

На правах рукописи

Бурдина Валерия Олеговна

**Синдром раздраженного кишечника с сопутствующими
заболеваниями желудка и пищевода: клинико-
иммуноморфологические варианты течения**

14.01.28 - гастроэнтерология

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Осадчук Михаил Алексеевич**

Официальные оппоненты:

Белоусова Елена Александровна - доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей.

Лоранская Ирина Дмитриевна- доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения РФ, заведующая кафедрой гастроэнтерологии.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится « ___ » _____ 2016 года в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, ул.Трубецкая д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте Первого МГМУ им. И.М.Сеченова www.mma.ru.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2015 года.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования.

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) представляют собой одну из наиболее важных и до конца нерешенных проблем в современной медицине [Ивашкин В.Т. и соавт., 2012; Комаров Ф.И. и соавт., 2010; Шептулин А.А. и соавт., 2012]. По данным эпидемиологических исследований распространенность синдрома раздраженного кишечника (СРК) оценивается в 5,7-22,1% от общей популяции [Белоусова Е.А. и др., 2006; Свистунов А.А. и соавт., 2014; Magge S. et al., 2011]. При этом основная масса больных к врачам не обращается, а предпочитает самостоятельное лечение.

В настоящее время не решена проблема оптимизации диагностики и тактики ведения больных с СРК с сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка. По данным ряда статистических исследований ФЗ затрагивают пациентов трудоспособного возраста, что сопровождается снижением качества жизни и длительным периодом нетрудоспособности [Лоранская И.Д. и соавт., 2012; Осадчук М.А. и соавт., 2014].

Диагностика СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода является одной из наиболее дорогостоящих в гастроэнтерологии, так как базируется на концепции исключения органической патологии кишечника, которая требует использования большого количества инструментальных, лабораторных и морфологических методов исследования.

Эффективность современной терапии СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода нельзя признать удовлетворительной, несмотря на многолетний опыт лечения ФЗ ЖКТ. Дополнительно следует отметить, что лечение таких пациентов требует индивидуального подхода и представляет собой сложную программу, основным элементом которой является решение задачи психосоциальной адаптации с обязательным вовлечением больного в процесс диагностики и лечения [Kassinen A, 2007; Niesler B. et al., 2010].

Трудность верификации СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода, обилие терапевтических схем наглядно иллюстрирует недостаточное знание патогенеза данных расстройств. В настоящее время СРК с функциональной диспепсией (ФД) и СРК с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) рассматривают как сложный комплекс взаимосвязанных психологических, сенсорных и двигательных расстройств у лиц с генетической предрасположенностью [Camilleri M, 2009, Chouinard LE, 2011].

Исследования последних лет дают основание для обсуждения роли нарушений нейрогуморальной регуляции в патогенезе СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода [Nighot PK. et al., 2012]. Также установлена взаимосвязь между изменением количества нейроэндокринных клеток пищеварительного тракта, уровнем гастроинтестинальных гормонов в крови и частотой выявления СРК, соматогенной депрессии и фибромиалгического синдрома [Осадчук М.А. и соавт., 2012; McFarland L.V, 2010]. Продемонстрировано, что лечение препаратами мотилина приводит к нормализации моторно-эвакуаторной функции, уменьшению гиперплазии эндокринных клеток слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) [Liang C., 2012; Obradović V.B, 2009].

Цель исследования: Определить диагностические и прогностические критерии различных вариантов течения синдрома раздраженного кишечника с сопутствующей гастроэнтерологической патологией.

Задачи исследования:

1. Определить частоту и выраженность основных клинических проявлений, а также иммуноморфологические особенности течения у пациентов с СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода с диареей и запорами.
2. Выявить взаимосвязь между уровнем качества жизни пациентов с СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода и количеством эндокринных клеток, продуцирующих мотилин, вазоинтестинальный пептид (ВИП), соматостатин, в СОТК и слизистой оболочке желудка (СОЖ).

3. Провести анализ психологического состояния по шкале качества жизни SF-36, шкале депрессии Цунга, типа отношения больных по Бехтереву у пациентов с СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода различных подгрупп.

4. Определить роль нейроэндокринных клеток желудка и кишечника, секретирующих мотилин, вазоинтестинальный пептид, соматостатин, в патогенезе СРК с внекишечными проявлениями.

Научная новизна:

Впервые на основе изучения количественной характеристики эндокринных клеток кишечника и желудка, синтезирующих мотилин, соматостатин, ВИП, у пациентов с СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода определены клинико-иммуноморфологические варианты возникновения и течения заболевания.

Установлена взаимосвязь количественных изменений эндокринных клеток желудка и кишечника, продуцирующих мотилин, соматостатин, ВИП, с психологическим статусом пациентов и качеством жизни.

Детализирована роль эндокринных клеток в формировании депрессивного синдрома у пациентов с СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода.

