

**ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ НАМН  
УКРАЇНИ»**

**КИР'ЯН ОЛЕНА АНАТОЛІВНА**

**УДК 616.34-002-008**

**КЛІНІЧНІ ТА ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РІЗНИХ ПІДТИПІВ  
СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА  
ТА ЇХ ЛІКУВАННЯ**

**14.01.36 - гастроентерологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Дніпропетровськ – 2012**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Донецькому національному медичному університеті ім. М.Горького МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Дорофєєв Андрій Едуардович**, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Решетілов Юрій Іванович**, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», завідувач кафедри терапії і гастроентерології

доктор медичних наук, професор **Звягінцева Тетяна Дмитрівна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри гастроентерології

Захист дисертації відбудеться «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 року о \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 ДЗ «Дніпропетровської медичної академії МОЗ України» та ДУ «Інституту гастроентерології НАМН України» (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49044)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДЗ «Дніпропетровської медичної академії МОЗ України» (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49044)

Автореферат розісланий «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, професор

В.В. Родіонова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** В Україні, як і в більшості економічно розвинених країн, відзначається висока поширеність (близько 20% дорослого населення) та захворюваність різними підтипами синдрому подразненого кишечника (СПК), що визначає актуальність проблеми (Харченко Н. В., 2007; Gwee K A., 2005). СПК займає провідне місце серед причин звернення пацієнтів до гастроентерологів. Крім того, більшість пацієнтів вважають за краще не звертатися до лікаря, віддаючи перевагу самолікуванню, хоча дискомфорт в області кишечника відчувають близько мільярда жителів Землі (Дзяк Г. В., 2004; Kennedy T, et al., 2005). Актуальність СПК пов'язана також із значним зниженням якості життя таких хворих, збільшенням тимчасової непрацездатності і зумовлена відсутністю єдиного етіопатогенетичного підходу до розвитку СПК, що призводить до несвоєчасної діагностики та недостатньої ефективності лікування (Маєв І. В., 2007). Захворюваність СПК становить 1% на рік, пік захворюваності припадає на працездатний вік 30 - 40 років, що сприяє високим економічним витратам суспільства на діагностику і надання медикаментозної підтримки особам із СПК (Дорофеев А. Е., 2010; Levy R L. et al., 2001).

СПК розглядається як функціональне, поліетіологічне захворювання, головна роль у розвитку якого відводиться вісцеральній гіперчутливості та порушенням моторики кишечника, які виникають у результаті дисбалансу в діяльності центральної нервової системи (ЦНС) та залучення до процесу серотонінергічних механізмів (Звягінцева Т. Д., 2007; Whitehead W E, et al., 2007). Регулювання цих процесів, незважаючи на досягнення сучасної медицини, залишається вивченим не повністю. Стреси, психосоматичні розлади, генетична схильність, та ін., що впливають на розвиток СПК, призводять до виникнення дисбалансу в мідьвмісних ферментних системах, які регулюють синтез нейроендокринних гормонів, діяльність нейротрансмітерів ЦНС, регуляторних пептидів (Ващенко В. І., 2006; Громова О. А., 2001), захищають клітини від токсичного впливу супероксидних радикалів, впливають на моторику кишечника і виникнення болю при СПК, що і обумовлює необхідність вивчення порушень в обміні міді при СПК. Крім цього, церулоплазмін (ЦП), що містить мідь, як білок гострої фази запалення, володіючи протизапальною та антиоксидантною діями, сприяє формуванню гуморального імунітету і впливає на реакції запалення в тканинах (Ващенко В. І., 2006), знижує перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), активність якого збільшується при СПК (Звягінцева Т. Д., 2007).

З іншого боку, наявність при СПК дисбіозу (Дзяк Г. В., 2004; Шептулин А. А., 2009), виникнення у зв'язку з цим мікроелектролітних змін, метаболічних і структурних порушень у слизовій оболонці товстої кишки (СОТК), може

призвести до появи запальних елементів у кишковому епітелії, в подальшому до частих рецидивів захворювання та безефективності терапії.

Повноцінна діагностика та визначення етіопатогенетичних механізмів СПК, своєчасне виявлення взаємозв'язку СПК із порушеннями в обміні міді, появою структурних змін у СОТК на тлі кишкового дисбіозу, дозволять призначити ефективне комплексне лікування, зменшити частоту рецидивів захворювання, а також попередити появу органічних процесів на тлі СПК.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Робота є фрагментом планової науково - дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України «Клініко - патогенетичні особливості гастроезофагеальної хвороби і синдрому подразненої кишки в умовах Донецького промислового регіону» (№ держреєстрації 016U010860). Здобувач є співвиконавцем даної теми.

**Мета дослідження:** дослідити клінічні особливості та оптимізувати діагностику і лікування пацієнтів із різними підтипами СПК на основі вивчення особливостей обміну міді та мікрофлори товстої кишки.

### **Завдання дослідження:**

1. Вивчити частоту виникнення та клінічні особливості перебігу різних підтипів СПК.
2. Дослідити роль дисплазії сполучної тканини, враховуючи характерні зміни в обміні міді при СПК.
3. Виявити особливості обміну міді та їх подальшу роль у розвитку СПК.
4. Вивчити морфологічні порушення СОТК у хворих на різні підтипи СПК із урахуванням особливостей мікробіоценозу кишечника та змін в обміні міді.
5. Розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів, враховуючи особливості обміну міді при різних підтипах СПК.

**Об'єкт дослідження:** пацієнти з різними підтипами СПК.

**Предмет дослідження:** клінічні особливості перебігу різних підтипів СПК; динаміка вмісту міді, її фракцій та ЦП; стан мікробіоценозу товстої кишки; психологічний статус пацієнтів з різними підтипами СПК; оцінка ефективності терапії різних підтипів СПК з додаванням месалазину, в порівнянні зі стандартною комплексною терапією.

**Методи дослідження:** загальноклінічні дослідження з вивченням ДСТ та стигм ДЕ; цитологічні дослідження зішкребку з СОТК; біохімічні: вивчення загальної міді і її фракцій - зв'язаної та вільної - у плазмі крові, СОТК, рівня ЦП плазми крові; вивчення КЖК у СОТК; мікробіологічні: копрологічне дослідження, аналіз калу на дисбактеріоз; оцінка психоемоційного стану пацієнтів за допомогою анкетування (опитувальник Яхіна К. К.,

Менделевича Д. М.); інструментальні: ректороманоскопія, колоноскопія, іригографія, фіброгастроуденоскопія, ультразвукова діагностика органів черевної порожнини (ОЧП), комп'ютерна томографія.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше вивчено вміст загальної, зв'язаної, вільної міді, ЦП у крові пацієнтів із різними підтипами СПК визначено значення обміну міді в розвитку СПК. Уточнені ендоскопічні, морфологічні зміни, особливості мікробіоценозу та метаболічної активності кишкової мікрофлори ТК з вивченням КЖК у СОТК у пацієнтів із різними підтипами СПК на тлі дослідження обміну міді. Вперше доведена ефективність призначення в комплексній терапії месалазину в пацієнтів різних підтипів СПК з урахуванням виявлених патогенетичних особливостей обміну міді, дисбіотичних порушень та змін СОТК.

