

На правах рукописи

БЕЛОУС СОФИЯ СЕРГЕЕВНА

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ И КОРРЕКЦИИ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2020

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(директор – д.м.н., профессор, академик РАН Ю.А. Шелыгин)

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России

Шапина Марина Владимировна

Официальные оппоненты:

- **Белоусова Елена Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского (МОНИКИ) и заведующая кафедрой гастроэнтерологии Факультета усовершенствования врачей (ФУВ) МОНИКИ;

- **Ардатская Мария Дмитриевна** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральной государственной медицинской академии (ЦГМА)» Управления делами Президента РФ (УДП РФ).

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «25» марта 2021 года в «10» часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19 и на сайте www.rmapo.ru)

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Язвенный колит (ЯК)- хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся воспалением ее слизистой оболочки [Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита, 2013]. Возможными причинами его развития могут быть генетические факторы [Bengtson M.B, 2010], преимущественное употребление белка в питании [Hou J.K., 2011], а также перенесенная кишечная инфекция в анамнезе [Jess T., 2011]. Основной задачей терапии является достижение клинико-эндоскопической, и, при возможности, гистологической ремиссии у подобных пациентов [Dignass A., 2012]. Так как заболевание носит хронический характер, для поддержания ремиссии в течение длительного периода пациент вынужден употреблять лекарственные препараты [Dignass A. et al, 2012]. Однако часто встречаются ситуации, при которых даже адекватно проводимая терапия не будет являться гарантом наступления клинической ремиссии [Fluxá D., 2017]. Такое состояние может быть обусловлено как сохраняющимся воспалительным процессом в толстой или прямой кишке, так и возможным развитием синдрома раздраженного кишечника (СРК) -подобной симптоматики [Barratt S.M., 2011]. В среднем, 1/3 пациентов с ремиссией ЯК предъявляют жалобы, характерные для СРК [Keohane J., 2010; Berrill J.W., 2013, Minderhoud I.M., 2004]. Существенным моментом при сочетании данных патологий является негативное влияние на качество жизни и психоэмоциональный статус. Также при установлении наличия СРК-подобных симптомов на фоне ремиссии ЯК, возникает вопрос о назначении адекватной терапии в подобном состоянии. Представляется логичным терапия, направленная на коррекцию кишечной микрофлоры. Эффективным может быть использование антибиотиков, таких, как метронидазол, цiproфлоксацин или рифаксимин [Rahimi R., 2007], или применение про-, пре- и симбиотиков с целью коррекции состояния кишечной микрофлоры [Mardini H.E., 2014]. Целесообразность данного способа коррекции обусловлена тем, что пробиотики могут оказывать должный эффект и при лечении СРК, и для поддержания ремиссии при ЯК [Oldfield, E.C., 2000; Kruis W., 1997]. Существенным фактором при сочетании ЯК и СРК может стать влияние одного заболевания на тяжесть другого, в частности, изменения уровня

качества жизни, тревоги и депрессии [Berrill J.W., 2013], а также на иммунный статус пациентов [Strober W., 2011]. Изменение иммунограммы у пациентов данной группы проявляется дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, что может приводить к развитию вышеуказанных клинических проявлений [Vivinus-Nébot M., 2014]. Кроме того сочетание ремиссии ЯК и СРК-подобных определяет необходимость подбора адекватной терапии, однако на сегодняшний день есть достаточно информации, как о лечении ЯК, так и о лечении СРК, при этом нет данных о подходах к терапии их в сочетании.

Таким образом, в настоящее время сформировалась проблема повышения качества диагностики и лечения подобных сочетанных состояний. Также остается открытым вопрос об особенностях проявления СРК-подобной симптоматики на фоне эндоскопической ремиссии ЯК. В связи с этим, имеющиеся подходы к подбору терапии у данной группы пациентов полноценно не обеспечивают их потребностей.

Степень разработанности проблемы

Частота встречаемости СРК-подобных симптомов на фоне эндоскопической ремиссии ЯК является достаточно высокой: в среднем, треть пациентов предъявляет те или иные жалобы [Minderhoud I.M., 2004]. Описаны проявления и подходы к терапии СРК как отдельного заболевания [Laustsen G., 2005], однако, нет достаточных данных о клинических проявлениях сочетания этих двух состояний. Имеются данные о влиянии СРК-подобной симптоматики на качество жизни пациентов [Creed F.H., 2006], при этом подходы к их коррекции недостаточно изучены. Оценка иммунного статуса у таких пациентов позволила сделать выводы о том, что при сочетании данных состояний имеется изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов [Vivinus-Nébot M., 2014], однако, остается неясным, является ли это проявлением ЯК функциональных расстройств или их сочетания, а также нет данных о том, поддаются ли эти изменения коррекции. Одним из перспективных методов лечения в этой ситуации может быть терапия, направленная на коррекцию состава кишечной микрофлоры [Guslandi M., 2005; Mardini H.E. 2014]. При этом данные литературы говорят в настоящее время о преимущественно эмпирическом подборе препаратов. Таким образом, вопрос о СРК-подобных проявлениях при ЯК остается до

конца не изученным. Имеющаяся в настоящее время информация зачастую противоречива.

В связи с этим, имеющиеся подходы по лечению ЯК и СРК, не позволяют обеспечить потребности данной группы пациентов в адекватной терапии с точки зрения достижения удовлетворения полученными результатами лечения и нормализации качества жизни.

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования является выявление особенностей клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника при эндоскопической ремиссии язвенного колита и способов их коррекции.

Для достижения этой цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Установить распространенность и особенности СРК-подобной симптоматики у пациентов с эндоскопической ремиссией язвенного колита
2. Определить сопутствующие изменения психоэмоционального статуса у пациентов с наличием эндоскопической ремиссии язвенного колита и проявлениями СРК-подобной симптоматики и оценить их влияние на качество жизни в данной группе пациентов
3. Оценить иммунный статус пациентов с СРК-подобной симптоматикой и ремиссией язвенного колита
4. Оптимизировать возможные способы коррекции проявлений симптомов подобных синдрому раздраженного кишечника на фоне эндоскопической ремиссии язвенного колита.

