

Непрерывно рецидивирующее (на протяжении двух лет) течение диарейного варианта СРК

(Клиническое наблюдение)

Е.А. Полуэктова, С.Ю. Кучумова, А.А. Курбатова,
А.А. Шептулин, О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Continuously relapsing (for two years) course of diarrheal variant of IBS (Clinical case)

Ye.A. Poluektova, S.Yu. Kuchumova, A.A. Kurbatova, A.A. Sheptulin,
O.S. Shifrin, V.T. Ivashkin

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty State educational government-financed
institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель публикации. На примере клинического наблюдения продемонстрировать современный алгоритм диагностики и выбора патогенетически обоснованной терапии у пациента с непрерывно рецидивирующим течением синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Основные положения. Больной Ш., 20 лет, обратился в клинику с жалобами на ноющую боль в нижних отделах живота, усиливающуюся после еды и уменьшающуюся после дефекации, учащение стула до 6 раз в день, преимущественно в утренние часы, общую слабость. Болен около двух лет, когда после употребления недоброкачественной пищи возникли тошнота, рвота съеденной пищей, боль в животе, многократный жидкий стул с примесью слизи. Тошнота и рвота на следующий день болезни

The aim of the publication. By the example of clinical case to show modern algorithm of diagnostics and choice of pathogenetically proved treatment for patient with continuously relapsing course of *irritable bowel syndrome* (IBS).

Key points. Patient S., 20 years, has addressed in clinic with symptoms of boring pain in the lower regions of the abdomen, aggravating after meal and decreasing after defecation, increase of stool frequency up to 6 times day, mainly in the morning time, general weakness. Symptoms developed about two years ago after the intake of unsound food nausea, vomiting by taken food, abdominal pain, frequent stool with admixture of mucus appeared. Patient had no nausea and vomiting the next day, however the abdominal pain and unstable stool persisted for a long time.

Полуэктова Елена Александровна – кандидат медицинских наук, врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: poluektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Poluektova Yelena A – MD, doctor of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: polouektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Кучумова Светлана Юрьевна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: svetlana.kuchumova@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Kuchumova Svetlana Yu – post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: svetlana.kuchumova@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

не возникали, однако боль в животе и неустойчивый стул сохранялись длительное время.

Пациент неоднократно обследовался, но по данным проведенного обследования существенных отклонений от нормы обнаружено не было. Назначались спазмолитики различных групп, ферментные и антисекреторные препараты без выраженного эффекта, в связи с чем через два года от начала заболевания госпитализирован в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. В клинике проводился дифференциальный диагноз между органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (эрозивно-язвенным поражением верхних отделов ЖКТ, глютенной энтеропатией, воспалительными заболеваниями кишечника), функциональным расстройством ЖКТ, исключалась гиперфункция щитовидной железы.

На основании жалоб, данных анамнеза и проведенного обследования поставлен клинический диагноз: постинфекционный синдром раздраженного кишечника, вариант с преобладанием диареи. Назначенная терапия, включающая в себя диоктаэдрический смектит, пробиотик и нейролептик, привела к полному устранению всех симптомов заболевания.

Заключение. Тщательный сбор анамнеза и проведение детального лабораторно-инструментального обследования позволили установить клинический диагноз у пациента, а назначение патогенетически обоснованного лечения способствовало достижению ремиссии заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, кишечная микрофлора, плотные межклеточные контакты, пробиотики, диоктаэдрический смектит.

До недавнего времени функциональные расстройства *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) рассматривались как состояния, при которых клинические симптомы не объясняются структурными, органическими или биохимическими изменениями.

Всего несколько лет назад основной причиной, вызывающей развитие *синдрома раздраженного кишечника* (СРК), относящегося к функциональным расстройствам ЖКТ, считался в подавляющем большинстве случаев перенесенный психоэмоциональный стресс у лиц с генетической предрасположенностью к данному заболеванию; у меньшей части больных — перенесенная кишечная инфекция.

Согласно современным представлениям СРК — биопсихосоциальное заболевание. В его формировании принимают участие психологические, социальные и биологические факторы, совокупное влияние которых приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности, нарушению моторики кишки и замедлению прохождения

The patient was repeatedly examined, but according to carried out investigation no significant changes were revealed. Antispasmodics of various groups, enzyme and antisecretory agents in this relation were prescribed to him without any noteworthy effect for two years prior to admission to Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. In the clinic differential diagnosis between organic diseases of gastro-intestinal tract was carried out (erosive-ulcerative lesion of the upper parts of GIT, celiac disease, inflammatory bowel diseases), functional gastro-intestinal disorder, thyroid gland hyperfunction).

According to symptoms, data of past history and carried out investigation clinical diagnosis was made: postinfectious irritable bowel syndrome, diarrhea-prevalent variant. Prescribed treatment included diocetadric smectite, probiotic and antipsychotic drug, which had led to complete relief of all symptoms.

Conclusion. Careful taking past history and carrying out detailed laboratory and instrumental tool investigation allowed to establish clinical diagnosis in the patient, and pathogenically proven treatment promoted achievement of disease remission.

Key words: irritable bowel syndrome, intestinal microflora, tight intercellular junctions, probiotics, diocetadric smectite.

газов по кишке, что манифестирует симптомами заболевания (боль в животе, метеоризм и нарушения стула) [16].