Практическая значимость

Впервые на основе изучения диффузной нейроэндокринной системы желудка и кишечника предложены новые информативные критерии верификации различных вариантов течения СРК с внекишечными проявлениями. На основании проведенного исследования рекомендовано при обследовании пациентов с СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода учитывать функциональную морфологию эндокринных клеток желудка и кишечника, секретирующих мотилин, ВИП и соматостатин. Динамическое определение этих показателей дает возможность прогнозировать течение СРК с сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. СРК с диарейным синдромом протекает на фоне гиперплазии эндокринных клеток в СОТК, секретирующих мотилин, ВИП, и гипоплазии апудоцитов, продуцирующих соматостатин. У больных с СРК с запором имеет место снижение концентрации эндокринных клеток, секретирующих мотилин, ВИП, и гиперплазия апудоцитов с соматостатиноподобной иммунореактивностью в СОТК. СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода можно отнести к патологии, ассоциированной с диффузной нейроэндокринной системой.
2. Количество эндокринных клеток в СОЖ и СОТК, продуцирующих мотилин, ВИП, соматостатин, коррелирует со снижением качества жизни, степенью выраженности депрессивного синдрома, типом отношения к болезни. Формирование сопутствующих заболеваний желудка и пищевода (ФД и ГЭРБ) происходит по единому механизму и обусловлено гиперплазией клеток, продуцирующих мотилин и ВИП, и гипоплазией клеток, синтезирующих соматостатин, в СОЖ.
3. У пациентов с СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода с запорами физический компонент здоровья обратно пропорционален количеству мотилин- и ВИП-продуцирующих в клетках в СОЖ и прямо пропорционален числу соматостатинпродуцирующих клеток в СОЖ. Показатели психологического компонента здоровья у пациентов с запорами коррелируют с количеством эндокринных клеток в СОТК и в СОЖ. Развитие депрессии у пациентов с СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода прогнозируется исходя из рассчитанного значения дискриминантной функции на основании данных о содержании клеток, продуцирующих мотилин, ВИП и соматостатин, в желудке и кишечнике.

Личный вклад автора. Автором подготовлен обзор данных отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, сформулированы цели и задачи работы. Автором самостоятельно проводился

анализ полученных клинико-инструментальных и морфологических данных, электронной базы данных пациентов, отбор историй пациентов. Автор самостоятельно провела статистическую обработку данных, сделала научные выводы и сформулировала практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования в практику. Методы и результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую практику терапевтического отделения ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко», а также используются в учебном процессе для студентов и интернов на кафедре поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXXIX сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам» (Москва, март 2013); Национальном Российском конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, апрель 2013); XIX Российская Гастроэнтерологическая неделя Москва (30 сентября-2 октября 2013), XX Российская Гастроэнтерологическая неделя Москва (октябрь 2014).

Работа апробирована на межкафедральной конференции с участием кафедр поликлинической терапии лечебного факультета и семейной медицины ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Протокол №10 от 7.05.2015).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 работ, отражающих основное содержание работы, в том числе - 3 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, трех глав собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 133 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 таблицами и 15

рисунками. Библиографический указатель содержит 154 источника литературы, из них 32 отечественных и 122 иностранных авторов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности – 14.01.28-гастроэнтерология; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая строение и функции органов пищеварения, причины и механизмы развития заболеваний этих органов и разрабатывающая методы их распознавания, лечения и профилактики. Также соответствует области исследований согласно пунктам 1,3,6.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

За данный период времени обследовано 122 больных и здоровых. Больные были разделены на 2 подгруппы: 1-я – пациенты с СРК с диареей (47 человек), в сочетании с ФД (35 человек), с ГЭРБ- (12 человек); 2-я группа - больные с СРК с запорами (55 человек), в комбинации с ФД- (40 человек), с ГЭРБ-(15 человек). В подгруппах с ФД не было подразделения на пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом и с эпигастральной болью, так как симптомы носили трансформирующий характер в 70% случаев. Группу сравнения составили 20 практически здоровых человек.

Набор материала производился на базе терапевтического отделения ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №2 им.Н.А. Семашко» в период с 2011 по 2012 годы, ФГБУ г. Москвы поликлиники №3 ЦКБ РАН г. Москва с 2012 по 2014 годы, являющейся базой кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Критерии включения: возраст от 18 до 55 лет; соответствие Римским критериям III (2006) диагноза СРК, ФД; а также неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НГЭРБ); способность к адекватному сотрудничеству в процессе исследования; письменное согласие пациента на обследование.

Критериями исключения пациента из исследования служили: возраст (старше 55 лет); наличие органической патологии ЖКТ, симптомы «тревоги», позволяющие заподозрить органическое заболевание (немотивированная потеря массы тела; дисфагия; рвота с кровью; мелена, гематохезия; симптомы диспепсии, впервые возникшие в возрасте старше 45 лет); сопутствующий прием лекарственных препаратов, потенциально способных приводить к нарушению функции ЖКТ; наличие СРК с одновременным сочетанием ФД и ГЭРБ; изменения в объективном статусе, выходящие за рамки функциональной патологии по основному заболеванию, лабораторные сдвиги (кровь в кале, лейкоцитоз, анемия, ускорение СОЭ, изменения в биохимии крови), наличие любых острых заболеваний или обострений хронических процессов.

