

УДК 616.345-008.6-009.12-08-071

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА В ПРОЦЕССЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

А.Е. Шкляев, Е.Л. Баженов

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России», г. Ижевск

В структуре патологии органов пищеварения высок удельный вес синдрома раздраженного кишечника (СРК). Им страдает до 20% населения планеты [3, 6]. Проблема терапевтической коррекции СРК далека от своего полного разрешения [5]. В настоящее время нет единого взгляда, как на морфологический субстрат данной патологии, так и на методы ее лечения. В связи с этим актуальным является разработка и научное обоснование новых (в том числе немедикаментозных) схем лечения СРК с оценкой их влияния на состояние кишечника [1]. Среди новых технологий восстановительной медицины в гастроэнтерологии особый интерес представляет сочетанное применение природных и аппаратных лечебных факторов [8].

На территории Удмуртской Республики в санатории «Ува» выведен хлоридный бромидный сероводородный рассол, применяемый для наружной СМТ-бальнеотерапии при эрзивных поражениях желудка [7]. Присущее ему высокое содержание брома дает основание предположить, что его применение будет оказывать нормализующий эффект на функциональные расстройства нервной системы, играющие ведущую роль в патогенезе СРК.

**Цель работы:** клинико-морфологическая оценка эффективности СМТ-фореза хлоридного бромидного сероводородного рассола санатория «Ува» при синдроме раздраженного кишечника.

**Материалы и методы.** Обследовано 90 больных (72 женщины и 18 мужчин) в возрасте от 23 до 53 (в среднем  $36,5 \pm 3,12$ ) лет, страдающих СРК. Диагноз верифицировался в соответствии с «Римскими критериями III» при исключении других заболеваний органов брюшной полости, протекающих со сходной симптоматикой.

Всем больным в динамике лечения проводилась фиброколоноскопия эндоскопом фирмы «ОЛИМПУС» (Япония) с осмотром дистальных отделов подвздошной кишки. Визуальный осмотр кишечника проводился как для оценки эффективности проводимой терапии, так и для исключения органической патологии. При этом из тощей, подвздошной и всех отделов толстой кишки проводилась прицельная биопсия слизистой оболочки для последующего гистологического, иммуногистохимического и электронномикроскопического анализа. Для гистологического исследования биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине (рН – 7,0) и заливали в парафин. Депарафинированные серийные срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином и Шифф-йодной кислотой. Параллельно определяли пролиферативную активность эпителия слизистой кишечника по антигену Ki-67, который является общепризнанным маркером пролиферации, напрямую связанным с делением клетки [2]. Иммуногистохимическое исследование было выполнено с использованием моноклональных антител к Ki-67 (DakoCytomation, Дания) и применением двушагового непрямого иммуногистохимического метода. В качестве хромогена использовался диаминобензидин. Восстановление антигенной реактивности ткани осуществляли в автоклаве при температуре 121<sup>0</sup>С в течение 20 минут. Инкубацию срезов с первичным антителом проводили в течение 12 часов при температуре 4<sup>0</sup>С. Ядра докрашивали гематоксилином. В каждом исследуемом образце ткани слизистой оценивали процент экспрессирующих Ki-67 клеток в 5-7 полях зрения (подсчитывали 1000 клеток) при увеличении 400. Для электронномикроскопического анализа у 6 больных до и после лечения биоптаты слизистой тонкой и толстой кишки фиксировали в течение 2-4 часов в 3,2% растворе глутаральдегида на буфере Хенкса (рН – 7,3), постфиксировали 1-2 часа 1% раствором осмиевой кислоты на этом же буфере, обезвоживали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заливали в смесь эпон-аралдит. Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультратоме LKB-8800 (Швеция), первые из них окрашивали толуидиновым синим, а вторые контрастировали уридилацетатом и цитратом свинца. Просмотр ультратонких срезов осуществляли в трансмиссионном микроскопе JEM-1200EX.

