

На правах рукописи

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ИЖЕВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Пантюхина Ангелина Сергеевна

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И  
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ  
РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

14.01.04 - внутренние болезни

*Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук*

Научный руководитель: доцент,  
доктор медицинских наук,  
А.Е. Шкляев

Ижевск-2017

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. СРК: современные представления о диагностике и лечении..</b>	<b>12</b>
<b>1.1. Определение, классификация и эпидемиология.....</b>	<b>12</b>
<b>1.2. Этиологические факторы и патогенетические механизмы развития.....</b>	<b>15</b>
<b>1.3. Современные терапевтические подходы .....</b>	<b>21</b>
<b>1.4. Механизмы саногенетического действия СМТ-фореза лечебного рассола.....</b>	<b>28</b>
<b>ГЛАВА 2. Объем наблюдений. Методы исследования и лечения.....</b>	<b>36</b>
<b>2.1. Формирование групп и объем исследования .....</b>	<b>36</b>
<b>2.2. Методы лабораторных и инструментальных исследований .....</b>	<b>37</b>
<b>2.2.1. Клинические, лабораторные, биохимические и иммунологические методы исследования.....</b>	<b>38</b>
<b>2.2.2. Эндоскопия. Морфологические методы исследования.....</b>	<b>39</b>
<b>2.2.3. Иммуногистохимические методы исследования.....</b>	<b>41</b>
<b>2.2.4. Исследование моторной функции кишечника.....</b>	<b>42</b>
<b>2.2.5. Оценка пищеварительной функции кишечника.....</b>	<b>43</b>
<b>2.3. Оценка качества жизни.....</b>	<b>45</b>
<b>2.4. Определение экономической эффективности .....</b>	<b>45</b>
<b>2.5. Методы статистической обработки.....</b>	<b>46</b>
<b>2.6. Характеристика лечебного рассола санатория "Варзи-Ягчи" .....</b>	<b>47</b>
<b>2.7. Методика СМТ-фореза лечебного рассола при СРК.....</b>	<b>50</b>
<b>2.8. Характеристика медикаментозного лечения.....</b>	<b>52</b>
<b>2.9. Этическая сторона исследования.....</b>	<b>53</b>
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>	<b>54</b>
<b>3.1. Общие клинические показатели.....</b>	<b>54</b>
<b>3.2. Динамика болевого синдрома.....</b>	<b>59</b>

3.3. Динамика диспепсического синдрома.....	63
3.4. Динамика качества жизни при СРК.....	64
3.5. Динамика объективной картины заболевания.....	65
3.6. Динамика общеклинических, биохимических и иммунологических показателей .....	66
3.7. Динамика пищеварительной и всасывательной функций кишечника.....	68
3.8. Динамика моторной функции кишечника.....	70
3.9. Динамика эндоскопической картины.....	75
3.10. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки кишечника в процессе лечения.....	80
3.11. Отдаленные результаты.....	89
3.12. Экономическая эффективность.....	93
Клинические примеры.....	95
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>102</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>112</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>113</b>
<b>ПЕРЕЧЕНЬ ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В РАБОТЕ.....</b>	<b>114</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>115</b>
Приложение 1.....	139
Приложение 2.....	140

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) остаются одной из наиболее серьезных и нерешенных проблем современной медицины [37, 46, 139, 198]. По уровню заболеваемости они занимают лидирующую позицию в общетерапевтической и гастроэнтерологической практике. По данным Всемирной гастроэнтерологической организации (2013), ФЗ ЖКТ встречаются у 30% взрослого населения Европы и являются основной причиной абдоминального боли. Около 20 — 50% этих случаев можно отнести к проявлениям синдрома раздраженного кишечника (СРК). Распространенность СРК в мире в среднем составляет 10-20% от общей популяции [37, 46, 198]. Социальная значимость ФЗ ЖКТ объясняется их высокой встречаемостью среди лиц молодого возраста [140]. По тяжести течения и частоте осложнений СРК значительно уступает органической патологии, однако качество жизни таких пациентов резко снижено [115, 168, 184]. Диагностика СРК является одной из наиболее дорогостоящих в гастроэнтерологии, поскольку основывается на исключении заболеваний, протекающих со схожей симптоматикой, и требует применения широкого спектра лабораторных и инструментальных методов исследования [55, 37, 46].

Несмотря на постоянное совершенствование способов лечения ФЗ ЖКТ, современную терапию СРК нельзя считать достаточно эффективной [37, 145, 189]. Длительной клинической ремиссии удаётся добиться лишь у 10% пациентов, у 30% больных происходит значительное улучшение самочувствия [53]. Таким образом, около 60% пациентов после стандартного курсового лечения продолжают испытывать основные симптомы заболевания. Актуальность дальнейшего совершенствования способов терапевтической коррекции также возрастает в связи с ростом аллергических

реакций проявлений среди населения, а также неблагоприятным влиянием длительной лекарственной нагрузки на организм [29, 116].

Учитывая вышеперечисленные недостатки стандартной фармакотерапии СРК, перспективным для восстановления функциональной активности организма является использование природных факторов. Дальнейшее развитие восстановительной медицины осуществляется в ходе реализации «Концепции демографической политики РФ на период до 2025 года» и «Стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года», утвержденной Указом Президента Российской Федерации № 537 от 12.05.2009 г., которые предусматривают активизацию проведения научно-исследовательских работ в области разведки и использования природных лечебных ресурсов, а также разработку и внедрение в практику инновационных немедикаментозных технологий, в том числе для оздоровления лиц с распространенными соматическими заболеваниями [7]. В современной курортологии и физиотерапии интересно дальнейшее изучение сочетаний факторов различной природы, направленных на активацию функциональных резервов организма и повышение эффективности лечения [81]. При этом возможно усиление лечебно-профилактического эффекта за счет аддитивности или синергизма.

Удмуртская Республика (УР) богата природными лечебными факторами. В то же время неповторимые по своему разнообразию лечебные ресурсы УР недостаточно используются в практической медицине. В связи с этим остается актуальным обоснование применения при конкретных нозологиях уникальных по своему химическому составу лечебных грязей и рассолов. Особенно интересно изучение действия сочетанного применения преформированных и природных факторов при различных функциональных отклонениях.

В данной работе представлена оценка эффективности стандартной фармакотерапии и действия хлоридного бромйодсодержащего рассола

санатория «Варзи-Ятчи» в сочетании с синусоидальными модулированными токами при СРК, уточнены механизмы реализации терапевтического эффекта, определены показания к предложенному методу лечения. Полученные результаты позволяют повысить качество оказания медицинской помощи пациентам, страдающим данной патологией.

**Цель исследования:** сравнительная оценка эффективности СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола санатория «Варзи-Ятчи» и медикаментозного лечения пациентов с СРК.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ клинической эффективности СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола со стандартной фармакотерапией СРК.

2. Изучить динамику моторной и пропульсивной функции кишечника в процессе СМТ-фореза лечебным рассолом и стандартным медикаментозным лечением СРК.

3. Оценить влияние фармакотерапии и СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола на морфологическое состояние слизистой оболочки толстой кишки при СРК.

4. Проанализировать в отдаленные сроки полученные результаты лечения СРК сравниваемыми методами.

**Научная новизна**

Изучены функциональные особенности течения СРК, проявляющиеся в нарушении моторной, пищеварительной и всасывательной функции кишечника. Показано, что СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего рассола улучшает функциональную активность кишечника у пациентов с

СРК.

Уточнены ультраструктурные изменения при СРК, которые носят обратимый характер в динамике лечения.

Проведено научное обоснование эффективности СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола санатория «Варзи-Ятчи» при СРК в сравнении с медикаментозным лечением. Подтверждено лечебное действие изученных факторов при СРК на морфологическом уровне.

Выявленные в работе научные факты, касающиеся положительного влияния СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола на морфофункциональное состояние ЖКТ, позволяют наметить ориентиры для дальнейшего использования изученных методов лечения в гастроэнтерологии.

### **Практическая ценность**

Определены показания для СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола санатория «Варзи-Ятчи» при СРК. Апробированные методики немедикаментозного терапевтического метода внедрены в практику лечения СРК. Показана высокая клиническая и экономическая эффективность апробированного метода лечения.

Использование СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола при СРК особенно актуально у пациентов рефрактерных к медикаментозному лечению, с непереносимостью препаратов и находящихся на длительном приеме медикаментов по поводу заболеваний других органов и систем. Проведение СМТ-фореза возможно в амбулаторных и стационарных условиях, для этого необходим аппарат для амплипульс-терапии и рассол, который согласно бальнеологическому заключению, сохраняет свои лечебные свойства до года. Согласно результатам отдаленного периода, рекомендуемая частота проведения курса

лечения - 1 раз в год.

Результаты практической работы отражены в публикациях и внедрены в лечебные учреждения терапевтического и гастроэнтерологического профиля.

### **Методология и методы исследования**

В работе использовались клинические, лабораторные, инструментальные, статистические и экономические методы исследования. Объект исследования – больные СРК. Предмет исследования – сравнительная оценка медикаментозного и немедикаментозного лечения СРК, включающая исследование моторной, пищеварительной, всасывательной функции кишечника, динамику ультраструктурных изменений при СРК и определение экономической эффективности.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Применение СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола санатория «Варзи-Ятчи» при СРК вызывает достоверное улучшение динамики клинических проявлений заболевания.

2. Лечебный эффект СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола санатория «Варзи-Ятчи» при СРК связан с улучшением морфологического состояния слизистой оболочки кишечника и нормализацией основных его функций.

3. Исследования, проведённые в отдалённые сроки после лечения, выявили, что СМТ-форез лечебного рассола санатория «Варзи-Ятчи» у больных СРК обладает стойким терапевтическим эффектом и доказанной экономической эффективностью.

## **Внедрение результатов исследования**

Материалы диссертации внедрены в практическую деятельность гастроэнтерологического отделения БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР», ООО «Санаторий Варзи-Ятчи», образовательный процесс при обучении студентов, курсантов и слушателей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки на кафедрах факультетской терапии, врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России.

## **Связь работы с научными программами**

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета стоматологического факультета ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», протокол № 3 от 7.10.2011г. Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР, номер государственной регистрации темы АААА-А16-116112310015-8.

## **Соответствие паспорту научной специальности**

Областью исследования является изучение патогенеза и этиологии СРК, его клинических проявлений с использованием лабораторных, иммунологических, инструментальных методов исследования, изучение механизма сочетанного терапевтического действия амплипульстерапии и хлоридного бромйодсодержащего рассола (содержание пунктов 1, 2, 4 из Паспорта специальности), что соответствуют специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

## **Личный вклад автора**

Результаты диссертационной работы получены автором и при его непосредственном участии на всех этапах ее выполнения: научно-информационного поиска, анализа данных литературы, составления плана работы, постановки цели и задач исследования, выбора методов исследования, сборе материала, лабораторных, специальных биохимических и иммуноферментных исследований, инструментальных методов обследования (периферическая энтероколонография, колоноскопия, ультразвуковая диагностика). Лично проведена статистическая обработка и оценка полученных результатов, сделан их анализ, сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлены публикации и текст диссертационной работы.

## **Апробация работы**

Основные положения и материалы диссертации представлены на Четырнадцатой Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 2008); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии и восстановительной медицины» (Ижевск, 2009); 7-й Научной сессии Института гастроэнтерологии и клинической фармакологии СПбГМА им. И.И. Мечникова «Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология, фармакотерапия, питание» (Санкт-Петербург, 2010); IV Международном молодежном медицинском конгрессе (Санкт-Петербург, 2011); Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора Л.А. Лещинского «Опыт учителей и достижения современной научно-клинической практики» (Ижевск, 2011); Общероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты медицинской реабилитации и курортологии» (Ижевск, 2012); XII и XIII Межвузовских научных

конференций молодых ученых и студентов «Современные аспекты медицины и биологии» (Ижевск, 2012, 2013); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины» (Самарканд, 2014), I Международном конгрессе «Санаторно-курортное лечение» (Москва, 2015).

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ (из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК).

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедр факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики, лечения и ВПТ, пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональных методов диагностики ФПК и ПП, врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП, поликлинической терапии и клинической фармакологии ФПК и ПП; кафедры патологической анатомии; кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол заседания №7 от 7.10.2016 года).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященные материалу и методам исследования, результатам собственных исследований, обсуждению полученных результатов, заключения, выводов, практические рекомендаций, списка использованной литературы, приложений. Текст изложен на 139 страницах машинописного текста, содержит 28 таблиц, иллюстрирован 21 рисунком и 2 клиническими примерами. Библиография включает 198 источников, в том числе 123 - на русском языке.

## ГЛАВА 1. СРК: современные представления о диагностике и лечении

### 1.1. Определение, классификация и эпидемиология

Современное определение СРК основывается на Римских критериях IV (2016), согласно которым он относится к функциональным заболеваниям ЖКТ, сопровождается болевым синдромом по меньшей мере 1 день в неделю в течение последних 3 месяцев и ассоциирован с изменением частоты и консистенции стула [115, 139].

В связи с клиническим подходом в определении СРК, в рекомендациях III и IV пересмотра предложено классифицировать больных этим заболеванием по типу нарушения дефекации: СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, смешанный СРК и неспецифический СРК. При диагностике типа заболевания следует руководствоваться Бристольской шкалой форм кала. В соответствии с этой шкалой 1-2 тип стула характерны для явления констипации, а 6 и 7 типы – для диареи. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделено два типа заболевания: СРК с диареей (K58.0) и СРК без диареи (K58.9).

Для оценки тяжести заболевания используется классификация, предложенная *D.A. Drossman* с соавт., согласно которой выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы СРК в зависимости от постоянства проявления симптоматики, психосоциальных проблем, частоты обращаемости за медицинской помощью и наличия психических расстройств.

Данные о распространенности СРК в мире имеют широкий диапазон значений (от 3,4% до 48,0%), что связано с использованием различных критериев в постановке диагноза, низкой обращаемостью пациентов с легким течением заболевания за медицинской помощью и другими причинами (расовыми различиями, социально-экономическим статусом, уровнем развития стран). По данным крупных репрезентативных исследований, проведенных в США и Великобритании, СРК страдает в среднем 10-20%

взрослой популяции [37, 42, 128, 135, 136, 147, 159, 197, 198]. При этом первичная заболеваемость СРК существенно ниже и составляет по данным последних исследований от 1% до 9% в год [58, 197]. В США проявления СРК встречаются более чем у 20 млн. жителей среди взрослого населения. В общей структуре гастроэнтерологической патологии данное заболевание в США занимает первое место, на его долю приходится 28% всех случаев обращения к гастроэнтерологам и около 12% - к врачам общей практики. В России крупные эпидемиологические исследования по СРК не проводились. Данный диагноз в статистических отчетах попадает в рубрику неинфекционных колитов и энтеритов.

По официальным данным статистики в УР общая заболеваемость болезнями органов пищеварения среди взрослого населения имеет негативную тенденцию и увеличилась с 98,2 на 1000 человек в 2000 году до 119,4 на 1000 человек – в 2014 году (отчет Министерства здравоохранения УР). Общая заболеваемость неинфекционной патологией кишечника среди взрослого населения в РФ в 2014 г. составляла 2,7 на 1000 населения, в УР – 3,8. Первичная заболеваемость данной патологией в УР также существенно выше, чем в РФ – 17,5 против 14,5 на 1000 населения.

Симптомы СРК встречаются во всех возрастных группах, однако их появление чаще происходит в молодом возрасте. Средний возраст больных СРК приходится на трудоспособный период и составляет 24-41 год. По данным различных исследований, в том числе национального исследования в США, после достижения среднего возраста СРК встречается реже. Так, распространённость СРК среди лиц 20-30 летнего возраста составляет 17-36%, старше 65 лет - 6-11%. Возникновение проявлений СРК впервые в пожилом возрасте ставит под сомнение диагноз СРК. Таким пациентам необходимо проведение дополнительных методов диагностики для исключения органических заболеваний, таких как колоректальный рак, дивертикулез, полипоз, ишемический колит и др. [46, 58, 115, 139].

Распространенность СРК выше среди женщин в большинстве стран мира, соотношение женщин и мужчин составляет приблизительно 1,5-2,5:1. За исключением Индии, этот факт отмечен независимо от используемых диагностических критериев, и может быть связан с особенностями менталитета. В странах с высокой эмансипацией женщин, их обращаемость по поводу симптомов СРК в 2-4 раза выше, чем у мужчин [42, 177].

Среди пациентов с СРК в большинстве источников отмечается преобладание людей, проживающих в крупных городах над жителями сельской местности, что объясняется особенностями питания, уровнем образования, приверженностью к физическому либо интеллектуальному труду, уровнем доходов, структурой семьи [42, 72, 114, 183]. В то же время, недавно проведенный мета-анализ по изучению эпидемиологии СРК [167] не выявил у пациентов различий в социально-экономическом статусе.

ПИ-СРК может развиваться после перенесенной кишечной инфекции как бактериальной, так и вирусной этиологии [58]. Распространенность этого типа СРК обратно пропорциональна времени, прошедшего после эпизода острого энтероколита. Через 3 месяца после острой кишечной инфекции ПИ-СРК обнаруживается в 7-33% случаев. Риск развития ПИ-СРК оценивается в течение двух лет после перенесенного энтероколита. При этом в общей структуре заболевания данный подтип встречается с частотой до 25% всех случаев, а согласно данным некоторых исследований его доля существенно выше. Так, М. *Kanazawa* с соавт. обнаружили, что 32% пациентов СРК с легким течением, 44,6% - со средним и 16% здоровых лиц в группе контроля в прошлом отмечали эпизод энтероколита. Некоторые исследователи отмечают, что в 87% случаев развитию СРК предшествовала перенесенная острая кишечная инфекция [114].

## **1.2. Этиологические факторы и патогенетические механизмы развития**

Этиология, патогенез и патофизиология СРК достаточно сложны и окончательно не изучены. Согласно классическим представлениям, СРК рассматривается как биопсихосоциальное расстройство, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патофизиологических механизмов: психосоциального воздействия и сенсомоторной дисфункции. В качестве причинных факторов заболевания изучаются генетическая детерминированность, изменения висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника, острые кишечные инфекции, влияние различных факторов окружающей среды [11, 12, 24, 46, 56, 75, 114, 126, 133, 136, 139, 179].

В последние годы изучается генетическая предрасположенность в развитии СРК [53, 179, 180]. Определено, что в паре монозиготных близнецов СРК встречается чаще, чем в дизиготных [148]. По данным ряда исследований у пациентов с СРК различные нарушения экспрессии генов, определяющих патофизиологические особенности данного заболевания, выявляются достоверно чаще по сравнению со здоровыми лицами. Так обнаружено снижение экспрессии генов осуществляющих синтез белков сигнальных рецепторов, обеспечивающих связь организма человека и патогенной микрофлоры, синтез белков плотных контактов [149, 158, 174, 194], а также синтез белка дефензина 2 (HBD2), обладающего антимикробной активностью [114, 173].

В основе биопсихосоциальной теории развития СРК большое значение уделяется стрессу, неустойчивости центральной нервной системы к психическим травмам. Часто СРК сочетается с наличием истерических, агрессивных реакций, депрессии, канцерофобии, ипохондрии [140]. Больные СРК часто отмечают в прошлом (особенно в детстве) тяжелые психические

травмы - дефицит внимания и ласки в раннем детском возрасте, конфликтные ситуации в семье, потеря близких родственников, развод родителей, физические воздействия, сексуальные домогательства [162, 185, 187]. Распространенность депрессивных и тревожных расстройств у больных СРК превышает таковую в популяции в 1,5-2 раза [95, 176, 184]. По данным нескольких исследований качество жизни пациентов с СРК сопоставимо с таковым у лиц, находящихся в депрессивном состоянии. Кроме того, при сравнении качества жизни больных с СРК и воспалительными заболеваниями кишечника, у первых выявлен более высокий уровень тревоги, хотя количество стрессовых ситуаций и уровень депрессии у пациентов с данными заболеваниями не различались [114, 131, 154].

Стрессовое воздействие признается одним из основных пусковых факторов развития симптомов СРК. Доказано, что действие эмоционального стресса опосредовано изменениями в рецепторном аппарате головного мозга. В частности, в *locus coeruleus* снижается количество ингибиторных пресинаптических  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов, приводя к нарушению восприятия боли и уменьшению чувствительности ингибиторных пресинаптических серотонинергических 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов фронтальной части коры, что в конечном итоге приводит к снижению восприятия растяжения кишки. Таким образом, влияние стресса приводит к нарушению афферентной регуляции восприятия боли от головного мозга к кишке.

Важная роль в механизме формирования патологического реагирования толстой кишки на обычные раздражители отводится дисбалансу медиаторов нервной системы [15, 22, 102, 152, 155, 157]. Так у больных СРК повышается активность симпатической нервной системы, в 62% случаев отмечаются изменения содержания адреналина и норадреналина крови, сопровождающиеся увеличением количества адренергических гранул в толстой кишке [42, 180], у пациентов с диареей повышается экскреция с мочой катехоламинов. В то же время при СРК повышается активность

холинергических нервов, стимулирующих кишечную моторику, так в нервных окончаниях слизистой толстой кишки выявлено повышение холинергических нейросекреторных гранул до 2 раз по сравнению с нормой [155, 157].

Особое значение в патогенезе СРК придается гастроинтестинальным пептидным гормонам, подчеркнутое в «Римских Критериях» последнего пересмотра. Так определено, что у больных СРК с диареей увеличено количество энтерохромаффинных клеток, продуцирующих серотонин, в следствие чего усиливается моторная активность ЖКТ [120, 127]. Также у пациентов с СРК выявляется высокое содержание вазоактивного интестинального полипептид, стимулирующего секреторную функцию кишечника. Нейроэндокринная стимуляция приводит к увеличению количества бокаловидных клеток в слизистой оболочке толстой кишки и их преобладанию в клеточном составе крипт, что оказывает стимулирующее влияние на процесс слизиобразования [32, 175, 181]. Повышение содержания субстанции *P*, находящейся в задних рогах нисходящих вставочных нейронов мезентерального сплетения, приводит к усилению периферической сенситизации при СРК [58]. Дисбаланс таких нейропептидов как гастрин, бомбезин, холецистокинин, энкефалины, соматостатин и нейротензин способствует растройству регуляции моторно-эвакуаторной функции ЖКТ [117, 135, 179]. Кроме того, при СРК нарушается синтез и распад основных нейротрансмиттеров, таких как глутамат и аспартат, нуклеотид аденозинтрифосфат, что приводит к искажению болевого импульса, следующего от кишки к головному мозгу. В результате нарушения местной нейроэндокринной регуляции происходит формирование патологической функциональной системы, включающей в себя цереброэнтеральные взаимосвязи [42, 58, 117].

Таким образом, при СРК происходит многоуровневое нарушение регуляции функции кишечника, что приводит к изменению в работе системы

«головной мозг – кишечник» и происходит опосредованное нарушение моторики кишечника [72, 116, 172].

Расстройства моторной деятельности кишечника наблюдаются при всех вариантах СРК. У больных наблюдается усиленная реакция кишечника на прием пищи в виде групповых сокращений, при этом повышается активность моторного мигрирующего комплекса во вторую фазу пищеварительного цикла [1, 58, 67]. Описанные нарушения моторной активности носят неспецифический характер, однако явления гипермоторики значительно превышают реакцию двигательной активности в ответ на стрессовое воздействие у здоровых лиц. Расстройства моторной деятельности кишки при диарее протекают с ускорением транзита, а при запорах - без изменения общего времени транзита, также наблюдается чередование этих нарушений [42, 48].

К дополнительным возможным факторам диарейной формы СРК относят алкоголь, кофе, безалкогольные напитки с высоким содержанием фруктозы и сорбитола, флатулогенные продукты (бобовые, капуста, бананы, чернослив, абрикосы), переедание, также выделяется роль пищевой аллергии и непереносимости ряда продуктов, однако эти данные не подтверждены достоверными различиями у пациентов СРК и здоровых лиц [101, 139, 182].

Весомая роль в формировании СРК отводится кишечной микрофлоре [52, 139]. У пациентов с диареей в замороженных биоптатах слизистой оболочки толстой кишки обнаружено повышенное содержание бактериоидов, играющих роль провоспалительных бактерий [150]. Синдром избыточного бактериального роста наблюдается у 10–84% больных с СРК [132, 170, 186].

В основе возникновения ПИ-СРК лежат ускоренный кишечный транзит, мальабсорбция желчных кислот, повышенная кишечная проницаемость, висцеральная гиперчувствительность. Формирование сенсорно-моторной дисфункции происходит вследствие развития стойких нейроиммунных повреждений после перенесенной кишечной инфекции [58,

135].

В последние годы воспаление толстого кишечника низкой степени активности рассматривается рядом авторов как возможный фактор развития СРК [16, 89, 104, 114, 186, 193]. Большинство исследователей подтверждают признаки неспецифического воспаления при СРК по результатам гистологии. Ряд авторов, таких как А.С. Логинов, 1996; Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, 2006, описывают при СРК морфологическую картину неспецифического минимального воспаления слизистой кишечника. Однако по ряду исследований при СРК имеются отличительные морфологические признаки. Так, отмечается преобладание в клеточном инфильтрате количества тучных клеток, эозинофилов, *CD3*- и *CD4*-лимфоцитов [115, 142, 186, 193]. Имеются данные о незначительном повышении содержания в кале кальпротектина у пациентов СРК, являющегося маркером воспаления слизистой оболочки толстой кишки [115].

В предполагаемом механизме возникновения минимального персистирующего воспаления при СРК играет роль нарушение проницаемости эпителиального слоя кишечной стенки, что приводит к увеличению количества проникающих бактериальных клеток, а затем к избыточному выбросу биологически активных веществ, таких как гистамин, лейкотриены, простагландины и фактор активации тромбоцитов, усиливающих проницаемость сосудов и поддерживающих воспаление на клеточном уровне [46].