С целью оценки психологического статуса пациентов были использованы шкалы Цунга, шкала Бехтерева «Тип отношения к болезни», специальный опросник качества жизни у больных с синдромом раздражённого кишечника.

Всем обследованным выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) аппаратом фирмы «Olympus-G-401» с прицельной биопсией слизистой антрального отдела желудка и колоноскопии с прицельной биопсией оболочки средней трети сигмовидной кишки, а также выполнена [РН-метрия пищевода](#) с целью исключения или подтверждения диагноза ГЭРБ.

Общее морфологическое исследование биоптатов и иммуногистохимическое исследование эпителиоцитов СОЖ и СОТК проводилось на базе Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН при консультировании д.м.н. профессора И.М. Кветного.

Материал для гистологического исследования забирали прицельно при ЭГДС и колоноскопии из слизистой оболочки антрального отдела желудка – на расстоянии 1-2 см от пилорического канала передней или задней стенки нижней трети желудка и средней трети сигмовидной кишки.

Количество иммунопозитивных клеток автоматически подсчитывалось в 5 рандомизированных полях зрения при указанном увеличении и цифровые

данные пересчитывались на 1 мм^2 с помощью пакета прикладных морфометрических программ «Видеотест-Морфология 5.2».

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Excel. Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 20 и Microsoft Office Excel 2007.

Результаты собственных исследований

Клинико-психосоматическому, инструментальному и морфологическому анализу были подвергнуты 102 больных с СРК с сочетанной гастроэнтерологической патологией и 20 здоровых лиц. Клиническая картина СРК характеризовалась наличием классических проявлений данной патологии, соответствующей Римским критериям III [Drossman DA et al., 2006].

Анализ клинической картины заболевания у больных с СРК с сопутствующей гастроэнтерологической патологией свидетельствует о том, что у пациентов с СРКз в сочетании с ФД достоверно чаще констатируются чувство неполного опорожнения кишечника, метеоризм, избыточная масса тела, невротические расстройства, снижение работоспособности, по сравнению с больными СРКд с ФД ($p < 0,05$). В то же самое время у лиц с СРК с ГЭРБ в независимости от варианта течения заболевания клиническая картина заболевания не имела существенных различий ($p > 0,05$) (табл. 1).

Распределение пациентов по степени выраженности клинических симптомов СРК с сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка в период обострения.

Признак	СРКд с ФД (n=35)	СРКд с ГЭРБ (n=12)	СРКз с ФД (n=40)	СРК з с ГЭРБ (n=15)
Боли по ходу кишечника, уменьшающиеся или исчезающие после акта дефекации	35 (100)	12 (100)	40 (100)	15 (100)
Боли в эпигастральной области после приема пищи	27 (77,1)	-	32 (80)	-
Чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации	17 (48,5)	3 (25)	23* (57,5)	4 (26,7)
Метеоризм	25 (71,4)	7 (58,3)	32* (80)	8 (53,3)
Болезненность при пальпации по ходу толстой кишки	27 (77,1)	8 (66,7)	28 (70)	9 (60)
Избыточная масса тела	3 (8,5)	1 (8,3)	5* (12,5)	2 (13,3)
Невротические расстройства:				
- бессонница	27 (77,1)	10 (83,3)	33* (82,5)	11 (73,3)
- снижение работоспособности	28 (80)	10 (83,3)	31* (77,5)	10 (66,7)
Изжога	1 (2,8)	12 (100)	1 (2,5)	15 (100)

Примечание * $p < 0,05$ по сравнению с СРКд

Следует подчеркнуть, что у больных с СРК с сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка отмечается переориентация части

кишечных симптомов на желудочные и пищеводные. В ряде случаев это создает значительные трудности в выделении ведущего синдрома при динамическом наблюдении за больным, определяющего тот или иной нозологический диагноз на разных этапах развития сочетанной патологии пищеварительного тракта.

Большинство обследованных нами пациентов всех подгрупп были подвержены воздействию психосоциальных факторов, травмирующих психику, что отразилось на качестве жизни больных. По данным проведенного исследования по критериям SF-36, у наблюдаемого нами контингента больных выявлено снижение КЖ по всем шкалам опросника.

При сравнении между собой показателей, полученных в подгруппах пациентов с диареей или запорами, отмечались следующие статистически значимые различия: у больных СРК с диареей были выше значения шкалы интенсивности боли ($p < 0,05$), ролевого эмоционального функционирования ($p < 0,01$) и социального функционирования ($p < 0,01$), а у больных с запорами – значения шкалы физического функционирования ($p < 0,05$) и жизненной активности ($p < 0,01$). При сравнении сводных данных физического и психологического компонентов здоровья между подгруппами, статистически значимых различий не отмечалось ($p > 0,05$). Статистически значимое отрицательное влияние на данные компоненты здоровья оказывали такие факторы, как сопутствующая патология - ФД ($p < 0,01$) и ГЭРБ ($p < 0,05$) с подобной патологией у пациентов без депрессии.