Научная новизна исследования

Полученные в настоящем исследовании данные сопоставимы с ранее опубликованными в мировой литературе [Pallis A.G. et al., 2002; Graff L.A. et al., 2006; Moser G., 2009]. Однако, в отличие от них, научной новизной характеризуются данные, полученные соискателем, на основании решения поставленных цели и задач. Охарактеризованы особенности проявления СРК-подобной симптоматики, у пациентов с ремиссией ЯК. Определен уровень качества жизни (КЖ) пациентов с СРК-подобной симптоматикой в ремиссии ЯК, который в большинстве случаев соответствует удовлетворительному уровню (13,2 балла), оцененному с помощью опросников (IBDQ -Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, опросник по определению качества жизни пациентов с ВЗК), в то время как при оценке КЖ с точки зрения функционального

заболевания (IBSQoL – Irritable Bowel Syndrome Quality of Life, опросник по качеству жизни у пациентов с синдромом раздраженного кишечника), КЖ соответствует низкому показателю (37,2 балла), что делает сопутствующую функциональную патологию основной причиной плохого самочувствия в данной группе пациентов. Определено, что при анализе микрофлоры пациентов с ремиссией ЯК и СРК-подобными симптомами качественный состав просветной и пристеночной флоры не имеет значимых различий, а количество микроорганизмов оказалось достоверно больше в просветной микрофлоре (ранее в литературе данный вопрос не освещался). Оценен эффект различных препаратов, применяемых для коррекции СРК-подобных симптомов. Выявлена взаимосвязь между основными жалобами пациента и эффективностью применяемых препаратов: у пациентов с диарейным синдромом достоверное сокращение частоты дефекаций было достигнуто с помощью невсасывающегося кишечного антибиотика рифаксимины ($p < 0,001$), а при запорах - увеличение частоты дефекаций было достигнуто с помощью мультиштаммовых пробиотиков ($p < 0,05$). Тогда как, в выполненных ранее работах оценивалась эффективность антибактериальных препаратов в большей степени при лечении болезни Крона [Day A.S. et al., 2010], а эффект на фоне терапии мультиштаммовыми пробиотиками был отмечен для поддержания ремиссии ЯК [Venturi A. et al. 1999; Mallon P., 2007; Dignass, A., 2012]. При этом ранее применение данных препаратов для коррекции СРК-подобной симптоматики на фоне ремиссии ЯК не рассматривалось. При оценке цитокинового профиля выявлена активизация противовоспалительного иммунитета у пациентов на фоне терапии пробиотиками (повышение уровня IL-1 β , IFN- γ ; снижение уровня Т-хелперов фенотипа CD3+CD4+, NKT-клеток типа CD3+CD16+CD56+), что позволяет использовать данные цитокины в качестве прогностических маркеров течения заболевания и расценивать применение пробиотиков как способ стимуляции иммунной системы толстой кишки. Также определены цитокины, влияющие на психологический статус пациента (NKT- клетки и D3+HLA-DR+ имеют достоверную взаимосвязь с уровнем тревожности). Их использование возможно рассматривать в качестве лабораторных маркеров сопутствующих психических отклонений, а

нормализация уровня на фоне проводимой терапии приводит к улучшению психологического состояния.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость результатов, полученных в работе, заключается в оценке особенностей проявлений и частоты встречаемости СРК-подобных симптомов у пациентов с констатированной ремиссией ЯК: выявлена склонность к запорам (6,5%) или диарее (39,8%), болям в животе (68,5%), чувству неполного опорожнения прямой кишки (2,8%), вздутию живота (50,9%). В результате анализа оценено значение изменений в составе кишечной микрофлоры. На основании анализа полученных различий микрофлоры при различных клинических проявлениях определены наиболее оптимальные индивидуальные подходы к лечению в зависимости от предъявляемых исходно жалоб.

Установлены закономерности в изменении состава про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови, в основе которых лежит наличие сопутствующих изменений в составе кишечной микрофлоры. Выявлена активизация противовоспалительного иммунитета у пациентов на фоне терапии пробиотиками (повышение уровня IL-1 β , IFN- γ ; снижение уровня Т-хелперов фенотипа CD3+CD4+, NKT-клеток типа CD3+CD16+CD56+), что говорит об эффективности проводимой терапии в отношении взаимного влияния СРК-подобной симптоматики и ЯК.

Доказана важность выявления СРК-подобных симптомов у пациента до проведения инструментального обследования, что позволяет квалифицировать проявления как функциональные, а также прогнозировать течение заболевания и эффективность проводимой терапии и может позволить избежать необоснованных госпитализаций.

Определена целесообразность исследования пристеночной микрофлоры, как отражающей в наибольшей степени картину кишечного микробиоценоза и ее влияние на основные проявления СРК-подобной симптоматики, что в свою очередь непосредственно влияет на выбор конкретных препаратов для лечения данных состояний. Выявленные особенности микрофлоры при различных проявлениях СРК-подобной симптоматики позволяют определять патогенетически обоснованный подход к терапии.

Установлены показания к назначению различных медикаментозных препаратов, зависящие от ведущего клинического симптома: жалобы на наличие диареи и болей в животе предполагают назначение антибактериального препарата, при появлении запоров и примеси слизи в кале наиболее целесообразным является назначение пробиотиков. Полученные данные позволят избежать неоправданного назначения лекарственных препаратов, которые ранее назначались преимущественно эмпирически.

Выявлены определенные цитокины в периферической крови и установлена их взаимосвязь с психоэмоциональным статусом. Изменение уровня НКТ- клеток и D3+HLA-DR+-клеток определило достоверную взаимосвязь с уровнем тревожности ($p < 0,05$). Доказано, что назначение адекватной терапии приводит к нормализации иммунного баланса и психоэмоционального статуса пациентов, что в свою очередь является необходимым условием нормального функционирования кишечника и определяет качество жизни пациента.