Одним из основных патофизиологических звеньев в формировании СРК является формирование висцеральной гиперчувствительности. Снижение порога восприятия боли обуславливает большинство клинических проявлений заболевания. Повышенная чувствительность к тактильным раздражителям у больных СРК отмечается на всем протяжении кишечника, однако восприимчивость электрических и термических стимулов остается в нормальных пределах [19, 46, 65, 126, 137, 160, 166]. Этим может быть

объяснено ощущение вздутия у пациентов СРК при отсутствии метеоризма кишечника. Исследования показали, что количество газа, образующегося в кишечнике больных СРК, не отличается от такового у здоровых.

В механизме возникновения висцеральной гиперчувствительности у больных СРК принимают участие различные сенсibiliзирующие факторы (в том числе перенесенная кишечная инфекция, психоэмоциональный стресс и др.). Вследствие периферической сенситизации появляется спонтанная активность ноцицепторов, снижение порога возбудимости и развитие повышенной чувствительности к подпороговым раздражителям [53]. Продолжительная гиперстимуляция ноцицепторов слизистой кишки приводит к возникновению очагов патологической электрической активности в структурах центральной нервной системы (ЦНС) – спинном мозге, ядрах таламуса, коре больших полушарий. Их главное свойство заключается в возможности спонтанной активности и наличии функциональной связи с областью первичного поражения, что проявляется в нарушении обратной связи и формировании «порочного круга» в патогенезе СРК.

Обобщая описанные патогенетические звенья СРК в единую цепь патологических процессов, представляется следующая концепция развития заболевания. У социально дезадаптированной личности при нарушенной способности преодолевать стресс и недостаточной социальной поддержке, а также при наличии генетической предрасположенности и воздействии сенсibiliзирующих факторов происходит сбой в регуляции функций желудочно-кишечного тракта. В результате развивается нарушение моторики кишечника и активируется иммунная система слизистой оболочки кишечника. Это приводит к повышению ее проницаемости и возникновению предпосылок для развития вторичного минимального воспаления. Вследствие чего нарушается висцеральная чувствительность и ломаются энтероцеребральные связи, что способствует формированию клиники СРК.

### **1.3. Современные терапевтические подходы**

Лечение больных СРК остается трудной задачей, в связи с многообразием факторов, приводящих к развитию заболевания, наличием в большинстве случаев сочетанных функциональных расстройств органов пищеварения, часто возникающими расстройствами психоэмоциональной сферы [11, 24, 48, 56, 113, 139]. Это в свою очередь вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов. Комплексное медикаментозное лечение СРК может включать в себя до 3-4 разнонаправленных по действию препаратов, в том числе психотропных (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с СРК, 2014). В свою очередь, фармакотерапевтические средства могут вызывать нежелательные побочные реакции.

Непрекращающиеся до настоящего времени попытки разработать эффективную схему терапии СРК с пролонгированным действием пока не дали результата ни для одного варианта течения заболевания [58]. Современная медикаментозная терапия позволяет добиться купирования симптомов СРК при наблюдении за пациентом в течение 12-20 месяцев лишь у 38%, у большинства больных СРК симптомы, несмотря на проводимое лечение, сохраняются [46]. Поэтому проводится активный поиск новых, методов лечения, с патогенетически обоснованным механизмом воздействия на основные звенья СРК, способствующих повышению терапевтической эффективности и ограничению медикаментозной нагрузки у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ.

Основными направлениями терапевтической коррекции СРК являются восстановление нарушенных функций кишечника, купирование болевого синдрома и нормализация психоэмоциональной сферы у пациентов [46, 53].

Для купирования болевого синдрома медикаментозно, используются миотропные спазмолитики. Однако их эффективность составляет 53–61% и превышает эффективность плацебо лишь на 20% [37, 53, 129].

Учитывая патогенез заболевания, для лечения абдоминальной боли используются также психотропные препараты. По данным многочисленных исследований они эффективны у каждого 4-го пациента. Однако, следует учитывать низкую приверженность к лечению данными препаратами (28%) и наличие ограничений по их применению, в связи с недостаточными данными о безопасности и переносимости психотропных препаратов у пациентов с СРК [145, 148, 198].

Для купирования диареи применяются такие препараты, как регуляторы моторики, в том числе лоперамида гидрохлорид, невсасывающийся антибиотик рифаксимин, диоктаэдрический смектит и пробиотики.

Лоперамида гидрохлорид снижает тонус и замедляет двигательную активность гладкой мускулатуры ЖКТ, что уменьшает количество позывов на дефекацию, однако, не оказывает существенного влияния на другие симптомы СРК, в том числе на абдоминальную боль и при длительном приеме препарата возможно появление нежелательных явлений таких, как головная боль, боль и дискомфорт в животе, сухость во рту, аллергические реакции, развитие в единичных случаях - кишечной непроходимости [46, 48, 138, 163].

Приводятся отдельные наблюдения, свидетельствующие об эффективности приема диоктаэдрического смектита в лечении СРК с диареей, уровень доказательности при этом соответствует II категории, а уровень практических рекомендаций – категории C [53]. Широкое использование препарата при СРК ограничено симптоматическим эффектом и отсутствием возможности длительного применения.

Короткий курс приема невсасываемого антибиотика рифаксимина прерывает диарею, а также способствует уменьшению вздутия живота у пациентов СРК. При этом количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного равно превышает 10 (показатель *NNT-number needed to treat* составляет 10,2) [193].

При осложнении СРК дисбактериозом, эффективно назначение пробиотиков. Однако на сегодняшний день недостаточно данных об оптимальной комбинации штаммов микроорганизмов, входящих в состав конкретного препарата, количества микробных клеток в нем, продолжительности курса лечения, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований для корректной оценки эффективности пробиотических препаратов [53].

При запоре назначают слабительные препараты. Наиболее распространенными и безопасными из них являются осмотические слабительные (лактолоза и полиэтиленгликоль). Однако для достижения клинического эффекта требуется их длительное применение, что снижает приверженность пациентов к лечению. В то же время у части препаратов этой группы при систематическом использовании возникает метеоризм, что может усугублять симптомы СРК. Эффективность полиэтиленгликоля оценивается лишь в 52% [53].

Лечение больных СРК должно быть комплексным и включать в себя проведение общих мероприятий (создание терапевтического союза между врачом и пациентом, коррекция диеты, образа жизни), подбор медикаментозного лечения в зависимости от клинического варианта заболевания, а также применение при рефрактерном течении альтернативных схем лечения - психофармакологических средств и психотерапевтических методов [1, 46, 56].

Одним из перспективных методов коррекции функциональной патологии ЖКТ считается применение немедикаментозных технологий восстановительной медицины, широко изучаемые в последние годы. Безусловными их преимуществами являются повышение адаптивных и резервных возможностей организма, возможность целенаправленного и дифференцированного воздействия на различные звенья патогенеза заболевания, минимальные риски развития нежелательных эффектов и осложнений [7, 20, 81].

При расстройствах дефекации эффективно применение пероральной бальнеотерапии. К колоностимулирующим относят гидрокарбонатно-сульфатные, натриево-магниевые питьевые воды, к колонорелаксирующим – гидрокарбонатно-хлоридные-натриево-кальциевые [74].

Согласно последним исследованиям многообещающим методом считается воздействия на центральные механизмы регуляции [18, 87]. В частности, применяются импульсные электрические токи, центральная электроаналгезия, КВЧ-терапия и трансцеребральная интерференцтерапия.

Лечебное использование электросна основано на воздействии на головной мозг импульсным током малой силы и низкой частоты с целью стабилизации функционального состояния центральной, вегетативной нервной и эндокринной систем. Это достигается за счет седативного, транквилизирующего и спазмолитического лечебных эффектов [31]. Ограничением к применению электросна является его плохая переносимость в связи с гиперреактивностью нервной системы у пациентов с СРК [121].

В лечении функциональных расстройств ЖКТ успешно применяется СКЭНАР-терапия [41]. В основе метода лежит воздействие очень слабым низкочастотным импульсным током. Лечебный эффект данного метода объясняется изменением комплексного импеданса в межэлектродном пространстве, в результате чего запускаются механизмы адаптивной регуляции, компенсаторных реакций и саногенеза. Важная роль принадлежит

кожно-висцеральным сегментарным рефлекторным механизмам при участии соответствующих сегментов спинного мозга, в результате чего в организме формируется рефлекторный комплекс реакций с вовлечением подкорковых структур ЦНС, формирующих новые обобщенные механизмы регуляции висцеральных функций. Таким образом происходит купирование болевого синдрома, нормализация гормонального статуса, подавление образования медиаторов воспаления и нарушений системы комплемента.

Изучается возможность применения различных методик бегущего импульсного магнитного поля. Проведенные ранее исследования свидетельствуют о его благоприятном влиянии на состояние регуляторных систем организма и адаптационно-приспособительных реакций. Однако, клинический эффект у большинства пациентов наступает лишь к концу курсового лечения [26, 51, 54, 73].

Из методов аппаратной физиотерапии также используется индуктотермия (высокочастотная магнитотерапия), которая ограничена в применении из-за выраженного теплового действия, что может приводить к обострению сопутствующих заболеваний ЖКТ и часто провоцирует усиление боли. Кроме того, положительный эффект после терапии бывает нестойким и удерживающийся до 3-х месяцев [25, 26]. Возможно проведение методики сочетанного применения индуктотермии и лечебной грязи при функциональных заболеваниях кишечника [9,10]. Это усиливает активность химических компонентов грязи, существенно улучшает гемодинамику и обменные процессы, нормализует двигательную активность кишечника. Однако, процедура противопоказана при эрозивно-язвенном поражении гастродуоденальной зоны и патологии поджелудочной железы, в связи с большим риском обострения заболеваний.

Имеется опыт дифференцированного применения мезодиэнцефальных модуляций, обладающих выраженным антистрессорным и анальгезирующим действием [87].

В последние годы успешно применяются различные методики использования интерференционных токов при СРК в зависимости от клинических вариантов, тяжести заболевания и вегетативной иннервации. Интерференционным токам приписывается выраженное анальгетическое и седативное действие, способность снижения повышенной вегетативной реактивности и оптимизация вегетативного тонуса [86, 106, 108]. Пациентам с преобладанием запоров целесообразно использовать локальное воздействие на область толстой кишки, силой тока 20 – 30 мА, частотой до 10 Гц, в случаях с преобладанием диареи рекомендуется центральное воздействие по лобно-сосцевидной методике силой тока 20 – 30 мА, частотой 90 – 100 Гц. Применение данного метода по трансцеребральной методике, способствуют улучшению психологического состояния пациентов и купированию болевого синдрома за счет уменьшения проявления вегетативной гиперреактивности; при использовании методики с местным воздействием на область толстой кишки нормализация вегетативного тонуса происходит за счет достижения равновесия симпатического и парасимпатического звеньев и устранения иммунных нарушений [25].

Поданным последних лет эффективно применение синусоидальных модулированных токов (СМТ) при СРК. СМТ провоцируют возбуждение периферических нервных окончаний кожи, что способствует рефлекторному возбуждению мышечных волокон, улучшению кровообращения и трофики кишечника, и приводит к болеутоляющему действию. При проведении СМТ-терапии важно не вызвать повышенного возбуждения, приводящему к длительному спазму толстой кишки при наличии нулевой амплитуды между сериями колебаний тока [9, 10, 92, 109].

Учитывая тот факт, что специфичность действия того или иного фактора начинается в функциональной системе, первично воспринимающей биологический потенциал воздействия, появляется возможность путем подбора природных и преформированных факторов оказывать совместное

влияние на организм человека [81]. В связи с этим одним из новых направлений восстановительной медицины является изучение комплексного воздействия аппаратной медицины с природными факторами.

В лечении больных с функциональными расстройствами кишечника эффективна наружная бальнеотерапия, которую обычно назначают через день, комбинируя с методами аппаратной физиотерапии [10]. При СРК чаще назначаются радоновые ванны, лечебные эффекты которых связаны со стимуляцией неспецифических реакций организма за счет малых доз ионизирующей радиации, что способствует нормализации вегетативной дисфункции при данной патологии и повышает реактивные возможности организма [27, 33, 99]. Имеются данные об успешном комбинировании бальнеологических процедур с динамической магнитотерапией при лечении СРК [26, 54, 57, 79]. Разработаны методики нейротропной электротерапии в комплексе с бальнеолечением с целью коррекции нарушений психоэмоциональной сферы больных и функционального состояния ЖКТ, потенцирования и пролонгирования различных лечебных эффектов [79, 130, 192].

За последнее время опубликованы положительные результаты совместного применения амплипульстерапии и курортных факторов при заболеваниях органов пищеварения [4, 21, 49, 51, 116, 121].

Активно обсуждается в последние годы метод сочетанного применения рассолов и синусоидальных модулированных токов (СМТ) в лечении СРК, по эффективности превосходящий традиционную медикаментозную терапию [91,123].

Таким образом, в настоящее время не прекращается поиск новых эффективных и патогенетически обоснованных методов лечения СРК с пролонгированным действием. В том числе продолжают научные разработки немедикаментозных методов лечения данного заболевания.

## 1.4. Механизмы саногенетического действия СМТ-фореза лечебного рассола при СРК

Наиболее перспективным направлением современной физиотерапии следует считать дальнейшее совершенствование импульсных ритмических воздействий при лечении различных патологических состояний, так как импульсные воздействия в определённом заданном режиме соответствуют физиологическим ритмам функционирующих органов и их систем [21, 107, 108, 109].

Амплипульстерапия - лечебный метод, в котором применяется импульсный ток синусоидальной формы с частотой 5000 Гц, модулированный по амплитуде низкими частотами от 10 до 150 Гц. В результате модуляции образуются серии импульсов тока, отделённые друг от друга промежутками с нулевой амплитудой. Выделяют пять родов работы (РР) СМТ (таблица 1.4.1).

Таблица 1.4.1.

Характеристика родов работ амплипульстерапии

Роды работ	Физическая характеристика
I РР: «Ток: постоянная модуляция» — ПМ	Имеет частоту 5000 Гц, модулированную низкочастотными колебаниями 10—150 Гц
II РР: «Посылка — пауза» — ПП	Ток с чередованием посылок модулированных колебаний частотой 10-150 Гц и пауз.
III РР: «Посылка — несущая частота» — ПН	Ток с чередованием посылок колебаний, модулированных в пределах 10-150 Гц, и немодулированной несущей частотой.
IV РР: «Перемежающая частота» — ПЧ	Ток, в котором чередуются модуляции двух частот: фиксированной постоянной частоты 150 Гц и серий модулированных по частоте колебаний от 10 до 150 Гц.
V РР: «перемежающая частота – пауза» - ПЧП	Сочетание чередующихся посылок тока с различными частотами модуляции в диапазоне 10-150 Гц и пауз между ними.

При этом возможно изменение глубины модуляций от 0 до 100%. При воздействии СМТ возникают отдельные серии колебаний, закономерно

переходящие одна в другую. Вследствие относительно большой частоты этот ток не вызывает каких-либо неприятных ощущений и обладает мягким нейростимулирующим и трофическим действием. Амплипульстерапия оказывает выраженное анальгетическое действие. Вследствие слабой адаптации к СМТ для них характерны эффективная блокада проведения болевых импульсов и стойкая доминанта [9, 108].

Из области воздействия СМТ импульсы поступают в ЦНС, что при целесообразной дозировке приводит к улучшению регулирующей функции нервной и эндокринной систем. Использование СМТ при заболеваниях органов пищеварения обосновано наблюдениями, показывающими выраженное анальгезирующее, трофическое и противовоспалительное действие амплипульстерапии [9].

Анальгетический эффект СМТ обусловлен процессами, развивающимися на уровне спинного и головного мозга. Раздражение ритмическим импульсным током большого количества нервных окончаний ведёт к появлению ритмически упорядоченного потока афферентных импульсов. Этот поток блокирует прохождение болевых импульсов на уровне желатинозной субстанции спинного мозга. Обезболивающему действию СМТ способствуют также рефлекторное возбуждение эндорфинных систем спинного мозга, резорбция отёков и уменьшение сдавления нервных стволов, нормализация трофических процессов и кровообращения, устранение гипоксии в тканях [108].

Купирование или снижение болевого синдрома важно, во-первых, в связи с улучшением функционального состояния психоэмоциональной состояния больного, во-вторых, это приводит к разрыву порочного круга в системе «головной мозг - кишка», что устраняет длительное паталогическое реагирование ЦНС на болевую импульсацию и выключает очаги повышенного возбуждения в подкорковой зоне [124].

СМТ способствуют усилению кровоснабжения как в области

воздействия, так и в иннервационно связанных участках. Основным путем рефлекторной передачи является непосредственное воздействие тока на вегетативные и чувствительные нервные волокна, а также вследствие рефлекторного прилива крови к мышечным волокнам, возбуждаемых током. В зависимости от локальной точки приложения активизация кровоснабжения может быть достигнута в любых органах и тканях. Под влиянием СМТ повышается внутриорганный кровообращение, за счет усиления артериального притока и венозного оттока, а также в улучшения лимфообращения. Улучшение микроциркуляции ведет к ускорению метаболизма и выведению продуктов обмена. При этом активизируются обменные процессы в тканях [119, 125].

Усиление местной и регионарной гемодинамики под действием курсового СМТ приводит к улучшению функционального состояния мышечной ткани, что проявляется увеличением содержания РНК в мышечных волокнах и активацией пластических биосинтетических процессов [44, 109].

Эффективность СМТ-терапии, как и лечебного применения других физических факторов, определяется генетически обусловленной индивидуальной чувствительности к методу физиотерапевтического воздействия [74]. Развитие физиогенетики ведет к индивидуальному подходу при планировании восстановительного лечения с использованием преформированных методов коррекции, усиливая их терапевтический эффект.

Амплипульстерапия широко используется при различных нарушениях двигательной функции ЖКТ, в том числе при запорах и диарее [9, 106]. С миостимулирующей целью назначается СМТ на область живота (по ходу кишечника) в выпрямленном режиме, применяется П РР, частота модуляций 10-20 Гц, глубина модуляции 50—75 %, чередование посылок-пауз 1—6 мин, длительность процедуры по 10 мин, ежедневно; курс 10 процедур [73].

III и IV PP используются для получения обезболивающего эффекта. При этом частота модуляций составляет 90-120 Гц, чередование посылок-пауз 1-2 с. в течение 3-4 мин. При достижении обезболивающего эффекта частоту модуляции снижают до 30-60 Гц, а ее глубину увеличивают до 50-75%. Интенсивность тока повышают до отчетливого ощущения вибрации [121].

По последним данным возможно применение СМТ с целью введения лекарственного вещества [119]. Считается, что СМТ в выпрямленном режиме обладает преимуществом перед гальваническим током по скорости, глубине и количеству проникновения лекарственного вещества в ткани, в результате большей силы тока. Имеются сообщения об использовании переменного тока при СМТ-форезе. При этом в организм вводится меньшее количество лекарственного вещества, но полностью устраняется раздражающее действие выпрямленного тока. Это важно при проведении процедур на сегментарные зоны, а также при первых процедурах курса амплипульсфореза [119]. Интересны результаты исследований, посвященных изучению электрофоретических свойств СМТ в зависимости от различных родов работ. В ходе экспериментальными радиометрии установлено, что СМТ I, III и IV PP наиболее эффективны по глубине проникновения лекарственных веществ. Также доказано, что СМТ I и IV PP максимально повышают количество проникающего действующего вещества через биологические мембраны пропорционально времени воздействия тока. Наиболее результативными являются, время воздействия тока 15 минут, частота 70 Гц и глубину модуляций 50%. Оптимальными концентрациями веществ, способствующими проникновению, депонированию в коже и дальнейшему распределению по внутренним органам являются 2 - 3% растворы. Также значительно влияет на амплипульсфорез лекарственных веществ тепловой режим, максимальное всасывание происходит при температуре 37-38°C [119].

В качестве лечебного фактора могут быть использованы природные

рассолы, широко применяемые в терапевтической практике наружно. Рассолами называют воды с высокой минерализацией 35-150 г/л и более (крепкие рассолы). Лечебные эффекты бальнеотерапии обусловлены химическим составом минеральных вод, температурным режимом и гидростатическим действием. Действие каждого рассола специфично и определяется его индивидуальным составом. Присутствие определенных химических элементов в разных типах вод вызывают специфические изменения в организме [69]. Под действием бальнеологических факторов местно возникают первичные физико-химические сдвиги, сопряженные со значительными изменениями ионной и микроэлементной структуры покровных тканей; происходит проникновение химических элементов через кожу и слизистые оболочки; вследствие раздражения рецепторного аппарата из клеток кожи выделяются биологически активные вещества. Первые проявления возникают уже при минимальной минерализации 5-6 г/л: возбудимость рецепторов повышается, улучшается рефлекторное проведение нервного импульса в 2 раза. Хлоридные бромйодсодержащие рассолы оказывают нормализующее действие на состояние тонуса вегетативного нервной системы, способствуют формированию новых адаптивных корреляций за счет устранения вегетативной дисфункции [17]. Максимальный эффект для восстановления нормальной вегетативной реактивности достигается при увеличении концентрации брома в воде до 100 мг/л. Бромйодсодержащие рассолы высокой концентрации повышают содержание аскорбиновой кислоты в коре надпочечников, что положительно сказывается на адаптационных возможностях организма. Выраженность данного действия пропорциональна нарастанию минерализации воды [60]. Бальнеотерапия бромйодсодержащими рассолами также оказывает иммуномодулирующее действие на клеточные и гуморальные звенья иммунной системы. При достижении концентрации йода в воде 50 мг/л наблюдается выраженный гипополидемический эффект и увеличивается

функциональная активность щитовидной железы [110].

Таким образом, основными лечебными эффектами наружной бальнеотерапии являются следующие: трофический, регенераторный, иммунокорректирующий, десенсибилизирующий, вазоактивный, противовоспалительный, обезболивающий и адаптивный.

В настоящее время научно обосновано наружное применение рассолов при патологии органов пищеварения, в том числе при заболеваниях кишечника, сопровождающихся нарушением стула. Для достижения релаксации гладкой мускулатуры большое значение отводится тепловому режиму: температура 37—38°C приводит к снижению тонуса парасимпатического отдела нервной системы и к симпатикотонии, что уменьшает тонус гладких мышц и моторику, увеличивает интенсивность теплового потока внутрь организма, в результате чего возрастает испарение с поверхности кожи. Возбуждение термочувствительных структур кожи и головного мозга приводит к снижению сосудистого и мышечного тонуса. Кроме того, показана целесообразность их использования в сочетании с тепло- или электролечебными процедурами [73, 79].

В последние годы перспективным направлением развития физиотерапии считается разработка новых сочетанных методов воздействия [7, 79]. Совместное использование лечебных физических факторов более эффективно, когда имеет синергетическую направленность. В этом случае происходит сложение однонаправленных эффектов вследствие потенцирования действия одного фактора другими, а также за счет дополнения этими факторами друг друга во взаимодействии на различные стороны патологического процесса, что приводит к повышению конечного результата. Безусловным плюсом сочетанного воздействия является возможность использования более низких дозировок, чем при последовательном или раздельном применении. Курс лечения при этом

также сокращается. Кроме того, применение сочетанного воздействия более эффективно распределяет время пациента и медицинского персонала [109].

В последние годы научно обосновано сочетанное применение природных факторов, в том числе рассолов и амплипульстерапии при патологии органов пищеварения. В частности, в работах А.М. Корепанова (2006), А.Е. Шкляева (2007, 2008), Ю.В. Горбунова (2006) подтверждено высокое синергитическое действие при совместном использовании СМТ и природных факторов при лечении безкаменного холецистита, хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В.Н. Колясев (2006) в работе по изучению сочетанного применения СМТ и природного рассола в лечении больных хроническим гастритом, отмечает противовоспалительное действие на слизистую оболочку желудка с благоприятными сдвигами ее микрорельефа. В работе М.Д. Михаловой (2012) доказан высокий клинический эффект СМТ-фореза хлоридного сероводородбромйодсодержащего рассола в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сопоставимый с медикаментозным лечением. Исследования А.Г. Бессонова (2015) показали, что терапевтический эффект СМТ-фореза природного рассола в сочетании с антигеликобактерной терапией способствуют ускоренной эпителизации хронических эрозий желудка. Имеется положительный опыт по изучению клинико-функциональной эффективности СМТ-фореза хлоридного сероводородбромйодсодержащего рассола санатория «Ува» при СРК (А.Е. Шкляев, 2007).

Имеется экспериментальное подтверждение проникновения химических элементов торфяной грязи и хлоридного бромйодсодержащего сероводородного рассола в слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта у больных с патологией органов пищеварения посредством СМТ [122]. Исследование проводилось с помощью масс - спектрометрии

прижизненных биоптатов, полученных при фиброгастроуденоскопии [94]. В результате повышалась концентрация элементов, входящих состав рассола и торфяной грязи, используемых при лечении патологии органов пищеварения. Так в процессе курсового СМТ-фореза сероводородйодбром содержащего рассола, в биоптатах было обнаружено увеличение содержания магния на 60% и серы - на 21,4%, по сравнению с исходным уровнем.

Таким образом, применение СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола при синдроме раздраженного кишечника обосновано патогенетической направленностью метода и возможностью воздействия на основные симптомы заболевания.

## **ГЛАВА 2. ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ**

### **2.1. Формирование групп и объем исследования**

В условиях поликлиники и гастроэнтерологического отделения БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» обследовано и пролечено 100 больных СРК обоего пола в возрасте с 18 до 52 лет (средний возраст  $29,71 \pm 8,53$ ), длительностью заболевания не менее 3-х месяцев, с отменой предыдущей терапии за месяц до начала предложенного терапевтического метода. Обследование и лечение проводилось при подписании информированного добровольного согласия больного в соответствии п. 4.6.1. № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. №24082). Проведение исследования одобрено Комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ». Дизайн исследования представлен в приложении 2.