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведені клінічні дослідження дозволили: оцінити вираженість порушень у пацієнтів із різними підтипами СПК з урахуванням рівнів загальної, вільної, зв'язаної міді, ЦП, міді в СОТК; кількісного і якісного складу кишкової мікрофлори і її метаболізму; ендоскопічних особливостей; дати оцінку прогнозу подальшого розвитку захворювання; поліпшити комплексну стандартну терапію різних підтипів СПК із використанням препарату месалазину для підвищення ефективності лікування, більш швидкого регресу клінічної симптоматики і збільшення тривалості ремісії.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практику гастроентерологічного центру Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М. В. Скліфосовського, терапевтичного відділення 3-ї міської лікарні швидкої медичної допомоги (м. Черкаси), клініці ДУ «Інституту гастроентерології НАМН України» (м. Дніпропетровськ), терапевтичного відділення вузлової лікарні №1 станції Дарниця (м. Київ), поліклінічного відділення Одеської обласної клінічної лікарні, також у педагогічний процес Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України, ВДНЗУ «Української медичної стоматологічної академії» (м. Полтава).

**Особистий внесок здобувача.** Внесок здобувача в отриманні результати дослідження є основним і полягає в самостійно проведеному аналізі літератури та інформаційно-патентному пошуку, відборі, клінічному обстеженні пацієнтів, поділі їх на групи спостереження, контролі результатів лікування. Здобувач виконала узагальнення результатів наукових досліджень, оцінила клінічні, лабораторні, інструментальні дані, провела науковий аналіз та статистичну обробку результатів. Дисертанткою написані всі розділи дисертації, самостійно оформлено дисертаційну роботу у вигляді рукопису, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації. Автор впровадила отримані

результати в практику. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів.

**Апробація результатів дисертації.** Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини №1 і №2, пропедевтичної терапії і клінічної кардіології, пропедевтики внутрішніх хвороб, загальної практики сімейної медицини, госпітальної терапії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України. Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені та обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука - 2009», (м. Полтава), науково-практичній конференції «Гастроентерологія для лікарів-інтерністів: теоретичні та практичні аспекти», (м. Донецьк 2009), міжнародному симпозиумі «Захворювання кишечника», (Будапешт 2008).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 8 робіт, із них 6 у фахових журналах, 1 робота в матеріалах наукових форумів, 3 роботи виконано здобувачем самостійно, отримано патент 50964 України МПК А 61 К 31/195 (2006.1) "Спосіб лікування синдрому подразненого кишечника» - № u 201000351; заявл. 18. 01. 2010; опубл. 25. 06. 2010, Бюл. № 12.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 162 сторінках тексту і складається з вступу, 5 розділів (у тому числі огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень), аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, які містять 262 найменування (157 кирилицею і 105 латиницею). Робота ілюстрована 30 таблицями.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Клінічна характеристика обстежених хворих і методи дослідження.** З 2005 по 2010 рік нами спостерігалось 120 пацієнтів із різними підтипами СПК у віці від 18 до 65 років, серед яких було 35 (29,2%) чоловіків і 85 (70,8%) жінок, що знаходилися на лікуванні в гастроентерологічному центрі Полтавської обласної клінічної лікарні. Діагноз СПК встановлювався згідно Римським критеріям III, 2006 р., згідно з якими виділялися підтипи СПК: із закрепамі – 52 (43,3%) хворих, з діареєю – 42 (35,0%) пацієнтів, змішаний підтип – 19 (15,8%) хворих, недиференційований підтип – 7 (5,9%) осіб. Крім цього контрольну групу склали 30 практично здорових осіб.

Обстеження всіх хворих включало в себе загальноприйняте клініко - лабораторне обстеження з виявленням стигм ДСТ та ДЕ. Больовий синдром оцінювався за візуально аналоговою шкалою від 0 до 10 балів, для оцінки кишкових порушень і змін кишкового транзиту використовували Брістольську шкалу форм калу. Всім хворим проведено ендоскопічне дослідження. Для об'єктивної оцінки морфологічних та ендоскопічних змін проведено

цитологічне дослідження СОТК 50 пацієнтам з СПК. Оцінювали ступінь і вираженість невротичних станів у 83 пацієнтів із СПК. Визначали вміст міді, її фракцій, ЦП у сироватці крові, загального вмісту міді в СОТК. Для оцінки кишкового мікробіоценозу проводилося бактеріологічне дослідження калу, метаболічна активність мікрофлори товстої кишки (ТК) оцінювалась за вмістом КЖК у СОТК.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою варіаційно-статистичного аналізу методом Стьюдента-Фішера. Підраховували вибіркоче середнє значення ( $M$ ), середню помилку ( $m$ ), середньоквадратичне відхилення; достовірність отриманих даних визначалася за допомогою критеріїв  $t$  і  $p$ , статистично значущі відмінності визначалися при  $p < 0,05$ . Кореляційний аналіз проводився методом розрахунку кореляції Пірсона, з визначенням коефіцієнта кореляції ( $r$ ). Математична обробка даних виконувалася з використанням персонального комп'ютера Pentium 4 та інтегрованої програми статистичної обробки (Statsoft Statistica 6.0, «Primer Biostatistics» Version 4.03. By Stanton A. Glantz, 1998), графічної візуалізації даних «Statgraf» і стандартного статистичного пакету «Microsoft Excel 2003» для ймовірності 95% і 99%.

**Результати дослідження.** Серед обстежених пацієнтів Полтавського регіону СПК розвивався частіше в жінок, переважно до 45 років, у чоловіків захворювання частіше розвивалося у віці від 26 до 35 років, співвідношення жінок і чоловіків у середньому склало 2,4:1. Переважали пацієнти у віці від 36 до 45 років, що пояснюється піком захворюваності, який припадає на період від 30 до 40 років. Із віком виявлялася тенденція до зниження кількості хворих, що пов'язано зі зниженням частоти симптомів після 50 років. Переважали пацієнти з тривалістю перебігу захворювання від року до 10 років.

Серед пацієнтів із СПК, що знаходились під наглядом було виявлено всі підтипи перебігу хвороби. Переважали хворі на СПК із закрепамми - 52 (43,3%) хворих і діареєю - 42 (35,0%) пацієнти, рідше пацієнти змішаного і недиференційованого підтипу (19 (15,8%) та 7 (5,9%) відповідно). СПК із закрепамми найбільш часто виявляли у віці старше 45 років, у жінок у 3 рази частіше. СПК із діареєю переважав у віці до 45 років, не відрізняючись серед чоловіків і жінок. Зустрічаємість змішаного і недиференційованого підтипу достовірно не відрізнялася в різних вікових групах.