При оценке значимости влияния формы СРК с сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка на выраженность депрессии было получено значение критерия χ^2 Пирсона, равное 25,59, что соответствует уровню значимости $p < 0,01$. Различия, прежде всего, обусловлены частотой умеренной степени депрессии, которая наблюдалась только среди пациентов с СРК с сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка с запорами. Легкая депрессия достоверно чаще встречалась у лиц с диареей, а умеренная – только у больных с запорами. Создается впечатление, что у большинства больных с

запорами, особенно при длительном течении, ассоциируется с канцерофобией, и как результат у больного формируется умеренная депрессия. Согласно результатам проведенного исследования, средняя длительность заболевания в анамнезе пациентов с диареей статистически значимо зависит от депрессии: при ее наличии значение показателя составило $5,9 \pm 0,5$ лет, при отсутствии – $4,1 \pm 0,7$ лет ($p < 0,05$). В подгруппе пациентов с запорами длительность заболевания составила более $7,3 \pm 1,0$ лет.

Проведенный анализ психологического состояния больных с СРК свидетельствует о том, что у пациентов с запорами, особенно при длительном течении заболевания с депрессией, формируется тип отношения к болезни, ассоциированный с данным состоянием (обсессивно-фобический или ипохондрический). У пациентов с СРКд с ФД доминирует тревожный тип отношения к болезни (34,3%), а с СРКд с ГЭРБ – сенситивный (41,7%).

В ходе исследования также выявлено, что хеликобактерная инфекция не оказывает прямого влияния на моторно-эвакуаторную функцию и, как следствие, не может воздействовать на процесс формирования СРК сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка.

Нами было проведено сравнение количества клеток гастроинтестинальных гормонов в СОТК и СОЖ – мотилина, ВИП и соматостатина – у пациентов первой и второй подгрупп в периоды обострения и ремиссии. Количество клеток, продуцирующих гастроинтестинальные гормоны, определялось отдельно в слизистой оболочке антрального отдела желудка и сигмовидной кишки. В качестве контрольных значений использовалось среднее количество клеток, синтезирующих данные гормоны, у здоровых лиц.

При исследовании функциональной морфологии эндокринных клеток слизистой оболочки желудка и кишечника были получены следующие данные: у пациентов с диареей отмечалась гиперплазия клеток, синтезирующих мотилин и ВИП, как в желудке, так и в кишечнике, и гипоплазия клеток, продуцирующих соматостатин. В то время как у пациентов с СРКз

сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка наблюдалась гиперплазия клеток, продуцирующих мотилин и ВИП, а также гипоплазия клеток, синтезирующих соматостатин в СОЖ, а в СОТК имела место гипоплазия мотилин и ВИП-продуцирующих клеток, и гиперплазия соматостатинпродуцирующих клеток. ($p < 0,01$) (табл. 2,3,4).

Таблица 2

Количественная характеристика клеток, продуцирующих мотилин, в слизистой оболочке кишечника и желудка у пациентов с СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода

Место взятия биоп- сии	Основная группа				Группа сравнения (n=20)
	СРКд с ФД (n=35)	СРКд с ГЭРБ (n=12)	СРКз с ФД (n=40)	СРКз с ГЭРБ (n=15)	
СОЖ	1,29±0,01*	1,25±0,01*	1,14±0,01*	1,1±0,01*	0,95±0,01
СОТК	1,08±0,02*	1,1±0,02*	0,48±0,01**	0,45±0,01**	0,77±0,01

Примечание: *Р по сравнению с группой контроля, **Р – по сравнению с подгруппой СРКд.

Таблица 3

Количественная характеристика клеток, продуцирующих ВИП, в СОЖ и СОТК у пациентов с СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода в сравнении с контрольной группой

Место взятия биоп- сии	Основная группа				Группа сравнения (n=20)
	СРКд с ФД (n=35)	СРКд с ГЭРБ (n=12)	СРКз с ФД (n=40)	СРКз с ГЭРБ (n=15)	
СОЖ	1,54±0,03*	1,47±0,01*	1,24±0,01*	1,1±0,01*	0,95±0,01
СОТК	1,17±0,03*	0,95±0,02*	0,58±0,02**	0,51±0,06**	0,76±0,01

Примечание: *Р по сравнению с группой контроля, **Р – по сравнению с подгруппой СРКд.

Количественная характеристика эндокринных клеток слизистой оболочки желудка и кишечника, продуцирующих соматостатин, у пациентов с СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода в сравнении с контрольной группой

Место взятия биоп- сии	Основная группа				Группа сравнения (n=20)
	СРКд с ФД (n=35)	СРКд с ГЭРБ (n=12)	СРКз с ФД (n=40)	СРКз с ГЭРБ (n=15)	
СОЖ	13,57±0,22*	12,3±0,01*	12,97±0,16*	11,7±0,1*	17,33±0,19
СОТК	11,17±0,03*	12,95±0,02 *	24,42±0,61**	23,6±0,5**	17,17±0,08

Примечание: *Р по сравнению с группой контроля, **Р – по сравнению с группой СРКд.