Пациенты были разделены на 2 группы по 50 человек: наблюдения - получившие СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего рассола санатория «Варзи-Ятчи» на фоне диетотерапии без медикаментозного лечения; сравнения - получившие медикаментозное лечение, определяемое медико-экономическими стандартами (мебеверина гидрохлорид 200 мг 2 раза в сутки, препараты лактулозы при запоре, amitриптилин 12,5 мг по показаниям). Критериями включения явились: СРК, верифицированный на основании «Римских критериев III» (2006); молодой и зрелый возраст пациентов (по классификации ВОЗ); переносимость электропроцедур. Критерии исключения: наличие симптомов «тревоги» у пациентов с СРК, беременные и кормящие матери; наличие противопоказаний для проведения амплипульстерапии и непереносимость компонентов лечебного рассола; наличие полипов кишечника по результатам эндоскопии. Группы были сопоставимы по основным характеристикам (таблица 2.1.1)

## Характеристика групп

	Группа наблюдения (50 человек)	Группа сравнения (50 человек)
Средний возраст	28,01±8,87	23,9±9,67
Длительность заболевания (лет)	8,1±7,4	7,7±9,6
Женщины: мужчины	1,7:1	2,3:1
Запоры (%)	60	54
Диарея (%)	40	46

Отдаленные результаты лечения изучались, после активного приглашения пациентов для обследования через 6 – 24 месяца после курсовой терапии. При этом следует отметить, что соглашались на обследование в отдаленном периоде преимущественно пациенты, имеющие те или иные жалобы на органы пищеварения.

## 2.2. Методы лабораторных и инструментальных исследований

У всех пациентов в динамике лечения изучались клинические проявления заболевания (ежедневно), проводились обязательные лабораторные и инструментальные исследования (до и после терапии): общий анализ крови, мочи, кала, биохимические исследования крови, эндоскопическое исследование толстой кишки с прицельной биопсией слизистой оболочки, УЗИ печени, желчных путей, поджелудочной железы (по показаниям), фиброгастродуоденоскопия (по показаниям), исследование функций кишечника проводилось при поступлении и через 14 дней после этого: моторной (с использованием электрогастрографа ЭГС-4М с постановкой электродов в правой подвздошной и околопупочной области), всасывательной (с помощью перорального теста абсорбции *D*-ксилозы (5г) с последующим определением процента ее экскреции в 5-часовой порции мочи) и дигестивной (с помощью пероральной нагрузки 50 г водорастворимого крахмала с последующим определением уровня глюкозы в

капиллярной крови через 30, 60 и 120 мин после нагрузки). Для исключения целиакии однократно проводилось скрининговое обследование с определением уровня антител к глиадину [3]. До лечения проводилась оценка уровня тиреоидных гормонов (ТТГ и свободный Т<sub>4</sub>) для исключения симптоматического характера нарушения стула. Оценка качества жизни проводилась до и после лечения по опроснику *GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale)*, рекомендованному для оценки качества жизни больных желудочно-кишечными заболеваниями. У пациентов с диареей и перенесенным в анамнезе инфекционным колитом однократно исследовался кал на дисбактериоз, с целью исключения антибиотикоассоциированной диареи.

### **2.2.1. Клинические, лабораторные, биохимические и иммунологические методы исследования**

Большая часть исследований проводилась на базе клинической лаборатории БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» (заведующий отделением – И.А.Зворыгин).

Показатели полного анализа крови определялись на анализаторе "Sysmex" (Япония). Биохимические методы исследования включали в себя определение содержания общего белка в сыворотке крови в граммах на литр (проводилось биуретовым методом); белковых фракций – в процентах (методом электрофореза на ацетат-целлюлозной пленке с помощью Российского анализатора "Астра"); глюкозы – в миллимолях на литр; аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза – в единицах на литр; билирубина – в микромолях на литр; фибриногена – в граммах на литр; С-реактивного белка - в миллиграммах на литр; альфа-амилазы – в единицах на литр; щелочной фосфатазы – в единицах на литр; креатинина сыворотки

крови – в микромолях на литр. У всех больных проводились общепринятый копрологический анализ и исследование кала на скрытую кровь. [83].

У пациентов со склонностью к жидкому стулу в качестве скрининга целиакии определяли антитела к глиадину (*Ig G*) – в единицах на миллилитр.

Также у части пациентов до лечения оценивался уровень ТТГ – в микромеждународных единицах на миллилитр и свободного Т<sub>4</sub> - в пикомоль на литр для исключения симптоматических нарушений дефекации на фоне заболеваний щитовидной железы [55, 82].

Лабораторные показатели оценивались в сравнении с показателями контрольной группы (32 здоровых человека, средний возраст 26,67±1,13 лет).

### **2.2.2. Эндоскопия. Морфологические методы исследования**

Колоноскопия с прицельной биопсией является приоритетной в постановке диагноза СРК и проводится с целью исключения заболеваний кишечника, протекающих со схожей симптоматикой. Обследование проводилось в эндоскопическом отделении на базе БУЗ УР «Первая РКБ МЗ УР» (заведующий отделением – А.В. Сапегин). Оценка состояния слизистой оболочки кишечника проводилась эндоскопически фиброколоноскопом фирмы “ОЛИМПУС” (Япония) всем больным в динамике лечения. Одновременно при проведении исследования проводилась прицельная биопсия по 1-2 кусочка с зон толстой кишки, где имелись визуальные изменения слизистой, а также с дистального отдела подвздошной кишки.

Гистологическая характеристика слизистой ЖКТ имеет важное диагностическое значение, позволяет оценивать эффективность лечения и прогнозировать развитие последующих изменений [38, 44].

Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки кишечника осуществлялось на кафедре патологической анатомии Ижевской государственной медицинской академии доцентом, канд. мед. наук Е.Л. Баженовым (зав. кафедрой – док. мед. наук, профессор Н.А. Кирьянов).

Фиксация биоптатов проводилась 10% нейтральным формалином, с обезвоживанием в этиловом спирте и парафинной заливкой. В последующем производилось окрашивание срезов гематоксилином и эозином, пикрофуксином, Шифф-йодной кислотой (ШИК-реакция) и толуидиновым синим. При оценке биоптатов уделялось внимание толщине собственной пластинки слизистой, состоянию микроворсинок тонкой кишки, состоянию энтеро- и колоноцитов, наличию и клеточному составу инфильтрата, присутствию дистрофических процессов в слизистой, состоянию сосудов микроциркуляторного русла.

Для оценки ультраструктурных изменений клеток часть биоптатов последовательно фиксировались 4% параформом на фосфатном буфере ( $pH$  - 7,3) и 1% осмиевой кислотой, затем производилось обезвоживание спиртом возрастающей концентрации и заливка в эпон, либо сушка с переходом критической точки в сжиженном  $CO_2$ . Из эпоновых блоков на ультратоме *LKB-8800* (Япония) готовили полутонкие (окрашивали толуидиновым синим) и ультратонкие срезы, которые контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Ультратонкие срезы изучали в трансмиссионном электронном микроскопе *JEM-100B* (Япония). Высушенные препараты напыляли платиной или золотом в напылителе *JEK-110* (Япония) и просматривали в сканирующем электронном микроскопе *JSM-840A* (Япония) при увеличении от 50 до 20 000. Эндокринные клетки слизистой оболочки верифицировали электронно-микроскопически на основании особенностей ультраструктурной организации клеток, величины и формы секреторных гранул.

Электронная микроскопия проводилась в лаборатории гистохимии и электронной микроскопии ФГБУ «Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### 2.2.3. Иммуногистохимические методы исследования

В настоящее время большой интерес представляет способ идентификации генов, отвечающих за процессы пролиферации, и определение их роли в физиологических процессах, происходящих в клетке. Выявление специфичных антигенов, соответствующих фазам клеточного цикла, возможно при помощи моноклональных мышиных антител с последующей иммуногистохимической визуализацией. Как известно, последовательные фазы клеточного цикла включают в себя подготовку клетки к синтезу ДНК ( $G_1$ ), синтез ДНК ( $S$ ), подготовку клетки к делению ( $G_2$ ) и деление клетки ( $M$ ). Общеизвестным маркером пролиферации, напрямую связанным с делением клетки, является белок *Ki-67* [113, 132]. Максимальный уровень *Ki-67* в клетке регистрируется в митозе, когда белок в основном связан с хромосомами. В интерфазе *Ki-67* определяется в основном в ядрышках. В последующей фазе клеточного цикла ( $G_1$ ) происходит падение его уровня, которое постепенно возрастает в ходе фазы  $S$  и достигает максимального значения к следующему митозу. Пролиферативная активность оценивается по экспрессии *Ki-67*. Данный маркер является важным прогностическим критерием при заболеваниях ЖКТ.

Об апоптозе судили по экспрессии белков *p53* в поверхностном эпителии толстой кишки. Белок *p53* выявляется во многих трансформированных клетках. Его функции направлены на предупреждение переноса поврежденной генетической информации от одного поколения клеток другому, в том числе за счет инициации апоптоза [68].

Для идентификации *Ki-67* и *p53* позитивных клеток использовались моноклональные мышиные антитела к человеческому антигену *Ki-67* и *p53* (*DakoCytomation*, Дания). В качестве среды для визуализации применялась *LSAB2 System-HRP* (*DakoCytomation*, Дания). Результаты иммуногистохимической реакции определяли в 10 полях зрения на 1000

клеток. Стандартная методика визуализации и высокая чувствительность методов оценки пролиферации и апоптоза позволяют широко использовать их в диагностических целях [113].

Пролиферативную активность клеток определяли по индексу пролиферации (ИП) *Ki-67* по формуле:

$$\text{ИП} = \frac{X}{X_1} \cdot 100, \text{ где}$$

$X$  - количество *Ki-67* меченных клеток;

$X_1$  - общее количество клеток.

Иммуногистохимические исследования проводилась в лаборатории гистохимии и электронной микроскопии ФГБУ «Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

#### **2.2.4. Исследование моторной функции кишечника**

Оценка двигательной функции кишечника проводилась с использованием периферической электрогастроэнтероколонографии [36, 71].

Моторную деятельность кишечника исследовали с помощью электрогастрографа ЭГС-4М (завод ЭМА, г. Москва), настроенным на диапазон частот 0,01-0,03 Гц, соответствующих электрической активности толстой кишки [98].

За основу была принята методика периферической электрогастроэнтероколонографии, разработанная и апробированная на кафедре госпитальной хирургии Российского государственного медицинского университета [98].

Исследование проводилось лежа, в два этапа - натощак и через час после стандартного завтрака (200 мл теплого чая, 4 г сахара, 100 г белого хлеба). Активный электрод фиксировался в правой подвздошной ямке (толстая кишка) и правее и ниже пупка на 2 см (тонкая кишка), индифферентный - на средней трети правой голени. Запись проводилась в

течение 20-30 мин чернильнопишущим устройством на бумажную ленту. Оценивалась частота и амплитуда кривой. В основу оценки биопотенциалов ЖКТ по частоте легла классификация биоэлектрических волн ЖКТ по В.Г. Реброву, 1981 (табл 2.2.1).

Таблица 2.2.1

Частота колебаний электрической активности различных отделов ЖКТ

Отдел ЖКТ	Желудок	Двенадцатиперстная и тощая кишка	Подвздошная кишка	Толстая кишка
Частота (цикл/мин)	2-4	9-12	6-8	0,6-2,0

На основе данной классификации выделены два варианта отклонения моторно-эвакуаторной функции толстой кишки: гипомоторная, когда максимальная частота колебаний за время исследования меньше 0,6 цикла в минуту, гипермоторная - минимальная частота больше 2 циклов в минуту.

В зависимости от средней амплитуды биоэлектрической активности толстой кишки выделены три варианта двигательной функции кишечника: нормокинетическая (0,45-0,55мВ), гипокинетическая (<0,45мВ) и гиперкинетическая (>0,55 мВ).

После этого производилась оценка энергетической активности мускулатуры толстой кишки и коэффициент сравнения электрической активности подвздошной и толстой кишок. Энергетическая активность вычислялась как произведение средней амплитуды на частоту колебаний в минуту.

### 2.2.5. Оценка пищеварительной функции кишечника

При СРК нарушается не только моторика кишечника, но и дигестивная и резорбтивная функции, что также подтверждается наличием морфологических изменений в слизистой оболочке [16]. Изолированное исследование гидролиза и резорбции в кишечнике изучались с помощью

специальных диагностических тестов. Состояние полостного пищеварения в кишечнике оценивалось по степени усвоения водорастворимого крахмала. Всасывание в кишечнике определялось по тесту с *D*-ксилозой, не подвергающейся ферментативной обработке.

**Проба с растворимым крахмалом.** Исследование гликемической кривой капиллярной крови проводилось натощак и после приема 50 г крахмалом через 30 мин и 2 часа после нагрузки. Производился анализ первой порции крови (через 30 минут), отражающий состояние полостного пищеварения в кишке (участие альфа-амилазы поджелудочной железы и кишечной амилазы, гидролизующей остатки глюкозы полисахаридов), и данных через 2 часа после нагрузки, характеризующих состояние пристеночного пищеварения и всасывания. «Плоский» тип гликемической кривой (прирост содержания глюкозы в крови менее 2,0 ммоль/л в течение 2 часов исследования) свидетельствовал о снижении уровня полостного пищеварения в кишке [42].

**Проба с *D*-ксилозой** широко используется для диагностики нарушений всасывания кишечника. Согласно литературным данным, проба с *D*-ксилозой является одним из наиболее надежных и точных тестов для исследования резорбтивной функции кишечника, т.к. она не включается в метаболические процессы организма [178, 42]

Тест с *D*-ксилозой проводился по следующей методике: утром натощак после опорожнения мочевого пузыря пациент принимал внутрь 5 г *D*-ксилозы, предварительно растворенные в 200 мл воды, которая запивалась таким же количеством воды. Через 5 часов производился повторный анализ мочи. Содержание *D*-ксилозы в моче определялось методом титрования с параброманилином, основанным на цветной реакции. Нормальным показателем считается выделение с мочой более 30% введенного количества *D*-ксилозы [83].

**Копрологическое исследование** дает важную информацию о

процессах усвоения пищевых веществ в ЖКТ. Копрологическое исследование проводилось по методике В.В. Меньшикова (1987).

### **2.3. Оценка качества жизни**

Критерий качества жизни (КЖ) используется для определения эффективности лечения и определения преимуществ метода лечения при равноценных эффектах различных терапевтических воздействий, и служит оптимальным критерием в выборе определенной лечебной тактики [2, 63, 70].

В исследовании использовалась оценка КЖ по опросник *GSRS* (*Gastrointestinal Symptom Rating Scale*) разработанному отделом изучения КЖ в *ASTRA Hassle* (автор – *I. Wiklund*, 1998) и используемому для оценки КЖ больных с патологией ЖКТ (Н.В. Барышникова, 2013). Русскоязычная версия опросника *GSRS* была создана сотрудниками Межнационального Центра исследования КЖ (г. Санкт-Петербург) в 1998 г и апробирована на 2000 жителей города. Российская версия специального гастроэнтерологического опросника *GSRS* является надежной, валидной и чувствительной [63]. Форма для заполнения опросника представлена в приложении 1.

### **2.4. Определение экономической эффективности**

Оценка экономической эффективности предложенных методов лечения проводилась в соответствии с Приказом №163 МЗ РФ от 27.05.2002г. об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования, общие положения». Экономический анализ производился по расчету прямых затрат на оказание медицинской помощи по СРК и определению показателя «затраты-эффективность» при использовании различных схем лечения. Стоимость пребывания пациента в стационаре определялась с учетом медико-экономических стандартов по соответствующим заболеваниям.

Расчет стоимости оказания конкретной медицинской услуги проводился согласно «Инструкции по расчету стоимости медицинских услуг», утвержденной МЗ РФ 10.11.99., №01-23/4-10. Показатель «затраты-эффективность» рассчитывался по затратам на единицу эффективности (дни в течение года без временной нетрудоспособности) по следующей формуле:

$$CEA = \frac{COL}{Ef}, \text{ где}$$

*CEA (cost-effectiveness analysis)* – соотношение затраты/ эффективность;

*COL (cost of illness)* – стоимость болезни;

*Ef* – эффективность лечения (дни без временной нетрудоспособности).

## **2.5. Методы статистической обработки**

При проведении исследования использовался комплекс социально-гигиенических методик [43, 97].

Результаты работы представлены в международных единицах СИ. После сбора, проверки, группировки и сводки материала была проведена его статистическая обработка. Для сравнения клинических показателей у пациентов наблюдаемых групп использовали параметрические и непараметрические критерии. Для оценки выборок использовали статистические параметры «среднее», «ошибка среднего». Статистическая значимость различий средних и относительных величин в, подчиняющихся закону нормального распределения, оценивалась при помощи *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для сравнения групп с неправильным распределением признаков использовался непараметрический критерий Пирсона.

Анализ результатов исследования осуществлен с помощью стандартных компьютерных программ *for Window, Microsoft Office Excel, 2007; Statistica v. 6,0*.

## 2.6. Характеристика лечебного рассола санатория "Варзи-Ятчи"

В качестве лечебного фактора был использован естественный подземный рассол санатория «Варзи-Ятчи» (УР) (рис. 2.6.1).

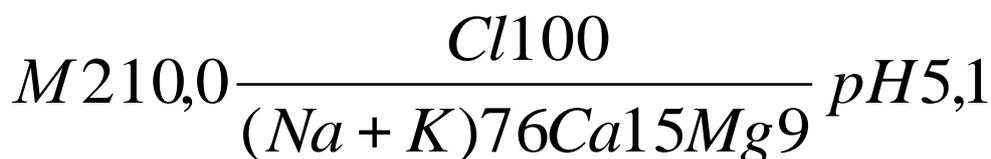


Рис. 2.6.1. Химическая формула рассола санатория «Варзи-Ятчи».

Месторождения хлоридных бромидсодержащих рассолов, обнаруженные на территории Удмуртской Республики, Пермского края и Татарстана, расцениваются как остатки древнего Пермского моря, погребенного на глубине около 1000 м при подвижке тектонических плит. [18, 35].

Лечебный эффект каждой минеральной воды определяется ее индивидуальным составом и потому его следует изучать отдельно. Направленность лечебного действия каждого источника зависит от присутствия в нем активных микроэлементов и газов, таких как йод, бром, железо, сероводород и другие [62].

Таблица 2.6.1.

Химический состав рассола санатория «Варзи-Ятчи»

Катионы		Анионы		Недиссоциированные молекулы	
Натрий	63,485	Хлор	128,83	Ортоборная кислота	0,085
Кальций	10,935	Сульфат	0,919	Углекислый газ	-
Магний	3,952	Бром	0,463	Метаборная кислота	-
Калий	0,89	Йод	0,005	Общий сероводород	-
Стронций	0,19	Гидрокарбонат	-	Кремниевая кислота	-
Аммоний	0,0007	Гидросульфат	-		
Литий	0,0035	Тиосульфат	-		

Источник санатория «Варзи-Ятчи» (скважина №4/77) - относится к хлоридно-натриевым рассолам, с высоким содержанием брома (463 мг/л) и йода (5 мг/л). В 2010 году получено бальнеологическое заключение по

данному рассолу ФГУ «Российский научный центр реабилитации и курортологии» г. Москвы № 14/464-2, в котором определен его состав (таблица 2.6.1) и показания к применению.

Данный рассол разрешен к применению при болезнях пищеварительной системы, в том числе при заболеваниях кишечника. Общая минерализация представленного рассола 209,81 г/л. В связи с высокой концентрацией биологически активных компонентов в представленном рассоле бальнеологические процедуры проводятся в разведении пресной водой до концентрации солей 50-60г/л (20% раствор).

Бальнеотерапия оказывает влияние на организм в зависимости от химического состава рассола. Характеристика лечебного действия химических элементов минеральных вод по Я.С. Циммерману, 2006г представлена в таблице 2.6.2.

Таблица 2.6.2.

Физиологическое действие химических элементов минеральных вод

Ионы	Физиологическое действие
$Na^+$	Участвует в водно-солевом обмене, обеспечивает осмотическое давление в тканях, способствует всасыванию глюкозы, стимулирует ферментативную секрецию ЖКТ, в сочетании с анионами сульфата и хлора оказывают желчегонное и послабляющее действие.
$Ca^{2+}$	Уменьшает проницаемость клеточных мембран, явления воспалительной экссудации и кровоточивости, обладают антиспастическим, десенсебилизирующим, дегидратационным и противовоспалительными эффектами, угнетают перистальтическую активность кишечника, снижают возбудимость нервной системы.
$Mg^{2+}$	Оказывает желчегонное и послабляющее действие (особенно в сочетании с сульфатными анионами, уменьшает проницаемость клеточных мембран, обладают седативным действием, угнетает воспалительный процесс.
$HCO_3^-$	Повышает щелочной резерв крови, обладает спазмолитическим действием, уменьшает болевой и диспепсические синдромы, разжижает и удаляет слизистые наложения в ЖКТ, усиливает выделение желчи и ее компонентов (билирубина, холестерина), улучшает всасывание железа, повышает толерантность к глюкозе.

$SO_4^{2-}$	Стимулирующие влияние на желчеобразование и желчевыделение, угнетает секрецию желудка, усиливает перистальтическую активность кишечника, угнетает процесс всасывания, стимулирует обменные процессы в организме, улучшает процессы репаративной регенерации.
$Cl$	В сочетании с $Na^+$ стимулирует секрецию желудочного сока, поджелудочной железы и образование кишечных ферментов, обладает желчегонным и послабляющим действием, активизирует метаболизм и стимулирует регенерацию тканей, задерживает воду в органах и тканях.
$I$	Обладает седативным эффектом, стимулирует синтез гормонов щитовидной железы.
$Br$	Обладает выраженным седативным эффектом, является антагонистом йода. В составе бромида натрия стимулирует ферментативную функцию поджелудочной железы, участвует в метаболизме жиров и углеводов.
$BO_3^{3-}$	В составе борной кислоты обладает антибактериальным, противогрибковым, противопаразитарным, вяжущим фармакологическим действием.

## 2.7. Методика СМТ-фореза лечебного рассола при синдроме раздраженного кишечника

Процедура СМТ-фореза осуществляется от аппарата «Амплипульс – 5». Катод накладывается вместе с салфеткой (площадью 300 – 400 см<sup>2</sup>), смоченной рассолом в разведении 1:5, температурой 36-37°С на мезогастральную область и фиксируется с помощью мешочка с песком. Анод на проекцию *L1-L2*. Используется выпрямленный режим, сила тока до легкой вибрации, курс состоит из 10-12 ежедневных процедур. Салфетки с рассолом остаются на коже ещё 10-30 минут после проведения сеанса СМТ-фореза в зависимости от переносимости процедуры.

По литературным данным II PP оказывает стимулирующее влияние на гладкую мускулатуру. Наиболее выраженный обезболивающий эффект получают при назначении III и особенно IV PP [121]. Разработаны методики СМТ-терапии, используемой при заболеваниях кишечника. Так, последовательное назначение по 5 минут III и IV PP, с частотой 100 Гц и

глубиной модуляции 50% обеспечивает антиспастический, анальгезирующий, противовоспалительный и седативный эффекты. Чередование III и II PP по 5 минут каждый, с частотой 50-70 Гц и глубиной модуляции до 50% - нейромюстимулирующий, анальгезирующий и противовоспалительный эффекты [125].

Экспериментально была проведена оценка изменений двигательной функции кишечника под воздействием различных родов работ. Обследовано 10 здоровых добровольцев, не предъявляющих жалобы на ЖКТ, средний возраст  $19,75 \pm 0,53$  лет. У всех обследованных получено информированное согласие на проведение исследования. Моторную функцию кишечника оценивали с помощью аппарата ЭГС-4М, настроенным на диапазон частот 0,01-0,03 Гц, соответствующих электрической активности толстой кишки.

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики по В.К. Кузнецову. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Полученные результаты исследования представлены в таблице 2.7.1.

Таблица 2.7.1.

Вариабельность показателей электроколонограммы под действием СМТ

	Исходно	СМТ II PP	СМТ III PP	СМТ IV PP
Частота	$1,15 \pm 0,1$	$3,15 \pm 1,38^*$	$0,74 \pm 0,13^*$	$1,05 \pm 0,21$
Амплитуда	$0,74 \pm 0,07$	$0,9 \pm 0,06^*$	$0,78 \pm 0,06$	$0,76 \pm 0,08$

*Примечание: \* справа – достоверность различий с исходным уровнем.*

Таким образом, II PP оказывает выраженное стимулирующее влияние на перистальтику кишечника, что совпадает с литературными данными, и может быть использован при замедленной эвакуаторной функции кишечника; III PP способствует уменьшению частоты сокращения, без выраженного влияния на амплитуду и может быть назначен при вариантах СРК с ускоренной перистальтикой и спастических проявлениях; IV PP не оказывает достоверного влияния на моторную функцию кишечника и может

быть рекомендован при любых вариантах СРК.

В результате проведенного исследования была выбрана следующая методика амплипульсфореза лечебного рассола при СРК. При диарейном синдроме СМТ-форез рассола проводился по щадящей методике (III и IV роды работ, по 5 мин. каждый, частота 100 Гц, глубина модуляций 50%), при запорах - по стимулирующей методике (III и II роды работ, по 5 мин. каждый, частота 30-50 Гц, глубина модуляций 75-100%).

Лечение проводилось в отделении физиотерапии и восстановительного лечения БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» (заведующая отделением Е.Г.Мальцева).

## **2.8. Характеристика медикаментозного лечения**

Пациенты группы сравнения получали препараты, действующие на основные патогенетические аспекты СРК.