В настоящее время определяющая роль в развитии СРК, а также в формировании характера его течения (непрерывно рецидивирующее, с редкими обострениями) отводится наличию при данном заболевании биологических изменений.

Предлагаемое клиническое наблюдение демонстрирует современный алгоритм постановки диагноза СРК, возможности выявления изменений на уровне кишечной стенки, приводящих к возникновению симптомов, теоретически обоснованные подходы к назначению лечения и определению прогноза.

Пациент Ш., 20 лет, обратился в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на ноющую боль в нижних отделах живота, усиливающуюся после еды и уменьшающуюся после дефекации, учащение стула до 6 раз в день, пре-

имущественно в утренние часы (стул жидкий, не содержащий примеси слизи и крови), общую слабость. Перечисленные жалобы значительно ограничивали социальную активность больного.

Из анамнеза известно, что два года назад, во время летних каникул, после употребления в пищу овощного салата возникли тошнота, рвота съеденной пищей, боль в животе, многократный жидкий стул с примесью слизи. На следующий день тошнота и рвота уменьшились, однако боль в животе и неустойчивый стул сохранялись.

Пациент обратился в поликлинику по месту жительства. На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра его состояние было расценено как острый гастрит. Назначались обволакивающие и антисекреторные препараты без существенного эффекта. В дальнейшем неоднократно проводились УЗИ органов брюшной полости, *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС), посевы кала на дизентерийную группу. Существенных отклонений от нормы по результатам проведенных обследований выявлено не было. Назначались спазмолитики различных групп, ферментные, антисекреторные препараты без существенного эффекта. Отсутствие значимого улучшения на протяжении почти двух лет послужило поводом для обращения больного в нашу клинику.

При объективном осмотре: состояние пациента удовлетворительное, телосложение астеническое, индекс массы тела — 18,9 кг/м². Язык влажный, обложен желтоватым налетом. Кожные покровы смуглые, видимые слизистые влажные, розовые, отеков нет. Пальпируется перешеек щитовидной железы. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений — 75 в минуту, тоны сердца ясные, ритмичные. Живот активно участвует в дыхании, аускультативно выслушивается несколько усиленная перистальтика, одинаковая в симметричных областях. При пальпации определяется болезненность в проекции слепой и сигмовидной ободочной кишки. Печень и селезенка перкуторно не увеличены. Симптомов раздражения брюшины нет.

На основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра пациенту был поставлен предварительный диагноз: постинфекционный синдром раздраженного кишечника, вариант с преобладанием диареи.

Среди множества заболеваний, протекающих с болью в животе и хронической диареей, диагноз функционального расстройства казался более вероятным, поскольку жалобы больного соответствовали Римским критериям третьего пересмотра. Заболевание на протяжении двух лет протекало без существенной отрицательной динамики. При осмотре пациента не было выявлено каких-либо изменений со стороны объективного статуса.

В частности, не отмечалось повышенной влажности кожных покровов, увеличения щитовидной железы, тахикардии, экзофтальма, положительных глазных симптомов, которые позволили бы заподозрить гипертиреоз.

Не было обнаружено отклонений со стороны крупных и мелких суставов, изменения кожных покровов, которые встречаются почти у 40% пациентов, страдающих *воспалительными заболеваниями кишечника* (ВЗК) [1], а также признаков полигиповитаминоза и нарушения трофики в виде сухости, шелушения кожи и глоссита, характерных для глютеновой энтеропатии (целиакии). Тем не менее, установленный диагноз на данном этапе оставался предварительным, и для его подтверждения необходимо было достоверно исключить органическую патологию кишечника, учитывая нередко встречающееся малосимптомное течение целиакии у взрослых и отсутствие четкой корреляции между клиническими проявлениями и изменениями, выявленными при эндоскопическом исследовании у лиц, страдающих болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом.

В клинике пациенту было проведено лабораторное обследование.

Общий анализ крови: гемоглобин — 133,5 г/л, эритроциты — $4,27 \cdot 10^{12}$, гематокрит — 38,5%, лейкоциты — $5,98 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы — 63,2%, лимфоциты — 26,5%, моноциты — 4,8%, эозинофилы — 2,3%, базофилы — 0,9%, тромбоциты — $155,8 \cdot 10^9$ /л, цветовой показатель — 0,93, СОЭ — 5 мм/ч.

Биохимический анализ крови: натрий — 146 мэкв/л, калий — 5,0 мэкв/л, кальций — 2,39 ммоль/л, аланинаминотрансфераза — 16 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза — 25 ЕД/л, щелочная фосфатаза — 49 ЕД/л, общий белок — 67 г/л, альбумин — 46 г/л, глюкоза — 5,31 ммоль/л, креатинин — 1,1 мг/дл, амилаза — 75,3 ЕД/л, общий билирубин — 7,3 мкмоль/л, прямой билирубин — 1,3 ммоль/л, железо — 23,4 мкмоль/л, общий холестерин — 4,28 ммоль/л, триглицериды — 0,85 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности — 0,17 ммоль/л. IgA — 158 мг/дл, IgM — 110 мг/дл, IgG — 1100 мг/дл. HbsAg — отр., HCVab — отр., антитела ВИЧ в процессе иммуноферментного анализа не выявлены. КСР на сифилис отр.