При изучении влияния функциональной морфологии нейроэндокринных клеток на качество жизни, в частности, на показатель РН (физическое здоровье) в подгруппе СРКд с ГЭРБ и СРКд с ФД, нами была получена следующая регрессионная модель:

$$Y_{PH} = 68,95 - 6,58 * X_{MOT(k)} + 2,75 * X_{VIP(k)} - 0,14 * X_{CC(k)} - 9,56 * X_{MOT(j)} + 2,26 * X_{VIP(j)} - 1,04 * X_{CC(j)},$$

где Y_{PH} – значение физического компонента здоровья у больных СРКд, $X_{MOT(k)}$ – уровень М-клеток в СОТК(мм²), $X_{VIP(k)}$ – количество VIP -клеток в СОТК (мм²), $X_{CC(k)}$ – уровень С-клеток в СОТК(мм²), $X_{MOT(j)}$ – количество М-клеток в СОЖ (мм²), $X_{VIP(j)}$ – количество VIP-клеток в СОЖ (мм²), $X_{CC(j)}$ – уровень количества С-клеток в СОЖ (мм²).

Полученная линейная регрессионная функция характеризуется коэффициентом корреляции $r = 0,835$, что соответствует высокой степени связи по шкале Чеддока. Коэффициент детерминации r^2 составил 69,7%. Статистическая значимость данной модели находится на уровне $p < 0,01$.

Следующей для пациентов с диареей была построена модель, описывающая зависимость от количества нейроэндокринных клеток и психологического компонента здоровья (МН). Полученные данные нашли отражение в следующем уравнении:

$$Y_{\text{МН}} = 41,74 + 8,62 * X_{\text{МОТ(к)}} - 4,85 * X_{\text{ВИП(к)}} + 0,17 * X_{\text{СС(к)}} - 0,69 * X_{\text{СС(ж)}},$$

где $Y_{\text{МН}}$ – значение психологического компонента здоровья у больных СРКД, $X_{\text{МОТ(к)}}$ – число М-клеток в СОТК(мм²), $X_{\text{ВИП(к)}}$ – количество ВИП-клеток в СОТК (мм²), $X_{\text{СС(к)}}$ – количество С-клеток в СОТК(мм²) $X_{\text{СС(ж)}}$ – число С-клеток в СОЖ (мм²).

При построении данной прогностической функции нами было выявлено отсутствие статистически значимого влияния на психологический компонент здоровья эндокринных клеток, продуцирующих мотилин и ВИП, в СОЖ. Согласно полученным значениям коэффициентов регрессии, на психологический компонент здоровья положительное влияние оказывает гиперплазия М-клеток и гипоплазия ВИП-клеток в СОТК, а также повышение числа С-клеток в СОЖ.

Линейная регрессионная функция характеризуется коэффициентом корреляции $r = 0,64$, что соответствует заметной связи психологического компонента качества жизни с количеством нейроэндокринных клеток, синтезирующих мотилин, ВИП, соматостатин, в СОТК и в СОЖ. Коэффициент детерминации r^2 составил 41,0%. Полученные параметры модели соответствуют статистически значимому показателю $p < 0,01$.

Аналогично были построены регрессионные модели влияния изучаемых показателей нейроэндокринной системы на показатели качества жизни пациентов, страдающих СРКз с ФД и СРКз с ГЭРБ. Ниже представлено уравнение, фиксирующее зависимость нейроэндокринного статуса и физического компонента здоровья:

$$Y_{\text{PH}} = 35,19 + 3,40 * X_{\text{МОТ(ж)}} - 11,55 * X_{\text{ВИП(ж)}} + 1,20 * X_{\text{СС(ж)}},$$

где Y_{PH} – значение физического компонента здоровья у больных СРКз, $X_{MOT(ж)}$ – количество М-клеток в СОЖ ($мм^2$), $X_{ВИП(ж)}$ – число ВИП-клеток в СОЖ ($мм^2$), $X_{CC(ж)}$ – количество С-клеток в СОЖ ($мм^2$).

В соответствии со значениями коэффициентов регрессии, физический компонент здоровья обратно пропорционален числу М- и ВИП-клеток в СОЖ и прямо пропорционален количеству С-клеток в СОЖ. Значение коэффициента корреляции для линейной регрессионной модели составило 0,63, что соответствует заметной связи по шкале Чеддока. Коэффициент детерминации равен 39,8%, а уровень значимости модели - $p < 0,01$.

При изучении влияния основных показателей диффузной нейроэндокринной системы на психологический компонент здоровья пациентов с СРКз с ФД и СРКз с ГЭРБ, были получены данные, сведенные в следующую формулу:

$$Y_{MH} = 30,71 + 3,51 * X_{MOT(к)} - 0,41 * X_{CC(к)} - 3,28 * X_{MOT(ж)} + 0,79 * X_{CC(ж)},$$

где Y_{MH} – значение психологического компонента здоровья у больных СРКз, $X_{MOT(к)}$ – количество М-клеток в СОТК ($мм^2$), $X_{CC(к)}$ – концентрация С-клеток, $X_{MOT(ж)}$ – количество М-клеток в СОЖ ($мм^2$), $X_{CC(ж)}$ – число С-клеток в СОЖ ($мм^2$).