Полученные в ходе исследования данные позволили разработать оптимально индивидуализированные подходы при назначении терапии пациентам с СРК-подобными симптомами на фоне ремиссии ЯК.

Методология и методы исследования

Теоретико-методологической базой диссертационной работы являются труды российских и зарубежных ученых, посвященные проблемам проявления функциональных расстройств на фоне эндоскопической ремиссии язвенного колита. К группе наиболее упоминаемых авторов относятся Д. Дигнасс, 2012; А. Паллис, 2002; М. Симрен, 2002; М. Камилери, 2010; В Вайтхед, 2003; И.Л. Халиф, 2017; М.Д. Ардатская, 2006; И.Д. Лоранская, 2011; Е.К. Баранская, 2000; А.И. Парфенов, 2003 и др. При решении поставленных задач использовались общенаучные методы (анализ, сравнение, обобщение, категоризация) и специальные статистические методы исследования (критерий Шапиро-Уилка для проверки на нормальность распределений, критерий χ^2 для таблиц сопряженности признаков 2x2 и 7x2, в том числе с использованием поправки Бонферрони, сравнительный анализ переменных с помощью параметрического Т-критерия Стьюдента для несвязанных и связанных совокупностей, ранговый корреляционный анализ Спирмена). Реализация ряда

методов была осуществлена с помощью компьютерных пакетов программы Statistica for Windows 10.0. Достоверность констатировалась при значениях $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространенность симптоматики, подобной синдрому раздраженного кишечника на фоне эндоскопической ремиссии язвенного колита составляет 35,9%, в общей популяции больных с язвенным колитом – 3%; ее особенностью являются склонность к запорам (6,5%) или диарее (39,8%), болям в животе (68,5%), чувству неполного опорожнения прямой кишки (2,8%), вздутию живота (50,9%). Эта симптоматика влияет на уровень качества жизни и тревоги и коррелирует с изменениями иммунограммы (выявлена достоверная прямая взаимосвязь между жидкой консистенцией стула и процентным содержанием IgG1 ($p < 0,05$), между наличием чувства неполного опорожнения прямой кишки и абсолютными показателями содержания CD19 и CD45 ($p < 0,05$)), а также их динамикой на фоне терапии, позволяющей использовать их при решении вопросов необходимости и объема лечения и мониторинге его эффективности.

2. Установленные превалирующие клинические симптомы синдрома раздраженного кишечника на фоне эндоскопической ремиссии язвенного колита позволяют персонифицировать назначаемую терапию: применение невсасывающегося кишечного антибиотика рифаксимины целесообразно при наличии диарейного синдрома ($p < 0,001$) и болей в животе ($p < 0,05$), а при наличии запоров и обильной примеси слизи в кале - необходима терапия мультиштаммовыми пробиотиками ($p < 0,05$), что значительно сокращает время наступления эффекта от проводимого лечения и улучшения состояния пациентов в целом.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Особенности проявлений и коррекции функциональных расстройств при эндоскопической ремиссии язвенного колита» соответствует паспорту специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни» (медицинские науки) и областям исследования: п. 4 – «Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия» и п. 5 – «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Апробация диссертации

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ 18.10.2011 года.

Апробация диссертации состоялась 01.07.2020 года на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Результаты, полученные в ходе диссертационной работы, были доложены в виде научных докладов на научной конференции в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ в г. Москва 20 октября 2014 года, на конференции "Нарушение кишечной микрофлоры у больных функциональными и воспалительными заболеваниями кишечника" в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» в г. Москва 21 ноября 2014 года, на научной конференции "Renaissance in the understanding and management of irritable bowel syndrome" в г. Чикаго, США, 29 августа 2015 года, в рамках XXI Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели в г. Москва 14 октября 2015 года, на научно-практической конференции "ВЗК: от лаборатории к практике" (Левитановские чтения) в г. Москва 20 ноября 2015 года.

Личный вклад соискателя

Соискателем было проведено изучение, анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Самостоятельно автором производился набор пациентов, поставлена цель, сформулированы задачи и разработан дизайн исследования. Также при личном участии автора производился забор биологического материала (биоптаты). Полученные в результате анализа биологического материала данные подвергались статистической обработке данных с интерпретацией полученных результатов и их публикацией в научных изданиях. Сформулированы основные положения, выводы диссертации и практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику

Подбор терапии по поводу проявлений СРК-подобной симптоматики при ремиссии ЯК в зависимости от превалирующего симптома применяется в клинической практике ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры колопроктологии на циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по направлению

«Колопроктология» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 09.01.2020)

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 30 таблицами. Указатель литературы содержит 194 источника, из которых 13 отечественных и 181 - иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В ретроспективную часть анализа было включено 600 пациентов с установленным диагнозом ЯК, которые проходили обследование и получали лечение в условиях гастроэнтерологического отделения ГНЦК в 2008-2010 гг.

В проспективную часть исследования было включено 108 пациентов с эндоскопической ремиссией ЯК, наблюдавшихся в ФГБУ ГНЦК им. А.Н. Рыжих в 2011-2014 гг. Критериями включения в исследование были установленный диагноз ЯК и наличие СРК-подобной симптоматики.

Факт наличия или отсутствия воспаления в толстой и прямой кишке устанавливался на основании эндоскопического исследования. Наличие сопутствующей СРК-подобной симптоматики на фоне эндоскопической ремиссии ЯК определялось на основании диагностических критериев (Римские критерии III). В качестве группы сравнения были 27 пациентов с диагностированным ранее СРК.

У всех пациентов оценивался уровень качества жизни с помощью следующих опросников: IBS-QOL, BDI (шкала депрессии Бека, Beck Depression Inventory), SF-36 (неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента), тест Спилбергера (STAI), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и IBDQ.