Пациенты были разделены на 2 группы: наблюдения (50 человек) и сравнения (40 человек). Пациенты группы наблюдения получали СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего сероводородного рассола санатория «Ува» (табл. 1, рис. 1) на фоне диетотерапии. СМТ-форез рассола проводился с помощью аппарата «Амплипульс-4», один электрод накладывался вместе с салфеткой, смоченной рассолом температурой 38<sup>0</sup>С на мезогастральную область, второй – на область L<sub>1</sub> – L<sub>2</sub>. При диарейном синдроме использовалась щадящая методика (III и IV роды работ, частота 100 Гц, глубина модуляций 50%), при запорах – стимулирующая методика (IV и I роды работ, частота 50-70 Гц, глубина модуляций 75%). Салфетки с рассолом оставлялись на коже от 10 до 30 минут после проведения процедуры. Курс состоял из 10-12 ежедневных процедур. Пациенты группы сравнения получали традиционную терапию миотропными спазмолитиками либо прокинетиками и препаратами лактулозы.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Причиной обращаемости большинства пациентов (84,4%) являлся болевой синдром, как правило (73,2%), умеренной интенсивности, у 26,8% больных – слабой, у остальных преобладали диспепсические расстройства. Абдоминалгии локализовались чаще (68,7%) в левом фланке, на локализацию боли в мезогастрии указывали 25,3% человек, правом фланке - 19,5%. Большинство обследуемых (48,2%) определяли характер боли как ноющий, 30,5% - как тянущий, в 16,3% случаев боль была спастической. Уменьшение интенсивности боли все пациенты связывали с актом дефекации, а также 43,5% - с приемом спазмолитиков, 57,2% – с уменьшением тревожности и стрессовых воздействий.

Среди диспепсических расстройств доминировали метеоризм и нарушения стула. В 45,5% наблюдений имелось сочетание нескольких диспепсических симптомов. Большинство пациентов (94,4%) предъявляли различные внекишечные жалобы: повышенную утомляемость, раздражительность, нарушения сна, повышенное слюноотделение, потливость и другие симптомы вегетативной дистонии.

В объективном статусе у обследованных больных выявлено: болезненность при пальпации нисходящей и сигмовидной кишки (78,9% случаев), поперечной ободочной кишки (34,4%), восходящей и слепой кишки

(27,8%), урчание при пальпации (71,1%), спазмированность отделов толстой кишки (46,7%).

СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего сероводородного рассола оказал выраженное положительное влияние на динамику клинических проявлений СРК. На 7 день лечения у 53% пациентов группы наблюдения болевой синдром был купирован полностью, у 36,5% - значительно уменьшился. К окончанию курсовой терапии полное исчезновение абдоминалгий отмечали 87,5% обследованных, значительное уменьшение – 12,5%. В группе сравнения изменение степени выраженности боли наступало достоверно позднее.

Установлена высокая эффективность СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего сероводородного рассола санатория «Ува» в отношении диспепсического синдрома. Нормализация стула была достигнута у 45 (90%) из 50 пациентов с имевшимися до лечения обстипационным и диарейным синдромами или их чередованием. В группе сравнения подобный эффект был достигнут у 33 (82,5%) из 40 больных. Наиболее эффективно в группе наблюдения устранялись запоры, которые к концу лечения сохранялись лишь у 1 пациента (3,8%), в группе сравнения – у 3 (15,0%). Следует отметить исчезновение чувства неполного опорожнения кишки после акта дефекации у 11 (91,7%) из 12 имевших его больных в группе наблюдения и у 6 (75,0%) из 8 в группе сравнения. Проявления нарушений моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта в обследованных группах устранялись с сопоставимой эффективностью. К окончанию курсовой терапии у всех пациентов, имевших исходные нарушения аппетита, произошло его восстановление. Положительная динамика в течении заболевания у пациентов с СРК в процессе курсового лечения получена и при объективном исследовании (в виде исчезновения болезненности при пальпации толстой кишки).