Ревматоидные пробы: ревматоидный фактор (кач.) — отр., С-реактивный белок — отр. Фибриноген — 2,25 г/л (норма 1,8–4,5).

Общий анализ мочи: pH — 6,5, уд. вес — 1014, прозрачность — полная, белок, сахар, ацетон — нет, желчные пигменты — отр., эпителиальные клетки плоские — немного, лейкоциты — 1–2 в поле зрения, эритроциты — 0–0–1 в поле зрения, слизь — немного, бактерии — умеренное количество.

Амилаза мочи: 296 ед/л (в норме 100–500).

Анализ кала: бензидиновая проба — отр., мышечные волокна сохранившие/потерявшие поперечную полосатость +–/+–, соединительная

ткань —, нейтральный жир —, жирные кислоты —, мыла +—, крахмал —, клетчатка переваримая/непереваримая —/++, йодофильная флора +—, лейкоциты, яйца глистов, простейшие, эритроциты — не обнаружены.

Все перечисленные показатели находились в пределах нормальных значений.

Поскольку постановка диагноза СРК требует обязательного исключения целиакии, у пациента исследовались *антитела к эндомизию (EmA)* и *тканевой трансглутаминазе (TTG)*:

Были получены следующие результаты: IgA EmA, IgG EmA — 0 (в норме <2,5); IgA TTG 1,03 МЕ/мл (в норме 0,00–2,00); IgG TTG 0,5 МЕ/мл (в норме 0,00–2,00).

Для оценки состояния желчного пузыря — определения толщины его стенок, наличия осадка в просвете и способности к адекватному сокращению было выполнено УЗИ органов брюшной полости. При нарушении координированной моторики желчного пузыря, желчных протоков, а также сфинктерного аппарата возможно поступление как недостаточного, так и избыточного количества желчи в *двенадцатиперстную кишку (ДПК)*, причем в обоих случаях возможно развитие диареи: при недостатке поступления желчи — гиперосмолярной, а вследствие нарушения переваривания жиров при избыточном поступлении желчи в кишку — гиперкинетической [3].

УЗИ органов брюшной полости с УЗ-холецистографией: левая доля печени — 53 мм, правая доля — 114 мм. Контуры ровные, паренхима уплотнена по портальным трактам. Воротная вена 10 мм. Желчный пузырь 70×25 мм, стенки не уплотнены, просвет однородный. Поджелудочная железа 23–15–21 мм, контуры ровные, паренхима однородная, вирсунгов проток не расширен. Селезенка 96×36 мм, контуры ровные, паренхима средней эхогенности. Селезеночная вена в воротах селезенки 6,6 мм. Правая почка 104×42 мм, паренхима 16 мм, контуры ровные, чашечно-лоханочная система не расширена. Левая почка 110×40 мм, паренхима 19 мм, контуры ровные, чашечно-лоханочная система не расширена. При надавливании УЗ-датчиком определяется болезненность в области селезеночного угла толстой кишки, петля ее умеренно расширена с большим количеством газобразного содержимого. *Заключение*: раздраженная нисходящая кишка, коэффициент сокращения желчного пузыря 62%.

Поскольку «золотым стандартом» диагностики целиакии служит проведение серологического анализа крови в сочетании с гистологическим исследованием слизистой оболочки тонкой кишки, больному была выполнена ЭГДС с биопсией ДПК. Кроме того, выполнение ЭГДС позволило исключить эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, оценить наличие обсемененности *H. pylori*.

ЭГДС: пищевод проходим, кардия смыкается. Желудок обычной формы и размеров, содержит умеренное количество светлого секрета. Складки рельефные, невысокие, расположены продольно. Слизистая оболочка неравномерно гиперемирована, при эндопальпации эластичная. Угол желудка не изменен. Привратник свободно проходим. Луковица ДПК не деформирована, слизистая диффузно незначительно гиперемирована. Большой дуоденальный сосочек (БДС) не изменен, в просвете кишки желчи нет. Выполнена биопсия слизистой оболочки для проведения быстрого уреазного теста, исключения целиакии и *синдрома избыточного бактериального роста (СИБР)*. *Заключение*: антральный гастрит, невыраженный дуоденит; быстрый уреазный тест — отр., СИБР не выявлен.

Результаты гистологического исследования: укорочения ворсинок, увеличения глубины крипт и количества интраэпителиальных лимфоцитов не найдено.

Выполнение колоноскопии у пациентов с хронической диареей следует считать обязательным при постановке диагноза СРК [3]. Эндоскопическое исследование толстой и дистального отдела подвздошной кишки в сочетании с биопсией позволяет надежно исключить ВЗК (неспецифический язвенный колит), болезнь Крона, микроскопический колит), новообразования толстой кишки, кроме того, при наличии письменного согласия пациента, получить материал для проведения иммуногистохимического исследования с целью определения уровня про- и противовоспалительных цитокинов, а также экспрессии белков, формирующих плотные контакты в кишечной стенке.