Микробиологический и иммунологические исследования проводились в лаборатории ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ. Для определения состава просветной микрофлоры использовался метод 10-кратных серийных разведений с последующим посевом на селективные и элективные среды. Идентификацию облигатно

аэробных микроорганизмов производили на основании изучения тинкториальных, культуральных, морфологических, биохимических свойств бактерий.

При исследовании пристеночной флоры в процессе колоноскопии (ректороманоскопии) осуществлялся забор небольшого кусочка слизистой оболочки толстой кишки. Колонобиоптат погружался в 1 мл 0,9% NaCl и в течение часа транспортировался в микробиологическую лабораторию. В лаборатории биоптат подвергался трехкратному отмыванию с измельчением с помощью Medi Mashine и использованием прибора Vortex, после третьего отмывания полученная взвесь высевалась на питательные среды.

Количество микроорганизмов каждого вида в 1 г фекалий рассчитывалось по формуле:

$$X(\text{КОЕ/г}) = A/B * V * S;$$

Где **X** – количество бактерий в 1г фекалий (колониобразующих единиц, или КОЕ/г); **A** – сумма колоний данного вида микроорганизмов во всех используемых разведениях; **B** – количество чашек данного разведения; **V** – объем культуры; **S** – степень разведения.

У пациентов с клиникой СРК и наличием эндоскопической ремиссии ЯК определялся количественный и качественный состав субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, также определялся уровень IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ и TNF- α до и после проводимой терапии.

В работе были применены следующие методы статистической обработки данных: критерий Шапиро-Уилка для проверки на нормальность распределений, критерий χ^2 для таблиц сопряженности признаков 2*2 и 7*2 (в том числе с использованием поправки Бонферрони), сравнительный анализ переменных с помощью параметрического Т-критерия Стьюдента для несвязанных и связанных совокупностей, ранговый корреляционный анализ Спирмена. Для автоматизации статистической обработки был использован статистический пакет Statistica for Windows 10.0.

Полученные результаты

На основании анализа историй болезни данных пациентов были сделаны следующие выводы:

1. Количество пациентов с выявленной ремиссией ЯК, проходивших стационарное лечение, составило 8,8%

2. Распространенность СРК-подобной симптоматики на фоне ремиссии ЯК составила 35,9% пациентов

3. Распространенность СРК-подобной симптоматики в общей популяции больных с ЯК составила 3% (доверительный интервал 1,6-4,3%, $p < 0,05$).

У 108 пациентов с ремиссией ЯК и проявлениями СРК, включенных в исследование, возраст колебался в пределах 18-75 лет; средний возраст пациентов составил 35,5 лет. По протяженности ЯК пациенты были распределены следующим образом: у 1 определялся перенесенный воспалительный процесс на уровне прямой кишки (проктит), у 27 определялось левостороннее поражение, и у 80 был выявлен тотальный воспалительный процесс.

Длительность заболевания колебалась от 3 месяцев до 33 лет, средняя продолжительность составила 8,5 лет.

У 7 пациентов (6,5%) при обследовании была выявлена склонность к запорам (ежедневный стул, форма каловых масс соответствует 1-2 типу по Бристольской шкале формы стула), у 43 (39,8%) пациентов отмечался диарейный синдром (соответствие 6-7 типу по Бристольской шкале, частота стула в пределах 1-7 раз в сутки, в среднем 2,5), у оставшихся 58 (53,7%) значимых отклонений в частоте и форме стула выявлено не было. Жалобы на наличие болевого синдрома предъявляли 74 (68,5%) пациента. 3 (2,8%) пациента предъявили жалобы на чувство неполного опорожнения прямой кишки. У 55 (50,9%) пациентов отмечались жалобы на вздутие живота. При оценке психологического статуса согласно опроснику IBDQ среднее значение показателя составило 138,8 баллов.

Уровень депрессии согласно шкале BDI составил в среднем 13,2 балла. Согласно шкале STAI, реактивная тревожность отмечалась в пределах 22-66 баллов, среднее значение составило 46,6 баллов. При оценке личностной тревожности разброс отмечался в пределах 28-70 баллов, средний показатель составил 48,6 баллов. Согласно опроснику HADS, уровень тревоги соответствовал 7,7 баллов. Уровень депрессии определялся на уровне 5,2 баллов.

Результаты, полученные с помощью опросника SF-36 (неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента), представлены на рисунке 1.

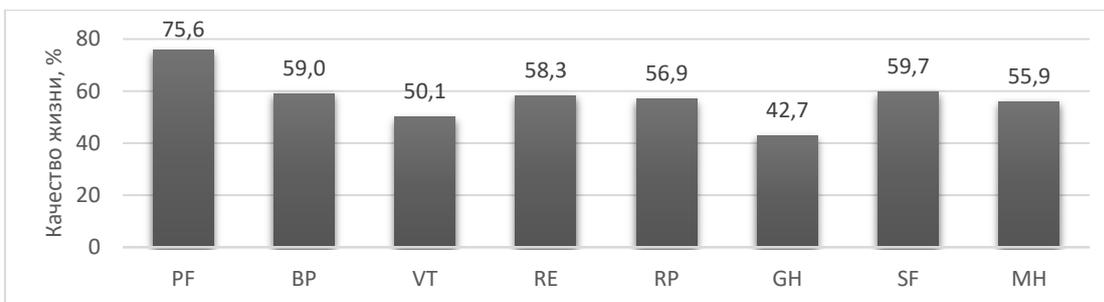


Рисунок 1 - Оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 у пациентов с ремиссией ЯК и проявлениями СРК

PF - физическое функционирование

RP - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

BP - интенсивность боли

GH - общее состояние здоровья

VT - жизненная активность

SF - социальное функционирование

RE - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

MH - психическое здоровье

В группе сравнения (27 пациентов с СРК, диагноз установлен на основании Римских критериев III) было 3 (11%) мужчины, и 24 (89%) женщины. Возраст колебался от 28 до 65 лет, в среднем составил 48,5 лет. По подгруппам в зависимости от типа СРК пациенты распределились следующим образом: у 17 (63%) определялся СРК с запорами (СРК-З), у 7 (26%) СРК с диареей (СРК-Д), у 1 (4%) смешанный СРК, и у 2 (7%) неклассифицируемый СРК (рисунок 2).