Клинические данные были подтверждены результатами фиброколоноскопии. До лечения значительных визуальных изменений слизистой оболочки кишечника на осмотренных участках выявлено не было, что вполне согласуется с современными представлениями о СРК как о функциональной патологии. У 56,0% пациентов группы наблюдения и 57,5% - группы сравнения исходная картина слизистой оболочки тонкой и толстой

кишок соответствовала норме. В остальных случаях отмечались наложения слизи на стенках кишки, отдельные участки слизистой выглядели несколько отечно, имелась очаговая гиперемия, сглаженность складок, гиперкинезия по спастическому типу либо снижение тонуса кишки. Следует отметить, что указанные признаки выявлялись одинаково часто у пациентов обеих групп.

В процессе лечения доля пациентов с визуально неизменной слизистой в группе наблюдения увеличилась до 84%, в группе сравнения – до 75%. Наибольшую динамику претерпевали имевшиеся исходно нарушения моторики толстой кишки. К окончанию курса лечения частота гиперкинетических явлений в группе наблюдения уменьшилась с 24% до 2%, в группе сравнения – с 25% до 7,5%. Гипотонус кишки одинаково эффективно корректировался у пациентов обеих групп. СМТ-бальнеотерапия оказала более выраженное положительное влияние в отношении гиперсекреции слизи, отека и очаговой гиперемии слизистой кишечника в сравнении с традиционной медикаментозной терапией.

Изучение биоптатов различных отделов кишечника показало, что в процессе лечения больных СРК СМТ-форезом рассола наблюдается существенная динамика структурно-функционального состояния слизистой оболочки. У пациентов обеих групп до лечения имело место наличие преимущественно смешанного инфильтрата в собственной пластинке слизистой, состоящего из лимфоцитов, плазмочитов, макрофагов умеренной активности, а также рассеянных эозинофилов (рис. 2). Сосуды микроциркуляторного русла характеризовались набухшим эндотелием и множественными инвагинатами цитоплазмы, вдающимися в просвет микрососудов. Ядра эндотелиальных клеток, как правило, были крупные с извитыми контурами, узким слоем гетерохроматина и просветленным эухроматином. Базальная мембрана капилляров имела очаговые просветления вследствие умеренного отека, что хорошо согласуется с литературными данными [3]. В просвете посткапилляров наблюдался застой плазмы, реже – сладж эритроцитов. Наблюдалось расширение аксовазальных синапсов (рис. 3). Клетки поверхностного эпителия, покрывающие ворсины тонкой и проксимальных отделов толстой кишки, характеризовались дистрофическими изменениями в виде вакуолизации цитоплазмы и набухания митохондрий. Гликокаликс обычно отсутствовал на

всем протяжении апикальной клеточной поверхности, либо фрагментарно. Микроворсинки были редкие. В столбчатых эпителиоцитах ворсин тощей кишки на фоне разрушенного гликокаликса регистрировались выпячивания апикальных отделов клеток с выраженным отеком гиалоплазмы. Тем не менее, плотные контакты между энтероцитами не были нарушены. Как в тонкой кишке, так и в толстой выявлялись бокаловидные клетки с незрелым секретом. Базальная мембрана, на которой фиксируются клетки поверхностного и криптального эпителия, имела неравномерные утолщения. Вокруг утолщений локализовались фибробласты и мелкие пучки соединительнотканых волокон. Полученные данные совпадают с результатами исследований других авторов, также выявивших ультраструктурные изменения при СРК [4].

Проведенное лечение существенно изменило структурную организацию слизистой кишечника. После курсового лечения макрофагальный пул клеточного инфильтрата отличался менее выраженной активностью, что проявлялось отсутствием в цитоплазме липидов. Сосуды микроциркуляторного русла имели узкий просвет, в котором виднелись эритроциты. Ядра эндотелиоцитов были крупные, с хорошо выраженным гетерохроматином, отек эухроматина и базальной мембраны отсутствовал. На поверхности энтероцитов и колоноцитов определялся широкий слой мелкозернистого гликокаликса, в который были погружены многочисленные, плотно прилежащие друг к другу микроворсинки. Отек цитоплазмы и митохондрий не определялся. Бокаловидные клетки на поверхности ворсин и слизистой оболочки толстой кишки имели зрелые гранулы мукоида. Часть их находилась в состоянии секреции. Особого внимания заслуживает реакция эндокриноцитов на проведенное лечение. Электронномикроскопически в биоптатах верифицированы различные клеточные популяции эндокринных клеток на основе их ультраструктурной организации, величины и формы секреторных гранул. В частности, определены D-, D<sub>1</sub>-, Eс- и L-клетки, продуцирующие соответственно соматостатин, ВИП, серотонин и энтероглюкагон. Если до лечения в них отмечались явления отека цитоплазмы и дегрануляция клеток, то после лечения большинство эндокриноцитов характеризовалось накоплением гранул секрета в цитоплазме.