Колоноскопия: аппарат проведен в терминальный отдел подвздошной кишки, который осмотрен на протяжении 15 см. Слизистая оболочка бледно-розовая; просвет купола слепой кишки не деформирован. Баугиниева заслонка губовидной формы, эластичная. Тонус сохранен, в правых отделах несколько повышен. Архитектоника просвета классическая, слизистая бледно-розовая, гладкая, блестящая, сосудистый рисунок четкий. В просвете следы кишечного содержимого с примесью желчи. *Заключение*: органической патологии толстой кишки не выявлено. Выполнена биопсия слизистой оболочки сигмовидной ободочной кишки для определения уровня экспрессии TNF- α , Ил-10, Ил-2, клаудинов 2, 3 и 5.

Результаты иммуногистохимического исследования: экспрессия TNF- α — 5 (в группе контроля — 1), Ил 10 — 2 (в группе контроля — 4), Ил 2 — 6 (в группе контроля — 1,5), экспрессия клаудина 3 и клаудина 5 значительно снижена по сравнению с группой контроля [5].

Выявленные при проведении иммуногистохимического исследования изменения могут свидетельствовать о нарушении проницаемости эпи-

телиального пласта и предрасположенности к персистируванию воспаления в кишечной стенке.

Таким образом, на основании жалоб, данных анамнеза, объективного обследования, результатов лабораторных и инструментальных исследований пациенту был поставлен клинический диагноз постинфекционного синдрома раздраженного кишечника с диареей.

Общепринятым считается выделение в лечении больных с СРК трех ступеней, или этапов.

Первая ступень – общие мероприятия, направленные на создание союза между врачом и пациентом, заключающегося в формировании общего взгляда на природу симптомов заболевания и диагноз, согласованность в отношении тактики лечения (обоснование выбора препарата, сроков ожидания терапевтического эффекта, причин для смены лечебной тактики, обсуждение возможных нежелательных явлений).

Вторая ступень – назначение симптоматических препаратов для купирования основного клинического симптома.

Третья ступень – применение психофармакологических препаратов и психотерапевтических методов лечения.

Для устранения боли при СРК используются различные группы спазмолитиков: блокаторы М-холинорецепторов, натриевых, кальциевых каналов, а также трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [8].

В случаях СРК с преобладанием запоров применяются: слабительные, увеличивающие объем каловых масс (*пустые оболочки семян подорожника*), осмотические слабительные (*макроголь 4000, лактулоза*), слабительные средства, стимулирующие моторику кишки (*бисакодил*) – на срок не более 10–14 дней [8].

При СРК с диареей назначаются *лоперамида гидрохлорид, диоктаэдрический смектит (Смекта)*, невсасывающийся антибиотик *рифаксимин* и *пробиотики* [8].

При выборе препарата мы руководствовались данными, приведенными в ряде опубликованных исследований, посвященных проблеме изучения патогенеза и лечения больных с СРК [18, 19, 21, 23], а также результатами обследования нашего пациента.

Участие генетических факторов в развитии СРК изучается на протяжении многих лет, в литературе приводились данные о том, что симптомы заболевания у монозиготных близнецов встречаются чаще, чем у дизиготных [22]. Более детально механизмы генетической предрасположенности начали изучаться лишь в последние годы. В частности, исследована экспрессия генов, ответственных за синтез белков, формирующих плотные межклеточные контакты между эпителиоцитами, за выработку ключевых

про- и противовоспалительных цитокинов [11, 15, 21, 30].

На основании анализа полученных результатов были сделаны выводы: у больных с СРК достоверно чаще по сравнению с группой контроля определяется нарушение экспрессии генов, ответственных за синтез белков (окклюдин, молекулы адгезии, клаудины), формирующих плотные клеточные контакты между эпителиоцитами [21, 30]; кроме того, у пациентов, страдающих данным заболеванием, повышен синтез белков, принимающих участие в формировании структуры сигнальных рецепторов (*toll-like receptor, TLR*), обеспечивающих взаимодействие организма человека с бактериальными клетками. Причем уровень синтеза указанных протеинов зависит от качественного и количественного состояния кишечной микрофлоры, повышаясь при наличии избыточного бактериального роста, например за счет патогенной *E. coli*, вытесняющей преобладающие в норме в кишечнике сапрофитные микроорганизмы [29].

У больных с СРК определяется также генетически обусловленное нарушение цитокинового баланса в сторону увеличения выработки провоспалительных и снижения выработки противовоспалительных цитокинов, в связи с чем формируется чрезмерно сильный и длительный воспалительный ответ на наличие инфекционного агента [2, 23].

В последнее время в литературе широко обсуждается повышенная частота выявления СИБР при СРК, однако единого мнения пока не существует [13, 25, 26].

У обследованного нами пациента удалось выявить снижение выработки противовоспалительного цитокина Ил-10, повышение уровня провоспалительных цитокинов TNF- α и Ил-2, а также значительное снижение экспрессии белков, формирующих плотные межклеточные контакты, – клаудины 3 и 5 (рис. 1).

Таким образом, у анализируемого больного можно предположить следующее развитие событий. В результате генетически обусловленного дефекта синтеза клаудинов 3 и 5 проницаемость эпителиального слоя кишечной стенки оказалась исходно нарушенной, что в период острой кишечной инфекции привело к увеличению количества патогенных бактериальных клеток, проникших под эпителиальный пласт, и последующему избыточному выбросу биологически активных веществ (гистамин, лейкотриены и др.), способствующих в условиях цитокинового дисбаланса поддержанию воспалительных изменений в кишечной стенке [2].