Значения коэффициентов переменных величин в уравнении свидетельствуют о прямой связи показателя психологического компонента здоровья у пациентов с запорами с гиперплазией М-клеток в СОЖ и С-клеток в СОТК, гипоплазией клеток, секретирующих мотилин, в СОТК и соматостатин в СОЖ. Данной регрессионной функции соответствуют коэффициент корреляции равный 0,55, свидетельствующий о заметной связи, подтверждающейся коэффициентом детерминации $r^2 = 29,7\%$. Статистическая значимость данной модели соответствует общепринятой норме ($p < 0,01$).

Таким образом, нами было установлено значительное влияние СРК с сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка на качество жизни пациентов, причем у наблюдаемого нами контингента больных отмечалось снижение изучаемых показателей по всем шкалам опросника SF-36.

Далее нами была определена взаимосвязь наличия и уровня депрессии с количеством мотилин-, ВИП- и соматостатинпродуцирующих клеток СОЖ и СОТК. В результате было получено следующее уравнение:

$$Y_{\text{ДЕП}} = -2,49 - 7,81 * X_{\text{МОТ(к)}} - 2,74 * X_{\text{МОТ(ж)}} + 6,54 * X_{\text{ВИП(к)}} - 1,8 * X_{\text{ВИП(ж)}} + 0,14 * X_{\text{СС(к)}} + 0,56 * X_{\text{СС(ж)}},$$

где $Y_{\text{ДЕП}}$ – функция наличия депрессии у больных СРКд, $X_{\text{МОТ(к)}}$ – количество М-клеток в СОТК(мм^2) $X_{\text{МОТ(ж)}}$ – количество М-клеток в СОЖ (мм^2), $X_{\text{ВИП(к)}}$ – количество ВИП- клеток в СОЖ (мм^2), $X_{\text{ВИП(ж)}}$ – количество ВИП- клеток в СОЖ (мм^2), $X_{\text{СС(к)}}$ – количество С-клеток в СОТК(мм^2), $X_{\text{СС(ж)}}$ – уровень количества С-клеток в СОЖ(мм^2) (мм^2).

Константа дискриминации, разделяющая пациентов, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов, составивших в группе пациентов, страдающих депрессией -0,297, а в группе пациентов без признаков депрессии 0,971. Таким образом, константа дискриминации равна 0,337.

Следовательно, наличие депрессии прогнозировалось исходя из рассчитанного значения дискриминантной функции на основании данных о содержании клеток, продуцирующих мотилин, ВИП и соматостатин, в желудке и кишечнике. При значении дискриминантной функции $Y_{\text{ДЕП}}$ менее 0,337, у пациента предполагалось наличие депрессии. При расчетном значении функции более 0,337, делался вывод о ее отсутствии.

Подобная дискриминантная функция была построена и для пациентов с СРКз с ФД и СРКз с ГЭРБ. Зависимость вероятности депрессии от количества клеток, синтезирующих гастроинтестинальные гормоны, в данной подгруппе была описана следующим уравнением:

$$Y_{\text{ДЕП}} = -7,49 + 10,08 * X_{\text{МОТ(к)}} + 4,68 * X_{\text{МОТ(ж)}} - 3,01 * X_{\text{ВИП(к)}} - 5,69 * X_{\text{ВИП(ж)}} - 0,03 * X_{\text{СС(к)}} + 0,54 * X_{\text{СС(ж)}},$$

где $Y_{\text{ДЕП}}$ – функция наличия депрессии у больных СРКз, $X_{\text{МОТ(к)}}$ –уровень количества М-клеток в СОТК(мм^2) $X_{\text{МОТ(ж)}}$ – количество М-клеток в СОЖ (мм^2), $X_{\text{ВИП(к)}}$ – количество ВИП- клеток в СОЖ (мм^2), $X_{\text{ВИП(ж)}}$ – количество

ВИП- клеток в СОЖ (мм^2), $X_{\text{CC}(к)}$ – количество С-клеток в СОТК(мм^2), $X_{\text{CC}(ж)}$ – уровень количества С-клеток в СОЖ(мм^2).

Значения центроидов составили для исследуемых пациентов с наличием депрессии $-0,157$, а для лиц с отсутствием депрессии $- 0,804$. Константа дискриминации составила $0,324$. Коэффициент корреляции между рассчитанными значениями дискриминантной функции и показателем принадлежности к группе составил $0,405$, что свидетельствует о средней степени корреляционной связи. Значение коэффициента λ Уилкса для данной модели находилось на уровне $0,821$. Вероятность ошибки составила $p < 0,05$, что свидетельствует о статистической значимости.

Таким образом, наличие депрессии предполагалось у пациентов с преобладанием запоров при значении дискриминантной функции $Y_{\text{ДЕП}}$ менее $0,324$. При большем значении функции констатировалось отсутствие депрессии. Можно сделать вывод, что полученные нами в ходе исследования математические модели прогнозирования течения СРК с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода дают возможность на ранних этапах своевременно принимать эффективные методы терапии и изменять тактику ведения больных, базируясь на данных морфологических и иммуногистохимических методов исследования.