При оценке пролиферативной активности клеток учитывалась

слабоположительная метка (светло-коричневые клетки I типа, находящиеся в G-фазе) и интенсивная (темно-коричневые клетки II типа, находящиеся в S-фазе). Клетки в митозе не изучали. Основная масса клеток, экспрессирующих Ki-67, находилась в S-фазе клеточного цикла. Клеток в фазе G<sub>1</sub>, когда начинается репликация ДНК, было мало. В тонкой кишке индекс метки составил 5,7±1,2%, в толстой – 16,4±2,5%. Курсовая терапия не оказала негативного влияния на процессы клеточной пролиферации.

#### **Выводы:**

1. В слизистой оболочке тонкой и толстой кишки у пациентов с синдромом раздраженного кишечника выявляются минимальные ультраструктурные изменения.
2. Терапевтическое действие СМТ-фореза хлоридного бромидного сероводородного рассола санатория «Ува» при синдроме раздраженного кишечника связано с улучшением ультраструктурной организации кишечной слизистой.
3. Курсовой СМТ-форез хлоридного бромидного сероводородного рассола санатория «Ува» не оказывает негативного влияния на процессы клеточной пролиферации в толстой и тонкой кишке.

Таблица 1.

## Химический состав рассола санатория «Ува», г/л

<b>КАТИОНЫ</b>	<b>АНИОНЫ</b>
натрий – 83,2262	хлор – 161,8192
кальций – 10,9033	сульфат – 0,9859
магний – 4,5150	бром – 0,3924
калий – 2,0000	гидрокарбонат – 0,3349
стронций – 0,3423	гидросульфат – 0,0300
аммоний – 0,0375	гипосульфат – 0,0260
литий – 0,0044	йод – 0,0055
серебро – 0,00045	
титан – 0,00001	
<b>НЕДИССОЦИИРОВАННЫЕ МОЛЕКУЛЫ</b>	
угольный ангидрид – 0,3500	
метаборная кислота – 0,4059	
сероводород общий – 0,1972	
кремниевая кислота – 0,0026	



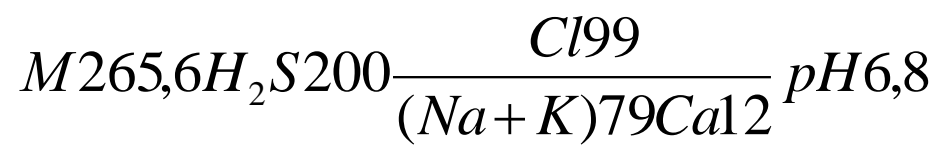


Рис. 1. Химическая формула рассола санатория «Ува».

### **Подписи к фотографиям**

Рис. 2. Эозинофил в собственной пластинке слизистой толстой кишки, электроннограмма, X7000.

Рис. 3. Расширенные аксовазальные синапсы с единичными гранулами в слизистой толстой кишки, электроннограмма, X16000.