Сприятливі фактори мають особливе значення в розвитку СПК, так як можуть провокувати розвиток хвороби, бути сприятливим фоном для виникнення органічних змін. Серед сприятливих факторів у хворих на СПК більш ніж у 40% домінували стресові ситуації і психотравмуючі події. Урогенітальні захворювання виявлялися в 58 (48,3%) пацієнтів із різними підтипами СПК. Також при СПК серед факторів, що сприяють розвитку

захворювання, домінували психоневрологічні захворювання в 17 (14,2%) пацієнтів, частіше визначалися харчова та медикаментозна алергії.

В пацієнтів із різними підтипами СПК домінували такі особливості харчування, як нерегулярний прийом їжі - в 38 (31,6%) пацієнтів, низький вміст харчових волокон у раціоні - 65 (54,2%) хворих, недостатній за обсягом сніданок – у 56 (46,6%) пацієнтів, малий за обсягом об'єм рідини на добу – в 52 (43,3%) хворих, достовірно частіше при СПК із закрепамми.

Серед аномалій сполучної тканини (СТ), які можуть сприяти розвитку СПК, бути маркером виникнення дисбалансу в обміні міді в більшості пацієнтів - 96 (80,0%) виявлялися три і більше стигм ДСТ, прояви системної ДСТ були в 44 (36,7%) пацієнтів, що могло погіршувати перебіг захворювання, сприяти рецидивам хвороби і ускладнювати проведену терапію. Множинні стигми частіше виявлялися при закрепах - 23 (44,2%) ( $p < 0,01$ ) і при діареї - 16 (38,1%) хворих ( $p < 0,05$ ), 3 - 5 стигм більш часто визначалися при змішаному СПК - 13 (68,4%) ( $p < 0,01$ ), дещо рідше при СПК із діареєю - 19 (45,2%) пацієнтів ( $p < 0,01$ ).

3 фенотипічних ознак і проявів ДСТ внутрішніх органів превалювали мікроаномалії розвитку опорно - рухового апарату - 99 (82,5%) пацієнтів ( $p < 0,01$ ), і стигми ДЕ ШКТ - 92 (76,7%) хворих ( $p < 0,01$ ). Найбільш часто ДСТ органів травлення проявлялася змінами сфінктерного апарату ШКТ, найбільш часто рефлюксами ШКТ (виявлені в 46 (38,3%) пацієнтів, достовірно частіше при СПК із діареєю ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,01$ )), сприяючи появі моторно-тонічних порушень, будучи сприятливим фоном для появи органічної патології. Вісцероптоз, який сприяє формуванню вісцеральної гіперчутливості, рецидивам захворювання зустрічався в 31 (25,8%) хворого, мікроаномалії СТ ТК в 23 (19,2%) пацієнтів, що виявлялися з однаковою частотою серед всіх підтипів.

В обстежених пацієнтів із СПК виявлені клінічні прояви відповідали Римським критеріям III (2006р.). У клініці всіх пацієнтів із СПК переважали рецидивуючі абдомінальні болі або відчуття дискомфорту, які були відсутні в нічний час, частіше турбували в ранкові години - 108 (90,0%) пацієнтів та у 103 (85,8%) хворих були пов'язані зі стресовими ситуаціями. Больовий синдром при СПК значно варіював, мав мігруючий характер, іррадіація болю була відсутня. Найчастіше болі локалізувалися навколо пупка і клубових областях.

Максимальна інтенсивність болю за візуально аналоговою шкалою відповідала 4 - 6 балам у 74 (61,7%) хворих, середня інтенсивність – 1 - 3 балам у 104 (86,7%) пацієнтів. Пацієнти із закрепами частіше відзначали болі навколо пупка - 40 (76,9%) хворих ( $p < 0,01$ ), у лівій здухвинній ділянці частіше виявлялись у змішаного підтипу - 16 (84,2%) хворих ( $p < 0,01$ ), у правій здухвинній області з однаковою частотою при всіх підтипах СПК.



У 117 (97,5%) пацієнтів із СПК болі поєднувалися з метеоризмом, зменшуючись після дефекації - у 110 (91,7%) хворих, або відходження газів – у 106 (88,3%) пацієнтів, не були пов'язані з прийомом їжі – у 99 (82,5%) хворих, і характером харчування – у 113 (94,2%) випадках, достовірно не відрізняючись серед підтипів.

У всіх пацієнтів із СПК визначалися порушення випорожнення і зміни консистенції калу, які 99 (82,5%) пацієнтів пов'язували зі стресами, достовірно частіше при СПК із діареєю. У 88 (73,3%) хворих на СПК з'являлися імперативні позиви на дефекацію після стресу, достовірно частіше у хворих із діареєю, в 24 (20,0%) пацієнтів виявлялися позиви на дефекацію після сну, переважаючи при змішаному підтипі - 9 (47,4%) пацієнтів.

У хворих на СПК часто виявлялися астено-невротичні скарги. 79 (65,8%) пацієнтів турбували головні болі, 62 (51,7%) хворих загальна слабкість і стомлюваність, 33 (27,5%) - часте сечовипускання, диспепсичні скарги визначалися у 49 (40,8%) пацієнтів. Кількість додаткових скарг у пацієнтів із СПК збільшувалася по мірі зростання тривалості захворювання, побічно відображаючи ступінь прогресування хвороби.

В об'єктивному статусі у всіх пацієнтів загальний стан був задовільним, і в більшості пацієнтів суттєві відхилення не визначалися. При об'єктивному обстеженні ОЧП найчастіше виявлялися обкладеність кореня язика, здуття живота і видима перистальтика кишечника. Найбільш часто при пальпації визначалася болючість навколо пупка і по ходу низхідного відділу ТК, однаково часто серед усіх підтипів СПК. При обстеженні печінки та селезінки відхилення не виявлялися. Із супутньої патології переважали симптоми хронічного неатрофічного гастродуоденита – у 104 (86,7%) пацієнти, гастроезофагіальної рефлюксної хвороби - 19 (15,8%) хворих, функціональної диспепсії - 11 (9,2%) пацієнтів, дискінезії жовчовивідних шляхів - 79 (65,7%) пацієнтів.

При ендоскопії у 75 (62,5%) хворих на СПК відхилень в ендоскопічній картині не визначалося. 45 (37,5%) хворих мали незначні ендоскопічні зміни. Найбільш часто виявляли легку поверхневу гіперемію, осередкову сглаженість судинного малюнка, пристінковий слиз, що відображає запальний характер змін у СОТК і може виявлятися при СПК у період загострення. Серед різних підтипів частіше визначалися вогнищеві катаральні зміни в пацієнтів з діареєю - 16 (38,1%) ( $p < 0,05$ ), інші зміни зустрічалися з однаковою частотою серед усіх підтипів.