Для регуляции моторики назначался миотропный спазмолитик - мебеверина гидрохлорид по 200мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней. Его обезболивающий эффект связан с устранением спазмов и опосредованным уменьшением нейропатической боли (в следствие блокады  $\text{Na}^+$  каналов и уменьшением проведения чувствительных импульсов к нейронам в задних рогах спинного мозга). Восстановление нормальной дефекации при неустойчивом стуле сопряжено с высокой селективностью препарата. Мебеверина гидрохлорид расслабляет гладкие мышцы толстой кишки за счет блокирования поступления  $\text{Na}^+$  в миоциты, что приводит к закрытию кальциевых каналов и уменьшению мышечных сокращений, в следствии чего нормализуется стул при гиперкинетических запорах. При диарейном варианте СРК восстановление нормальной дефекации происходит за счет опосредованного прекращения оттока  $\text{K}^+$  из клетки, препятствующего развитию мышечной гипотонии. В следствие ингибирования гипермоторики, происходит удлинение времени транзита кишечного содержимого и улучшение пищеварения. Эффективность мебеверина гидрохлорида в

купировании симптомов диспепсии связана с понижением внутрипросветного давления, за счет уменьшения спазма, и снятия повышенного возбуждения механо- и баррорецепторов [85].

У пациентов с нарушенным психоэмоциональным фоном назначался amitриптилин по рекомендации психотерапевта. При запоре назначались наиболее безопасные осмотические слабительные – препараты лактулозы. Расщепление лактулозы бактериальной флорой толстой кишки на молочную, муравьиную и уксусную кислоту дает осмотический эффект, что приводит к удержанию в просвете кишечника достаточного количества воды и увеличению объема его содержимого. Нормализация консистенции кала под действием лактулозы происходит за счет механического стимулирования моторной функции кишечника [42].

Все препараты рекомендованы к назначению стандартами специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (без диареи и с диареей), утвержденными приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1420н и от 9 ноября 2012 г. № 774н, соответственно.

## **2.9. Этическая сторона исследования**

Данное исследование одобрено Комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «ИГМА» Минздрава России (апликационный № 308, от 24.04.2012г.).

Лечение проводилось на основе информированного согласия больного, согласно приказа № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 года (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 года №24082).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Общие клинические показатели

В условиях стационара и поликлиники обследовано 100 больных (67 женщин и 33 мужчины) в возрасте от 18 до 52 (в среднем  $29,71 \pm 8,53$ ) лет, страдающих СРК. Диагноз выставлялся в соответствии с «Римскими критериями III» (2006), с исключением сходных по симптоматике заболеваний ЖКТ. У большинства пациентов (73%) диагноз СРК был верифицирован до начала исследования, в том числе у 26,0% после проведения видеокколоноскопии. Из них у 91,7% (67 человек) ранее проводилась курсовая медикаментозная терапия, включающая в себя прием миотропных спазмолитиков, ферментов, пробиотиков, сорбентов, лактулозы при запорах, лоперамида при диарее, психотропных препаратов, противовоспалительных лекарственных средств. Среди пролеченных 44,8% отмечали кратковременный эффект после приема препаратов, 22,4% выразили неудовлетворенность проводимым лечением, 21,9% отмечали эффективность после нескольких назначенных схем терапии и лишь 10,4% остались удовлетворенными проводимым лечением в течение длительного времени.

Пациенты были разделены на 2 сопоставимые по полу и возрасту группы. Распределение по группам осуществлялась методом случайной выборки. В группу наблюдения вошли 50 человек, получавших монотерапию СМТ-форезом хлоридного бромйодсодержащего рассола санатория «Варзи-Ятчи»; сравнения - 50 человек, получавших традиционную медикаментозную терапию, утвержденную стандартом специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника от 2012г. (миотропный спазмолитик – мебеверина гидрохлорид 200мг 2 раза в сутки, при запоре - лактулоза по 15 мл 1-2 раза в сутки, amitриптилин 12,5-25 мг в сутки, по

показаниям). Продолжительность лечения составила  $12,3 \pm 2,5$  дней.

Все пациенты получили рекомендации по питанию, в которые вошли регулярный прием пищи, не менее 3-4 раз в сутки, питьевой режим до 1,5-2 л в сутки, исключение алкоголя и продуктов, усиливающих газообразование.

Также пациентам было предложено вести дневник, в котором ежедневно регистрировались наличие симптомов заболевания.

У всех пациентов отсутствовали «красные флаги» СРК: немотивированная потеря массы тела, появление симптомов в пожилом возрасте, ночная симптоматика, изолированный болевой синдром, недавний прием антибиотиков, отягощенный семейный анамнез по раку и воспалительным заболеваниям кишечника, лихорадка, гепатомегалия и спленомегалия, наличие крови в кале, снижение уровня гемоглобина, лейкоцитоз, повышенное СОЭ и отклонения в биохимических показателях крови.

Начало заболевания приходилось на возраст  $22,16 \pm 9,82$  лет. Продолжительность болезни составила в среднем  $8,92 \pm 9,2$  лет, варьируя от 6 месяцев до 30 лет. Среди обследованных пациентов преобладали люди, проживающие в городах (72,0%) и занимающиеся умственным трудом (67,0%).

Связь начала заболевания со стрессом прослеживалась у 50,0% больных СРК, 30,0% отмечали появление симптомов после перенесенного инфекционного заболевания и приема антибиотиков, у 13,0% возникали ухудшения после погрешностей в диете, употребления алкоголя и на фоне физической нагрузки. У пациентов с постинфекционным СРК предшествующий колит протекал в легкой или среднетяжелой форме, был купирован приемом антибактериальных, противовоспалительных, регидратационных, сорбирующих, про- и пребиотических средств. Давность перенесенного заболевания составила от 8 месяцев до 3 лет. У 70,0% обследованных с данной формой СРК регистрировался дисбиоз кишечника

легкой степени с небольшим снижением лакто- и бифидобактерий.

Основной причиной обращения большинства пациентов (92,0%) являлся болевой синдром выраженной (58,7%) и умеренной (41,3%) интенсивности, у 8,0% пациентов на первый план выходили диспепсические расстройства. Локализация боли была различной: у 47,0% обследованных - в мезогастрии, у 39,0% - в низу живота, у 14,0% - в правом и левом фланках. Иррадиацию боли в паховую область и внутреннюю поверхность бедра отмечали 18,0% пациентов.

Углубленный анализ болевого синдрома показал, что у большинства пациентов (53,0%) боли носили ноющий характер, 27,0% обследованных определялся тянущий характер боли, в 13,0% случаев - спастический (коликообразный), 7,0% характеризовали болевые ощущения дискомфортом или чувством «распираания». Уменьшение интенсивности боли все пациенты связывали с актом дефекации, а также 42,0% - с приемом спазмолитиков, 65,0% – с уменьшением тревожности и стрессовых воздействий.

Нарушения стула присутствовали исходно у всех пациентов. Тип нарушения дефекации определялся по Бристольской шкале кала, согласно которой обстипации соответствует типы 1-2, а диарея - 6-7 (A.D. Drossman, 2006). В зависимости от характера изменений стула клинические варианты СРК распределились следующим образом: СРК с запором – 50,0%, СРК с диареей – 29,0%, смешанная форма – 21,0%.

Вздутие живота изначально беспокоило 82,0% обследованных. В 63,0% наблюдений имелось сочетание нескольких диспепсических симптомов (таблица 3.1.1).

По тяжести течения заболевания пациенты распределились следующим образом: легкое течение – 42,0%, среднетяжелое – 51,0%, тяжелое – 7,0%.

Жалобы большинства пациентов были многообразны, 84,0% обследованных отмечали появление симптомов, связанных с вегетативной дисфункцией [55, 75]. В частности, больные указывали на повышенную

утомляемость, раздражительность, перемену настроения, частую плаксивость, плохой сон, нарушение менструального цикла у женщин (не связанное с органической патологией), повышенное слюноотделение, потливость, ощущение сердцебиения, чувство нехватки воздуха при волнении. Психосоциальные расстройства присутствовали в легкой степени у 58,0% обследованных.

Таблица 3.1.1.

Диспепсические проявления у больных СРК

	Группа наблюдения (n=50), %	Группа сравнения (n=50), %
Метеоризм	84	80
Урчание в животе	68	70
Запоры	52	48
Поносы	26	32
Чередование поносов и запоров	22	20
Ощущение неполного опорожнения кишки	26	20
Выделение слизи с калом	20	22
Тошнота	10	10
Отрыжка	34	38
Тяжесть в эпигастрии	12	10
Горечь во рту	8	4
Снижение аппетита	6	4
Изжога	4	4
Чувство кома в горле	4	2

В 71,0% случаев имелись сопутствующие заболевания ЖКТ вне обострения (таблица 3.1.2). В большинстве случаев (54,9%) расстройства носили функциональный характер и были связаны с нарушениями моторики гладкой мускулатуры (дискинезия желчевыводящих путей, рефлюкс-эзофагит), что совпадает с данными других исследований [59, 93, 139].

Заболевания других органов и систем вне обострения встречались у 39 пациентов: нейроциркуляторная дистония (19,0%), хондропатии позвоночника (11,0%), артериальная гипертензия 1 и 2 степени (7,0%),

наружный геморрой (9,0%), варикозное расширение вен нижних конечностей (4,0%), хронический пиелонефрит (2,0%), псориаз (1,0%).

Таблица 3.1.2.

Сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта

Сопутствующие заболевания	Группа наблюдения (n=50), %	Группа сравнения (n=50), %
Функциональные гастродуоденальные расстройства	32	34
Жировой гепатоз	2	4
Дискинезия желчевыводящих путей	26	20
Неэрозивный рефлюкс-эзофагит	22	18

Аллергические проявления в анамнезе отмечали 28,0% пациентов. Наиболее часто встречались слезотечение и ринорея (15,0%), у 10,0% были аллергические реакции на бытовые и пищевые аллергены, у 8,0% - на различные медикаментозные препараты.

При объективном обследовании у всех пациентов выявлена та или иная степень болезненности при пальпации толстой кишки, наиболее часто встречающаяся в нисходящем отделе (49,0% случаев). У 41,0% пациентов при пальпации определялось урчание по ходу толстой кишки, у 51,0% - спазмированность различных ее участков. Физикальные данные больных групп наблюдения и сравнения были сопоставимы.

Перед началом лечения пациенты обеих групп были разделены на подгруппы, в зависимости от типа нарушения стула на момент обращения (по Бристольской шкале кала).

Пациенты группы наблюдения получали СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего рассола на фоне диеты по щадящей методике - при диарее, по стимулирующей - при запорах. Курс состоял из 10-12 процедур.

Назначенное лечение переносилось пациентами хорошо. У 4 больных в начале курса СМТ-фореза лечебного рассола местно появлялась яркая гиперемия, проходящая после коррекции параметров амплипульса

(уменьшения силы тока). Побочных эффектов, потребовавших прекращения курсового лечения, зарегистрировано не было.

### 3.2. Динамика болевого синдрома

Купирование болевого синдрома является приоритетной задачей лечения СРК, так как при этом формируется высокая приверженность пациента к лечению и разрывается «порочный круг» в патогенезе заболевания [47, 137].

Динамику клинических проявлений СРК оценивали до и после лечения по опроснику *GSRS* (где 1 балл соответствует полному отсутствию симптомов, а 7 баллов – их максимальному проявлению), а также по 7-бальной визуальной аналоговой шкале по возрастанию ощущений на промежуточных этапах лечения. У большинства пациентов группы наблюдения (62,0%) болевой синдром был полностью купирован через неделю от начала лечения, у 32,0% - значительно уменьшился. К окончанию курсовой терапии полное исчезновение абдоминалгий отмечали 88,0% обследованных, остальные отмечали значительное уменьшение.

Сроки купирования болевого синдрома в процессе лечения у пациентов с различными нарушениями стула представлены в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1.

Динамика купирования боли у больных СРК с различными нарушениями стула ( $M \pm m$ )

	Группа наблюдения, дни		Группа сравнения, дни	
	Обстипация (n=30)	Диарея (n=20)	Обстипация (n=27)	Диарея (n=23)
Уменьшение болевого синдрома	*4,48 ± 0,20*	5,20 ± 0,23*	*5,96 ± 0,21	7,31 ± 0,23
Исчезновение болевого синдрома	*6,11 ± 0,13*	7,02 ± 0,10*	9,61 ± 0,17	10,18 ± 0,21

Примечание: \* справа – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ); \* слева – достоверность различий между пациентами с обстипацией и диареей ( $p < 0,05$ ).

Обезболивающее действие СМТ-фореза лечебного рассола оказалось достоверно более выраженным в сравнении с медикаментозной терапией, как при запоре, так и при поносах.

Оценка интенсивности болевого синдрома в процессе лечения представлена в таблице 3.2.2.

Таблица 3.2.2.

Оценка анальгетического эффекта по данным опросника *GSRS* ( $M \pm m$ )

	Группа наблюдения, баллы			Группа сравнения, баллы		
	Запор (n=30)	Диарея (n=20)	Все больные (n=50)	Запор (n=27)	Диарея (n=23)	Все больные (n=50)
До лечения	3,43± 0,16	3,82± 0,19	3,65± 0,33	3,31± 0,18	3,61± 0,21	3,49± 0,24
После лечения	*1,2± 0,16*	1,32± 0,20*	*1,28± 0,24*	1,77± 0,19*	1,43± 0,22*	1,65± 0,29*

*Примечание: \* справа – достоверность с данными до лечения ( $p < 0,05$ ); \* слева – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).*

По окончании 2-х недельного курса терапии положительная динамика болевого синдрома была статистически достоверной в обеих группах. У пациентов группы наблюдения показан хороший анальгезирующий эффект при различных нарушениях стула, достоверно более выраженный при обстипационном синдроме. Медикаментозное лечение уступало по эффективности купирования болевого синдрома по сравнению с СМТ-форезом рассола. Очевидно, это связано с выраженным анальгетическим эффектом амплипульстерпии, дополненным седативным, трофическим и противовоспалительным действиями компонентов рассола.

### 3.3. Динамика диспепсического синдрома

СМТ-форез лечебного рассола оказался достоверно более эффективным в купировании основных проявлений диспепсии при СРК по сравнению с медикаментозным лечением (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1.

## Динамика диспепсических явлений

	Группа наблюдения (n=50)			Группа сравнения (n=50)		
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
	Абс. число	Абс. число	%	Абс. число	Абс. число	%
Метеоризм	43	3	6,97	40	7	17,5
Урчание, чувство переливания в животе	34	2	5,8	35	3	8,57
Запоры	26	1	3,8*	24	3	12,5
Поносы	13	2	15,3	16	4	25
Чередование поносов и запоров	11	1	9,0*	10	3	30,0
Ощущение неполного опорожнения кишки	13	0	0*	10	2	20,0
Выделение слизи с калом	10	0	0*	11	1	9,1
Тошнота	5	1	20,0	5	1	20,0
Отрыжка	17	2	11,7	16	2	12,5
Тяжесть в эпигастрии	6	1	16,6	5	1	10,0
Горечь во рту	4	0	0*	2	1	50,0
Снижение аппетита	3	0	0	2	0	0
Изжога	2	0	0*	2	1	50,0
Чувство кома в горле	1	0	0*	1	1	100,0

Примечание: \* – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).

В процессе лечения у 92,0% пациентов группы наблюдения была достигнута нормализация стула (по Бристольской шкале кала). В группе сравнения подобный эффект был достигнут у 80,0% больных. Представленный метод немедикаментозного лечения показал высокую эффективность в отношении купирования основных симптомов кишечной диспепсии. В группе наблюдения восстановление стула у пациентов с запором и неустойчивым стулом произошло достоверно быстрее, чем в группе сравнения. По окончании курса СМТ-фореза вздутие и урчание исчезли у большинства пациентов (92,8% и 94,1%, соответственно), в группе сравнения динамика была менее выражена - 82,5% и 91,4%, соответственно.

Следует отметить исчезновение чувства неполного опорожнения кишки после акта дефекации у всех имевших его больных в группе наблюдения и у 80,0% - в группе сравнения.

Проявления нарушений моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта в обследованных группах устранялись с сопоставимой эффективностью. Однако, чувство кома в горле, присутствовавшее изначально в каждой группе у 1 больного СРК, после курса СМТ-фореза прошло, а после лекарственной терапии продолжало беспокоить пациента. В конце лечения все пациенты, имеющие исходно нарушение аппетита, отметили его восстановление.

Эффективность купирования основных диспепсических симптомов у больных СРК в процессе лечения представлена в таблице 3.3.2. Средняя выраженность рефлюксного синдрома (по опроснику *GSRS*) в обеих группах была достоверно менее выражена по сравнению с другими синдромами и находилась в пределах нормативных значений ( $1,15 \pm 0,12$  баллов, в группе наблюдения и  $1,13 \pm 0,10$  - сравнения).

Таблица 3.3.2.

Динамика диспепсического синдрома по данным опросника *GSRS* ( $M \pm m$ )

		До лечения (баллы)	После лечения (баллы)
Группа наблю- дения	Запор (n=30)	$3,62 \pm 0,18$	$*1,39 \pm 0,07*$
	Диарея (n=20)	$3,43 \pm 0,18$	$*1,32 \pm 0,06*$
	Метеоризм (n=50)	$3,42 \pm 0,17$	$*1,5 \pm 0,05*$
Группа сравнения	Запор (n=27)	$3,32 \pm 0,17$	$1,64 \pm 0,08*$
	Диарея (n=23)	$3,51 \pm 0,19$	$2,28 \pm 0,20*$
	Метеоризм (n=50)	$3,39 \pm 0,18$	$2,01 \pm 0,19*$

*Примечание: \* справа – достоверность различий в процессе лечения ( $p < 0,05$ ); \* слева – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).*

Все пациенты обследованных групп по окончании терапии отмечали уменьшение или отсутствие вздутия, урчания, чувства распираания и неполного опорожнения кишечника. При этом выраженность

диспепсического синдрома после проведения СМТ-фореза рассола у больных СРК была достоверно ниже по сравнению с группой сравнения. Следует отметить, что в процессе лечения часть пациентов с запором (29,6%), получающих лактулозу, отмечали усиление вздутия на начальном этапе лечения, которое корректировалось уменьшением дозы препарата, но снижало приверженность пациентов к терапии (так двое пациентов признались, что прекратили использование препарата в связи с появлением побочных эффектов).

СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего рассола способствовал скорому восстановлению частоты стула и нормализации консистенции кала по Бристольской шкале (таблица 3.3.3).

Таблица 3.3.3.

Сроки нормализации стула у больных СРК в процессе лечения ( $M \pm m$ )

	Группа наблюдения, дни		Группа сравнения, дни	
	Обстипация (n=30)	Диарея (n=20)	Обстипация (n=27)	Диарея (n=23)
Нормализация консистенции кала	6,48 ± 1,1	7,20 ± 1,7	6,96 ± 1,5	10,22 ± 2,2
Нормализация частоты стула	6,9 ± 1,2	7,15 ± 1,6*	8,21 ± 2,1	11,05 ± 1,2

*Примечание: \* – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).*

Очевидно, эффективное восстановление стула в группе наблюдения связано с избирательным подходом в назначении щадящей и стимулирующей методик СМТ-фореза лечебного рассола. Нормализация консистенции кала в группе наблюдения произошла к 6,48±1,1 дню при запоре и к 7,20±1,7 дню при диарее, в группе сравнения - к 6,96±1,5 дням и 10,22±2,2 дням соответственно. Восстановление регулярной дефекации произошло достоверно быстрее в группе наблюдения при диарее по сравнению с медикаментозной терапией.

### 3.4. Динамика качества жизни при СРК

У больных СРК существует прямая зависимость между выраженностью симптомов заболевания и значительным снижением уровня качества жизни [53]. Уровень качества жизни определяли до и после лечения по опроснику *GSRS*, включающему в себя оценку выраженности основных гастроэнтерологических проявлений.

Исходные показатели выявили снижение качества жизни у пациентов с СРК по всем основным симптомам (таблицы 3.2.2 и 3.3.2), при этом достоверно значимых различий оцениваемых показателей у больных разными формами СРК не было.

В процессе лечения динамика качества жизни у обследованных больных СРК была однонаправленно положительной и имела достоверный характер к окончанию курсовой терапии по всем шкалам. После СМТ-фореза лечебного рассола качество жизни пациентов (по суммарному баллу) улучшилось в 1,9 раз и приблизилось к таковым здоровым людям (при сумме 15 баллов), что отражено в таблице 3.4.1.

Таблица 3.4.1

Оценка качества жизни больных СРК по опроснику *GSRS* ( $M \pm m$ )

		До лечения (баллы)	После лечения (баллы)
Группа наблюдения	Запор (n=30)	36,2± 5,12	*19±2,1*
	Диарея (n=20)	35,2± 4,87	*19±2,14*
	Все больные (n=50)	35,8±5,09	*19±2,12*
Группа сравнения	Запор (n=27)	37,2±5,24	25,2±2,31*
	Диарея (n=23)	34,8± 4,62	22,3±2,28*
	Все больные (n=50)	36,1±5,16	24,8±2,32*

*Примечание:* \* справа – достоверность различий в процессе лечения ( $p < 0,05$ ); \* слева – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).

Очевидно, что СМТ-форез рассола санатория «Варзи-Ятчи» в сравнении с медикаментозной терапией оказался достоверно эффективнее в устранении основных симптомов СРК, положительная динамика которых

благоприятно влияла на качество жизни пациентов. Курсовое лечение предложенным методом превосходило стандартную фармакотерапию СРК в 1,3 раза (по общей сумме баллов опросника *GSRs*).

Важно отметить нормализацию эмоционального состояния пациентов группы наблюдения в процессе лечения. Из 58,0% пациентов, исходно предъявлявших жалобы на перемену настроения, повышенную раздражительность, тревожность, плаксивость и плохой сон, после курсового СМТ-фореза располном санатория «Варзи-Ятчи» подобные симптомы отмечались лишь у 8,0%. В группе сравнения существенной динамики эмоциональных симптомов не было.

### 3.5. Динамика объективной картины заболевания

При оценке объективной картины заболевания пациентов с СРК после курсового СМТ-фореза положительная тенденция в динамике была более выражена по сравнению с группой сравнения (таблица 3.5.1).

Таблица 3.5.1.

Пальпаторные данные в процессе лечения

	Группа наблюдения (n=50)			Группа сравнения (n=50)		
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
	Абс.	Абс.	%	Абс.	Абс.	%
Болезненность нисходящей и сигмовидной кишок	28	2	7,14	22	3	13,6
Болезненность поперечной ободочной кишки	16	0	0	18	0	0
Болезненность слепой и восходящей кишок	20	0	0	21	1	4,7
Урчание при пальпации	18	1	5,5	23	3	13,0
Спазмированность отделов толстой кишки	27	2	7,4	24	2	8,3

К окончанию курсовой терапии болевые ощущения, исходно присутствовавшие у всех пациентов, отсутствовали у 96,0% пациентов в

группе наблюдения и у 92,0% - в группе сравнения. В группе наблюдения пальпаторная болезненность отделов толстой кишки сохранялась после лечения лишь у 7,2% пациентов, в группе сравнения - у 18,3% ( $p < 0,05$ ). СМТ-форез рассола лучше устранял урчание ( $p > 0,05$ ) и спазмированность отделов толстой кишки ( $p > 0,05$ ) по сравнению с приемом мебеверина гидрохлорида.

СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего рассола устранял пальпаторную болезненность достоверно быстрее, чем медикаментозное лечение (таблица 3.5.2).

Таблица 3.5.2.

Сроки купирования пальпаторной болезненности у пациентов СРК с различными нарушениями стула ( $M \pm m$ )

	Группа наблюдения		Группа сравнения	
	Обстипация (n=30)	Диарея (n=20)	Обстипация (n=27)	Диарея (n=23)
Уменьшение, дни	4,52 ± 1,2*	5,19 ± 1,3	6,64 ± 1,2	6,91 ± 1,22
Исчезновение, дни	7,02 ± 1,1*	8,61 ± 1,1*	11,82 ± 1,2	12,10 ± 1,2

*Примечание:* \* – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, под влиянием СМТ-фореза рассола санатория «Варзи-Ятчи» у большинства больных СРК при объективном обследовании наблюдалась выраженная положительная динамика. Предложенный метод лечения способствовал быстрому уменьшению и исчезновению болевого синдрома, по срокам превосходя медикаментозную коррекцию.

За время лечения не было зарегистрировано побочных эффектов, требовавших прекращения назначенной терапии.

### **3.6. Динамика общеклинических, биохимических и иммунологических показателей**

У больных СРК до и после лечения оценивались показатели полного анализа крови, аланин- и аспартатаминотрансферазы, общий белок и фракции, С-реактивный белок, фибриноген, альфа-амилаза, щелочная фосфотаза и

общий билирубин, креатинин сыворотки крови. Исходно у всех пациентов исследуемые показатели находились в пределах нормативных значений, однако в протеинограмме имелась тенденция к небольшому снижению уровня общего белка и альбуминов в крови относительно средних величин (таблица 3.6.1). После проведенного лечения в группе наблюдения отмечалось достоверное увеличение содержания общего белка ( $p<0,001$ ) и альбуминов в крови ( $p<0,001$ ). В группе сравнения динамика этих показателей была не выражена ( $p>0,05$ ).

Таблица 3.6.1.

Показатели протеинограммы крови у больных СРК  
в процессе лечения ( $M\pm m$ )

	Группа наблюдения (n=41)		Группа сравнения (n=32)		Группа контроля (n=32)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Общий белок, г/л	69,71±0,78	75,36±0,76*	70,13±0,8	72,82±0,84	73,98±5,54
Альбумин, г/л	40,32±0,38	43,38±0,33*	40,36±0,48	42,10±0,49	42,06±3,52
Альбумино- глобулиновый коэффициент	1,32±0,03	1,52±0,02*	1,38±0,04	1,41±0,03	1,5±0,26

*Примечание:* \* – достоверность различий в процессе лечения ( $p<0,05$ ).