Выводы

1. Синдром раздраженного кишечника с диареей и сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка сопровождается гиперплазией эндокринных клеток слизистой оболочки толстой кишки, продуцирующих мотилин и ВИП, и гипоплазией эндокринных клеток, синтезирующих соматостатин. Изменения гормонального статуса в слизистой оболочке толстой кишки и в слизистой оболочке желудка приводят к формированию у данного контингента больных сопутствующей гастроэнтерологической патологии с манифестацией клинических признаков гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии и психологических

нарушений с преобладанием сенситивного и неврастенического типа отношения к болезни, снижением качества жизни.

2. Синдром раздраженного кишечника с запором и сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка манифестирует гипоплазией эндокринных клеток слизистой оболочки толстой кишки и слизистой оболочки желудка, продуцирующих мотилин и вазоинтестинальный пептид, и гиперплазией эндокринных клеток, секретирующих соматостатин. Изменения психологического статуса характеризуются снижением качества жизни преимущественно по шкалам физического функционирования и жизненной активности, что коррелирует с гиперплазией мотилин- и VIP-продуцирующих клеток и гипоплазией соматостатин- продуцирующих клеток в слизистой оболочке желудка.
3. В подгруппах больных с синдромом раздраженного кишечника с диареей и запором, сочетающихся с функциональной диспепсией, эпигастральная боль доминирует над кишечной симптоматикой, а невротические расстройства, проявляющиеся в снижении качества сна и плохой трудоспособности, носят более выраженный характер по сравнению с подгруппой больных с синдромом раздраженного кишечника с диареей и запором в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В подгруппах больных с синдромом раздраженного кишечника с диареей и запором в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, симптомокомплекс изжоги преобладает над кишечной симптоматикой, а нарушения психологического статуса носят менее выраженный характер по сравнению с лицами, страдающими синдромом раздраженного кишечника с функциональной диспепсией. При этом изменение концентрации гастроинтестинальных гормонов в слизистой оболочке желудка происходит по единому механизму, включающему гиперплазию клеток, продуцирующих мотилин и вазоинтестинальный пептид, гипоплазию клеток, синтезирующих соматостатин.

4. У пациентов с синдромом раздраженного кишечника с сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка с диареей в период обострения отмечается уменьшение значения по шкале физического здоровья качества жизни, что сопровождается гиперплазией эндокринных клеток, синтезирующих мотилин и вазоинтестинальный пептид, и гипоплазией клеточных элементов с соматостатиниммунореактивностью, причем как в слизистой оболочке желудка, так и кишечника. На психологический компонент здоровья у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с сопутствующими заболеваниями с диареей отрицательное влияние оказывает гиперплазия мотилинпродуцирующих и ВИП-продуцирующих клеток в слизистой оболочке толстой кишки, а также повышение числа соматостатинсинтезирующих клеток в слизистой оболочке желудка.
5. У пациентов с синдромом раздраженного кишечника с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода с запорами физический компонент здоровья обратно пропорционален количеству мотилин- и ВИП-продуцирующих клеток в слизистой оболочке желудка и прямо пропорционален числу соматостатинпродуцирующих клеток. Показатели психологического компонента здоровья у пациентов с запорами коррелируют с гиперплазией мотилинпродуцирующих клеток в слизистой оболочке желудка и соматостатинпродуцирующих клеток в слизистой оболочке толстой кишки и гипоплазией клеток, продуцирующих мотилин в слизистой оболочке толстой кишки и соматостатин, в слизистой оболочке желудка.
6. Развитие депрессии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода прогнозируется исходя из рассчитанного значения дискриминантной функции на основании данных о содержания клеток, продуцирующих мотилин, ВИП и соматостатин, в желудке и кишечнике. При значении дискриминантной функции менее 0,337, у пациента с синдромом раздраженного кишечника с диареей констатируется наличие депрессии, более 0,337, делается вывод

об ее отсутствии. У пациентов с запорами при значении дискриминантной функции менее 0,324 прогнозируется наличие депрессии, при большем значении функции предполагается ее отсутствие.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение основных показателей диффузной нейроэндокринной системы желудка и кишечника, продуцирующих соматостатин, вазоинтестинальный пептид и мотилин, дает возможность прогнозировать возникновение и течение синдрома раздраженного кишечника с функциональной диспепсией и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

2. Предложена прогностическая модель развития психологических нарушений (депрессия) при СРК с сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка, основанная на использовании следующего уравнения:

$$а) \text{ при диарее - } \text{УДЕП} = -2,49 - 7,81 * \text{ХМОТ(к)} - 2,74 * \text{ХМОТ(ж)} + 6,54 * \text{ХВИП(к)} - 1,8 * \text{ХВИП(ж)} + 0,14 * \text{ХСС(к)} + 0,56 * \text{ХСС(ж)}, \text{ где}$$

УДЕП – функция наличия депрессии у больных СРК с диареей, ХМОТ(к) – количество клеток, продуцирующих мотилин, в СОТК(мм²); ХМОТ(ж) – количество мотилинпродуцирующих клеток в СОЖ (мм²), ХВИП(к) – количество ВИП-продуцирующих клеток в СОЖ (мм²), ХВИП(ж) – количество ВИП-продуцирующих клеток в СОЖ (мм²), ХСС(к) – количество клеток, синтезирующих соматостатин, в СОТК(мм²), ХСС(ж) – число клеток, синтезирующих соматостатин, в СОЖ(мм²).