Для оцінки вираженості морфологічних змін СОТК у пацієнтів із СПК проводилося цитологічне дослідження. Виявлені зміни цитограм не мали єдиної морфологічної картини і часто носили запальний характер. У 12 (24,0%) хворих виявлено нормальні цитограми, в 15 (30,0%) пацієнтів визначалися поодинокі

епітеліальні клітини з ознаками проліферації, у 6 (12,0%) хворих виявлялися скупчення лейкоцитів. Клітинні елементи запального характеру переважали при СПК із діареєю, поліморфізм ядер клітин епітелію та їх лізис частіше визначався при змішаному підтипі і закрепах.

При оцінці психоемоційного статусу з використанням клінічного опитувальника в 75 (90,4%) пацієнтів із СПК визначалися зміни. За усіма дослідженими шкалами опитувальника відхилення виявлялися з однаковою частотою, в середньому в 67,1% випадків. Переважали депресивно-тривожні порушення і вегетативні розлади. Підтип СПК впливав на ступінь порушень і частоту психосоматичних розладів. При СПК із закрепами депресивні розлади були найбільш вираженими і провідними ( $p < 0,05$ ), та мали залежність від дисбалансу в обміні міді ( $r = 0,87$ ), при СПК із діареєю показники депресивної шкали були найменшими ( $p < 0,05$ ), проте вегетативні порушення та істеричні розлади зустрічалися найчастіше. В пацієнтів змішаного підтипу за шкалами тривоги, депресії, астенії, obsесивно-фобічних порушень виявлені зміни були найбільш глибокими і зустрічалися частіше, ніж в інших підтипах.

Так як дисбаланс у концентрації міді при стресах, психоемоційних розладах є однією з причин, що призводить до зміни передачі нервового імпульсу за рахунок порушення роботи мідьвмісних амінооксидаз, відповідальних за інактивацію багатьох фізіологічних активних амінів, які стимулюють активність больових рецепторів, являються медіаторами болю, вивчено рівень міді крові, її фракцій, а також ЦП. У пацієнтів із СПК визначалося зниження зв'язаної міді ( $p < 0,01$ ) на тлі тенденції до зниження загальної міді ( $p < 0,2$ ) та підвищення ЦП ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ), при цьому ступінь підвищення ЦП мав кореляцію з інтенсивністю симптомів у хворих СПК ( $r = 0,84$ ).

У здорових осіб рівень міді та її фракцій у чоловіків та жінок має недостовірні відмінності, а при аналізі даних показників у чоловіків і жінок із СПК, виявлена достовірна різниця у вмісті загальної міді ( $p < 0,01$ ) і зв'язаної міді ( $p < 0,01$ ). Це пов'язано з більш значним зниженням вмісту міді в чоловіків, ніж у жінок. Вільна мідь при СПК у чоловіків частіше збільшувалася - 62,5% пацієнтів ( $p < 0,05$ ), у жінок знижувалася - 52,9% хворих ( $p < 0,05$ ).

Серед усіх підтипів СПК у крові визначалася тенденція до зниження вмісту загальної міді (табл.1).

Ці зміни були достовірні при СПК із закрепами і змішаному підтипі. В той же час серед усіх підтипів СПК визначалося підвищення ЦП, що при зниженні концентрації зв'язаної міді може свідчити про порушення білковозв'язувальної здатності плазми крові в пацієнтів із СПК. При цьому диспропорція в рівнях зв'язаної міді і ЦП у пацієнтів із закрепами була найбільш виражена ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

## Вміст міді та її фракцій, ЦП у хворих із різними підтипами СПК

	Загальна мідь (мкмоль/л)	Вільна мідь (мкмоль/л)	Зв'язана мідь (мкмоль/л)	ЦП (мг/л)
1.Здорові	17,70±0,87	1,35±0,14	16,35±0,88	316,4±21,6
2.Хворі на СПК (всього)	15,45±0,74	1,40±0,12	13,52±0,54**	378,2±20,1*
3.СПК із закрепами	15,09±0,62*	1,45±0,30	12,32±0,75**	409,1±26,4*
4.СПК із діареєю	15,88±0,96	1,47±0,22	15,15±1,05	381,9±39,6
5.Змішаний СПК	12,24±1,03*	0,90±0,49	11,99±1,81	367,1±51,1
6.Недиферен- ційований СПК	15,17±1,52	1,57±0,91	13,60±1,80	333,5±33,6

\*-  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  – порівнюючи різні підтипи СПК із здоровими особами

Найбільш значне зниження рівня міді та її фракцій мали хворі на СПК змішаного підтипу, в яких частіше, ніж в інших підтипів СПК виявлялися різні відхилення в психоемоційному статусі.

Порушення в крові вмісту міді та її фракцій у пацієнтів із різними підтипами СПК поєднувалися зі змінами її рівня в СОТК. У всіх підтипів СПК виявлялося підвищення міді в СОТК, у середньому до -  $(2,78 \pm 0,37)$  мкг/г. При цьому, найбільший вміст міді виявлено у хворих на СПК із діареєю ( $p < 0,05$ ), найменший – при змішаному підтипі, достовірної різниці між підтипами, та чоловіками і жінками не виявлялося. Збільшення міді в СОТК може свідчити про перерозподіл мікроелементу з крові в тканини, як прояв захисної реакції організму на виникнення запальних елементів та попередження появи органічних змін у ТК.

На тлі СПК в усіх хворих були виявлені порушення мікробіоценозу ТК. При відсутності патогенних мікроорганізмів, недостовірного зменшення вмісту біфідобактерій і лактобацил, у пацієнтів із СПК визначалося зниження частоти висівання кишкової палички з нормальними ферментативними властивостями

(КПНФ) – у 48 (80,0%) хворих ( $p < 0,01$ ). Ці зміни частіше виявлялися у хворих на СПК із діареєю і змішаному підтипі. Кількість КПНФ була знижена у всіх підтипів СПК, але достовірно рівень E.coli знижувався при СПК із закрепами, діареєю, змішаному СПК. Виявлені зміни в мікрофлорі поєднувалися зі збільшенням частоти висівання кишкової палички зі зміненими ферментативними властивостями (КПЗФ) ( $p < 0,05$ ) і її кількості, найбільш достовірно при змішаному підтипі СПК ( $p < 0,001$ ). Крім цього визначалися гемолізуючі штами кишкової палички - у 10 (16,7%) пацієнтів ( $p < 0,01$ ), переважно у хворих на СПК із закрепами і діареєю.