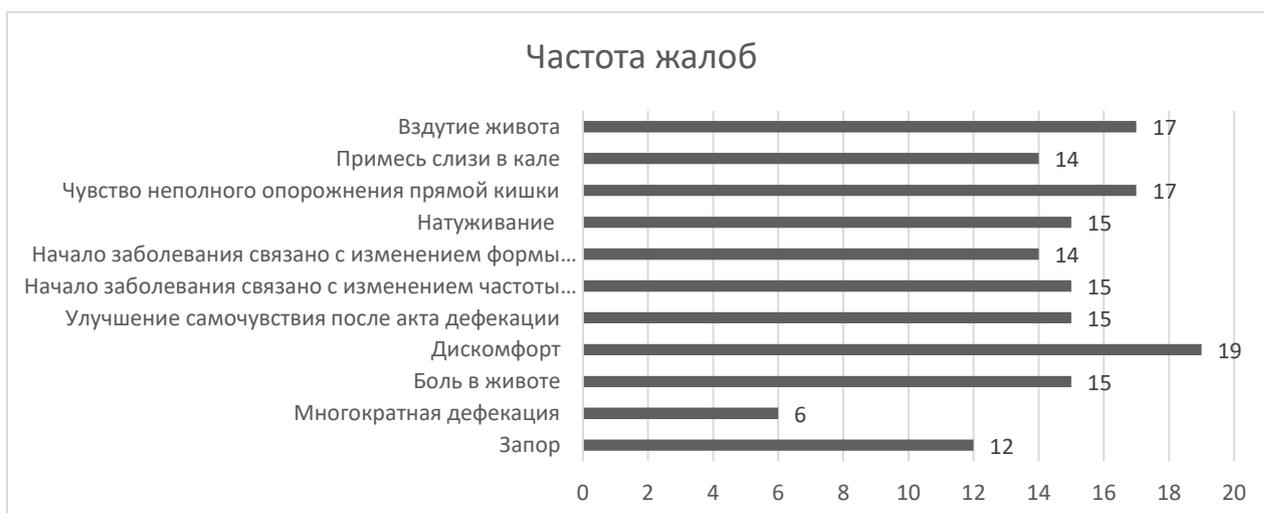


Рисунок 2 - Жалобы пациентов с СРК

При анализе клинических проявлений 12 (44%) пациентов предъявляли жалобы на отсутствие ежедневной дефекации, 6 (22%) - на многократный ежедневный стул, 15 (56%) - на выраженный болевой синдром, 19 (70%) – на наличие дискомфорта, 15 (56%) пациентов отметили улучшение самочувствия после акта дефекации, у 15 (56%) пациентов отмечалось появление заболевания, связанное с изменением частоты стула, 14 (52%) пациентов связывали появление симптоматики с изменением формы каловых масс, у 15 (56%) пациентов отмечалась необходимость натуживания при дефекации, у 17 (63%) отмечалось чувство неполного опорожнения прямой кишки, у 14 (52%) отмечалась примесь слизи в кале, у 17 (63%) пациентов отмечалось вздутие живота.

Согласно опроснику IBDQ, средний показатель уровня качества жизни в данной группе пациентов составил 154,2 балла.

По опроснику BDI (шкала депрессии Бека; Beck Depression Inventory) средний показатель составил 12,6 баллов.

При оценке по опроснику STAI (шкала тревоги Спилбергера; State-Trait Anxiety Inventory) реактивной тревожности показатель составил 42,0 балла, личностной тревожности - 46,4 баллов.

Согласно шкале HADS (госпитальная шкала тревоги и депрессии; Hospital Anxiety and Depression Scale), уровень тревоги составил 7,3 балла, а уровень депрессии был выявлен на уровне 4,85 баллов.

Результаты оценки состояния пациентов с СРК по опроснику SF-36 представлены на рисунке 3.

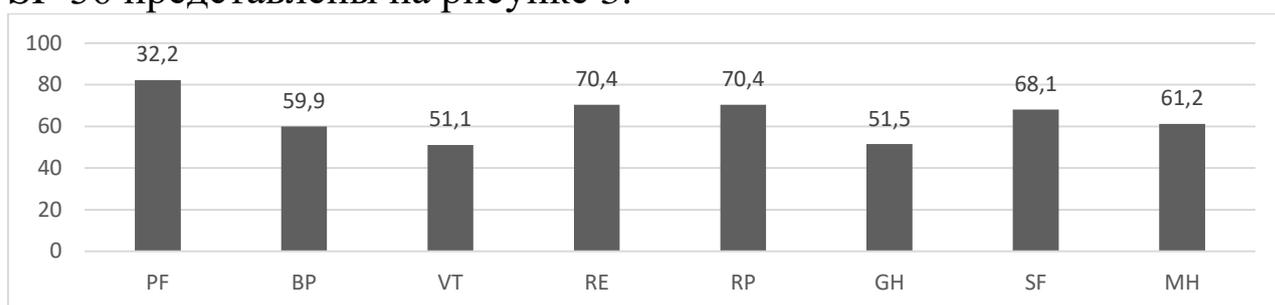


Рисунок 3 - Оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 у пациентов с СРК

Согласно опроснику IBSQoL средний показатель качества жизни данной группы пациентов составил 90,8%.

