 больных с СРК эрозии СОЖ уменьшились, а у остальных 13 ($86,6 \pm 5,0\%$) они остались без изменения.

Таким образом, при включении в комплексное лечение больных с СРК с диареей с эрозивным поражением СОЖ антихеликобактерной терапии в большинстве случаев клинически и эндоскопически отмечается отчетливый положительный эффект и уменьшение степени обсеменности НР-инфекцией СОЖ.

Нами изучено влияние комплексной терапии на динамику клинических, эндоскопических показателей и содержание серотонина в крови у больных СРК с запорами и депрессивными расстройствами.

В зависимости от характера проводимой терапии были выделены 2 группы:

- I группа (n=23) - больные с СРК с запорами и депрессивными расстройствами, которым на фоне диеты, обогащенной пищевыми волокнами, назначались прокинетики (мотилиум 10 мг 3 раза в день) и психотропные средства (амитриптилин 50-75 мг в день), которые в назначенных дозах хорошо переносились и не давали побочных эффектов. В комплексную терапию включались антибактериальные и противовоспалительные лекарства с учетом выявляемых патоморфологических воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки. Назначенную комплексную терапию больные получали в течение 3 недель. Антибактериальные препараты применялись per os. После 7-9-дневной антибактериальной терапии пациентам назначались бактериальные препараты (пребиотики или пробиотики).

- II группа (n=16) - больные с СРК с запорами и депрессивными расстройствами, которым назначались прокинетики, спазмолитики и антибиотики, но, в отличие от пациентов I группы, они не получали препараты, обладающие психотропной активностью.

Изучение клинических проявлений СРК с запорами и депрессивными расстройствами на 21-25 дни после назначенной комплексной терапии (I группа) выявило, что у 11 больных с СРК болевой синдром исчез, у 14 уменьшился и лишь у 3 больных сохранился. Примечательно, что после терапии у 8 пациентов вздутие живота и урчание кишечника исчезли, у 13 – уменьшились и лишь у одного сохранились. После комплексной терапии у 16 из 24 обследованных с запором стул нормализовался, т.е. стал ежедневным, а у 8 больных отмечено улучшение. У 8 из 15 обследованных больных с СРК после терапии исчезло чувство неполного опорожнения кишечника после акта дефекации, у 7 отмечено улучшение.

После обычной терапии (II группа) выявлено, что лишь у 1

больного с СРК болевой синдром исчез, у 5 уменьшился, а у 10 - сохранился. Примечательно, что после терапии у 7 больных вздутие живота и урчание кишечника исчезли или уменьшились, а у 7 сохранились. После обычной терапии у 3 из 15 больных с запором стул нормализовался, т.е. стал ежедневным, у 8 больных жалобы сохранились, т.е. лечение было безуспешным.

Таким образом, при назначении комплексной терапии больным с СРК с запорами и депрессивными расстройствами в большинстве случаев клинически отмечается отчетливый положительный эффект.

Как было указано ранее, эндоскопические изменения в толстой кишке у наблюдаемых больных либо отсутствовали, либо были не резко выражены, поэтому не приходилось рассчитывать на их существенные изменения в сторону улучшения под влиянием терапии, что и было отмечено. Уменьшение гиперемии и патологического содержимого в ректосигмоидном отделе толстой кишки на фоне проводимой терапии можно трактовать как свидетельство уменьшения изменений воспалительного характера в этом участке толстой кишки.

Сохраняющийся при контрольном эндоскопическом исследовании спазм толстой кишки, не всегда соответствующий пальпаторным данным, возможно, является проявлением эмоциональной реакции больного на проводимое исследование.

При сопоставлении изменений, выявляемых клинически и эндоскопически, привлекает внимание достоверно значимое уменьшение боли при дефекации в области ануса при сохраняющихся эндоскопических изменениях в области сфинктера. В связи с этим можно предположить, что болевые ощущения при дефекации связаны не только с изменениями непосредственно в области сфинктера, но и с моторными изменениями в дистальном отделе толстой кишки.

Изменения других патоморфологических признаков (атрофия, фиброз, кровоизлияния) не были статистически достоверными ($p > 0,05$). На фоне проводимой терапии уменьшается выраженность признаков, отвечающих за воспалительный процесс, что может сви-

детельствовать в пользу того, что определенную роль в развитии СРК играет наличие воспаления в толстой кишке.