Кількісний вміст факультативної мікрофлори при СПК збільшувався. Достовірно частіше висівалися непатогенні штами стрептококу ( $p < 0,01$ ), цитробактер ( $p < 0,001$ ), клебсієлла ( $p < 0,01$ ). Ці зміни мікрофлори були більш вираженими у хворих із закрепами і діареєю. При змішаному підтипі СПК у хворих частіше виявлялись непатогенні стрептококи і цитробактер.

У пацієнтів, що мали найбільш виражені дисбіотичні зміни в ТК, виявлено кореляцію із порушеннями в обміні міді. Загальна мідь зберігала тенденцію до зниження, зв'язана мідь мала тенденцію до зменшення - ( $13,07 \pm 0,19$ ) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), достовірно при закрепах ( $11,67 \pm 0,62$ ) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,74$ ) та діареї ( $13,11 \pm 0,82$ ) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,85$ ). ЦП зберігав тенденцію до збільшення - ( $389,1 \pm 22,4$ ) мг/л ( $p < 0,05$ ), достовірно у хворих на СПК із закрепами та діареєю ( $p < 0,05$ ). Крім цього, у даних хворих виявлялися більш виражені відхилення по депресивній шкалі опитувальника, достовірно при закрепах ( $p < 0,05$ ). Дані зміни частіше виникали на тлі появи поверхневої гіперемії СОТК, здебільшого при діареї ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,88$ ), осередкової зглаженості судинного малюнка, вираженого больового синдрому при проведенні ендоскопії, превалуючи при діареї і закрепах ( $p < 0,05$ ), та виявлення у даних пацієнтів у цитограмах скупчень лейкоцитів, клітин проліферуючого епітелію, клітин епітелію з ознаками дегенерації, поодиноких макрофагів, що можливо пов'язано із впливом дисбіозу на розвиток захворювання та порушеннями в обміні міді.

Виявлені дисбіотичні порушення мікрофлори ТК у пацієнтів із СПК, приводили до зміни метаболічної активності кишкової мікробіоти і в подальшому до змін синтезу КЖК. У пацієнтів із різними підтипами СПК визначалося підвищення загальної концентрації – ( $1,265 \pm 0,195$ ) мг/г ( $p < 0,02$ ) і сумарного вмісту КЖК – ( $1,41 \pm 0,205$ ) мг/г ( $p < 0,05$ ) в СОТК. Серед профілів КЖК визначалося збільшення частки оцтової кислоти (pC2) - ( $0,839 \pm 0,011$ ) мг/г ( $p < 0,01$ ) ( $p < 0,05$ ), на тлі зниження пропіонової кислоти (pC3) – ( $0,112 \pm 0,081$ ) мг/г ( $p < 0,05$ ) і масляної кислоти (pC4) – ( $0,048 \pm 0,005$ ) мг/г ( $p < 0,01$ ). Найбільш глибокі зміни визначалися у хворих із діареєю ( $p < 0,05$ ), що пов'язано з більш значними порушеннями функціонування товстокишкової мікробіоти,

зниженням активності лактобацил і біфідобактерій, посиленням активності умовно-патогенних мікроорганізмів і сапрофітних аеробів, які мають протеолітичну активність, що характерно для порушення не тільки просвітнього, але і пристінкового мікробіоценозу, тим самим посилюючи моторно – евакуаторні розлади при СПК, сприяючи виникненню мікроелектролітних порушень.

Співвідношення ЕіС/ЕС при СПК підвищувалося –  $(1,559 \pm 0,208)$  мг/г ( $p < 0,05$ ), достовірно при закрепах –  $(1,787 \pm 0,317)$  мг/г ( $p < 0,05$ ), що пов'язано з пригніченням діяльності облігатних анаеробів, посиленням активності аеробів і анаеробів, здатних до гемолізу, що призводить до синтезуванню КЖК з білків, негативно впливаючи на епітелій ТК. У хворих на СПК із діареєю і при змішаному підтипі співвідношення ЕіС/ЕС знижувалося, але кількість іС5/С5 при діареї знижувалась найменше.

Зміни синтезу КЖК поєднувалися з дисбалансом в обміні міді в СОТК. Серед всіх підтипів вміст міді в СОТК підвищувався, достовірно при діареї –  $(3,6 \pm 0,42)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ). При даному підтипі виявлялося зниження співвідношення ЕіС/ЕС (кореляційний коефіцієнт -  $r = 0,86$ ), що було обумовлено збільшеною протеолітичною активністю аеробної умовно-патогенної мікрофлори. В той же час, при СПК із закрепами дещо менше підвищення міді в СОТК –  $(2,76 \pm 0,48)$  мкг/г діагностувалося при достовірному підвищенні ЕіС/ЕС. Підвищення вмісту міді в СОТК можливо являлося захисною реакцією тканини на дисбіотичні порушення, зокрема на підвищену діяльність умовно-патогенної мікрофлори, що спричиняла мікроелектролітні зміни, призводила до появи запальних елементів у ТК.

Таким чином, СПК є поліетіологічним захворюванням, у розвитку якого відіграють важливу роль сприятливі фактори, генетична схильність, психоемоційні порушення, морфологічні зміни в СОТК, порушення діяльності мікробіоти, які провокують виникнення дисбалансу КЖК і зміни в обміні міді.

Своєчасне виявлення клінічних, ендоскопічних, морфологічних, метаболічних змін, з урахуванням порушення обміну міді в пацієнтів із СПК, може сприяти призначенню більш раціональної терапії, запобіганню рецидивів захворювання. Неоднозначність етіопатогенезу СПК, виявлення кореляції між порушеннями в обміні міді та вираженістю дисбіотичних змін, метаболічною активністю мікрофлори, що характеризувалась змінами у вмісті КЖК, появою запальних елементів у СОТК при СПК, зумовлює необхідність корекції комплексної терапії, що проводиться.

Всім пацієнтам проводилася терапія згідно з клінічними протоколами надання медичної допомоги хворим за спеціальністю «Гастроентерологія» (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005). Пацієнтам призначалися дієтичні рекомендації з урахуванням варіанту СПК, холінолітики, спазмолітики,

психотерапевтичні методи, проносні препарати (при домінуванні закрепів), протидіарейні препарати (при домінуванні діареї), прокінетики, пре- та пробіотики, 5НТ4 - агоністи, антидепресанти (низькі дози), інгібітори зворотного захоплення серотоніну в загальноприйнятих терапевтичних дозах.