Так, в рамках данной работы производилось сравнение состава просветной микрофлоры (анализ кала), смыва со слизистой и

микрофлоры непосредственно слизистой оболочки толстой кишки. При сравнении количественного и качественного состава просветной флоры и флоры слизистой оболочки толстой кишки количество бактериоидов, анаэробных кокков и прочих аспорогенных анаэробов оказалось достоверно выше в просвете кишки, чем на ее слизистой ($p < 0,05$). При сравнении той же просветной микрофлоры со смывами со слизистой оболочки толстой кишки также определялось повышение количества бактериоидов, анаэробных кокков и прочих аспорогенных анаэробов, а также типичных эшерихий в просвете кишки по сравнению с промывными водами ($p < 0,05$). При сравнении количественного и качественного состава пристеночной флоры и смывов со слизистой оболочки толстой кишки достоверных различий получено не было.

Сравнительная характеристика клинических симптомов в двух исследуемых группах

При оценке по факту наличия диареи и запоров в группах пациентов с ремиссией ЯК и СРК-подобными симптомами и при СРК были выявлены достоверные различия по частоте встречаемости количества и качества дефекаций в группах СРК и ЯК ($p < 0,01$). При анализе данных была выявлена значимая прямая связь между половой принадлежностью (женский пол) и наличием запоров ($p < 0,05$, $r = 0,249$). Также определялась значимая прямая связь между возрастом и наличием запоров ($p < 0,05$, $r = 0,314$). Были выявлены достоверные различия при оценке качества жизни согласно опроснику IBSQoL. В группе пациентов с СРК качество жизни было достоверно выше, чем в группе ЯК с СРК-подобными симптомами ($p < 0,05$).

Результаты сравнительной оценки просветной микрофлоры представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Сравнение состава просветной микрофлоры у пациентов с ЯК и СРК

	Результат 2	Результат 1	p
Бифидобактерии	$5,050 \times 10^8$	$1,962 \times 10^{11}$	0,489
Лактобактерии	$2,091 \times 10^5$	$2,702 \times 10^8$	0,337
Эшерихии	$2,837 \times 10^9$	$2,751 \times 10^8$	0,002
Стафилококки	$8,231 \times 10^8$	$1,212 \times 10^7$	0,348

Энтерококки	2,946x10 ⁶	4,000x10 ⁵	0,737
Плесневые грибы	9,091	1,000x10 ⁵	0
Эшерехии метаболически неактивные	2,907x10 ⁸		
Клостридии	4,545x10 ⁵	2,242x10 ⁵	0,815
p.Citrobacter	9,182x10 ⁴	5,500x10 ³	0,688
p.Klebsiella	4,077x10 ⁸	2,440x10 ⁴	0,422
p.Enterobacter	5,495x10 ⁷	1,000x10 ⁴	0,769

Результат 1 – содержание бактерий в просвете кишки у пациентов с ЯК, КОЕ/г

Результат 2 – содержание бактерий в просвете кишки у пациентов с СРК, КОЕ/г

При сравнении состава просветной микрофлоры методом посевов в группах пациентов с ЯК и СРК количество эшерихий в кале у пациентов с СРК оказалось достоверно выше, чем у пациентов с ЯК ($p < 0,05$). При оценке количества плесневых грибов их количество было, наоборот, достоверно снижено у пациентов с СРК по сравнению с ЯК ($p < 0,05$).

Терапия СРК-подобных симптомов на фоне ремиссии ЯК

В группе пациентов с эндоскопической ремиссией ЯК и проявлениями СРК проводилась терапия кишечным антибиотиком рифаксимин. Было выявлено достоверное снижение частоты дефекаций после лечения ($p < 0,001$). Было выявлено, что боли в животе также достоверно уменьшились на фоне терапии ($p < 0,05$, $\chi^2 = 22,9$). При оценке психологических особенностей больных с ЯК до и после терапии с помощью всех имеющихся опросников данных о значимых изменениях психологического статуса у пациентов получено не было. При оценке состава просветной микрофлоры в данной группе пациентов достоверных различий на фоне терапии рифаксимином также получено не было.

Вторая группа пациентов получала терапию мультиштаммовым пробиотическим комплексом в течение 30 дней. Так, у пациентов, предъявлявших жалобы на запоры, на фоне терапии произошло достоверное увеличение числа дефекаций ($p < 0,05$, $\chi^2 = 8,4$). Значительно снизился уровень дискомфорта в животе на фоне

терапии ($p < 0,05$, $\chi^2 = 5,78$). Также визуально уменьшилась примесь слизи в кале ($p < 0,05$, $\chi^2 = 6,8$).

Также на фоне терапии оценивался психологический статус пациентов. Так, при использовании опросника IBDQ уровень качества жизни до терапии составлял 156,6 баллов, после терапии – 172,0 балла. Было определено статистически достоверное увеличение данного показателя на фоне терапии ($p < 0,05$). Согласно опроснику HADS, уровень тревоги до терапии составил 7,4 балла, после терапии – 6,3 балла. Было выявлено статистически достоверное уменьшение показателя тревоги на фоне терапии ($p < 0,05$). Производился комплексный анализ состояния пациента с помощью неспецифического опросника SF-36. При оценке уровня жизненной активности показатель до терапии составлял 49,0 баллов, что было достоверно ниже, чем после терапии (59,5 баллов, $p < 0,05$). При оценке по остальным параметрам опросника SF-36, а также при оценке по остальным шкалам значимых различий в показаниях до и после терапии получено не было.

При анализе состава микрофлоры до и после терапии производилась отдельная оценка состава просветной микрофлоры, пристеночной микрофлоры и микробиологического содержимого смывов со слизистой оболочки толстой кишки. При оценке полученных результатов данных о статистически достоверном изменении количественного и качественного состава микрофлоры на фоне терапии получено не было.

Изменение уровня цитокинов на фоне терапии

При определении уровня цитокинов на фоне терапии было выявлено значительное увеличение показателя IL-1 β ($p < 0,01$). При оценке показателей IFN- γ на фоне терапии также обращал на себя внимание рост данного показателя ($p < 0,05$). При анализе количества антител на фоне терапии было выявлено достоверное уменьшение процентного содержания CD3+CD4 ($p < 0,05$). Также было выявлено снижение процентного показателя CD3+CD16+CD56 на фоне терапии ($p < 0,05$).