У 38 больных с СРК с запорами и депрессивными расстройствами была изучена динамика изменений содержания в крови серотонина на фоне комплексной терапии.

У больных с СРК с запорами и депрессивными расстройствами в I-ой группе после терапии (21-25 дни) отмечено увеличение содержания в крови серотонина - $1,32 \pm 0,06$ ($p < 0,01$), по сравнению со здоровыми. Сравнительный анализ полученных результатов у больных данной группы до и после лечения выявил изменение содержания в крови серотонина - $1,1 \pm 0,03$ ($p < 0,01$), по сравнению с исходными данными.

Для больных с СРК с запорами и депрессивными расстройствами характерно более низкое содержание серотонина в крови, по сравнению с таковыми показателями у здоровых людей. После проведенной терапии с применением amitriptilina эта разница уменьшилась в положительную сторону и составила $4,3 \pm 0,22$, по сравнению с исходными данными до лечения – $3,20 \pm 0,19$. Во 2-ой группе, где не применяли психотропные средства, положительная динамика почти не заметна.

У 28 больных с СРК с запорами и депрессивными расстройствами была изучена динамика изменений содержания в крови гистамина на фоне комплексной терапии .

У больных с СРК с запорами и депрессивными расстройствами в 1-ой группе после терапии (21-25 дни) отмечено увеличение содержания в крови гистамина - $+1,32 \pm 0,06$ ($p < 0,01$), по сравнению со здоровыми людьми. Сравнительный анализ полученных результатов у данной группы больных до и после терапии выявил изменение содержания в крови серотонина - $+1,1 \pm 0,03$ ($p < 0,01$), по сравнению с исходными данными.

Для больных с СРК с запорами и депрессивными расстройствами характерно более низкое содержание гистамина в крови, по сравнению с таковыми показателями у здоровых людей. После проведен-

ной терапии с применением амитриптилина эта разница уменьшилась в положительную сторону и составила $4,3 \pm 0,22$, а по сравнению с исходными данными до лечения – $3,20 \pm 0,19$. Во 2-ой группе, где не применяли психотропные средства, положительная динамика почти не заметна.

Следовательно, больным СРК с запорами и депрессивными расстройствами целесообразно назначение антидепрессантов в сочетании с прокинетиками на фоне обогащенной пищевыми волокнами диеты.

ВЫВОДЫ

1. При СРК с диареей у 57,3% больных наблюдается поражение верхних отделов пищеварительного тракта по типу неатрофического гастрита, а у 48% - эрозивного гастрита с высокой персистенцией *H. pylori*. Эрозивные поражения слизистой оболочки желудка отмечаются у 48% пациентов. У больных при СРК с запорами в основном наблюдается атрофический гастрит с развитием кишечной метаплазии, степень выраженности которой зависит от длительности заболевания. В связи с этим больные с СРК с длительным запором нуждаются в диспансерном наблюдении в плане прогноза и риска развития неоплазии.

2. При СРК с запорами отмечается снижение уровней серотонина и гистамина в крови, а при СРК с диареей, напротив, их концентрации повышены, по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о важной их роли в патогенезе данного синдрома.

3. При СРК с запорами у 20% больных развивается синдром повышенного бактериального роста, при диарее этот синдром встречается у 54% пациентов, что является следствием длительного приема антибиотиков. Синдром повышенного бактериального роста коррелирует с выраженной персистенцией *H. pylori* в слизистой оболочке желудка.

4. СРК с диареей характеризуется повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и снижени-

ем противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Степень нарастания уровней провоспалительных цитокинов коррелирует с тяжестью персистенции *H. pylori* в слизистой желудка.

5. При СРК с диареей и эрозивным поражением СОЖ антихеликобактерная терапия вызывает не только эрадикацию *H. pylori*, но и исчезновение эрозий, предотвращение диареи и восстановление уровней биогенных аминов и цитокинов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с синдромом раздраженного кишечника необходимо проводить обследование верхнего отдела пищеварительного тракта методом фиброгастродуоденоскопии с проведением прицельной биопсии слизистой оболочки желудка и последующим гистологическим и бактериоскопическим (*H. pylori*) исследованиями биоптатов.