Крім цього 32 пацієнтам із різними підтипами СПК, в яких було виявлено кореляцію між вираженістю дисбіозу і порушеннями в обміні міді, що проявлялися збільшенням вмісту протизапального, антиоксидантного мідьвмісного ферменту – ЦП, міді в СОТК, зменшенням зв'язаної, загальної міді в крові, на тлі появи поверхневих катаральних змін СОТК, запальних елементів у цитограмах, та мали виражену симптоматику, рефрактерний больовий синдром, на додаток до загальноновизнаного лікування призначався месалазин перорально по 500 мг 2 - 3 рази на день протягом 14 днів, з урахуванням його антиоксидантної активності, імуномодуючої дії, як інгібітора основних медіаторів розвитку запалення в СОТК, за рахунок пригнічення ліпооксигенази та зменшення утворення хемотрактантних сполук - лейкотриєнів, які є не тільки причиною виникнення запалення з активацією та залученням імунокомпетентних клітин, але і беруть участь у генезі болю, основного симптому СПК. Крім того, доцільність призначення месалазину обумовлена його антибактеріальною дією відносно кишкової палички та деяких коків, що превалювали як прояв дисбіотичних порушень у даних хворих.

На тлі проведеного лікування у всіх пацієнтів відзначалося поліпшення стану, однак у пацієнтів, що отримували месалазин, виявлено більш швидка позитивна клінічна динаміка. В пацієнтів швидше припинялися болі ( $p < 0,01$ ), зникали явища метеоризму ( $p < 0,01$ ), астеничні симптоми ( $p < 0,05$ ), відбувалася нормалізація випорожнення ( $p < 0,05$ ), а також відзначалася більш виражена нормалізація ендоскопічної і цитологічної картини. Крім цього, визначалося збільшення тривалості ремісії, в середньому на  $(8,1 \pm 0,8)$  тижня.

У результаті лікування вміст міді в крові нормалізувався, за рахунок підвищення загальної і зв'язаної міді, більше в чоловіків, і зниження ЦП. При цьому, у хворих, що отримували месалазин, виявлялася тенденція до більш значного зменшення ЦП та підвищення зв'язаної міді. Лікування в пацієнтів із різними підтипами СПК сприяло нормалізації мікрофлори ТК. Достовірно знижувався вміст умовно-патогенної мікрофлори. Нормалізувався вміст КПНФ –  $(7,32 \pm 0,62 \text{ Ig}) \text{ КУО/г}$ , зменшилася кількість КПЗФ –  $(3,48 \pm 0,57) \text{ Ig КУО/г}$  ( $p < 0,05$ ), гемолітична форма кишкової палички не визначалась. У пацієнтів, які отримували месалазин, виявлялося більш виражене зниження вмісту умовно-патогенної мікрофлори (цітробактер –  $(3,34 \pm 0,47) \text{ Ig КУО/г}$ , стрептококи –  $(4,51 \pm 0,17) \text{ Ig КУО/г}$ ) та середніх показників КПЗФ –  $(3,15 \pm 0,32) \text{ Ig КУО/г}$ .

Застосування месалазину у хворих на СПК було ефективним, сприяло більш швидкій позитивній клінічній динаміці, стабілізації ендоскопічних змін,

нормалізації в обміні міді, регресу дисбіотичних порушень, збільшенню періода ремісії.

Отже, пацієнтам з різними підтипами СПК, із урахуванням виявленої залежності між вираженістю дисбіотичних порушень і змінами в обміні міді, на тлі появи запальних елементів у СОТК, дисбалансу в метаболічній активності мікрофлори, що характеризується змінами в синтезі КЖК, рефрактерного больового синдрому, необхідно призначати на додаток до комплексного лікування месалазин, для більш швидкої позитивної клінічної динаміки, стабілізації ендоскопічних та дисбіотичних змін, нормалізації в обміні міді, та збільшення періода ремісії.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове рішення наукової задачі гастроентерології, що виявилось в практичному обґрунтуванні проблеми вивчення і пошуку нових ланок розвитку СПК, нове рішення удосконалення діагностики та лікування різних підтипів СПК, визначенні особливостей впливу обміну міді, з урахуванням модифікуючих факторів, генетичної схильності, психоневрологічних порушень, морфологічних, дисбіотичних змін, на розвиток різних підтипів СПК та подальший прогноз захворювання.

1. Серед обстежених пацієнтів Полтавського регіону СПК частіше зустрічався в жінок до 45 років ( $p < 0,05$ ), переважали хворі на закрепи - 43,3% та діарею - 35,0% пацієнтів, рідше виявлялись пацієнти зі змішаним і недиференційованим підтипом (15,8% і 5,9%). У 49 (40,0%) хворих розвиток СПК провокували психотравми і стреси ( $p < 0,05$ ). 90,4% пацієнтів мали зміни в психоемоційному стані, переважно тривожно-депресивні розлади, що проявлялися найбільш виражено у хворих на змішаний підтип і при закрепах.

2. У 80,0% пацієнтів із СПК виявлено множинні стигми ДСТ, які можуть бути маркером виникнення дисбалансу в обміні міді, найбільш часто при закрепах ( $p < 0,01$ ) та діареї ( $p < 0,05$ ). У 76,7% пацієнтів із різними підтипами СПК, серед яких домінували стигми ДЕ ШКТ ( $p < 0,01$ ), зміни сфінктерного апарату ШКТ виявлялися частіше у хворих на СПК із діареєю ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,01$ ), в яких мідь у СОТК збільшувалася найбільше.

3. В 69,7% пацієнтів із СПК визначається зниження в крові зв'язаної міді ( $p < 0,05$ ), на тлі тенденції до зниження загальної міді ( $p < 0,2$ ), підвищення міді в СОТК та підвищення ЦП крові ( $p < 0,05$ ), що корелювало з вираженістю клінічних проявів захворювання ( $r = 0,84$ ). В чоловіків загальна і зв'язана мідь крові знижувалися більш значно ( $p < 0,05$ ), ніж у жінок. Вільна мідь у 62,5% чоловіків підвищувалась, у 52,9% жінок знижувалась ( $p < 0,05$ ).

4. У всіх пацієнтів із СПК виявлено дисбіотичні зміни мікрофлори ТК, які корелювали з порушеннями в обміні міді, найбільш виражено при закрепах та

діареї ( $p < 0,05$ ), та супроводжувалися появою поверхневих катаральних проявів у СОТК – у 37,5% хворих, елементів запалення в цитограмах, частіше при діареї ( $p < 0,05$ ). При цьому підвищувався сумарний вмісту КЖК у СОТК ( $p < 0,05$ ), переважно за рахунок рС2 ( $p < 0,01$ ), на тлі зниження рС3 і рС4, найбільш виражено при діареї ( $p < 0,05$ ).

5. Комплексна терапія СПК із застосуванням системного протизапального препарату месалазину приводить до більш швидкої позитивної клінічної динаміки за рахунок припинення больового синдрому, метеоризму ( $p < 0,01$ ), регресу дисбіотичних порушень, астено – невротичних відхилень ( $p < 0,05$ ) та ендоскопічних змін і збільшує тривалість ремісії на  $(8,1 \pm 0,8)$  тижня.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У пацієнтів із СПК рекомендовано визначати вміст зв'язаної, вільної, загальної міді в крові та в СОТК, ЦП у крові для оцінки вираженості порушень, прогнозу подальшого перебігу захворювання, та своєчасного призначення корегуючої терапії.