Для интегральной оценки протеинограммы используется альбумино-глобулиновый коэффициент: показатель в обеих группах находился у нижней границы референсных значений группы контроля. После курсового лечения в группе наблюдения выявлено достоверное увеличение соотношения альбумина к глобулинам ( $p<0,001$ ) в пределах физиологической нормы. У пациентов группы сравнения повышение данного коэффициента было несущественным ( $p>0,05$ ). Положительная динамика в протеинограмме, очевидно, произошла вследствие нормализации ультраструктурной организации слизистой кишечника, приводящей к улучшению процессов пищеварения и всасывания. За счет этого происходило нарастание общего количества белка преимущественно за счет альбуминовой фракции.

Таким образом, СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего рассола оказывает позитивное влияние на белковый обмен в организме, проявляющееся в количественном приросте общего белка в пределах нормативных значений, преимущественно за счет его альбуминовой фракции.

У пациентов со склонностью к жидкому стулу до лечения определяли содержание антител к глиадину (*Ig G*) для исключения целиакии. Их уровень составил  $8,66 \pm 2,53$  Ед/мл, что не превышает нормативные значения.

Также оценивался исходный уровень ТТГ и свободного Т4, которые у всех обследованных находились в нормативных диапазонах –  $2,37 \pm 1,16$  мМЕ/мл и  $11,2 \pm 1,09$  пмоль/л, соответственно.

### **3.7. Динамика пищеварительной и всасывательной функций кишечника**

При СРК наблюдается вторичное изменение процессов переваривания и всасывания за счет нарушения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта [71]. Существенную роль в нарушении полостного пищеварения в кишечнике играет изменение его пропульсивной функции - застой содержимого вследствие кишечного спазма или ускоренный транзит кишечного содержимого, обусловленный ускоренной перистальтикой [42].

Копрологическое исследование широко используется для диагностики нарушений полостного этапа пищеварения. Однако, в процессе обследования пациентов с СРК не было выявлено копрологических признаков патологии дигестивной функции кишечника. В единичных случаях у пациентов с диарейным синдромом отмечалась умеренная амилорея. В ходе лечения у больных обеих групп с исходной амилореей произошла нормализация копрологических показателей гидролитической активности кишечника.

Более чувствительным и информативным методом исследования

полостного пищеварения является использование нагрузочного теста с водорастворимым крахмалом. При этом определяют уровень глюкозы в крови натощак и через 30, 60, 120 минут после перорального приема 50 г крахмала. По результатам обследования нарушение полостного пищеварения было выявлено у 60,6% больных СРК. В основном эти изменения наблюдались у пациентов с диареей и характеризовались «плоским» типом гликемической кривой в первые 30 мин исследования. Через 2 часа от начала исследования уровень глюкозы в крови восстанавливался до исходных значений. После курсового СМТ-фореза рассола у пациентов с диареей наблюдалось достоверное увеличение прироста гликемии до нормативных значений (таблица 3.7.1). В группе сравнения достоверной динамики не было.

Таблица 3.7.1.

Динамика прироста гликемии после нагрузки крахмалом, ммоль/л ( $M \pm m$ )

	Группа наблюдения		Группа сравнения	
	Запор (n=20)	Диарея (n=18)	Запор (n=13)	Диарея (n=15)
До лечения	1,9±0,14	1,65±0,19	1,92±0,1	1,59±0,22
После лечения	2,14±0,06	2,05±0,07*	1,96±0,07	1,87±0,14

*Примечание:* \* – достоверность различий в процессе лечения ( $p < 0,05$ ).

Оценка резорбтивной функции кишечника в процессе лечения проводилась по результатам теста с *D*-ксилозой у пациентов СРК с диареей (таблица 3.7.2). До лечения у 46,4% обследованных наблюдалось нарушение процессов всасывания в кишечнике, проявлявшееся в виде снижения экскреции *D*-ксилозы с мочой менее 30,0% от принятой дозы (5 грамм), после лечения – только у 20,8%. После проведенного лечения у пациентов обеих групп произошло увеличение выделения *D*-ксилозы, соответствующее нормализации резорбтивной функции кишечника, достоверное в группе наблюдения.

Таблица 3.7.2.

### Показатели резорбции в кишечнике ( $M \pm m$ )

	Экскреция D-ксилозы с мочой, г/л (% от принятой дозы)	
	Группа наблюдения (n=18)	Группа сравнения (n=10)
До лечения	1,42±0,092 (28,4)	1,43±0,095 (28,6)
После лечения	1,56±0,067 (31,2)*	1,52±0,072 (30,4)

*Примечание:* \* – достоверность различий в процессе лечения ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего раствора оказывает благоприятное влияние на процессы пищеварения и всасывания у больных с СРК. Вероятно, положительная динамика изученных показателей связана с устранением моторных нарушений в желудочно-кишечном тракте. У больных группы сравнения динамика нагрузочных проб была менее выраженной.

### 3.8. Динамика моторной функции кишечника

Нарушение моторно-эвакуаторной деятельности кишечника занимает важное место в развитии симптомов СРК [72]. Оценка двигательной функции кишечника при СРК в динамике может стать перспективным методом определения качества его лечения. Преимуществами периферической электрогастроэнтероколонографии перед другими методами исследования моторной функции кишечника являются отсутствие инвазивного вмешательства и возможность динамического наблюдения влияния лечебных мероприятий на патологический процесс [98, 118]. Клиническая интерпретация результатов периферической электрогастроэнтероколонографии находится в стадии разработки. По данным колонограммы возможно определить тип моторно-эвакуаторной функции кишечника, основанный на значениях максимальной, средней и минимальной амплитуды и частоты колебаний, а также вычислить энергетический коэффициент, позволяющий выявить динамику изменений после стимуляции [14, 40, 98, 118].

Электроколонография проводилась больным СРК с помощью аппарата ЭГС-4М до и после курсовой терапии, настроенным на диапазон частот 0,01-0,03 Гц, соответствующих электрической активности толстой кишки [98]. Исследование проводилось лежа, натощак и после стандартного завтрака, активный электрод фиксировался в точках на 2 см ниже и правее пупка (тонкая кишка) и в правой подвздошной ямке (толстая кишка), индифферентный - на средней трети правой голени.

В результате исследования у 55,8% пациентов с диареей и 15,8% - с запором определен гиперкинетический вариант моторики с увеличением минимальной частоты больше 2 циклов в минуту (рис.3.8.1), увеличение амплитуды сокращений (рис. 3.8.2.) наблюдалось чаще у пациентов с запором (в 43,8% случаев), уменьшение - встречалось у пациентов с диареей (в 83,7% случаев) – рисунок 3.8.3.

Нормокинетический вариант моторики по амплитуде и частоте встречался лишь у 30,0% пациентов с СРК (рис. 3.8.4), что совпадает с результатами аналогичных исследований [118]. После лечения доля пациентов с нормокинетическим вариантом в группе наблюдения выросла до 74,0%, в группе сравнения – до 52,0%.

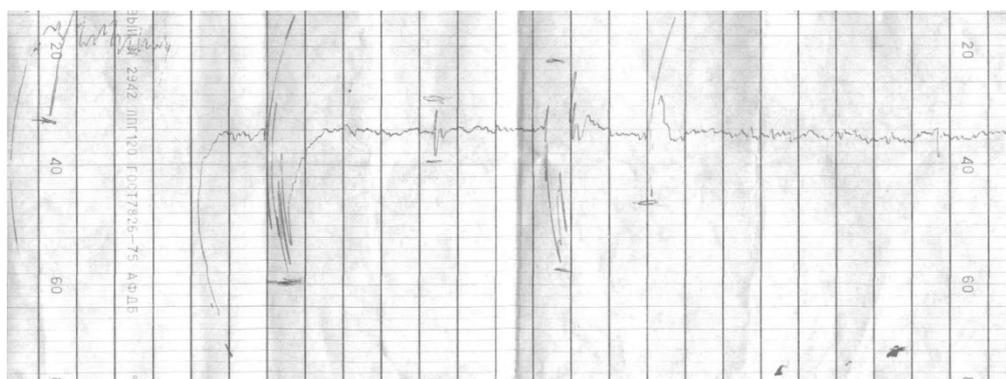


Рисунок 3.8.1. Пациент К., 23г., 2011г.

Гиперкинетический вариант моторики толстой кишки с увеличением частоты сокращений.

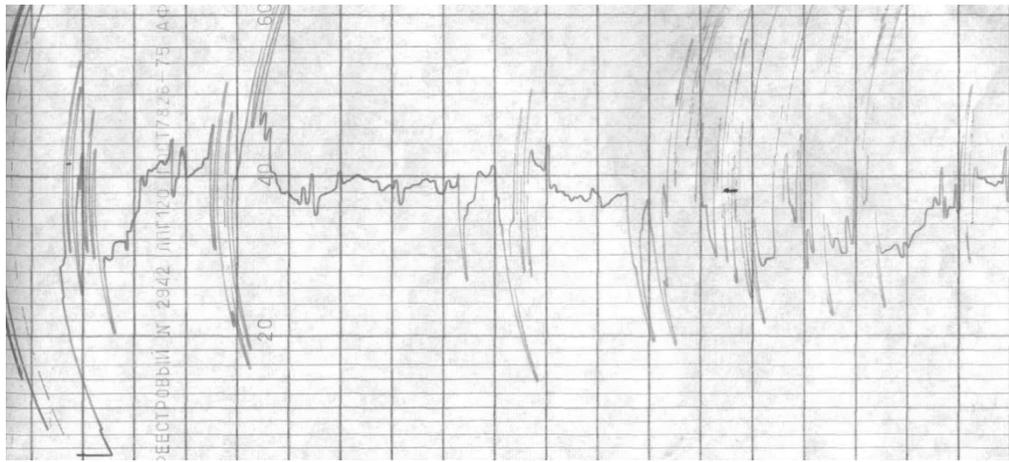


Рисунок 3.8.2. Пациентка Б., 34 лет, 2011г.

Гиперкинетический вариант моторики толстой кишки с увеличением амплитуды и частоты сокращений.

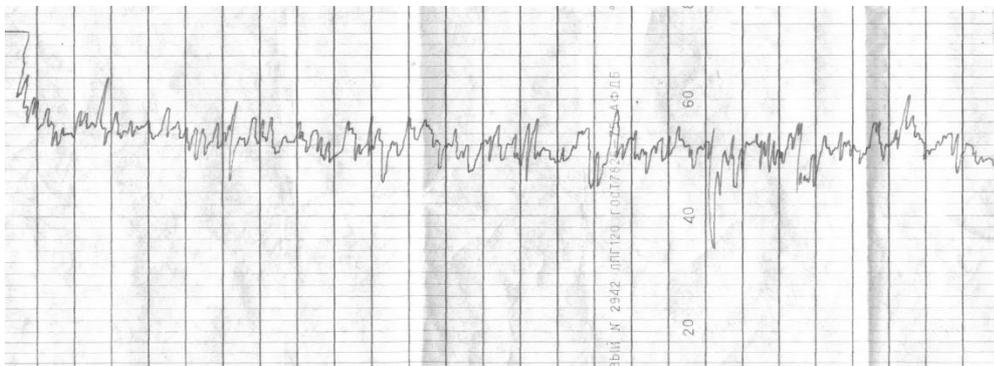


Рисунок 3.8.3. Пациентка С., 31год, 2011г.

Гипокинетический вариант моторики толстой кишки с уменьшением амплитуды сокращений.

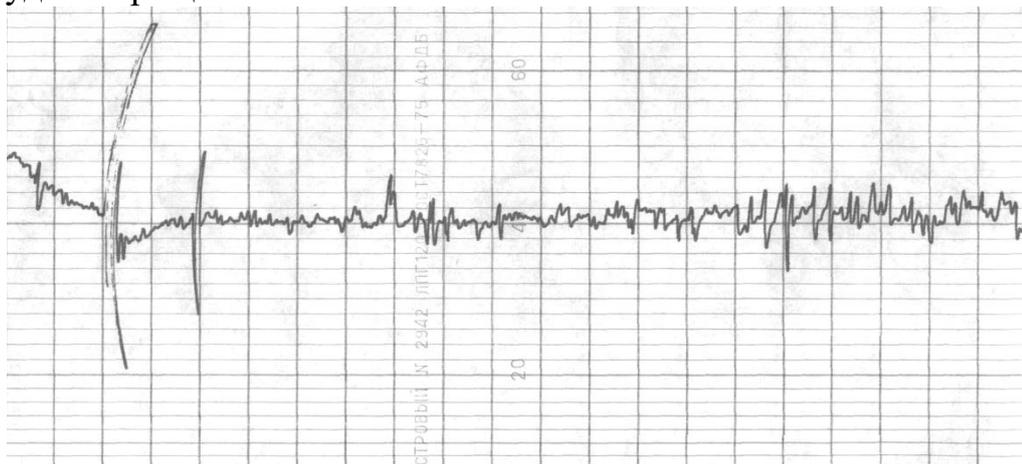


Рисунок 3.8.4. Пациентка М., 23г., 2012г.

Нормокинетический вариант моторики толстой кишки.

СМТ-форез лечебного рассола оказывал благоприятное действие на двигательную активность кишечника при различных нарушениях стула, достоверно при диарее (таблица 3.8.1).

Таблица 3.8.1.

Показатели моторной функции толстой кишки ( $M \pm m$ )

Функция кишечника	Группа наблюдения (n=50)				Группа сравнения (n=50)			
	Частота (циклов в мин.)		Амплитуда (мВ)		Частота (циклов в мин.)		Амплитуда (мВ)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Запор	1,74±0,26	1,86±0,14	0,57±0,13	0,59±0,14	1,74±0,31	1,73±0,28	0,58±0,13	0,52±0,12
Диарея	2,53±0,54	2,11±0,17	0,42±0,05	0,54±0,02*	2,57±0,58	2,12±0,19	0,44±0,10	0,45±0,15

Примечание: \* – достоверность различий в процессе лечения ( $p < 0,05$ ).

При проведении СМТ-фореза рассола по щадящей методике наблюдалось увеличение амплитуды до нормативных значений без существенного изменения частоты сокращений, в то время как проведение амплипульстерапии по стимулирующей методике способствовало усилению сократительной деятельности кишечника по частоте. Медикаментозное действие миотропного спазмолитика имело однонаправленное действие и способствовало снижению средней амплитуды и частоты сокращений при различных типах нарушения двигательной функции кишечника.

Таблица 3.8.2.

Динамика энергетического коэффициента электроколонограммы ( $M \pm m$ )

	Этапы исследования	Группа наблюдения		Группа сравнения	
		Запор (n=15)	Диарея (n=15)	Запор (n=15)	Диарея (n=15)
До лечения	Натощак	1,0±0,15	1,08±0,27	1,01±0,15	1,10±0,26
	Постпрандиально	1,1±0,16	1,68±0,14	1,09±0,14	1,64±0,15
После лечения	Натощак	1,09±0,13	1,11±0,09	0,9±0,14	0,95±0,16
	Постпрандиально	*1,22±0,09*	*1,20±0,1*	0,92±0,12	1,35±0,09*

Примечание: \* справа – достоверность различий в процессе лечения ( $p < 0,05$ ); \* слева – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).

Для оценки мощности пропульсивной перистальтики проводился расчет энергетического коэффициента после пищевой нагрузки (табл. 3.8.2).

У пациентов с СРК после стандартного завтрака происходило усиление активной перистальтики, более выраженное у пациентов с диареей - с увеличением энергетического коэффициента в 1,6 раз. По окончании курсового лечения у пациентов с диареей в обеих группах наблюдалась положительная динамика с уменьшением пропульсивной перистальтики после пищевой нагрузки. У пациентов с запором СМТ-форез лечебного рассола по стимулирующей методике вызвал достоверное увеличение постпрандиального энергетического коэффициента. У больных СРК с запором, получающих миотропные спазмолитики, после лечения наблюдалось снижение энергетического коэффициента на обоих этапах исследования.

Полученные данные свидетельствуют о благоприятных изменениях постпрандиальной двигательной активности толстой кишки в процессе СМТ-фореза рассола санатория «Варзи-Ятчи» у больных СРК как с обстипационным, так и с диарейным синдромами, достоверно превосходящих по энергетическому коэффициенту медикаментозное лечение.

Для оценки эвакуаторной функции кишечника при СРК рассчитывался коэффициент сравнения для подвздошной кишки, вычисляемый как отношение электрической активности вышележащего отдела к нижележащему [98]. Исходно данный показатель отличался от нормативных значений у 30,0% обследованных – при запоре наблюдалось его снижение ниже 0,35, при диарее – повышение больше 0,69, что согласуется с данными других исследований [118]. В процессе лечения в группе наблюдения отмечалось восстановление показателя до нормативных значений (таблица 3.8.3).

Таблица 3.8.3.

Динамика соотношения электрической активности подвздошной кишки к толстой кишке у больных СРК ( $M \pm m$ )

	Группа наблюдения		Группа сравнения	
	Запор (n=10)	Диарея (n=10)	Запор (n=10)	Диарея (n=10)
До лечения	0,32±0,09	0,71±0,11	0,33±0,09	0,72±0,10
После лечения	0,51±0,06*	*0,58±0,08*	0,49±0,08*	*0,69±0,09

*Примечание:* \* справа – достоверность различий в процессе лечения ( $p < 0,05$ ); \* слева – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).

Из результатов проведенного исследования следует, что СМТ-форез лечебного рассола эффективно восстанавливает моторно-эвакуаторную работу ЖКТ при различных нарушениях стула, что вероятно связано с дифференцированным подходом в выборе режимов работы амплипульсфореза, а также направленным действием компонентов хлоридного бромйодсодержащего рассола.

Проведен корреляционный анализ показателей колонографии и выраженности гастроэнтерологических синдромов по опроснику GSRS, который выявил их слабую взаимосвязь. У пациентов с диареей наблюдалась наибольшая зависимость диспепсического синдрома от амплитуды и частоты колонограммы ( $R=0,54$  и  $0,48$ , соответственно). Несоответствие выраженности субъективных ощущений и объективной оценки двигательной функции кишечника может быть объяснено висцеральной гиперчувствительностью при СРК.

### 3.9. Динамика эндоскопической картины

С целью верификации диагноза СРК и исключения органической патологии кишечника, а также для контроля проводимого лечения всем

пациентам проводился визуальный осмотр слизистой с помощью видеокolonоскопии (82,0%) и ректороманоскопии (18,0%) в динамике. В процессе лечения изучалась эндоскопическая картина кишечной слизистой с помощью фиброколоноскопа фирмы «Олипус» с осмотром терминального отдела подвздошной кишки. Результаты проводимой в динамике видеокolonоскопии представлены в таблице 3.9.1.

Таблица 3.9.1.

Динамика эндоскопической картины у больных СРК

Эндоскопические показатели	Группа наблюдения, % (n=43)		Группа сравнения, % (n=39)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Визуально неизменная слизистая	65,1	88,4	66,7	76,9
Большое количество слизи	34,9	11,6*	33,3	17,9
Очаговая гиперемия слизистой	18,6	4,6*	25,6	7,69*
Смазанный сосудистый рисунок	16,2	4,6*	15,3	7,69
Небольшая отечность слизистой	18,6	4,6*	23,1	10,2
Сглаженность складок	4,6	2,3	5,12	5,1
Гипертонус кишки	39,5	2,3*	35,9	5,1*
Гипотония кишки	25,5	*2,3*	25,6	12,8

*Примечание: \*справа – достоверность различий в процессе лечения ( $p < 0,05$ ); \*слева – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).*

До начала курсовой терапии по видеокolonоскопии и ректороманоскопии не выявлено значительных визуальных изменений слизистой оболочки кишечника, что соответствует современному представлению о СРК как функциональной патологии. У большинства пациентов группы наблюдения (65,1%) и сравнения (66,7%) исходная картина слизистой оболочки тонкой и толстой кишок соответствовала норме - она имела розовую окраску, была блестящей, гладкой, с хорошо видимым сосудистым рисунком, с небольшим наложением слизи (рис. 3.9.1).

Кроме того, у обследованных пациентов обеих групп с одинаковой частотой встречались макроскопические признаки слабо выраженного

воспаления (рис.3.9.2) и нарушения тонуса кишки (рис.3.9.3 и 3.9.4). По современным представлениям, данные признаки не являются критериями исключения диагноза СРК, и причины их возникновения в настоящее время изучаются [16, 114].

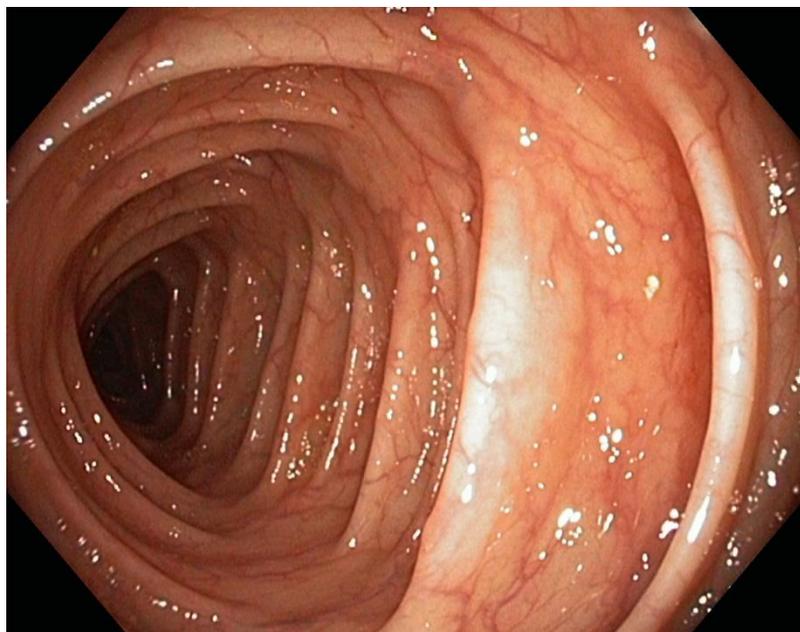


Рисунок 3.9.1. Пациент З., 24г. История болезни №4107/2010.

Слизистая толстой кишки с выраженным сосудистым рисунком, без признаков воспаления, с небольшим наложением слизи, нормотонус.

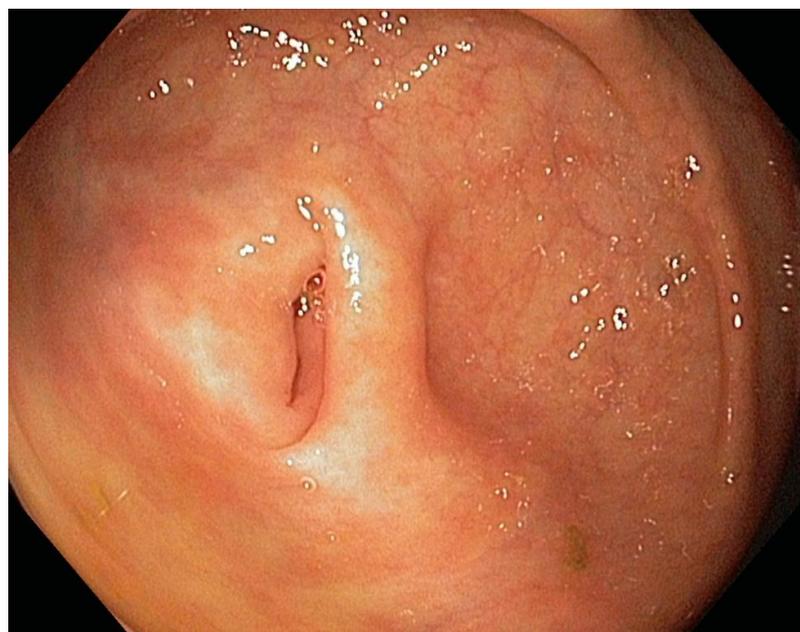


Рисунок 3.9.2. Пациент Б., 21г. История болезни №5894/2011г.

Смазанный сосудистый рисунок, небольшая отечность слизистой в проекции устья червеобразного отростка.

Нарушения моторики толстой кишки выявлялись у 64,6% всех обследованных (рис.3.9.3 и 3.9.4).

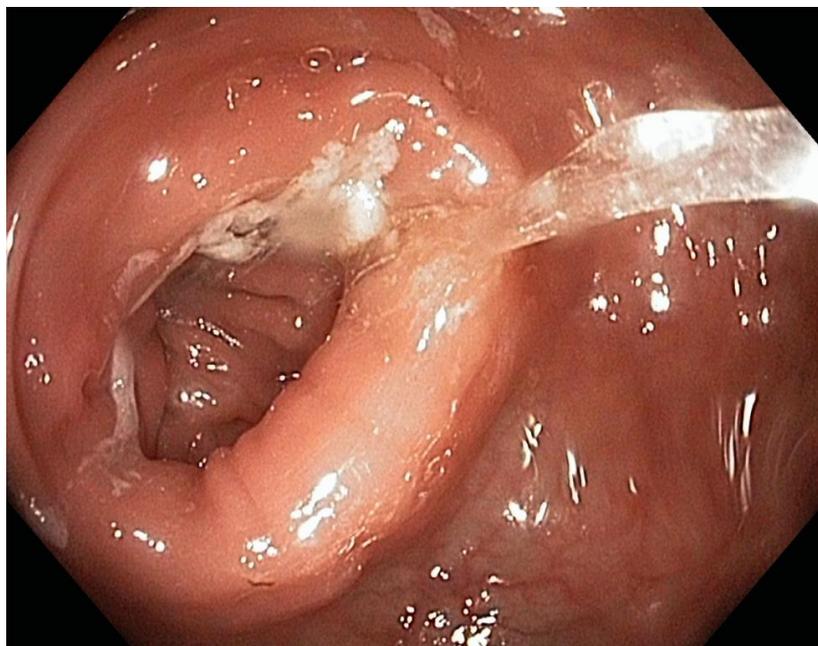


Рисунок 3.9.3. Пациентка Д., 24г. 2011г.  
Гипертонус толстой кишки с большим наложением слизи.