$$Б) \text{ при запоре - } \text{УДЕП} = -7,49 + 10,08 * \text{ХМОТ(к)} + 4,68 * \text{ХМОТ(ж)} - 3,01 * \text{ХВИП(к)} - 5,69 * \text{ХВИП(ж)} - 0,03 * \text{ХСС(к)} + 0,54 * \text{ХСС(ж)},$$

где УДЕП – функция наличия депрессии у больных СРК с запором, ХМОТ(к) – количество клеток, продуцирующих мотилин, в СОТК(мм²); ХМОТ(ж) – количество мотилинпродуцирующих клеток в СОЖ (мм²), ХВИП(к) – количество ВИП-продуцирующих клеток в СОЖ (мм²), ХВИП(ж) – количество ВИП-продуцирующих клеток в СОЖ (мм²), ХСС(к) – количество клеток, синтезирующих соматостатин, в СОТК(мм²), ХСС(ж) – количество клеток, синтезирующих соматостатин, в СОЖ(мм²).

–количество клеток, синтезирующих соматостатин, в СОЖ(мм²) (мм²). дает возможность на ранних этапах прогнозировать развитие депрессии и своевременно принимать эффективные методы терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Бурдина В.О.**, Осадчук М.А., Кветной И.М. Функциональная морфология эндокринных клеток антрального отдела желудка, секретирующие мотилин, у больных с функциональной диспепсией в сочетании с синдромом раздраженного кишечника//Сборник тезисов XXXIX Сессия Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам 5-6 марта 2013г., С.41.
2. **Бурдина В.О.**, Осадчук М.А., Кветной И.М. Функциональная диспепсия в сочетании с синдромом раздраженного кишечника: диагностика и лечение.//Сборник тезисов XX национального конгресса «Человек и Лекарство» 15-19 апреля 2013г., Москва. С.122.
3. **Бурдина В.О.** Этиопатогенетическая роль АПУД-системы в формировании синдрома раздраженного кишечника.// РЖГГК.Т.23.№5. Прил.№42. Материалы XIX Российской Гастроэнтерологической недели 30 сентября- 2октября 2013г., М., С.36.
4. Осадчук М.А., **Бурдина В.О.** Синдром раздраженного кишечника с внекишечными проявлениями с позиций нейроэндокринной патологии.// РЖГГК.Т.23.№5. Прил.№42. Материалы XIX Российской Гастроэнтерологической недели 30 сентября- 2октября 2013г., М., С.40.
5. Осадчук М.А., **Бурдина В.О.** Синдром раздраженного кишечника с внекишечными проявлениями как патология диффузной нейроэндокринной системы пищеварительного тракта.// РЖГГК.Т.24.№5. Прил.№44. Материалы Юбилейной XX Объединенной Российской Гастроэнтерологической недели 6-8 октября 2014г., М., С.42.

6. 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.171-178.
7. Осадчук М.А., Урюпин А.А., Осадчук М.М., **Бурдина В.О.** Диарея в терапевтической практике.//Русский медицинский журнал.-2014.-№15.- с.1112-1119.
8. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Осадчук М.М., **Бурдина В.О.** Синдром раздраженного кишечника как проблема первичного звена здравоохранения. //Врач.2014.№3.-С.14-18.
9. Осадчук М.А., **Бурдина В.О.** Синдром раздраженного кишечника с позиции нейроэндокринной патологии.//**Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.**- 2015.-№2.-С. 29-34.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВИП - вазоинтестинальный полипептид	РН – Physical Health- сон, питание и сексуальная жизнь
ВИП-клетки- клетки, продуцирующие вазоинтестинальный полипептид	М-клетки - мотилинпродуцирующие клетки
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	С-клетки - соматостатинпродуцирующие клетки
ДПК - двенадцатиперстная кишка	НЯК- неспецифический язвенный колит
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт	ОКИ - острая кишечная инфекция
ИМТ - индекс массы тела	ОП - оптическая плотность
КЖ - качество жизни	СОЖ - слизистая оболочка желудка
PF- Physical Functioning - физическое функционирование	СОТК - слизистая оболочка толстой кишки
RP- Role-Physical Functioning ролевое физическое функционирование	СРК - синдром раздраженного кишечника
VT -Vitality –жизнеспособность	СРК-д- синдром раздраженного кишечника с диареей
МН- Mental Health -психологическое здоровье	СРК-з- синдром раздраженного кишечника с запорами
SF -Social Functioning- социальное функционирование	ТОБ - тип отношения к болезни
RE -Role-Emotional -эмоциональное здоровье	ФД - функциональная диспепсия
BP- Bodily Pain- интенсивность боли	ФЗ - функциональные заболевания
GH-General Health- общее состояние здоровья	ЦНС- центральная нервная система
	ЭФГД- эзофагогастродуоденоскопия

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

<http://www.gastroscan.ru/literature/>