Длительно протекающее воспаление в стенке кишечника обусловило формирование повышенной чувствительности ноцицепторов – периферическую сенситизацию, выражающуюся в форме гипералгезии (значительном болевом ощущении при легком болевом раздражении) и аллодинии (возникновении боли при воздействии неболевых

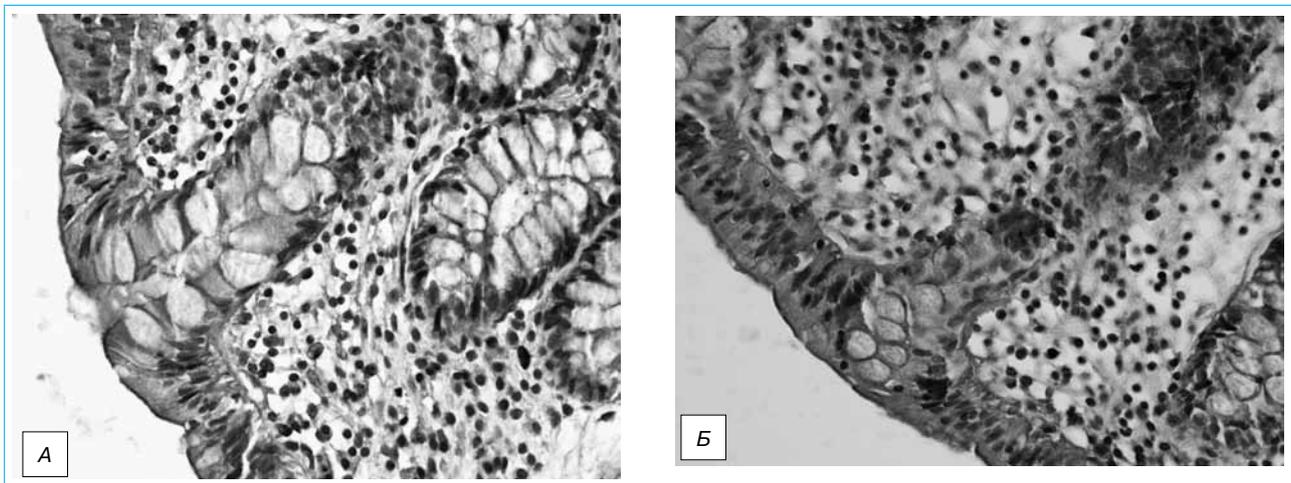


Рис. 1. Экспрессия клаудина 3 (А) и клаудина 5 (Б) в поверхностном эпителии биоптата сигмовидной ободочной кишки у больного Ш., 20 лет.

По результатам иммуногистохимического исследования экспрессия клаудина 3 и клаудина 5 значительно снижена по сравнению с группой контроля (2 балла).

Имуногистохимическое исследование экспрессии клаудинов 3 и 5 проводилось на депарафинированных срезах, расположенных на стеклах, покрытых APES-слоем. Неокрашенные срезы обрабатывали по стандартной методике иммуногистохимии с применением термической демаскировки антигенов в водяной бане. В полученных биоптатах определяли уровень и локализацию экспрессии клаудинов 3 и 5. В качестве первичных антител использовали моноклональные антитела к клаудинам 3 и 5 (Lab Vision, клаудин 3 1:100, клаудин 5 1:100). После этого срезы инкубировали со вторичными антителами, затем отмывали в фосфатном буфере (рН 7,0–7,6).

Для метки вторичных антител применяли авидин-биотиновый комплекс (АВК КИТ, ДАКО). Для визуализации места связывания антитела с антигеном использовали метку — фермент, пероксидазу хрена, в присутствии перекиси водорода и колориметрического реактива с 3,3-диаминобензидином (LSAB, Dako Cytomation). В результате образовывался нерастворимый в органических растворителях конечный продукт реакции, который визуализировался в виде коричневого окрашивания структур клеток.

Далее стекла ополаскивали в дистиллированной воде и ядра подкрашивали гематоксилином. Затем стекла проводили по батарее из дистиллированной воды, 70% спирта, 80% спирта, двух 95% спиртов, двух абсолютных спиртов и трех ксилолов. После этого срезы заключали в синтетическую среду с использованием покровных стекол. Для контрастирования ядер проводили окраску препаратов гематоксилином.

Результаты исследования оценивали по общепринятой методике в баллах количественным и полуколичественным методами в зависимости от процента окрашенных клеточных ядер. Оценка интенсивности реакции проводилась по 6-балльной системе: 2 балла — до 20% окрашенных клеток; 4 балла — от 20 до 40%; 6 баллов — более 40% окрашенных клеток. Для клаудинов отдельно оценивали локализацию продукта реакции и его интенсивность: мембранное и диффузно-цитоплазматическое окрашивание [5]

раздражителей) [14]. Повышенная активность ноцицепторов привела к усилению интенсивности электрического импульса, следующего от кишечной стенки к структурам *центральной нервной системы* (ЦНС), и как следствию данного процесса — к повышению возбудимости центральных ноцицептивных структур мозга (формированию центральной сенситизации) [6]. При этом в структурах ЦНС (спинной мозг, ядра таламуса, кора больших полушарий) возникли очаги патологической электрической активности.