2. Дослідження кількісного та якісного складу кишкової мікрофлори ТК, її метаболічної активності, з урахуванням змін КЖК, на тлі появи порушень в обміні міді та запальних елементів у СОТК, треба використовувати для своєчасного призначення відповідного лікування та попередження розвитку рецидивів захворювання.

3. Всім пацієнтам із різними підтипами СПК (особливо при діареї) необхідно застосовувати цитологічне дослідження СОТК для виявлення запальних елементів, дисрегенераторних, атрофічних змін та своєчасного проведення корекції лікування.

4. Обстеження хворих на різні підтипи СПК повинно включати виявлення диспластичних змін СТ та стигм ДЕ (найбільш важливо при закрепах та діареї), для діагностики порушень у обміні міді та прогнозування перебігу хвороби.

5. Пацієнтам із різними підтипами СПК при виявленні запальних елементів у СОТК, на тлі дисбіотичних порушень та змін в обміні міді, необхідно використовувати месалазин перорально по 500 мг 2 - 3 рази на день, протягом 14 днів, для підвищення ефективності лікування, більш швидкого регресу клінічної симптоматики та збільшення тривалості ремісії.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Кирьян Е. А. Клинико-психологические особенности и уровень серотонина у больных синдромом раздраженной кишки / Е. А. Кирьян, А. Э. Дорофеев, О. А. Рассохина // Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2006. - Т. 6, Вип. 4 (16). - С. 16 - 19 (*Особисто здобувачем проаналізовано вплив*



*серотоніну на перебіг синдрому подразненого кишечника, огляд літературних джерел).*

2. Кирьян Е. А. Функциональная патология толстой кишки как фактор риска возникновения рака толстой кишки у больных Полтавской области / Е. А. Кирьян, А. Э. Дорофеев // Вестник гигиены и эпидемиологии. - 2006. - Т. 10, № 1. - С. 176 - 179 *(Особисто здобувачем проведено оцінку і аналіз особливостей перебігу синдрому подразненої кишки у хворих, статистична обробка матеріалу).*

3. Kiriyan E. A. Efficacy of mesalazine application in patients with irritable bowel syndrome / E. A. Kiriyan, A. E. Dorofeyev, O. A. Rassokhina // Intestinal Disorders, Falk Symposium N 164: Poster Abstracts. - Budapest Congress & World Trade Center, 2008. - P. 22 *(Особисто здобувачем проаналізовано характер впливу месалазину на перебіг синдрому подразненого кишечника, виконано статистичну обробку отриманих результатів).*

4. Кирьян Е. А. Опыт использования месалазина у больных с синдромом раздраженной кишки / Е. А. Кирьян, А. Э. Дорофеев, О. А. Рассохина // Крымский терапевтический журнал. - 2007. - Т. 1, № 2. - С. 25 - 27 *(Особисто здобувачем проаналізовано клінічні прояви синдрому подразненого кишечника, вплив месалазину на перебіг синдрому подразненого кишечника, виконано статистичну обробку отриманих результатів, написання статті).*

5. Кирьян Е. А. Частота встречаемости и возрастные особенности различных типов синдрома раздраженной кишки у больных Полтавского региона / Е. А. Кирьян // Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2009. - Т. 9, Випуск 4 (28), частина 1.- С. 110 - 114 *(Роботу виконано самостійно).*

6. Кирьян Е. А. Эндоскопическое исследование в диагностике воспалительных и функциональных заболеваний кишечника / Е. А. Кирьян, А. Э. Дорофеев, А. Ф. Элин, [и др.] // Сучасна гастроентерологія. - 2009. - № 3 (47). - С. 24 - 28 *(Особисто здобувачем проведено аналіз особливостей ендоскопічних досліджень, та їх роль у перебігу функціональних захворювань кишечника, статистична обробка матеріалу).*

7. Кирьян Е. А. Роль изменений метаболизма меди в патогенезе синдрома раздраженного кишечника / Е. А. Кирьян // Новости медицины и фармации. - 2010. - № 313. - С. 10 - 12 *(Роботу виконано самостійно).*

8. Кирьян Е. А. Профилактика синдрома раздраженного кишечника у пациентов Полтавского региона / Е. А. Кирьян // Вестник гигиены и эпидемиологии. - 2009. - Т. 13, № 2. - С. 300 - 303 *(Роботу виконано самостійно).*

9. Патент 50964 Україна, МПК А 61 К 31/195 (2006.1). Спосіб лікування синдрому подразненого кишечника / А. Е. Дорофеев, О. А. Кир'ян (Україна). - № u 201000351; заявл. 18. 01. 2010; опубл. 25. 06. 2010, Бюл. № 12.

## **АНОТАЦІЯ**

Кир'ян О. А. Клінічні та діагностичні особливості різних підтипів синдрому подразненого кишечника та їх лікування. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.36. - гастроентерологія. ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпропетровськ, 2012.

У дисертації наведено теоретичний доказ і нове рішення наукового питання щодо оптимізації діагностики та лікування різних підтипів синдрому подразненого кишечника з урахуванням виявлених порушень в обміні міді на тлі дисбіотичних змін мікробіоти, її метаболічної активності, морфологічних особливостей товстої кишки, диспластичних змін сполучної тканини та виявлених психоневрологічних відхилень. Проведено обстеження 120 хворих на СПК, з яких домінували пацієнти із закрепами - 43,3% та діареєю – 35,0%, значно рідше виявляли змішаний – 15,8%, і недиференційований підтип – 5,9% хворих.

Запропоновано метод вдосконалення комплексної терапії пацієнтів з СПК із застосуванням системного протизапального препарату месалазіну, з урахуванням виявлених дисбіотичних порушень, змін в обміні міді та слизовій оболонці товстої кишки, що дозволив покращити ефективність лікування та подальший прогноз захворювання.

Ключові слова: різні підтипи синдрому подразненого кишечника, обмін міді, лікування

## **АННОТАЦИЯ**

Кирьян Е. А. Клинические и диагностические особенности разных подтипов синдрома раздраженного кишечника и их лечение. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.36. – гастроэнтерология. ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», Днепропетровск, 2012.