Производилась оценка взаимосвязи уровня интерлейкинов с клинической симптоматикой до и после терапии. Так, до терапии была выявлена достоверная прямая взаимосвязь между жидкой консистенцией стула (тип 6-7 согласно Бристольской шкале формы

кала) и процентным содержанием IgG1 ($p < 0,05$, $r = 0,50908$). Была определена прямая взаимосвязь между наличием чувства неполного опорожнения прямой кишки и абсолютными показателями содержания CD19 ($p < 0,05$, $r = 0,69579$) и CD45 ($p < 0,05$, $r = 0,48121$). При этом при оценке процентного содержания данных иммуноглобулинов была выявлена обратная взаимосвязь с наличием болей в животе (с CD19 % $r = -0,514$, $p < 0,05$; с CD45 $r = -0,4901$, $p < 0,05$). Была констатирована прямая взаимосвязь между абсолютными показателями CD3+CD16+CD56 и необходимостью натуживания при дефекации ($p < 0,05$, $r = 0,618807$).

При оценке взаимосвязи после терапии была выявлена лишь взаимосвязь между уровнем IL-10 и наличием чувства дискомфорта в животе ($r = 0,75$, $p < 0,05$).

Также оценивалось наличие взаимосвязи между уровнем качества жизни, психического статуса и уровня цитокинов до и после терапии. До терапии была выявлена прямая взаимосвязь между SF с уровнем IL-1 β и IL-10. Уровень CD19+(%) имел прямую взаимосвязь с показателем IBDQ и общим состоянием здоровья и GH в опроснике SF-36. При этом показатель физического функционирования (PF) имел значимую обратную линейную зависимость от уровня CD3+CD4 (в абсолютных и процентных показателях).

При комплексном анализе цитокинового профиля после терапии пробиотиком у пациентов с ремиссией ЯК и СРК-подобными симптомами была выявлена значимая обратная линейная зависимость между показателями IBDQ с CD3-CD16+CD56 (в абсолютных и процентных показателях) и CD3+CD16+CD56 (также в абсолютных и процентных показателях). Те же показатели имели прямую линейную связь с уровнем тревоги (HADS). При этом те же показатели (кроме CD3-CD16+CD56%) имели прямую связь с результатом тестирования по BDI. Реактивная тревожность по опроснику STAI) имела прямую связь с CD3-CD16+CD56 и обратную – с CD3+HLA-DR (в процентных показателях). Личностная тревожность имеет прямую взаимосвязь с уровнем абсолютных показателей IgG1, CD45 и CD3+CD16+CD56, а также обратную связь с уровнем CD3 + CD8 (%).

Уровень депрессии (HADS) был напрямую связан с CD3-CD16+CD56 в абсолютных и процентных показателях,

CD3+CD16+CD56 в процентах, а также имел обратную взаимосвязь с CD3+HLA-DR в процентах.

При анализе результатов, полученных с помощью опросника SF-36, определялась прямая взаимосвязь между ВР и уровнем CD45 в процентном показателе. Была выявлена значимая обратная линейная зависимость между показателями VT с CD3-CD16+CD56 (в абсолютных и процентных показателях) и CD3+CD16+CD56 (также в абсолютных и процентных показателях). Те же показатели (кроме CD3+CD16+CD56 в абсолютных показателях) имели обратную связь с уровнем ментального здоровья (МН). Показатели RE и RP демонстрировали значимую обратную линейную зависимость от абсолютных показателей CD3, CD45 и IgG1. Уровень GH имел прямую связь с уровнем IFN- γ и обратную – с показателями IL-8. Была выявлена значимая обратная линейная зависимость между уровнем CD3+CD16+CD56 в абсолютных показателях и SF. Результаты, полученные с помощью опросника IBSQoL, имели прямую зависимость от уровня IL-8 и обратную – от CD19 в абсолютных показателях.

Заключение

В ходе исследования при анализе клинических симптомов СРК на фоне эндоскопической ремиссии ЯК выявлены закономерности, которые позволяют на основании клинической картины установить, какая группа препаратов будет работать с большей эффективностью. Пациенты с жалобами на диарею лучше отвечают на терапию рифаксимином, а у пациентов с запорами эффективными являются мультиштаммовые пробиотики. Также в данной группе пациентов имеются определенные изменения психоэмоционального статуса – повышение личностной тревожности, которое и обуславливает тяжесть состояния и снижение качества жизни таких пациентов. При изучении цитокинового профиля выявляются изменения в иммунограмме, коррелирующие со степенью тревожности и уровнем качества жизни, динамика изменения которых может использоваться для мониторинга ответа на терапию.

Таким образом, анализ особенностей проявлений клинической симптоматики, состава микрофлоры и цитокинового профиля позволяет оптимизировать подходы к терапии СРК-подобной

симптоматики у пациентов с эндоскопической ремиссией ЯК и избежать неоправданных госпитализации.