2. Для выяснения некоторых патогенетических механизмов СРК с поражением СОЖ целесообразно проводить исследование уровней провоспалительных цитокинов в крови: ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-6 и ИЛ-8. Повышение уровней ключевых провоспалительных цитокинов характерно для СРК с диареей и поражением СОЖ.

3. Выбор терапевтического воздействия зависит от характера и тяжести клинических проявлений СРК и поражения СОЖ. Больным при СРК с диареей и эрозией СОЖ целесообразно назначение антидиарейных препаратов в сочетании с антихеликобактерной терапией. При запорах необходимо назначение диеты, обогащённой пищевыми волокнами и прокинетиками.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Дустов А. Особенности поражения верхних отделов пищеварительного тракта у больных с синдромом раздраженного кишечника / А. Дустов, У.Р. Расулов, А. Абдулаев, А. Абдурахманов // Здоровоохранение Таджикистана. – Душанбе. - 2011. - №1. - С. 18-22

2. Дустов А. Качество жизни больных с синдромом раздраженного кишечника/ А. Дустов, А. Абдулаев, А. Абдурахманов// Проблемы гастроэнтерологии. – Душанбе. - 2011. - №1. - С.46-50

3. Абдуллаев А. Дисбактериоз у больных синдромом раздражённого кишечника, /А. Дустов, А. Абдулаев, А. Абдурахманов// Здоровоохранение Таджикистана. - Душанбе. - 2011. - №2.- С. 107-109

4. Дустов А. Клинико-морфологические особенности поражения верхних отделов пищеварительного тракта у больных с синдромом раздраженного кишечника / А. Дустов, А. Абдулаев// Гастроэнтерология Санкт-Петербурга: материалы 13-го Международного «Славно-Балтийского научного форума Гастро – 2011». - Санкт-Петербург, 2011. - №2-3. - С.-90

5. Дустов А. Поражения верхних отделов пищеварительного тракта у больных с синдромом раздражённого кишечника /А.Дустов, А. Абдулаев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: материалы Семнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Москва, 2011. - №5, Прил. 37. – С. 78

6. Дустов А. Особенности нарушения цитокинов при синдроме раздраженного кишечника / А. Дустов, А. Абдуллаев, С.У. Умаров, Н. Шарапова// Проблемы гастроэнтерологии: материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Достижения современной гастроэнтерологии». Душанбе, 2012 - №3-4. - С. 174-176

7. Дустов А. Дисбактериоз у больных с синдромом раздраженного кишечника / А. Дустов, А.Абдулаев// Вестник академии медицинских наук Таджикистана. - Душанбе. - 2012. - №3. - С. 8-12

8. Абдулаев А. Поражение слизистой оболочки желудка при синдроме раздраженного кишечника /А. Абдулаев// Терапевт. - Москва. - 2014. - №8. - С. 17-22

9. Дустов А. Цитокиновый статус при синдроме раздражённого кишечника /А. Абдулаев // Инновации и инвестиции. - Москва. - 2015. - №7. - С. 115-119

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1. ВОПТ - верхний отдел пищеварительного тракта
2. ГЭР - гастроэзофагеальный рефлюкс
3. ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
4. ДГР - дуодено-гастральный рефлюкс
5. ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
6. ИФНт - интерферон т
7. ЛПС - липополисахарид
8. РЭ – рефлюкс- эзофагит
9. СОЖ - слизистая оболочка желудка
10. СРК - синдром раздражённого кишечника
11. ФД - функциональная диспепсия
12. ФНО α - фактор некроза опухоли
13. СagA - цитотоксин ассоциированного антигена
14. CSF - колоние стимулирующий фактор
15. STEF - цилиарный нейротрофический фактор
16. HLA-DR - человеческий лейкоцитарный антиген
17. НР – инфекция *Helicobacter pylori*
18. LiF-18 – фактор, ингибирующий лейкозные клетки
19. IL-1 β - провоспалительный хемокин
20. IL-6 - интерлейкин 6
21. IL-8 - интерлейкин 8
22. IL-10 - интерлейкин 10
23. OSM-18 - онкостатин М
24. Vac A – вакуолизирующий цитоксин

Подписано в печать 12.11.2015 г.
Формат 60.84/16. Гарнитура Times New Roman.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.
Усл. печ. л. Уч.-изд. л.
Тираж 100. Заказ №

Типография, адрес