Главное свойство очагов патологической электрической активности заключается в возможности спонтанного возбуждения и наличии функциональной связи с областью первичного поражения. Кроме того, в условиях длительной стимуляции возникает слабость и нарушается функция антиноцицептивных структур, что, в свою очередь, приводит к формированию в ЦНС комплекса гипервозбудимых нейронов, которые становятся источ-

ником импульсов, активирующих ретикулярную фармацию, ядра таламуса, лимбическую систему, кору головного мозга. Таким образом, возникает патологическая активная система [4], составляющая патофизиологическую основу хронического болевого синдрома и сопутствующих симптомов. Особенности ее активации, а также структуры, входящие в состав, определяют у таких пациентов клиническую картину заболевания, а также формирование эмоциональных нарушений.

Эмоциональные расстройства (в виде тревожного и/или депрессивного состояния) характерны практически для всех пациентов, страдающих СРК, и в большинстве случаев требуют медикаментозной коррекции [7].

У больного Ш. уровень депрессии по Гамильтону (*Hamilton Depression Rating Scale, HDRS*) составлял 12 баллов, что соответствовало легкому депрессивному расстройству, уровень тревоги по Гамильтону (*Hamilton Anxiety*

Rating Scale, HARS) – 21 балл, что соответствовало наличию тревожного состояния. Пациент был проконсультирован психиатром, сделавшим заключение: психический статус больного определяется навязчивыми тревожными сомнениями в отношении природы соматических жалоб; вне связи с актуальностью соматических симптомов интенсивность тревожных переживаний может нарастать или уменьшаться; согласно клиническому впечатлению поиск пациентом медицинской помощи обусловлен интенсивностью обсессивно-фобической симптоматики. *Окончательное заключение:* тревожно-фобическое расстройство у личности, характеризующейся ананкастными чертами (ананкастные черты личности – склонность к чрезмерной мнительности, перфекционизму, тревожности, обеспокоенности несущественными деталями происходящего; периодически могут возникать компульсии и обсессии – навязчивые страхи, опасения, мысли и действия).

С учетом изложенного в настоящее время сформулированы новые принципы терапии СРК: нормализация уровня проницаемости кишечной стенки, адсорбция продуктов метаболизма бактерий, населяющих кишку, сохранение популяции сапрофитных микробных клеток в просвете кишки, нормализация моторики ЖКТ.

Больному был назначен следующий курс лечения: Смекта (диоктаэдрический смектит) – 1 пакетик 3 раза в день, Флорасан Д (*Bifidobacterium bifidum* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium longum* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium infantis* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ), Тералиджен (алимемазин) 5 мг 3 раза в день.

Согласно результатам исследования К. Роппсаму и соавт., у больных, страдающих СРК, увеличено общее количество бактерий в просвете кишки по сравнению со здоровыми добровольцами, в связи с чем адсорбция избыточного количества микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности является необходимым условием для полноценной работы ЖКТ [27]. Благодаря дискоидно-кристаллической структуре, полярной структуре и значительной площади поверхности Смекта отличается существенной адсорбционной способностью (в 6 раз превышающей таковую у активированного угля), что позволяет препарату связывать и выводить из организма различные патогенные агенты [9].

Кроме того, Смекта обладает доказанным цитопротективным действием [28] в отношении слизистой оболочки кишечника, образуя поливалентные связи с гликопротеинами слизи и увеличивая толщину естественного слизистого барьера, что в условиях «неполноценности» плотных контактов между эпителиальными клетками существенно снижает проницаемость кишечной стенки для бактериальных клеток, препятствуя развитию воспалительных изменений в стенке кишки.

Благодаря восстановлению сниженной проницаемости кишечной стенки Смекта ограничивает возможность взаимодействия факторов адгезии (пили, интегрины) патогенных микроорганизмов с кишечным эпителием, тем самым ограничивая их популяцию и косвенно способствуя нормализации состава кишечной микрофлоры.

Помимо этого, Смекта оказывает прямое модулирующее действие на экспрессию противовоспалительных цитокинов, способствуя завершению воспалительной реакции в стенке кишки [24].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании F.Y. Chang и соавт., уровень доказательности которого относился ко II категории, а уровень практических рекомендаций – к категории B, оценивалась эффективность применения диоктаэдрического смектита в течение 8 нед у 104 пациентов с диарейным вариантом СРК. Ежедневный прием препарата (1 пакетик 3 раза в день) способствовал достоверному (по сравнению с плацебо) уменьшению интенсивности боли в животе и метеоризма [12].

Эффективность пробиотических препаратов, содержащих бифидо- и лактобактерии, у больных с СРК доказана в достаточно большом количестве исследований [17]. Флорасан Д (*Bifidobacterium bifidum* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium longum* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium infantis* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ) был назначен пациенту с целью сохранения кишечного гомеостаза путем поддержания определенного уровня кислотности в просвете толстой кишки за счет образования в процессе метаболизма микроорганизмов, входящих в состав препарата, летучих жирных кислот с короткой цепью (уксусной, пропионовой, масляной), подавления бактериальной адгезии патогенных микроорганизмов за счет конкуренции за питательные вещества и синтеза таких антибактериальных веществ, как бактериоцины и дефензины [20].

Тералиджен (алимемазин) назначался для снижения уровня общего внутреннего напряжения, повышения устойчивости к обыденным житейским психотравмирующим ситуациям, устранения эпизодов подавленности, тревожного напряжения, улучшения ночного сна, уменьшения выраженности симптомов вегетативной дисфункции и соматического дискомфорта.