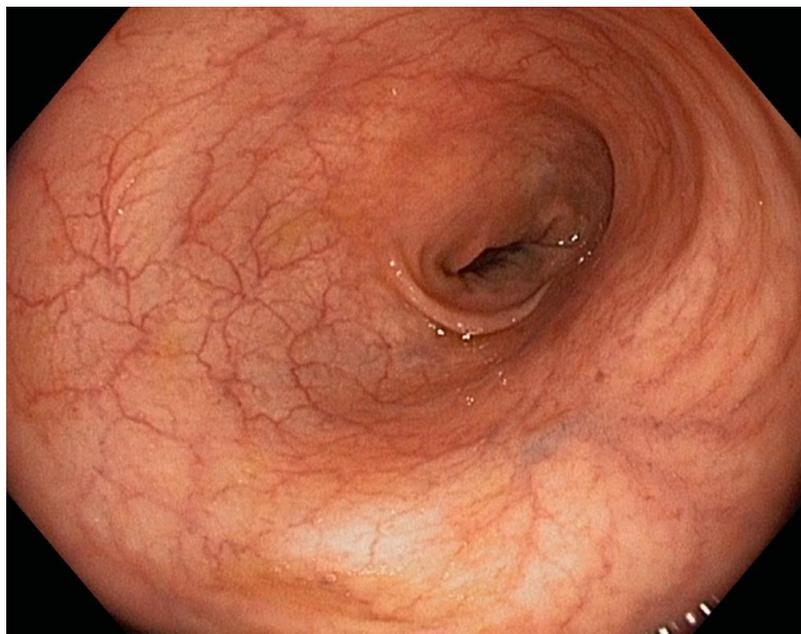


Рисунок 3.9.4. Пациентка В., 32г. История болезни № 4256/2009г.  
Гипотонус толстой кишки.

Смазанный сосудистый рисунок, очаговая гиперемия слизистой (рис. 3.9.5.) и отечность складок кишечника в основном наблюдались у пациентов с диареей (83,3%).

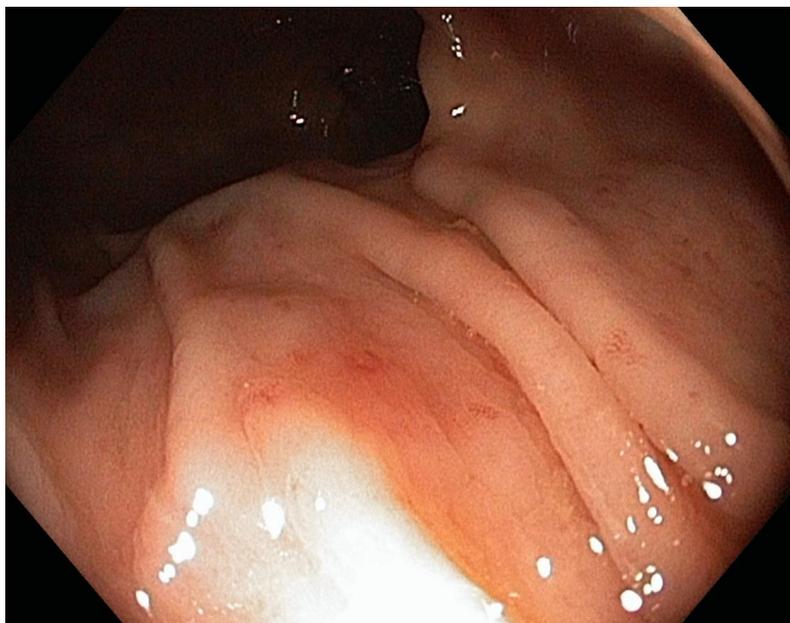


Рисунок 3.9.5. Пациент Б., 22г. История болезни № 5894/2011г. Смазанный сосудистый рисунок, очаговая гиперемия слизистой.

По окончании курсового СМТ-фореза лечебного рассола наблюдалось увеличение доли пациентов с визуально неизменной слизистой до 88,4%, после медикаментозного лечения – до 76,9%. СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего рассола оказал достоверное положительное влияние в отношении гиперсекреции слизи, отека и очаговой гиперемии слизистой кишечника (рис. 3.9.6) в отличие от медикаментозной терапии. Нарушения моторики кишечника в группе наблюдения после лечения встречались лишь в единичных случаях, в группе сравнения результаты были менее выраженными (табл. 3.9.1).

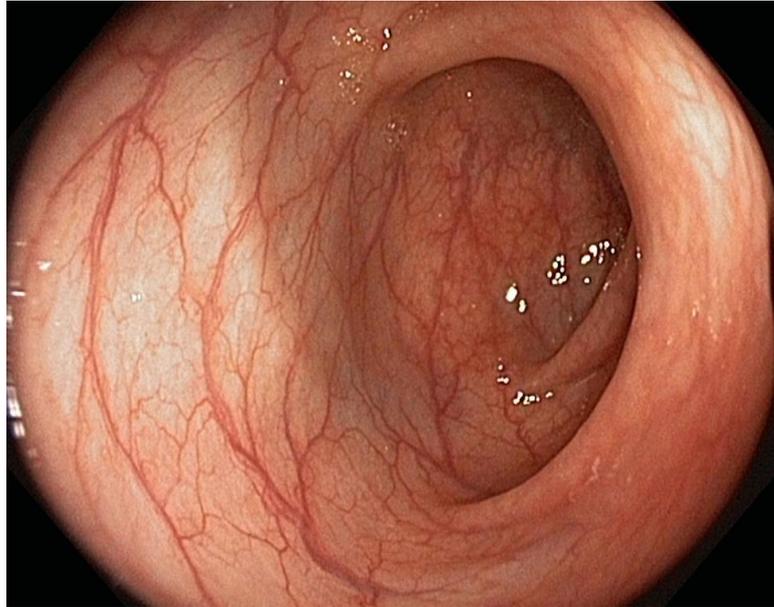


Рисунок 3.9.6. Пациентка К., 21г. История болезни № 4194/2011г.  
Положительная динамика после лечения. Картина неизменной слизистой толстой кишки.

Важно отметить, что переносимость пациентами колоноскопии после лечения была легче. Частота субъективных болезненных ощущений при проведении данной процедуры снизилась в группе наблюдения с 27,9% до 4,6%, в группе сравнения – с 30,7% до 12,8%.

После курсового СМТ-фореза лечебного рассола у больных СРК было отмечено улучшение визуальной картины слизистой оболочки и нормализация моторики кишечника. У больных группы сравнения динамика эндоскопической картины была не столь значимой.

### **3.10. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки кишечника в процессе лечения**

В настоящий момент морфологические признаки СРК не определены. Однако, при гистологическом исследовании биоптатов признаки неспецифического воспаления толстой кишки обнаруживаются у больных СРК в 54–71% случаев [114]. В ряде исследований показаны дистрофические процессы в клетках кишечного эпителия, утолщение и разрыхленность

базальной мембраны. Отмечено увеличение количества бокаловидных клеток вследствие персистирующего воспаления, а также повышение проницаемости слизистой оболочки в зоне плотных контактов у больных с диарейным вариантом СРК [5, 71, 115, 134, 158].

Морфологическое (гистологическое, гистохимическое и электронномикроскопическое) исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки проведено у 74 пациентов.

У пациентов обеих групп до лечения в собственной пластинке слизистой толстой кишки в 44,4% случаев определялось наличие смешанного инфильтрата, включающего в себя многочисленные лимфоциты, плазмоциты, макрофаги (рис. 3.10.1), а также единичные эозинофилы (рис. 3.10.2).

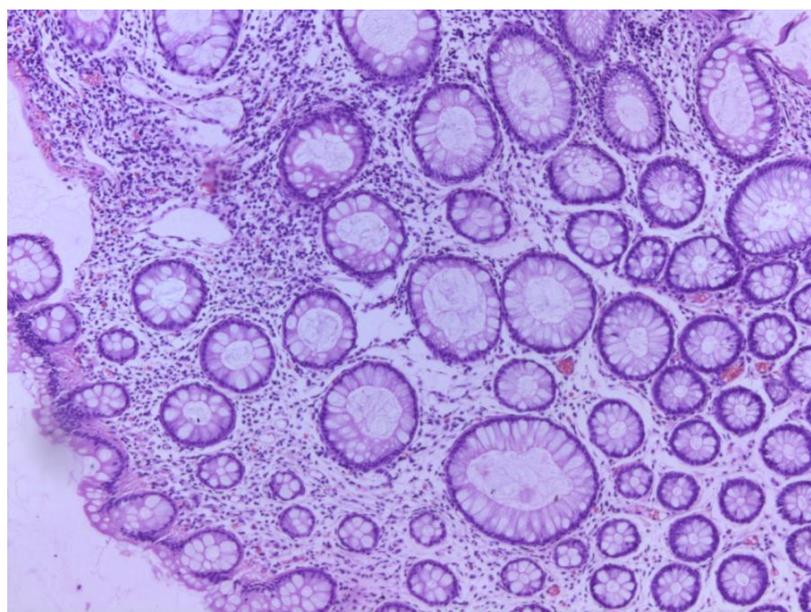


Рисунок 3.10.1. Больная К., 21 год. История болезни №4194/2011. Смешанный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 280$ .



Рисунок 3.10.2. Больной Б., 22 года. История болезни №2464/2011. Фрагмент активного эозинофила, содержащего секреторные гранулы, электроннограмма, X16000.

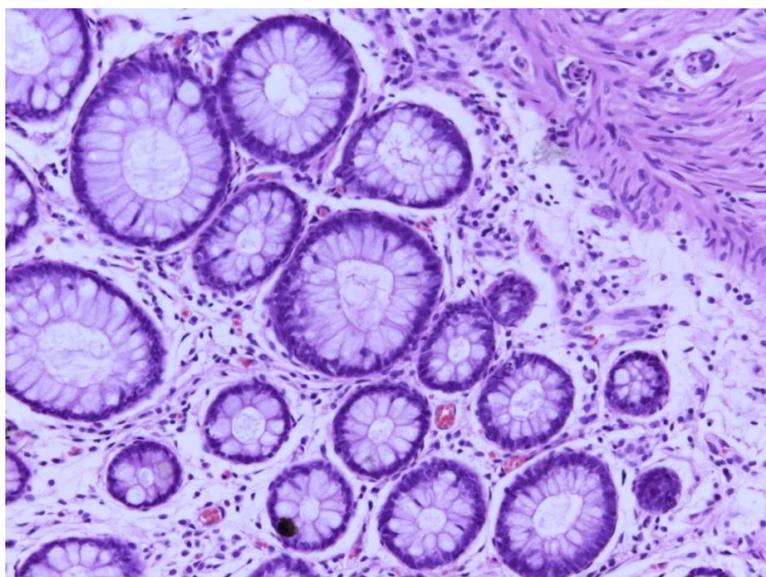


Рисунок 3.10.3. Больной З., 24 года. История болезни №4107/2010. Пучки соединительно-тканых волокон и скопление фибробластов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 280$ .

В биоптатах тонкой и толстой кишки выявлялись бокаловидные клетки с незрелым секретом. Эндотелий сосудов микроциркуляторного русла был утолщен, с наличием множественных инвагинаций цитоплазмы. Ядра

эндотелиальных клеток были крупные с неровными контурами, небольшим количеством гетерохроматина и просветленным эухроматином. Базальная мембрана капилляров выглядела умеренно отечно. В просвете микрососудов наблюдался застой плазмы, реже – сладж эритроцитов.

Базальная мембрана имела неравномерные утолщения, вокруг которых обнаруживались фибробласты и мелкие пучки соединительнотканых волокон (рис. 3.10.3).

В поверхностном эпителии проксимального отдела толстой кишки, а в 48,6% случаев определялись вакуолизация цитоплазмы и набухание митохондрий, являющиеся признаками дистрофии. В 43,2% случаев наблюдалось полное или фрагментарное отсутствие гликокаликса на всем протяжении апикальной поверхности колоноцитов. Микроворсинки были редкие. В столбчатых энтероцитах ворсин регистрировались выпячивания апикальных отделов клеток с выраженным отеком гиалоплазмы. Тем не менее, плотные контакты не были нарушены. Определялось расширение аксовазальных синапсов с наличием малочисленных гранул (рис. 3.10.4). Полученные данные совпадают с результатами исследований других авторов, также выявивших ультраструктурные изменения при СРК [16].



Рисунок 3.10.4. Больной Б., 22 года. История болезни № 5894/2011. Слизистая толстой кишки с расширенным аксовазальным синапсом и наличием единичных гранул в ней, электроннограмма, X16000.

Проведенное лечение улучшало структурную организацию слизистой кишечника (таблица 3.10.1).

По окончании курсового лечения смешанный клеточный инфильтрат собственной пластинки слизистой стал менее плотным (рис. 3.10.5).

Морфологические признаки минимальных воспалительных изменений после лечения в группе наблюдения встречались значительно реже, по сравнению с группой сравнения. Состояние микроциркуляторного русла улучшилось: у 75,6% больных группы наблюдения и 63,6% - сравнения отсутствовало полнокровие сосудов. Ядра эндотелиоцитов стали крупные, с хорошо выраженным гетерохроматином, с мелкими глыбками эухроматина. Отечность базальной мембраны встречалась в единичных случаях. Бокаловидные клетки тонкой и толстой кишки имели зрелые гранулы мукоида в 85,4% случаев в группе наблюдения и 78,7% группы сравнения. Часть их находилась в состоянии секреции.

Таблица 3.10.1.

Динамика морфологической организации слизистой кишечника

Морфологические признаки	До лечения		После лечения	
	Группа наблюдения (n=41), %	Группа сравнения (n=33), %	Группа наблюдения (n=41), %	Группа сравнения (n=33), %
Смешанный клеточный инфильтрат	46,3	42,4	29,3	39,4
Полнокровие сосудов микроцир-го русла	31,7	30,3	24,4	36,3
Отечность базальной мембраны капилляров	29,3	27,2	14,6	15,1
Отек цитоплазмы и митохондрий	43,9	42,4	19,5*	30,3
Измененный гликокаликс	48,7	48,5	17,0 *	33,3
Редкие микроворсинки	46,3	48,5	12,1*	27,3
Незрелый секрет в бокаловидных клетках	43,9	36,4	14,6*	21,3

Примечание: \* – достоверность различий в процессе лечения ( $p < 0,05$ ).

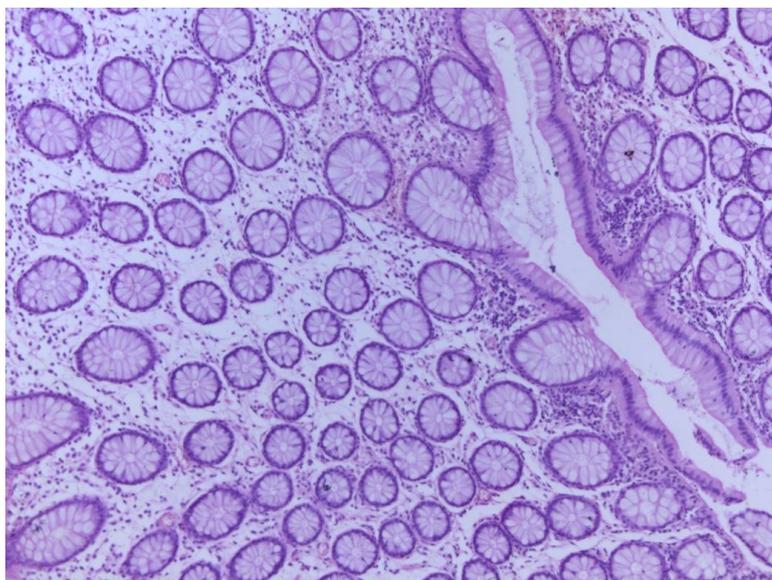


Рисунок 3.10.5. Больная К., 39 лет. История болезни №6787/2010. Положительная динамика после лечения. Низкая клеточная инфильтрация собственной пластики слизистой. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 280$ .

После лечения дистрофические проявления в биоптатах слизистой оболочки встречались в группе наблюдения в 1,4 раза реже, чем в группе сравнения. В 83,0% случаев в группе наблюдения на поверхности энтероцитов и колоноцитов определялся широкий слой мелкозернистого гликокаликса, в то время как в группе сравнения неизменный гликокаликс встречался лишь в 66,7% случаев. Микроворсинки плотно прилегали друг к другу и были многочисленными. В 80,5% биоптатов в группе наблюдения и 69,7% - сравнения отсутствовал отек цитоплазмы и митохондрий.

После СМТ-фореза лечебного рассола прослеживались положительные сдвиги в активности эндокриноцитов толстой кишки. Электронномикроскопически в биоптатах слизистой кишечника были определены клеточные популяции эндокринных клеток с наличием в их цитоплазме электронноплотных секреторных гранул. В частности, по отличиям ультраструктурной организации верифицированы *D*-, *D<sub>1</sub>*-, *Ec*- и *L*-клетки, продуцирующие соответственно соматостатин, ВИП, серотонин и энтеролюкагон (рис. 3.10.6).

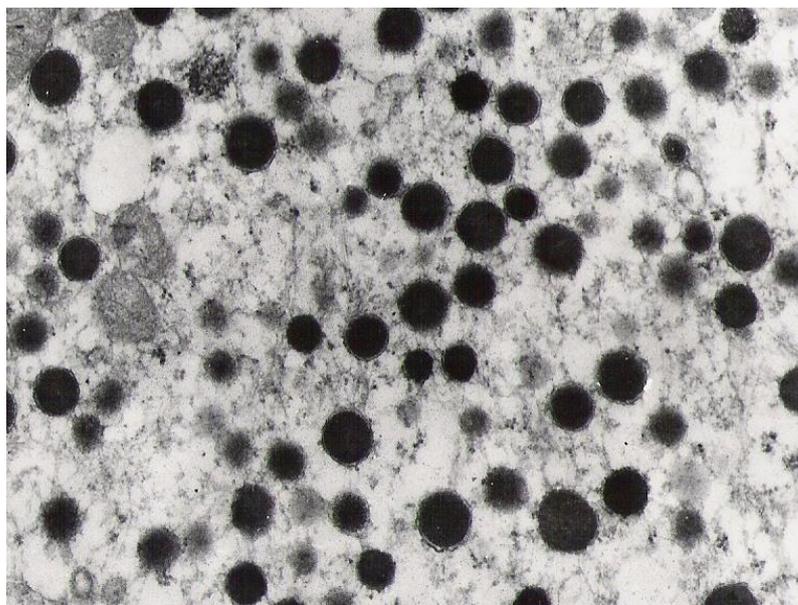


Рисунок. 3.10.6. Больной М., 22 года (история болезни № 4282/2010).  
D-клетка с большим количеством гранул после лечения, электроннограмма, X30000.

Исходно в них отмечались явления отека цитоплазмы и дегрануляция клеток, после СМТ-фореза лечебного рассола большинство эндокриноцитов характеризовалось накоплением гранул секрета в цитоплазме, в группе сравнения динамика была менее заметна.

В процессе СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола проводилась оценка пролиферативной активности клеток крипт эпителия толстой и подвздошной кишки иммуногистохимическим методом у 24 больных СРК. Пролиферативная активность энтеро- и колоноцитов изучалась по экспрессии *Ki-67* – позитивных клеток. Определяли индекс пролиферации *Ki-67* – количество положительно окрашенных клеток от общего количества подсчитанных клеток (в процентах). При этом учитывались светло-коричневые клетки I типа, находящиеся в G-фазе (слабо положительная метка) и темно-коричневые клетки II типа, находящиеся в S-фазе (интенсивная метка). Клетки, находящиеся в митозе, не оценивались.

По данным литературы скорость пролиферации клеток кишечного эпителия является одной из наиболее высоких в организме человека, и

бывает выше, чем клеток различных злокачественных опухолей с экспоненциальным ростом [132].

Большинство клеток, секретирующих *Ki - 67*, находились в *S* - фазе клеточного цикла (рис. 3.10.7). В подвздошной кишке ИП составил  $33,4 \pm 2,5\%$ , в толстой –  $56,2 \pm 6,8\%$ , что соответствует нормативным значениям неизменной слизистой кишечника, и говорит о высокой пролиферативной активности энтеро- и колоноцитов [28].

Курсовой СМТ-форез лечебного рассола не оказал влияния на процессы клеточной пролиферации. После проведенного лечения ИП в группе наблюдения составил  $35,8 \pm 2,3\%$  в подвздошной кишке и  $60,5 \pm 8,2\%$  - в толстой; в группе сравнения –  $36,6 \pm 2,6\%$  и  $59,9 \pm 8,7\%$ , соответственно (рис. 3.10.8).

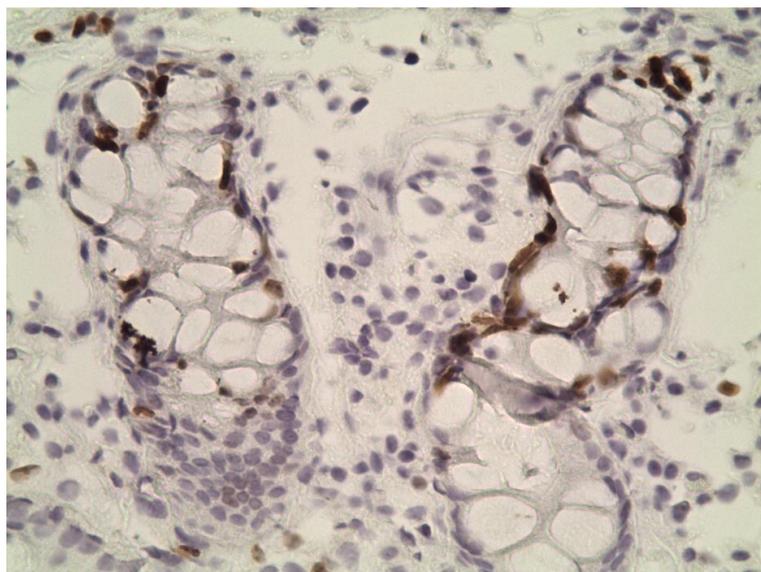


Рис. 3.10.7. Больная К., 21 год (история болезни № 4194/2011).

Клетки слизистой толстой кишки, экспрессирующие *Ki-67*, докраска гематоксилином, X40.

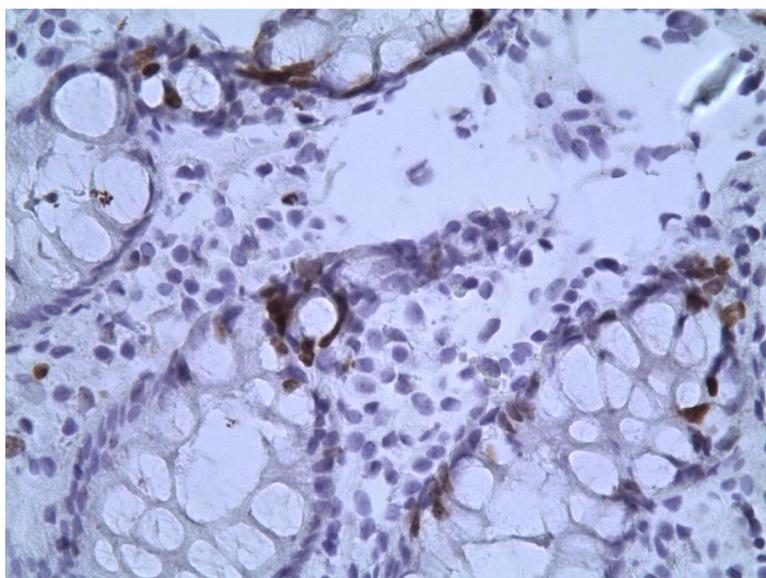


Рис. 3.10.8. Больная К., 21 год (история болезни № 4194/2011).  
Клетки слизистой толстой кишки, экспрессирующие *Ki-67* после лечения, докраска гематоксилином, Х400.

Экспрессия *p53* до лечения присутствовала лишь в 12,5% биоптатов и характеризовалась низкой интенсивностью (рис. 3.10.9). После проведенного СМТ-фореза лечебного рассола белок апоптоза *p53* выявлялся в единичных случаях (в 8,3% исследованных биоптатов) (рис. 3.10.10).

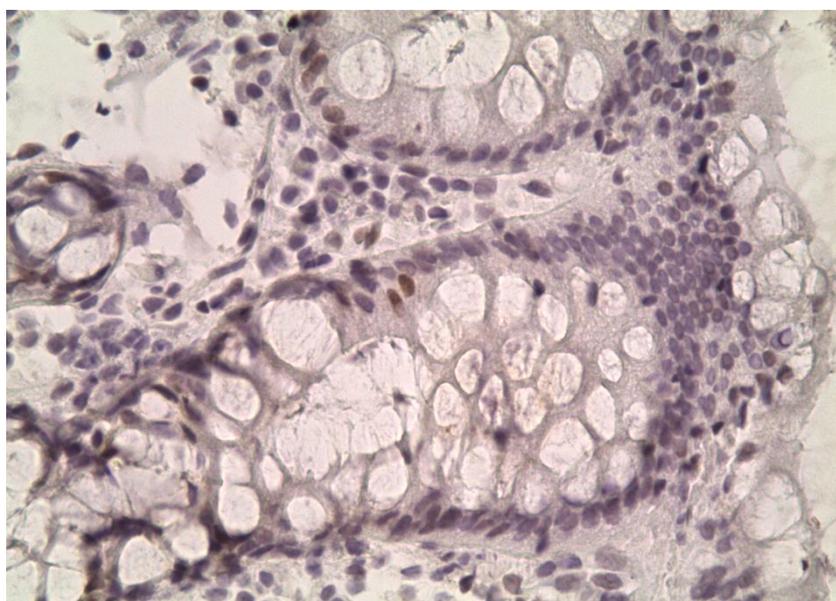


Рис. 3.10.9. Больной М., 27 лет (история болезни № 4286/2011).  
Клетки слизистой толстой кишки, экспрессирующие *p53*, докраска гематоксилином, Х400.