Выводы

1. У пациентов с эндоскопической ремиссией язвенного колита различные клинические проявления встречаются в 35,9% случаев; при этом у 6,5% пациентов выявлена склонность к запорам, у 39,8% отмечается диарейный синдром, у 68,5% пациентов - боли в животе, 2,8% пациентов предъявляют жалобы на чувство неполного опорожнения прямой кишки, 50,9% - на вздутие живота. Вышеуказанные симптомы расцениваются как проявления симптомов, подобных синдрому раздраженного кишечника.
2. Уровень качества жизни (по опроснику IBSQoL=37,2+/-13,9 баллов) и тревоги (по опроснику STAI личностная тревожность составила 46,4+/-12,1 баллов, реактивная - 46,6+/-12,2 баллов) у пациентов с эндоскопической ремиссией язвенного колита коррелирует с наличием симптомов, подобных синдрому раздраженного кишечника, что определяет показания к дальнейшей терапии на основании предъявляемых жалоб.
3. Отмечается повышение уровня IgG на фоне диарейного синдрома у пациентов с эндоскопической ремиссией язвенного колита и проявлениями синдрома раздраженного кишечника ($p<0,05$), а также увеличение количества NKT-клеток типа CD3+CD16+CD56+, CD3-CD16+CD56+ и CD3+HLA-DR+ что коррелирует с уровнем качества жизни согласно опроснику IBDQ, с уровнем тревоги по шкале HADS, а также реактивной и личностной тревожности по опроснику STAI. Данные цитокины могут использоваться в качестве маркеров качества жизни у данной группы пациентов.
4. В случае наличия клинических проявлений в виде диареи и болей в животе у пациентов с эндоскопической ремиссией язвенного колита целесообразно назначение невсасывающегося кишечного антибиотика рифаксимины: частота дефекаций уменьшается с 5,1 до 2,5 раз в сутки ($p<0,001$), боли также достоверно сокращаются на фоне терапии ($p<0,05$). При наличии запоров на фоне ремиссии ЯК показано назначение мультиштаммовых пробиотиков: достоверно увеличивается

число дефекаций ($p < 0,05$, $\chi^2 = 8,4$), а также значительно снижается уровень дискомфорта в животе ($p < 0,05$, $\chi^2 = 5,78$) и визуальную примесь слизи в кале ($p < 0,05$, $\chi^2 = 6,8$) на фоне терапии.

Практические рекомендации

1. При наличии клинических жалоб у пациентов с установленным ранее диагнозом язвенного колита необходимо проводить дифференциальную диагностику между обострением ЯК и СРК-подобными симптомами до начала терапии
2. Основные жалобы пациента с констатированной эндоскопической ремиссией язвенного колита на диарею и боли в животе требуют назначения невсасывающегося кишечного антибиотика рифаксимины, в случае жалоб на запоры и наличие визуальной примеси слизи в кале целесообразнее назначать мультиштаммовые пробиотики.
3. Оценка психологического статуса пациента при наличии эндоскопической ремиссии язвенного колита и СРК-подобными симптомами до и после терапии позволяет избежать необоснованных назначений лекарственных препаратов, при этом выявит необходимость в оказании своевременной квалифицированной психологической помощи с целью оптимизации результатов лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Белоус С.С. Оценка качества жизни и психического статуса больных язвенным колитом в фазе ремиссии / С.С. Белоус, О.В. Головенко, И.Л. Халиф // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2013. - №3. – С. 25-32.
2. **Белоус С.С. Роль рифаксимины в коррекции СРК-подобной симптоматики у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / С.С. Белоус, И.Л. Халиф, О.В. Головенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - № 3. - С. 63-68; 6/2 с. ИФ - 0,296.**
3. Белоус С.С. Эффективность пробиотиков в терапии воспалительных заболеваний кишечника / И.Л. Халиф, А.О. Головенко, И.И. Дикштейн, О.В. Головенко, С.С. Белоус //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - № 3. - С. 3-10; 8/1,6 с. ИФ - 0,296.

4. Белоус С.С. Лечение синдрома раздраженного кишечника: равнение на пробиотики / И.Л. Халиф, С.С. Белоус // Справочник поликлинического врача. – 2014. - №7. – С. 45-49.

5. **Белоус С.С. Эффективность антибактериальной терапии в комплексном лечении язвенного колита с проявлениями синдрома раздраженного кишечника / С.С. Белоус, И.Л. Халиф, О.В. Головенко, Т.К. Корнева // Фарматека. - 2015. - № 2 (295). - С. 66-71; 6/1,5 с. ИФ - 0,294.**

6. **Белоус С.С. Влияние пробиотиков на состав микрофлоры толстой кишки и уровень сывороточных цитокинов у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / С.С. Белоус, И.Л. Халиф, Т.К. Корнева, Е.А. Конович // Фарматека. - 2015. - №15 (308). - С. 44-51; 8/2 с. ИФ - 0,294.**

7. Белоус С.С. Состав кишечной микрофлоры, иммунный статус и психосоматические особенности у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / С.С. Белоус, И.Л. Халиф, Т.К. Корнева, Е.А. Конович, К.Е. Широких // Доктор.ру. Гастроэнтерология. – 2015. - №2(103): ч.II - С. 39.

8. Belous S. Immunological and psychological abnormalities in patients with irritable bowel syndrome / S. Belous, I. Khalif // Renaissance in the understanding and management of irritable bowel syndrome. Материалы конференции (электронный сборник) – г. Чикаго, США – 2015. – Режим доступа:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042595/>

9. Белоус С.С. Эффективность рифаксимины в коррекции СРК-подобной симптоматики на фоне эндоскопической ремиссии язвенного колита / С.С. Белоус, И.Л. Халиф, О.В. Головенко // Колопроктология. - 2015. - №1 (Приложение). - С. 97.

10. Белоус С.С. Состояние клеточного иммунитета и состав кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника / С.С. Белоус, И.Л. Халиф, Е.А. Конович, К.Е. Широких, Т.К. Корнева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2015. - №5 (Приложение №46). - С. 99.

Список используемых сокращений

- ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ЯК – язвенный колит
СРК – синдром раздраженного кишечника
СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи
СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров
КЖ – качество жизни
КОЕ/г – колониеобразующие единицы на грамм
IL – интерлейкин
IFN- γ – интерферон γ
TNF- α - фактор некроза опухолей α
IBS-QOL – опросник по качеству жизни у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life)
BDI – шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory)
SF-36 – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента
PF - физическое функционирование
RP - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием
BP - интенсивность боли
GH - общее состояние здоровья
VT - жизненная активность
SF - социальное функционирование
RE - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
MH - психическое здоровье
HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)
STAI – шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory)
IBDQ - опросник по определению качества жизни пациентов с ВЗК (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)