В диссертации приведено теоретическое доказательство и новое решение научного вопроса по оптимизации качества диагностики и лечения различных подтипов синдрома раздраженного кишечника (СРК). Впервые изучена роль нарушения обмена меди в развитии СРК на фоне выявленных дисбиотических особенностей микробиоты, ее метаболической активности с изучением короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), морфологических изменений слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) и корреляционной зависимости от выраженности симптомов заболевания. Исследована значимость выявленных психоневротических нарушений в развитие СРК с учетом изменений в обмене

меди. Определены морфологические особенности СОТК при различных подтипах СРК на основании цитологических исследований. Изучена роль дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и стигм дисэмбриогенеза в патогенезе развития СРК, их усугубляющее влияние на течение и прогноз заболевания.

Исследована частота встречаемости различных подтипов СРК, возрастные и клинические особенности, определены неблагоприятные предрасполагающие причины развития СРК. Предложен метод усовершенствования комплексной терапии пациентов с различными подтипами СРК.

Проведено обследование 120 пациентов с различными подтипами СРК и 30 практически здоровых лиц. Среди обследованных нами больных с СРК преобладали пациенты с запорами – 43,3% и диареей – 35,0% пациентов, значительно реже выявлялись смешанный подтип – 15,8%, и недифференцированный – 5,9%. СРК чаще развивался у женщин, в возрасте до 45 лет, у мужчин - в возрасте от 26 до 35 лет, соотношение женщин и мужчин в среднем составило 2,4 : 1.

Более чем у 40,0% пациентов с СРК развитие заболевания провоцировали психотравмы и стрессовые ситуации, 90,0% больных с СРК имели отклонения в психоэмоциональном состоянии. Урогенитальные заболевания выявлялись у 58 (48,3%) пациентов с разными подтипами СРК. У 80,0% пациентов с различными подтипами СРК определены множественные стигмы ДСТ. Диспластические изменения органов пищеварения при СРК наиболее часто проявлялись изменениями сфинктерного аппарата, преобладали рефлюксы желудочно-кишечного тракта - 38,3% пациентов, достоверно чаще при СРК с диареей ( $r=0,79$ ,  $p<0,01$ ). При эндоскопическом исследовании незначительные изменения выявлялись у 37,5% больных, чаще определялись катаральные очаговые изменения СОТК, достоверно чаще при диарее - 38,1%. В цитограммах при СРК не определялась единая морфологическая картина, в 12% выявлялся воспалительный характер изменений, чаще при диарее.

Среди обследованных пациентов с СРК у 69,7% определялось снижение связанной меди в крови ( $p<0,05$ ), на фоне некоторого снижения общей меди и повышения церулоплазмينا (ЦП), степень увеличения ЦП коррелировала с выраженностью симптомов у пациентов СРК ( $r=0,84$ ). При СРК у мужчин и женщин выявлялась достоверная разница в содержании общей меди ( $p<0,01$ ), и связанной меди ( $p<0,01$ ), за счет более значительного снижения у мужчин, чем у женщин, свободная медь у мужчин чаще увеличивалась, у женщин снижалась. Изменения в содержании меди и ее фракций в крови сочетались с нарушениями ее уровня в СОТК. Отмечалось увеличение уровня меди в СОТК среди всех подтипов СРК, наиболее при СРК с диареей ( $p<0,05$ ), наименее при смешанном подтипе.

У всех пациентов с СРК определялись дисбиотические нарушения микрофлоры толстой кишки (ТК), для которых было характерно снижение высеваемости кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами до 80,0%, на фоне появления гемолитической формы кишечной палочки - 16,7%, повышения количества и частоты высеваемости кишечной палочки с измененными свойствами у больных с диареей и смешанным СРК, увеличением условно-патогенной микрофлоры при запорах и диарее. Общая концентрация КЖК в СОТК увеличивалась, определялось увеличение пула уксусной кислоты, при снижении пропионовой и масляной кислот и повышении изоформ КЖК.

У пациентов с различными подтипами СРК, имевших выраженные дисбиотические изменения в ТК, выявлено корреляцию с нарушениями в обмене меди, проявляющуюся увеличением ЦП в крови, меди в СОТК и снижением общей и связанной меди в крови, достоверно при запорах и диарее, чаще возникающую на фоне поверхностных катаральных изменений в СОТК и рефрактерного болевого синдрома.

Применение в комплексной стандартной терапии системного противовоспалительного препарата месалазина у пациентов с выраженной симптоматикой различных подтипов СРК, требующих длительной терапии, с учетом выявленной зависимости между изменениями в обмене меди, дисбиотическими нарушениями, катаральными изменениями в СОТК, способствовало более быстрой положительной клинической динамике, стабилизации эндоскопических и микроэлектrolитных изменений, увеличению длительности ремиссии.

Ключевые слова: различные подтипы синдрома раздраженного кишечника, метаболизм меди, лечение

## **SUMMARY**

Kyryan O.A. Clinical and diagnostic peculiarities of different subtypes of irritable bowel syndrome and treatment. - Manuscript.

Dissertation for gaining scientific degree of candidate of medical science 14.01.36 – gastroenterology. - Dnipropetrovsk State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Institute of Gastroenterology of the Medical Science Academy of Ukraine, Dnipropetrovsk, 2012.

The dissertation focuses on the theoretical evidence and new solution of the scientific topic pertaining the diagnostics and treatment of the various subtypes of irritable bowel syndrome (IBS), taking into account the found deviations of copper metabolism on the background of dysbiotic changes of microflora, it's metabolic activity, morphological properties of the large intestine, dysplastic changes of the connective tissue and the disclosed psychoneurological derangements.

120 patients with IBS were examined. Among them IBS patients with constipation and diarrhea were predominated (43,3% and 35,0% patients respectively). Mixed subtype of IBS in 15,8% and undifferentiated subtype of IBS 5,9%. were observed. In all IBS patients clinical, biochemical and morphological peculiarities were analyzed.

Newly found were the factors that facilitate organic pathological changes in patients with IBS. The method for improving the complex therapy of the IBS patients using systemic anti-inflammatory agent mesalazine is suggested, taking into account the found deviations of copper exchange and changes in the large intestine mucosa, that allowed to improve treatment efficacy and prognosis.

Key words: various subtypes of irritable bowel syndrome, disease pathogenesis, copper metabolism, treatment.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДЕ	-дисембріогенез
ДСТ	-дисплазія сполучної тканини
КЖК	-коротколанцюгові жирні кислоти
КПНФ	- кишкова паличка з нормальними ферментними властивостями
КПЗФ	- кишкова паличка із зміненими ферментними властивостями
ОЧП	-органи черевної порожнини
рС2	-профіль оцтової кислоти
рС3	-профіль пропіонової кислоти
рС4	-профіль масляної кислоти
ПОЛ	-перекисне окислення ліпідів
СОТК	-слизова оболонка товстої кишки
СПК	-синдром подразненого кишечника
СТ	-сполучна тканина
ТК	-товста кишка
УЗД	-ультразвукове дослідження
ЦНС	-центральна нервова система
ЦП	-церулоплазмін
ШКТ	-шлунково-кишковий тракт