## Литература:

1. Астахова Р.М., Цогоев А.С., Болиева Л.З. и др. Немедикаментозная терапия синдрома раздраженного кишечника // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. - №1. - С. 33-34.
2. Лазарев А.Ф., Климачев В.В., Зорькин В.Т. и др. Особенности маркеров Ki-67, PCNA, p53 и активности неоангиогенеза в прогнозе рака желудка // Российский биотерапевтический журнал. - 2010. - №4. - С. 117-122.
3. Осадчук М.А., Бурдина В.О. Новые патогенетические подходы к терапии синдрома раздраженного кишечника, основанные на морфофункциональных особенностях данной патологии // Практическая медицина. - 2014. - №1. - С. 12-20.
4. Осадчук М.А., Осадчук А.М., Николенко С.Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта в контексте морфофункционального единства // Клиническая медицина. - 2014. - №7. - С. 29-34.
5. Убеева И.П., Ботоева Е.А., Гончикова С.Ч. и др. Фитотерапия синдрома раздраженного кишечника // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2010. - №2. - С. 109-112.
6. Циммерман Я.С. Синдром раздраженной кишки: какова его истинная сущность? // Клиническая медицина. - 2014. - №7. - С.19-29.
7. Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В., Бессонов А.Г. и др. Механизмы саногенетического действия СМТ-фореза лечебного рассола санатория «Ува» при эрозивных поражениях желудка // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2015. - №4. – С. 96 – 98.
8. Шкляев А.Е., Корепанов А.М., Горбунов Ю.В. и др. Клинико-морфологическое обоснование СМТ-пелоидотерапии при дуоденальной патологии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2011. – Т. 88, №3. – С. 18-21.

А.Е. Шкляев, Е.Л. Баженов

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА В ПРОЦЕССЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

### **Резюме.**

**Цель работы:** комплексная клинико-морфологическая оценка эффективности СМТ-фореза хлоридного бромйодного сероводородного рассола санатория «Ува» при синдроме раздраженного кишечника.

**Материалы и методы.** Обследовано 90 больных лет с СРК в возрасте  $36,5 \pm 3,12$  лет. Пациенты группы наблюдения (50 человек) получали СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего сероводородного рассола санатория «Ува», группы сравнения (40 человек) - стандартную фармакотерапию с оценкой клинических симптомов, эндоскопической и морфологической картины.

**Результаты.** Установлена высокая эффективность СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего сероводородного рассола санатория «Ува» в отношении купирования болевого и диспепсического синдромов при СРК. Выявлена положительная динамика эндоскопических и ультраструктурных проявлений заболевания.

**Выводы.** Терапевтическое действие апробированного метода при синдроме раздраженного кишечника связано с улучшением ультраструктурной организации кишечной слизистой при отсутствии негативного влияния на процессы клеточной пролиферации в толстой и тонкой кишке.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, лечение.

A.E. Shklyayev, E.L. Bazhenov

CLINICAL-MORPHOLOGICAL DYNAMICS OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN THE PROCESS OF DRUG AND NON-DRUG TREATMENT

**Summary.**

**Objective:** complex clinical and morphological evaluation of the effectiveness of SMT-phoresis bromide chloride hydrogen sulfide brine of the sanatorium "UVA" in the irritable bowel syndrome.

**Materials and methods.** The study involved 90 patients with IBS years of age of  $36,5 \pm 3,12$  years. The patients of the observation group (50) received SMT-phoresis bromide chloride hydrogen sulfide brine of the sanatorium "UVA", a comparison group (40 people) - standard pharmacotherapy with assessment of clinical symptoms, endoscopic and morphological picture.

**Results.** The high efficiency of SMT-phoresis bromide chloride hydrogen sulfide brine of the sanatorium "UVA" in relation to the relief of pain and dyspeptic syndromes in IBS. There was a positive dynamics of endoscopic and ultrastructural manifestations of disease.

**Conclusions.** Therapeutic effect proven method for irritable bowel syndrome is associated with improved ultrastructural organization of the intestinal mucosa with the absence of negative influence on the processes of cell proliferation in the colon and small intestine.

**Key words:** irritable bowel syndrome, treatment.

### **Сведения об авторах**

1. Шкляев Алексей Евгеньевич (ответственный за контакты с редакцией) – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России», 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, тел. раб. 8-(3412)-52-62-01, факс 8-(3412)-46-86-36, e-mail: [shklyaevaleksey@gmail.com](mailto:shklyaevaleksey@gmail.com)

2. Баженов Евгений Леонидович - кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России», 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, тел. раб. 8-(3412)-46-86-53, факс 8-(3412)-46-86-53, e-mail: [gmaslennicova@gmail.com](mailto:gmaslennicova@gmail.com)