Каков предполагаемый прогноз у наблюдавшегося пациента?

На основании исследования, выполненного в нашей клинике, определены следующие прогностические факторы достижения полной ремиссии у больных с СРК: отсутствие обращения за медицинской помощью при каждом обострении заболевания, отсутствие симптомов функциональной диспепсии в период обострений, отсутствие патологических примесей (слизи и непереваренных фрагментов пищи) в кале во время обострения

Прогностические факторы достижения полной ремиссии
у больных с СРК (в порядке убывания)

Факторы	Отношение шансов [ОШ] и доверительный интервал [ДИ]
Отсутствие обращения за медицинской помощью при каждом обострении заболевания	32,2 [3,4;303,7]
Отсутствие симптомов функциональной диспепсии в период обострений заболевания	18,1 [2,0; 164,3]
Возраст больного ≤ 30 лет	12,6; [2,2; 71,6]
Возраст к моменту установления диагноза ≤ 25 лет	11,8 [2,4; 58,5]
Отсутствие патологических примесей (слизи и непереваренных фрагментов пищи) в кале в период обострений заболевания	8,7 [1,6; 48,1]

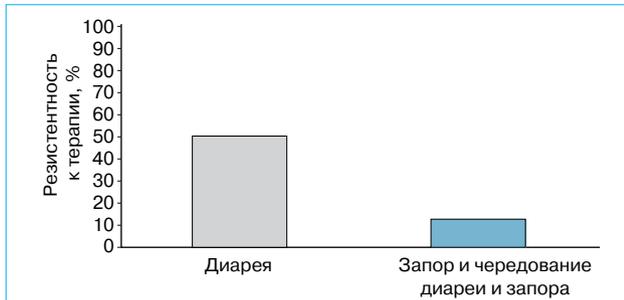


Рис. 2. Влияние клинического варианта СРК с преобладанием диарей на вероятность непрерывно рецидивирующего течения заболевания

У больных с преобладанием в клинической картине СРК запоров или чередованием запоров и диарей непрерывно рецидивирующее течение заболевания наблюдалось в 12,8% случаев, его отсутствие – в 87,2%. Различия между группами достигли статистически значимого уровня: $p=0,0093$; ОШ 6,8 [1,4; 33,5] [10]

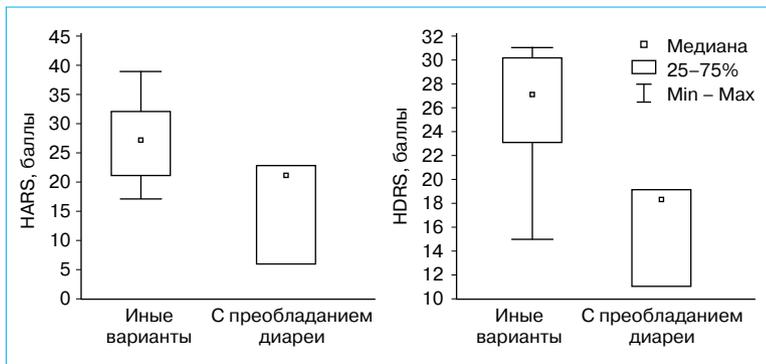


Рис. 3. Выраженность психоэмоциональных нарушений по шкале HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*) и HARS (*Hamilton Anxiety Rating Scale*) у больных с непрерывно рецидивирующим течением заболевания (СРК, вариант с преобладанием диарей) и у больных с СРК контрольной группы

У больных с клиническим вариантом СРК с преобладанием диарей по сравнению с больными контрольной группы отмечается меньшая выраженность симптомов тревоги по шкале HARS и депрессии по шкале HDRS [10]

заболевания, возраст пациента < 30 лет, возраст к моменту установления диагноза ≤ 25 лет (см. таблицу) [10].

У пациента Ш. из пяти прогностических факторов достижения полной ремиссии имеются четыре:

отсутствие симптомов функциональной диспепсии в период обострений заболевания, отсутствие патологических примесей (слизи и непереваренных фрагментов пищи) в кале в период обострений, возраст ≤ 30 лет, возраст к моменту установления диагноза ≤ 25 лет, что в совокупности с назначением патогенетически обоснованного лечения позволяет надеяться на быстрое купирование симптомов.

Непрерывно рецидивирующее течение заболевания, согласно полученным нами данным [10], чаще всего оказывается обусловленным двумя независимыми факторами: диарейным вариантом СРК и наличием выраженных психоэмоциональных расстройств (рис. 2 и 3).

У нашего больного с диарейным вариантом течения СРК и наличием тревожно-фобического расстройства в отсутствие адекватной патогенетически обоснованной терапии заболевание протекало без ремиссии на протяжении 2 лет.

После назначения лечения через две с половиной недели у пациента удалось добиться клинической ремиссии заболевания. Смекта была отменена через 28 дней, лечение Флорасаном Д (*Bifidobacterium bifidum* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium longum* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium infantis* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ) и Тералиджемом продолжалось на протяжении 6 мес после достижения стойкой ремиссии.