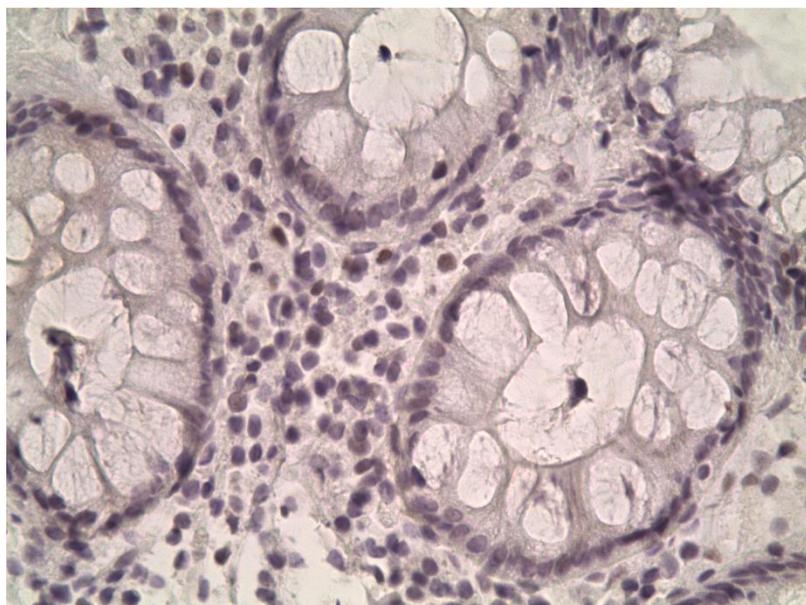


Рис. 3.10.10. Больной М., 27 лет (история болезни № 4286/2011). Положительная динамика после лечения, клетки слизистой толстой кишки, экспрессирующие *p53*, докраска гематоксилином, Х400.

Таким образом, при СРК сохраняется высокая пролиферативная активность в толстой кишке и низкая выраженность проявлений апоптоза, характерные для здорового человека. Проведенный СМТ-форез лечебного рассола не оказал влияния на данные процессы.

### 3.11. Отдаленные результаты

Для оценки эффективности СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола при СРК была проанализирована динамика заболевания через 2 года после курсового лечения. Для повторного обследования амбулаторно были приглашены пациенты обеих групп, на которое откликнулись 39 человек группы наблюдения (78,0%) и 32 человека - сравнения (64,0%). На приеме уделялось внимание динамике болевого и диспепсического синдромов, количеству повторных обращений за медицинской помощью по поводу СРК, а также проводилась оценка качества жизни по опроснику *GSRS*.

В группе наблюдения большинство пациентов (79,5%) отметили

удовлетворенность после СМТ-фореза природного рассола и оценили эффективность проведенного лечения на  $4,2 \pm 0,63$  по 5-бальной шкале. Из группы наблюдения 8 человек отметили положительный эффект после лечения в течение 6-12 месяцев и оценили эффект на  $3,8 \pm 0,29$  баллов. В группе сравнения большинство (62,5%) отметило неудовлетворенность отдаленными результатами медикаментозного лечения и оценили его на  $2,9 \pm 1,32$  балла, что согласуется с литературными данными (В.Т. Ивашкин, 2014). Остальные отметили отсутствие рецидивов от 6 месяцев до 1 года с последующим возобновлением симптомов заболевания и оценили эффективность лечения на  $4,0 \pm 0,82$  балла.

Таблица 3.11.1.

Частота обострений СРК в отдаленные сроки после лечения

	Группа наблюдения		Группа сравнения	
	Пациенты, отмечающие ухудшение, (%)	Количество обострений на 1 человека	Пациентов, отмечающие ухудшение, (%)	Количество обострений на 1 человека
Через 6 мес.	2 (5,1*)	1,5	20 (62,5)	1,6
Через 12 мес	8 (20,5*)	1,62	32 (100,0)	2,5
Через 24 мес	29 (74,3)	3,4	32 (100,0)	4,62

*Примечание: \* – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).*

Количество обострений клинических проявлений СРК за 24 месяца, требующих консультации специалиста или начала приема препаратов, отражено в таблице 3.11.1. Частота обострений СРК в течение первого года после проведенного лечения в группе наблюдения было достоверно меньше, чем в группе сравнения.

Жалобы на периодические боли в животе предъявляли 46,1% опрошенных группы наблюдения, в группе сравнения все пациенты отмечали время от времени появление болей в животе. На момент осмотра болевой синдром присутствовал у 33,3% пациентов группы наблюдения и 75,0% - группы сравнения. Его интенсивность по семибальной визуальной аналоговой шкале была достоверно менее выражена в группе наблюдения по

сравнению с исходными данными (таблица 3.11.2).

Таблица 3.11.2.

Динамика интенсивности болевого синдрома по 7 бальной ВАШ ( $M \pm m$ )

Группа наблюдения, баллы		Группа сравнения, баллы	
Исходно (n=50)	Через 2 года (n=13)	Исходно (n=50)	Через 2 года (n=24)
3,54±0,35	*2,41±0,24*	3,45±0,31	3,51±0,26

Примечание: \* справа – достоверность с данными до лечения ( $p < 0,05$ ); \* слева – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.11.3.

Динамика диспепсических проявлений за 24 месяца

	Группа наблюдения			Группа сравнения		
	метеоризм	запоры	понос	метеоризм	запоры	понос
	n=37	n=30	n=20	n=38	n=27	N=23
До лечения, %	74,0	60,0	40,0	76,0	54,0	46,0
После лечения, %	5,4	3,3	15,0	10,52	11,1	17,4
Отдаленные результаты	n=39	n=21	n=18	n=32	n=15	n=17
6 - 11 месяцев, %	25,6	4,7	11,1	53,1	66,6	70,6
12 - 24 месяца, %	92,3	23,8	27,8	100,0	80,0	82,3

Динамика диспепсических проявлений в отдаленном периоде отражена в таблице 3.11.3.

При обследовании в отдаленные сроки в группе наблюдения 21 человек исходно предъявлял жалобы на запоры, 18 – на диарею. Из них у 1 человека сохранялась склонность к задержке стула после пройденного лечения, однако кал по консистенции стал менее густой и появилось чувство удовлетворенности после дефекации. Из обследованных пациентов с диареей у 2 после лечения сохранялся полуоформленный стул до 2-х раз в сутки, без болевых ощущений в процессе дефекации. Остальные пациенты отметили эффективное восстановление нормального стула до 6-12 месяцев. После 1 года у 10 человек (25,6%) наблюдались периодические ухудшения дефекации, чаще на фоне стрессовых ситуаций, при этом у 2 человек данные

симптомы были единственными проявлениями заболевания и не требовали медикаментозной коррекции. В группе сравнения большинство пациентов отметило возвращение симптомов кишечной диспепсии в течение полугода после окончания лечения.

Жалобы на периодическое вздутие, чувство распираания в животе или повышенное газообразование, возникающие при погрешностях в питании или в период обострения СРК, отмечали большинство пациентов в отдаленном периоде. В группе наблюдения подобные симптомы возникали в основном после 6-12 месяцев от окончания основного курса лечения, в группе сравнения более половины опрошенных отметили возобновление данных симптомов уже через 3-6 месяцев после окончания терапии.

Всем пациентам, обследованным в отдаленном периоде, проведена оценка качества жизни по опроснику *GSRS*. Её результаты отражены в таблице 3.11.4.

После курсового СМТ-фореза лечебного рассола болевой синдром в отдаленном периоде беспокоил пациентов достоверно меньше, чем больных группы сравнения, что существенно повышало общее качество жизни (суммарный балл) больных СРК.

Таблица 3.11.4.

Оценка качества жизни пациентов с СРК по опроснику *GSRS* через 18-24 месяца после лечения (M±m)

	Группа наблюдения (n=39)	Группа сравнения (n=32)
Абдоминальная боль	2,63±0,18*	3,17±0,21
Рефлюкс-синдром	1,12±0,12	1,17±0,15
Диарея	2,46±1,27	2,68±1,32
Диспепсия	3,28±0,21	3,34±0,22
Запор	2,11±1,08	2,36±1,23
Суммарный балл	27,12±4,53*	35,74±5,24

Примечание: \* – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, показано долгосрочное положительное действие СМТ-фореза бромйодсодержащего рассола у больных СРК, выраженное в достоверном уменьшении частоты и интенсивности основных проявлений заболевания по сравнению с медикаментозным лечением и повышении качества жизни пациентов в отдаленном периоде.

### **3.12. Экономическая эффективность**

Лечение и диагностика СРК сопряжена с высокими экономическими затратами, которые несет здравоохранение разных стран. Ежегодные расходы на обследование и лечение больных с СРК в разных странах составляют в среднем 25 млрд долларов [130, 140]. Причина значительных материальных затрат кроется в длительной, и часто неэффективной терапии [12].

В связи с большим разнообразием методов лечения и схожей клинической эффективностью, быстрым темпом роста стоимости лечения и общим удорожанием медицинских услуг, а также неблагоприятной экономической обстановкой в стране актуальным является определение экономической эффективности лечения больных. При этом наименее затратные немедикаментозные способы коррекции оказываются в приоритете по сравнению со стандартными схемами лекарственной терапии.

Экономическая эффективность проведенного лечения определялась путем сравнения затрат различных методов медицинской помощи в условиях стационара. Стоимость 1 процедуры амплипульстерапии – 57 рублей, что в пересчете на десятидневный курс лечения составляет 570 рублей. Стоимость одного литра хлоридного бромйодсодержащего рассола санатория «Варзи-Ятчи» составила 0,91 рубль, его расход на проведение одной процедуры – 200 мл. Учитывая это, стоимость предложенного метода лечения составила 571,82 рубля. Аналогичный курс стандартной фармакотерапии СРК (по данным гастроэнтерологического отделения БУЗ УР «Первая РКБ МЗ УР») стоит 1221,83 рубля. При этом расходы на обследование, питание и

содержание пациентов одинаковы. Таким образом, лечение 1 больного СРК с помощью СМТ-фореза лечебного рассола дешевле на 650 рублей (в ценах 2016 года), чем традиционная схема медикаментозной терапии.

По литературным данным число обращений больных СРК к врачу и продолжительность временной нетрудоспособности за год в 3,5 раза выше, чем у здоровых лиц [11]. Число обострений в группе наблюдения в течение 12 месяцев после окончания лечения было в 5,5 раз меньше ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения. Однако количество дней нетрудоспособности за год по поводу данного заболевания в обеих группах было небольшим, что вероятно связано с легким и средне тяжелым течением заболевания и отсутствием достаточных оснований для оформления листка временной нетрудоспособности. Среднее количество дней без временной нетрудоспособности в течение года после выписки в группе наблюдения составило –  $352,9 \pm 2,5$ ; в группе сравнения –  $345,4 \pm 2,7$ .

В группе наблюдения коэффициент «затраты/эффективность» составил 1,62, сравнения – 3,53. Таким образом, СМТ-форез природного рассола с экономической точки зрения превосходит по эффективности медикаментозное лечение, так как является в 2,18 раза менее затратным.

Экономическая выгода представленного метода в денежном эквиваленте составила 86 рублей 66 копеек за 1 сохраненный день трудоспособности в год. Ее расчет представлен ниже.

$CEA = (COI 2 - COI 1) / (Ef2 - Ef1) = (1221,83 - 571,82) / (345,4 - 352,9) = -86,66$  (рублей за 1 день).

Таким образом, СМТ-форез хлоридного бройодсодержащего рассола санатория «Варзи-Ятчи» при СРК экономически более эффективен по сравнению со стандартной фармакотерапией.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ**

**Больная К., 21год** (история болезни № 4194/2011г.) находилась на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении с диагнозом: синдром раздраженного кишечника с диареей. Долихосигма. Дисбактериоз кишечника I степени.

При поступлении предъявляла жалобы на периодические спастические боли в околопупочной области интенсивностью 3-4 балла по 7-бальной визуальной аналоговой шкале, уменьшающиеся после дефекации, вздутие живота, усиливающееся к вечеру, урчание. Склонность к жидкому стулу на фоне эмоциональных переживаний. Кал чаще полуоформленный (тип 4-5 по Бристольской шкале), 1-2 раза в сутки, при стрессе - жидкий до 4 раз в сутки, со слизью на поверхности и содержащий непереваренные остатки пищи. Вес стабильный.

Подобные жалобы беспокоят в течение последних 6-7 лет, начало заболевания без связи с определенным причинным фактором. Ухудшения - на фоне стресса, до 5-6 раз в год. Не обследовалась. Лечилась пробиотиками, пребиотиками и ферментами с незначительным кратковременным эффектом на момент приема. Заболевание не прогрессировало. Последнее ухудшение две недели назад, на фоне эмоциональных переживаний – появились боли в животе, жидкий стул.

Из общего анамнеза: работает специалистом по обслуживанию, проживает в квартире. Не замужем, детей нет.

Вредные привычки отрицает. Перенесенные заболевания: простудные, острый бронхит в 2008 году. Аллергоанамнез – сыпь на клубнику. Наследственность: у мамы заболевание щитовидной железы, у папы – язвенная болезнь желудка.

Объективно: Состояние удовлетворительное, нормостенического телосложения. Эмоционально лабильна. Кожа и видимые слизистые физиологической окраски. ЧДД 17 в мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет.

Тоны сердца ритмичные, ясные. Артериальное давление 120/70 мм. рт. ст. частота сердечных сокращений 74 в минуту. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, выражено болезненный в околопупочной области, правой и левой подвздошных областях, отделы толстой кишки урчат при пальпации. Печень по краю реберной дуги, край печени ровный, эластичный, безболезненный. Перкуторные размеры печени по Курлову: 9–8–7 см. Селезенка не пальпируется.

Тест на определение качества жизни (по опроснику *GSRS*):  
Абдоминальная боль – 3,5 балла, рефлюкс-синдром – 1,0 балл, диарейный синдром – 5,3 балла, диспепсический синдром - 3,25 баллов, синдром запоров – 1,0 балл, шкала суммарного измерения – 42,0 балла. Заключение – снижение качества жизни по абдоминальному, диарейному и диспепсическому синдрому, превышающее нормативные показатели в 2,8 раз по общему баллу.

Лабораторно-инструментальные данные до лечения. Анализы крови: лейкоциты -  $5,6 \times 10^9$ /л; эритроциты -  $3,85 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 125 г/л, тромбоциты –  $320 \times 10^9$  /л; СОЭ 6 мм/час; общий белок – 65 г/л, альбумин – 50 г/л; Альбумин-глобулиновый коэффициент – 0,93, АЛТ - 15 Ед/л, АСТ - 17 Ед/л, общий билирубин - 12 мкмоль/л, глюкоза - 3,7 ммоль/л,  $\alpha$ -амилаза - 50,4 Ед/л, липаза - 10 Ед/л.

Антитела к глиадину *Ig A* - 3,59 Ед/мл, *IgG* - 3,73Ед/мл.

ТТГ- 2,1мкМЕ/мл, свободный Т4 – 11,2 пмоль/л.

Общая копрология – кал полуоформленный, корчневый, мышечные волокна переваримые -1, неперевариваемая клетчатка -1, перевариваемая-1.

Кал на дисбактериоз: снижение количества лактобактерий до  $10^6$  КОЕ/1 грамм, снижение количества бифидобактерий до  $10^8$  КОЕ/1 грамм

Амилазный тест: глюкоза натощак - 3,7 ммоль/л, через 30 мин - 5,0 ммоль/л, два часа после нагрузки 50 граммами водорастворимого крахмала 5,2 ммоль/л, прирост гликемии 1,5 ммоль/л – ниже нормы.

Тест с D-ксилозой: 5-часовая экскреция в мочу после приема 5 граммов внутрь – 29%, что ниже нормы.

УЗИ органов брюшной полости: эхо-патологии не определяется.

Колоноскопия: эндоскоп проведен в подвздошную кишку. Просвет осмотренных отделов кишечника без особенностей. В сигме петля. Слизистая сигмовидной кишки с одиночными очагами отека с гиперемией в них. Слизистая восходящей кишки раздражена. В просвете ее большое количество мутной слизи зеленоватого цвета. Слизистая остальных отделов без особенностей. Тонус правых и левых отделов понижен. Устье червеобразного отростка, баугиниевая заслонка без особенностей. Слизистая подвздошной кишки очагово гиперемирована с наложением пристеночной слизи. Биопсия с подвздошной кишки. В области ануса раздражение. Полипов нет. Заключение: Эндоскопические признаки раздражения слизистой восходящей кишки. Очаговый сигмоидит.

Гистологическое заключение: Признаки неспецифического воспаления подвздошной кишки умеренной активности: наличие смешанного инфильтрата собственной пластинки слизистой, представленного лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами и единичных эозинофилов (рис. 3.10.1). Признаки дистрофических изменений эпителия ворсин тонкой кишки - вакуолизация цитоплазмы и набухание митохондрий. Отсутствие гликокаликса на поверхности энтероцитов.

Электроэнтероколография: частота сокращений тонкой кишки – 3,5 в минуту, амплитуда – 0,12 мВ, энергетический коэффициент – 0,42; частота сокращений толстой кишки – 2,5 в минуту, средняя амплитуда – 0,41 мВ, энергетический коэффициент – 1,02, постпрандиальный энергетический коэффициент – 1,31. Заключение: дискинетический вариант сокращения толстой кишки с ускоренной эвакуацией.

Проведено 10 сеансов СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола санатория «Варзи-Ятчи» по щадящей методике на фоне

рекомендаций по диете. Болевой синдром уменьшился на 5 день, купировался к 8 дню. Явления кишечной диспепсии исчезли к 5 дню лечения. С 8 дня проводимой терапии стул оформленный, ежедневный (тип 3-4 по Бристольской шкале кала), без патологических примесей. Настроение ровное.

Тест на определение качества жизни после лечения (по опроснику *GSRS*): Абдоминальная боль – 1,5 балла, рефлюкс-синдром – 1,0 балл, диарейный синдром – 1,3 балла, диспепсический синдром – 1,25 баллов, синдром запоров – 1,0 балл, шкала суммарного измерения – 18,0 баллов. Заключение – качество жизни приближено к таковому здорового человека.

Лабораторно-инструментальные данные после лечения:

Прирост гликемии по тесту с водорастворимым крахмалом – 2,1 ммоль/л - норма.

Тест с D-ксилозой: 5-часовая экскреция в мочу после приема 5 граммов внутрь – 33% - норма.

Контрольная эндоскопия, проведенная после курса терапии: слизистая толстой кишки и терминального отдела подвздошной визуально не изменена, осмотренные участки кишечника в нормотонусе (рис 3.9.6).

Электроэнтероколография: частота сокращений тонкой кишки – 5,4 в минуту, амплитуда – 0,25 мВ, энергетический коэффициент – 1,35; частота сокращений толстой кишки – 2,1 в минуту, амплитуда – 0,55 мВ, энергетический коэффициент – 1,15. Заключение: нормокинетическая активность толстой кишки.

При выписке даны рекомендации по режиму труда и отдыха, диете. В течение последующих 6 месяцев ухудшения самочувствия не отмечалось.

**Больная Д., 24 года** (2011г.) находилась на амбулаторном лечении в БУЗ УР 1РКБ МЗ УР с диагнозом: синдром раздраженного кишечника, смешанная форма. Дисбактериоз кишечника I степени.

При поступлении предъявляла жалобы на периодические ноющие боли в низу живота и левом фланке, интенсивностью 3-4 балла по 7-бальной визуальной аналоговой шкале, проходящие после дефекации, частое вздутие живота, громкое урчание. Стул нерегулярный, склонность к задержке стула до 2-3 дней, корректирует частоту дефекаций диетой. Кал чаще густой (тип 1-2 по Бристольской шкале), 1 раз в сутки, иногда с примесью слизи а поверхности. На фоне эмоциональных переживаний и в первые дни менструального цикла стул жидкий 1-2 раза в сутки. Аппетит хороший. Питается регулярно, 3 полноценных приема пищи за сутки. Вес стабильный.

Подобные симптомы с детства (с 11-летнего возраста), начало заболевания связывает с переходом в другую школу. Прогрессирования заболевания не отмечает. Много раз обращалась за консультацией к различным специалистам, проходила обследование. Наблюдалась с диагнозом дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому типу, принимала желчегонные препараты, ферменты, прокинетики и спазмолитики без выраженного эффекта. В течение последних двух лет лекарства не принимала. Последнее ухудшение около месяца назад, после стресса появились выраженные боли в животе, чередование запора до 3-х дней и жидкого стула, приносящего облегчение.

Из общего анамнеза: образование высшее. Работает менеджером по продажам. Проживает в квартире. Не замужем, детей нет.

Вредные привычки отрицает. Перенесенные заболевания: простудные. Аллергоанамнез – без особенностей. Наследственность: не отягощена.

Объективно: Состояние удовлетворительное, нормостенического телосложения. Эмоционально лабильна. Кожа и видимые слизистые физиологической окраски. ЧДД 17 в мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет.

Тоны сердца ритмичные, ясные. Артериальное давление 110/70 мм. рт. ст. Частота сердечных сокращений 72 в минуту. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, выражено болезненный в правой и левой подвздошных областях, отделы толстой кишки урчат при пальпации. Печень по краю реберной дуги, край печени ровный, эластичный, безболезненный. Перкуторные размеры печени по Курлову: 9–8–7 см. Селезенка не пальпируется.

Тест на определение качества жизни (по опроснику *GSRS*):  
Абдоминальная боль – 3,5 балла, рефлюкс-синдром – 1,0 балл, диарейный синдром – 2,3 баллов, диспепсический синдром – 3,5 балла, синдром запоров – 3,3 балла, шкала суммарного измерения – 37,0 баллов. Заключение – снижение качества жизни по абдоминальному, диарейному, констипационному и диспепсическому синдромам, превышающее нормативные показатели в 2,46 раза по общему баллу.

Лабораторно-инструментальные данные до лечения. Анализы крови: лейкоциты –  $3,6 \times 10^9$ /л; эритроциты –  $4,3 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 130 г/л, тромбоциты –  $253 \times 10^9$  /л; СОЭ-3 мм/час; общий белок – 61,0 г/л, альбумин – 48,0 г/л; Альбумин-глобулиновый коэффициент – 0,88, АЛТ – 19,0 Ед/л, АСТ – 21,0 Ед/л, общий билирубин – 10,0 мкмоль/л, глюкоза - 4,3 ммоль/л,  $\alpha$ -амилаза – 56,0 Ед/л, липаза – 15,0 Ед/л, СРБ-0, фибриноген-2,7 г/л

Антитела к глиадину *Ig A* – 6,44 Ед/мл, *IgG* - 3,92 Ед/мл.

ТТГ- 2,9 мкМЕ/мл, свободный Т4 – 13,1 пмоль/л.

Общая копрология – кал полуоформленный, корчневый, мышечные волокна переваримые -1, нейтральный жир – 1, мыла -1, неперевариваемая клетчатка -2, перевариваемая-1.

Кал на скрытую кровь – отрицательный.

Кал на дисбактериоз: снижение количества лактобактерий до  $10^6$  КОЕ/1 грамм, снижение количества бифидобактерий до  $10^7$  КОЕ/1 грамм.

Амилазный тест: глюкоза натощак - 4,3 ммоль/л, через 30 мин - 5,0 ммоль/л, через два часа после нагрузки 50 граммами водорастворимого крахмала 5,7 ммоль/л, прирост гликемии 1,4 ммоль/л – ниже нормы.

Тест с D-ксилозой: 5-часовая экскреция в мочу после приема 5 граммов внутрь – 30%, что ниже нормы.

УЗИ органов брюшной полости: эхо-патологии не определяется.

Колоноскопия: эндоскоп проведен в подвздошную кишку. Слизистая розовая, блестящая. Сосудистый рисунок, гаустрации выражены хорошо. Тонус правых и левых отделов повышен, на стенках толстой кишки большое количество прозрачной слизи. Устье червеобразного отростка, баугиниевая заслонка без особенностей. Полипов нет.

Заключение: гипертонус восходящего, поперечного и нисходящего отделов ободочной кишки (рис 3.9.3).

Электроэнтероколография: частота сокращений толстой кишки – 1,2 в минуту, амплитуда – 0,9 мВ, энергетический коэффициент – 0,42; постпрандиальный энергетический коэффициент – 1,14. Заключение: дискинетический вариант сокращения толстой кишки по спастическому типу.

Назначен мебеверина гидрохлорид 0,2 по 1 капсуле 2 раза в сутки -14 дней, лактулоза по 15 мл 1 раз в сутки. Болевой синдром уменьшился на 6 день, купировался к 10 дню. Стул стал ежедневным к 8 дню терапии, тип 2-3 по Бристольской шкале кала, без патологических примесей. Продолжало беспокоить вздутие, урчание живота. Сохранялась эмоциональная лабильность.

Тест на определение качества жизни после лечения (по опроснику GSRS): Абдоминальная боль – 2,5 балла, рефлюкс-синдром – 1,0 балл, диарейный синдром – 1,8 балла, диспепсический синдром – 2,3 баллов, синдром запоров – 1,3 балл, шкала суммарного измерения – 23,0 баллов. Заключение – качество жизни приближено к таковому здорового у человека.

Лабораторно-инструментальные данные после лечения:

Прирост гликемии по тесту с водорастворимым крахмалом – 1,5 ммоль/л - ниже нормы.

Тест с D-ксилозой: 5-часовая экскреция в мочу после приема 5 граммов внутрь – 32% - ниже нормы.

Контрольная эндоскопия (RRS): Осмотрены 20 см толстой кишки. Слизистая розовая, блестящая. Сосудистый рисунок, гаустрации выражены хорошо. Заключение: патологии нет.

Электроэнтероколография: частота сокращений толстой кишки – 1,1 в минуту, амплитуда – 0,6 мВ, энергетический коэффициент – 0,54. Заключение: дискинетический вариант моторики толстой кишки по гиперкинетическому типу (амплитуда > нормы), положительная динамика.