Заключение

На сегодняшний день в арсенале врача-интерниста имеется достаточное количество лекарственных препаратов для лечения больных с функциональными расстройствами ЖКТ. Задача заключается в подборе оптимальной схемы терапии для каждого пациента с учетом анамнеза заболевания, клинических симптомов и знаний врача о механизмах их возникновения.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Перевод А.А. Шептулина. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2000. — 500 с.
1. Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis: translation A.A. Sheptulin. — М: GEOTAR-Media, 2000. — 500 p.
2. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. — М.: Медпресс-информ, 2013.
2. Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A. Functional disorders of gastro-intestinal tract. — М.: Medpress-inform, 2013.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
3. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Sklyanskaya O.A. Syndrome of diarrhea. — М: GEOTAR-Media, 2002.
4. Крыжановский Г.Н. Дисрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов. — М.: Медицина, 2002.
4. Kryzhanovskiy G.N. Disregulation pathology: Manual for doctors and biologists. — М.: Medicine, 2002.
5. Курбатова А.А. Патогенетическое и клиническое значение системы цитокинов и клаудинов у больных с синдромом раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2013.
5. Kurbatova A.A. Pathogenic and clinical value of cytokines and claudins system in patients with irritable bowel syndrome: MD degree thesis. — М., 2013.
6. Новиков А.В., Яхно Н.Н. Невропатическая боль, патофизиологические механизмы и принципы терапии // Рус. мед. журн. — 2001. — № 9 (7–8). — С. 318–327.
6. Novikov A.V., Yakhno N.N. Neuropathic pain, pathophysiological mechanisms and principles of treatment // Rus. med. zhurn. — 2001. — N 9 (7–8). — P. 318–327.
7. Полуэктова Е.А. Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
7. Poluektova Ye.A. Features of pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of irritable bowel syndrome: MD degree thesis. — М., 2002.
8. Полуэктова Е.А., Куцумова С.Ю., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2013. — Т. 23, № 1. — С. 57–65.
8. Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Treatment of irritable bowel syndrome from standpoint of modern concept of disease pathogenesis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2013. — Vol. 23, N 1. — P. 57–65.
9. Щербakov П.Л., Петухов В.А. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей // Вопр. современной педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 85–89.
9. Scherbakov P.L., Petukhov V.A. Comparative efficacy of enterosorbents at diarrhea in children // Vopr. sovremennoy pediatrii. — 2005. — Vol. 4, N 4. — P. 85–89.
10. Юрманова Е.Н. Отдаленные результаты лечения и прогноз пациентов с синдромом раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007.
10. Yurmanova Ye.N. Long-term results of treatment and prognosis of patients with irritable bowel syndrome: MD degree thesis. — М., 2007.
11. 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 (8).
12. Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 22 (12). — P. 2266–2272.
13. Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G., Quigley E.M. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome — focus on lactic acid bacteria // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 35. — P. 403–413.
14. Devor M. Pain mechanism and pain syndromes // IASP Press. — 1996. — P. 103–112.
15. Dlugosz A., Lindberg G. The expression of toll-like receptor 4 in colon mucosa is as up-regulated in irritable bowel syndrome as it is in inflammatory bowel disease // Gut. — 2010. — Vol. 59 (suppl. II). — P. 31.
16. Drossman D.A. Rome III: the new criteria // Chin. J. Dig. Dis. — 2006. — Vol. 7 (4). — P. 181–185.
17. Floch M.H., Walker W.A., Madsen K. et al. Recommendations for probiotic use-2011 update // J. Clin. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 45. — P. 168–71.
18. Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S. et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // Gut. — 2009. — Vol. 58. — P. 367–378.
19. Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S. et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review // Gut. — 2009. — Vol. 58 (3). — P. 367–378.
20. Khan M.W., Kale A.A., Bere P. et al. Microbes, intestinal inflammation and probiotics // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 6. — P. 81–94.
21. Kong W.M., Gong J., Dong L., Xu J.R. Changes of tight junction claudin-1, 3, 4 protein expression in the intestinal mucosa in patients with irritable bowel syndrome // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. — 2007. — Vol. 27. — P. 1345–1347.
22. Locke G.R., Zinsmeister A.R., Talley N.J. et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders // Mayo Clin. Proc. — 2000. — Vol. 75. — P. 907–912.
23. Macsharry J., O'Mahony L., Fanning A. et al. Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome // Scand. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 12. — P. 1467–1476.
24. Mahraoui L., Heyman M. et al. Apical effect of diosmectite on damage to the intestinal barrier induced by basal tumour necrosis factor-alpha // Gut. — 1997. — Vol. 40. P. 339–343.
25. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 3503–3506.
26. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 412–419.
27. Ponnusamy K. et al. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces // J. Med. Microbiol. — 2011. — Vol. 60. — P. 817–827.
28. Rateau J.G., Morgant G., Droy-Priot M.T., Parier J.L. A histological, enzymatic and water-electrolyte study of the action of smectite, a mucoprotective clay, on experimental infectious diarrhoea in the rabbit // Curr. Med. Res. Opin. — 1982. — Vol. 8. — P. 233–241.
29. Turco F., Cirillo C. et al. Human derived enterogial cells express toll-like receptors mRNA and respond to pathogen and probiotic bacteria // Gut. — 2010. — Vol. 59 (suppl. II). — P. A51.
30. Turksen K., Troy T.C. Barriers built on claudins // J. Cell Sci. — 2004. — Vol. 117. — P. 2435–2447.