При выписке рекомендовано продолжить прием спазмолитика и препарата латулозы до 1 месяца, затем симптоматически. В отдаленном периоде (через год) отмечала нормализацию самочувствия на момент приема препаратов, но возобновление их через месяц после отмены.

Оценка качества жизни через 12 месяцев после основного курса лечения: Абдоминальная боль – 3,0 балла, рефлюкс-синдром – 1,0 балл, диарейный синдром – 1,6 балла, диспепсический синдром – 2,25 баллов, синдром запоров – 2,6 балл, шкала суммарного измерения – 29,0 баллов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение синдрома раздраженного кишечника остается сложной задачей в связи с многообразием клинических проявлений с одной стороны и отсутствием этиологического субстрата с другой [120]. В связи с этим продолжается поиск новых патогенетически обоснованных методов терапевтической коррекции СРК. Низкая эффективность стандартных схем медикаментозного лечения СРК [1, 46, 53, 145], а также рост нежелательных побочных и аллергических проявлений на лекарственные средства [29]. Придают особую актуальность разработке и дальнейшему совершенствованию способов немедикаментозного воздействия. Поэтому Правительством Российской Федерации взят курс на разработку инновационных немедикаментозных технологий в сфере оздоровления лиц с распространенными соматическими заболеваниями, который реализуется в рамках «Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» и «Стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года», утвержденной Указом Президента Российской Федерации № 537 от 12.05.2009 г [8]. Перспективно изучение комплексного воздействия аппаратной медицины с природными факторами [81]. За последнее время опубликованы положительные результаты совместного применения амплипульстерапии и курортных факторов при заболеваниях органов пищеварения [116, 6].

Целью настоящей работы явился анализ сравнительная оценка эффективности СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола санатория «Варзи-Ятчи» и медикаментозного лечения при СРК.

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России на базе гастроэнтерологического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Первая Республиканская клиническая больница Министерства

здравоохранения Удмуртской Республики». Для решения поставленных задач было обследовано и пролечено 100 пациентов с установленным диагнозом СРК. Из них 50 человек составили группу сравнения, получая стандартное медикаментозное лечение (мебеверина гидрохлорид, amitриптилин по показаниям, лактулозу - при запоре). Все они дали письменное согласие на проводимое лечение и обследование. Лечение проводилось на основе информированного добровольного согласия больного согласно п. 4.6.1. Приказа №163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Процедура СМТ-фореза осуществлялась от аппарата «Амплипульс – 5» по щадящей и стимулирующей методикам. Курс состоял из 10-12 процедур.

Исходно болевой синдром присутствовал у всех обследованных и соответствовал  $3,65 \pm 0,33$  баллам из 7 возможных - в группе наблюдения и  $3,49 \pm 0,24$  баллам - сравнения (по результатам опросника *GSRSS*), что соответствует болевому синдрому выраженной и умеренной интенсивности. По окончании курсовой терапии уменьшение боли статистически достоверно было выражено в обеих группах: до  $1,28 \pm 0,24$  балла в группе наблюдения и до  $1,65 \pm 0,29$  балла - сравнения. При этом у пациентов группы наблюдения анальгезирующий эффект оказался более выраженным при различных нарушениях стула, а достоверно - при обстипационном синдроме. Медикаментозное лечение также уступало по срокам купирования болевого синдрома по сравнению с СМТ-форезом рассола ( $p < 0,05$ ). Полное исчезновение боли у пациентов с диареей в группе наблюдения отмечено на  $7,02 \pm 0,1$  день, в группе сравнения - на  $10,18 \pm 0,21$  день; у пациентов с запором - на  $6,11 \pm 0,13$  и  $9,61 \pm 0,17$  день, соответственно. Купирование абдоминалгии при пальпации в группе наблюдения при диарее произошло к  $8,61 \pm 0,16$  дню, при запоре - к  $7,02 \pm 0,15$  дню; в группе сравнения - к  $12,10 \pm 0,2$  дню и  $11,82 \pm 0,17$  дню соответственно.

Диспепсические проявления были разнообразно представлены у пациентов с СРК. Метеоризм беспокоил 82,0% пациентов, предъявлявших жалобы на постоянное ощущение вздутия и чувство распираания в животе. Чаще пациентов беспокоил запор (50,0% обследованных), 29,0% - диарея, в остальных случаях (21,0%) - их чередование. СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего рассола способствовал эффективному восстановлению частоты дефекации и нормализации консистенции кала по Бристольской шкале. После лечения стул стал оформленным (4-5 баллов) у 92,0% пациентов группы наблюдения и 80,0% - сравнения. Нормализация частоты стула в группе наблюдения произошла достоверно быстрее при всех типах СРК: при диарее - на  $7,15 \pm 1,6$  день, при запоре - на  $6,9 \pm 1,2$  день, в группе сравнения - на  $11,05 \pm 1,2$  день и  $8,21 \pm 2,1$  день, соответственно. Следует отметить исчезновение чувства неполного опорожнения кишки после акта дефекации у всех исходно имевших его больных в группе наблюдения и у 80,0% - в группе сравнения. Динамика диспепсических проявлений оценивалась до и после лечения по опроснику *GSRS* (где 1 балл соответствует полному отсутствию симптомов, а 7 баллов - их максимальному проявлению). Выраженность метеоризма после проведения СМТ-фореза рассола у больных СРК была достоверно ниже по сравнению с группой сравнения -  $1,5 \pm 0,05$  балла и  $2,01 \pm 0,19$  баллов, соответственно. Средняя выраженность рефлюксного синдрома в обеих группах была достоверно менее выражена по сравнению с другими синдромами и приближалась к нормативным значениям. Однако, чувство кома в горле, присутствовавшее изначально в каждой группе у 1 больного СРК, после курса СМТ-фореза прошло, а после лекарственной терапии продолжало беспокоить пациента.

Положительная динамика основных симптомов СРК благоприятно влияла на качество жизни пациентов, которое оценивали в процессе лечения по суммарному баллу основных гастроэнтерологических проявлений,

отраженных в опроснике *GSRS*. После СМТ-фореза рассола качество жизни пациентов улучшилось в 1,9 раз, приблизившись к таковому у здоровых людей, и достоверно превосходило качество жизни пациентов, получающих медикаментозное лечение. В группе наблюдения 80,0% обследованных, исходно предъявлявших жалобы на лабильное эмоциональное состояние, после курсовой терапии отметили его нормализацию. В группе сравнения динамика эмоциональной симптоматики была не выражена.

При объективном обследовании у пациентов группы наблюдения отмечалась положительная динамика в клинике заболевания – СМТ-форез рассола эффективно устранял спазмированность, урчание и пальпаторную болезненность у большинства пациентов, достоверно превосходя по срокам их купирования медикаментозное лечение.

Помимо положительной динамики в клинической картине заболевания, СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего рассола позитивно влиял на белковый обмен в организме в виде количественного прироста общего белка в пределах нормативных значений, преимущественно за счет его альбуминовой фракции.

В результате проведенных исследований выявлено благоприятное действие предложенного метода на пищеварительную и всасывательную функции кишечника. Прирост гликемии через 30 минут после нагрузки крахмалом в группе наблюдения у пациентов СРК с диареей составил до лечения  $1,65 \pm 0,19$  ммоль/л, после лечения –  $2,05 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), уровень экскреции *D*-ксилозы в моче в процессе лечения увеличился с  $1,42 \pm 0,093$  г/л до  $1,56 \pm 0,069$  г/л ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения достоверных изменений в ходе лечения не было.

СМТ-форез лечебного рассола существенно влиял на моторную функцию кишечника, которую оценивали по результатам энтероколонографии, проведенной на аппарате ЭГС-4М. До лечения у 70,0% больных СРК определялись дискинетические изменения в работе кишечника.

Выявленные нарушения были разнонаправленными: у пациентов СРК с диареей в 83,7% случаев наблюдалась гипофункция со снижением амплитуды сокращений (из них в 72,1% случаев наблюдалось сочетание с увеличенной или нормальной частотой сокращения) и в 55,8% от общего числа - с увеличением частоты; у пациентов с запором в 43,8% случаев наблюдалась увеличение амплитуды сокращений выше нормативных значений и в 15,8% - с уменьшением частоты. После лечения доля пациентов с нормокинетическим вариантом в группе наблюдения выросла до 74,0%, в группе сравнения – до 52,0%. СМТ-форез рассола, проведенный по щадящей методике, в большей степени влиял на увеличение амплитуды ( $p < 0,05$ ), не изменяя существенно частоту сокращений, и тем самым восстанавливал нормальную перистальтику у пациентов с диареей. Проведение амплипульстерапии по стимулирующей методике способствовало усилению сократительной деятельности кишечника, которое было более выражено по частоте, что способствовало ускорению пассажа кишечного содержимого при запоре. Медикаментозное действие миотропного спазмолитика имело однонаправленное влияние и способствовало снижению средней амплитуды и частоты сокращений при различных типах нарушения двигательной функции кишечника. Также по результатам энтероколонографии получены данные, свидетельствующие о благоприятных изменениях пропульсивной перистальтики толстой кишки после нагрузки стандартным завтраком, происходящих в процессе СМТ-фореза рассола санатория «Варзи-Ятчи» у больных СРК с различными нарушениями стула и достоверно превосходящих по энергетическому коэффициенту медикаментозное лечение.

Различные типы нарушения двигательной функции кишечника также определялись при проведении колоноскопии. Кроме того, у обследованных пациентов обеих групп с одинаковой частотой встречались макроскопические признаки слабо выраженного воспаления в виде

гиперсекреции слизи, отека и очаговой гиперемии слизистой кишечника, что согласуется с данными исследований последних лет [16, 115]. По окончании курсового СМТ-фореза рассола наблюдалось увеличение доли пациентов с визуально неизменной слизистой с 65,1% до 88,4%, после медикаментозного лечения – с 66,7% до 76,9%.

Полученные данные гистологического исследования слизистой кишечника показали, что у пациентов обеих групп до лечения в 44,4% случаев имелись морфологические признаки минимальных воспалительных изменений, представленные наличием смешанного инфильтрата в собственной пластинке слизистой, и в 48,6% случаев выявлялись признаки дистрофического процесса в виде вакуолизации цитоплазмы и набухания митохондрий, что совпадает литературными данными [56, 114]. Столь высокий процент изменений вероятно связан с забором материала с визуально измененных участков слизистой подвздошной и толстой кишки. В большинстве случаев данные отклонения обнаруживались у пациентов с диареей. После курсового лечения минимальные признаки воспаления в группе наблюдения встречались в 29,3% случаев, в группе сравнения - в 39,4%. В процессе СМТ-фореза рассола прослеживались положительные сдвиги в активности эндокриноцитов толстой кишки, определяемые при электронномикроскопическом исследовании биоптатов.

Распределение индекса метки *Ki-67* в слизистой оболочке кишечника, отражающего ее пролиферативную активность, у больных СРК в процессе лечения достоверно не изменялось и соответствовало значениям у лиц без патологии кишечника [28]. В подвздошной кишке исходно ИП составил  $33,4 \pm 2,5\%$ , в толстой –  $56,2 \pm 6,8\%$ . После СМТ-фореза рассола ИП в подвздошной кишке составил  $35,8 \pm 2,3\%$ , в толстой -  $60,5 \pm 8,2\%$ .

Таким образом, СМТ-форез хлоридного бромйодного рассола при синдроме раздраженного кишечника оказывает благоприятное влияние на клиническую динамику СРК, по выраженности превосходящее

медикаментозное лечение. Под действием СМТ-фореза рассола происходит улучшение ультраструктурной организации кишечной слизистой, процессов пищеварения и всасывания, вследствие чего отмечаются положительные сдвиги в протеинограмме крови пациентов. Клиническая эффективность предложенного метода лечения связана с нормализацией моторной функции кишечника, расстройство которой играет центральную патогенетическую роль при СРК.

Механизм саногенетического действия СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола подробно описан в работах ряда исследователей [17, 18, 60, 61]. Терапевтическое действие апробированного метода обусловлено параметрами электрического тока и химическим составом рассола. У пациентов СРК под действием амплипульстерапии происходит нормализация двигательной активности гладкой мускулатуры кишечника, дифференцированная параметрами электрического тока в зависимости от исходного типа нарушения моторной деятельности кишечника. Восстановление измененной сократительной функции кишечника приводит к устранению спазмов гладкой мускулатуры и нормализации пассажа кишечного содержимого, что способствует купированию диареи и запора при СРК. Анальгетический эффект СМТ обусловлен процессами, развивающимися на уровне спинного и головного мозга. Раздражение ритмическим импульсным током большого количества нервных окончаний ведёт к появлению ритмически упорядоченного потока афферентных импульсов. Этот поток, очевидно, блокирует прохождение болевых импульсов на уровне желатинозной субстанции спинного мозга.

Под влиянием СМТ происходит всасывание активных компонентов рассола, обеспечивающих трофический, регенераторный, противовоспалительный, вазоактивный и седативный эффекты.

СМТ-форез брома, содержащего в рассоле санатория «Варзи-Ятчи» в высокой концентрации, эффективно нормализует функцию вегетативной

нервной системы, что способствует снятию эмоционального напряжения у пациентов СРК и устранению симптомов вегето-сосудистой дисфункции. Входящий в состав рассола йод, способствует регуляции функции щитовидной железы, что также стабилизирует вегетативную реактивность, устраняет патологические взаимосвязи и способствует повышению адаптивных возможностей организма. Резорбция магния и кальция под действием амплипульсфореза способствует регуляции моторики желудочно-кишечного тракта, а также оказывает выраженный противовоспалительный эффект.

Хлорид натрия, определяющий тип лечебного рассола «Варзи-Ятчи», практически не всасывается под действием амплипульса, но оказывает мощное раздражающее действие на рецепторный аппарат кожи, что вызывает рефлекторную обратную связь, поступающую к ЦНС, и стимулирует гуморальный ответ с выбросом в кровь биологически активных веществ (таких как серотонин, гистамин, интерлейкин-1). Таким образом, запускается каскадная реакция, обуславливающая трофико-регенераторный и противовоспалительные эффекты на уровне всего организма [17, 60, 61].

Выраженное обезболивающее действие СМТ-фореза бромйодсодержащего рассола санатория «Варзи-Ятчи» разрывает порочный круг, который создается между очагом патологического процесса и ЦНС, улучшает функциональное состояние психоэмоциональной сферы больного. Улучшение функционального состояния центральной и вегетативной нервной систем, кровообращения, трофики тканей, активизация обменных процессов, нормализация функций эндокринной и медиаторной систем устраняют моторные нарушения, улучшают структурно-функциональную организацию кишечника: уменьшаются морфологические признаки минимального воспаления, нормализуются сосудисто-стромальные соотношения, исчезают дистрофические изменения в эпителии, улучшаются процессы дифференцировки клеточных популяций. Это способствует

повышению резистентности слизистой к действию повреждающих факторов, обеспечивая длительный лечебный эффект предложенного метода у больных СРК.

СМТ-форез бройдсодержащего рассола «Варзи-Ятчи» показал высокую эффективность в отдаленном периоде. Частота обострений СРК в течение первого года после проведенного лечения в группе наблюдения было достоверно меньше, чем в группе сравнения. Интенсивность абдоминального болевого синдрома через 12-24 месяцев после СМТ-фореза лечебного рассола была достоверно ниже по сравнению с медикаментозным лечением, что существенно отражалось на качестве жизни пациентов.

Апробированный метод в 2,18 раза более эффективен экономически по сравнению с медикаментозной терапией. Экономическая выгода составила 86 рублей 66 копеек за 1 сохраненный день трудоспособности в год.

## ВЫВОДЫ

1. СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего рассола при СРК обладает высокой клинической эффективностью в сравнении с медикаментозным лечением, что значительно улучшает качество жизни пациентов, приближая к таковому у здоровых людей.

2. Терапевтический эффект СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола при СРК обусловлен выраженным анальгетическим действием и устранением моторных нарушений кишечника за счет параметров электрического тока и специфических свойств компонентов рассола.

3. Благоприятное влияние СМТ-фореза лечебного рассола на клиническую картину СРК сопровождается более выраженным улучшением структурно-функциональной организации слизистой оболочки кишечника.

4. СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего рассола улучшает отдаленный прогноз заболевания, приводя к стойкому купированию основных симптомов до 1 года у 79,5% обследованных, до 2-х лет - у 25,7%, что позволяет получить выраженный социально-экономический эффект в сравнении со стандартным курсом фармакотерапии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Назначение СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола возможно при любых клинических вариантах СРК, в том числе больным с отсутствием эффекта после основного курса терапии СРК.

2. Процедура СМТ-фореза осуществляется от аппарата «Амплипульс – 5». Катод накладывается вместе с прокладкой (площадью 300 – 400 см<sup>2</sup>), смоченной рассолом в разведении 1:5, температурой 36-37°C, на мезогастральную область. Анод - на проекцию L1-L2. Салфетки с рассолом оставляют на коже ещё до 10-30 минут после проведения сеанса СМТ-фореза в зависимости от переносимости процедуры. При диарейном синдроме СМТ-форез рассола проводится по щадящей методике (III и IV роды работ, по 5 минут каждый, частота 100 Гц, глубина модуляций 50%). При запорах - по стимулирующей методике (III и II роды работ, по 5 минут каждый, частота 30-50 Гц, глубина модуляций 75-100%). Обе методики проводятся в выпрямленном режиме, сила тока - до легкой вибрации, курс состоит из 10-12 ежедневных процедур.

3. Противопоказаниями для СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола являются непереносимость тока и компонентов рассола, общие противопоказания к физиотерапии, желчнокаменная болезнь.

4. Предлагаемый метод лечения СРК является конкурентоспособным в сравнении с медикаментозной терапией и может быть использован в любом учреждении терапевтического профиля, а также в реабилитационных центрах и санаториях.

## ПЕРЕЧЕНЬ ОСНОВНЫХ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ (СОКРАЩЕНИЙ), ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В РАБОТЕ

- Абс. – абсолютное число;
- АЛТ – аланиновая аминотрансфераза;
- АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза;
- ВАК–Высшая аттестационная комиссия;
- ВАШ –визуальная аналоговая шкала;
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
- ИГМА–Ижевская государственная медицинская академия;
- ИП – индекс пролиферации;
- КЖ – качество жизни;
- РКБ – республиканская клиническая больница;
- РНЦ ВМиК– Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии;
- РР – род работ;
- СМТ – синусоидальные модулированные токи;
- СО – слизистая оболочка;
- СПбГМА – Санкт-Петербургская государственная медицинская академия;
- СРК – синдром раздраженного кишечника;
- с соавт. – с соавторами;
- ТТГ – тиреотропный гормон;
- Т<sub>4</sub> – тироксин (общий);
- УЗИ – ультразвуковое исследование;
- УР – Удмуртская Республика;
- ФЗ ЖКТ – функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта;
- ЦНС – центральная нервная система;
- GSRS - Gastrointestinal Symptom Rating Scale;*
- WGO –World Gastroenterology Organisation.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардатская, М. Д. Патогенетическое лечение синдрома раздраженного кишечника / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин // Фарматека.— 2012. – №7. — С. 18–25.
2. Афанасьева, Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем / Е.В. Афанасьева // Качественная клиническая практика. – 2010. – №1. – С. 36–38.
3. Байкова, О.А. Клинические аспекты неинвазивной диагностики в современной гастроэнтерологии / О.А. Байкова // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т. 76. – №4. – С. 98-103.
4. Бальнео-пелоидотерапия и медикаментозное лечение синдрома раздраженного кишечника у лиц с психоэмоциональными перегрузками / Л.Х. Болатчиева [и др.] // Матер. конф. «Современные технологии реабилитации, санаторно-курортного лечения и оздоровления работающего населения, профессиональных больных и пострадавших от несчастных случаев на производстве». - 2011. – С. 27-33.
5. Баранская, Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение / Е.К. Баранская // Consilium medicum. - 2000. - Т. 2, №7. - С. 287-292.
6. Бессонов, А.Г. Клиническое обоснование и эффективность комплексной антихеликобактерной терапии больных хроническим гастритом с эрозиями / А.Г. Бессонов // - Пермь, 2015. – 24с.
7. Бобровницкий, И.П. Разработка и внедрение инновационных технологий восстановительной медицины в практику здравоохранения Российской Федерации / И.П. Бобровницкий. Физиотерапевт. - 2011. - № 1. – С. 47 -52.
8. Бобровницкий, И.П. Оценка функциональных резервов организма и выявление лиц групп риска распространенных заболеваний /

- И.П. Бобровницкий, О.Д. Лебедева, М.Ю. Яковлев // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2011. - №6. – С. 40 - 43.
9. Боголюбов, В.М. Физиотерапия и курортология. Книга I / В.М. Боголюбов. – М.: БИНОМ, 2008. – 408с.
10. Боголюбов, В.М. Физиотерапия и курортология. Книга II / В.М. Боголюбов. – М.: БИНОМ, 2012. – 312с.
11. Бурковская, В.А. Синдром раздраженного кишечника / В.А. Бурковская. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – №1. – С.7-9.
12. Бурлова, О.Е. Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание (обзор) / О.Е. Бурлова, И.В. Козлова, О.М. Мясина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. - том 8. - №2. – С.232-237.
13. Василенко, А.М. Рефлекторная нейроиммунотерапия: перспективный комплексный подход к реабилитации пациентов различного клинического профиля / А.М. Василенко // Сборник материалов Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 90-летию ФГУ «Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии». – 2011. – С. 88-94.
14. Васильев, В.А. Оценка двигательной активности органов желудочно-кишечного тракта / В.А. Васильев, Т.С. Попова, Н.С. Тропская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1995. - №4. – С. 48 – 54.
15. Вахрушев, Я.М. Состояние нейрогуморальной регуляции при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Я.М. Вахрушев // Очерки по нейрогуморальной регуляции дыхательной и пищеварительной систем. – Ижевск, 1993. – С. 49 - 77.
16. Визе-Хрипунова, М.А. Эндоскопические изменения толстой кишки у

- больных синдромом раздраженного кишечника / М.А. Визе-Хрипунова. // Медицинский альманах. -2012. –Т. 20. -№1. – С. 81-83.
- 17.Владимирский, Е.В. Современные представления о механизмах наружной бальнеотерапии / Е.В. Владимирский // Организационные, теоретические и практические аспекты бальнеотерапии. – Пермь, 2006. – С. 48 – 76.
- 18.Владимирский, Е.В. История бальнеотерапии: механизмы и лечебные эффекты / Е.В. Владимирский, Т.Н. Фильцагина// Российский журнал восстановительной медицины. – 2014. - №2. – С. 3-9.
- 19.Воробьева, О.В. Вегетативные дисфункции, ассоциированные с тревожными расстройствами / О.В. Воробьева // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – №1. – С. 46-50.
- 20.Восстановительное лечение больных синдромом раздражённого кишечника / Д.И. Топурия [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга - 2011. - №4. - С. 36.
- 21.Выгоднер, Е.Б. Физические факторы в гастроэнтерологии / Е.Б. Выгоднер. – М.: Медицина, 1987. - 303 с.
- 22.Геллер, Л.И. Основы клинической эндокринологии системы пищеварения / Л.И. Геллер. – Владивосток, 1988. – С. 40 - 44.
- 23.Горбунов, Ю.В. Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника / Ю.В. Горбунов, А.Е. Шкляев // Архивъ внутренней медицины. – 2016. - Т. 30. - № 46. – С. 53 – 56.
- 24.Грищенко, Е.Б. Синдром раздраженного кишечника в практике врача-терапевта / Е.Б. Грищенко // Медицинский совет. - 2012. - №9. - С. 63-67.
- 25.Гусакова, Е.В. Немедикаментозная коррекция функционального состояния больных синдромом раздраженного кишечника / Е.В. Гусакова // Автореф. дис. докт. мед. наук. – М. – 2008. – 46 с.

26. Гусакова, Е.В. Биорезонансная магнитотерапия в коррекции функциональных нарушений толстой кишки / Е.В. Гусакова, Н.Б. Луферова // Всероссийский форум «Здравница-2012». - Москва. - 2012. - С. 54-56.
27. Гусаров, И.И. О механизмах лечебного и профилактического действия радоновых процедур в свете современных исследований в области молекулярной биологии / И.И. Гусаров, И.П. Бобровницкий, Б.Н. Семенов // Вопр. курортологии. - 2002. - №2. - С. 46-47.
28. Деев, Р.В. Клеточное обновление в кишечном эпителии в условиях реактивных изменений слизистой оболочки / Р.В. Деев, Т.А. Ахмедов, В.К. Комяков // Гены и клетки. – 2009. –Т. 4. -№ 1. – С. 69-73.
29. Демко, И.В. Лекарственная аллергия / И.В. Демко // Сиб. мед. обозрение. - 2013. - №4. - С.83–88.
30. Диагностическая и лечебная эндоскопия при неотложных состояниях / А.С. Ермолов [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2011. – №1. – С. 26-31.
31. Еремина, А.А. Патогенетическое обоснование эффективности применения преформированных физических факторов в комплексном лечении больных синдромом раздраженного кишечника: автореф. дис. канд. мед. наук / А.А. Еремина – Новосибирск, 2007. – 152 с.
32. Ерофеев, Н.П. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии / Н.П. Ерофеев, В.Г. Радченко, П.В. Селиверстов. - СПб: Форте Принт, 2012. - 56 с.
33. Ефименко, Н.В. Актуальные вопросы восстановительного лечения гастроэнтерологических больных на курорте / Н.В. Ефименко, А.С. Кайсинова, Н.Г. Истошин // Актуал. пробл. восст. мед., курортол. и физиотер. Здравница-2008. - Москва, 2008. - С. 115.

34. Закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 года N 323-ФЗ.
35. Зеленецкая, В.С. О механизмах биологического и лечебного действия бальнеопроцедур / В.С. Зеленецкая, С.В. Андреев // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. - 1992. - №1 – С. 46 - 50.
36. Значение электроколонографии в диагностике двигательных нарушений толстой кишки у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / Е.А. Сорокина [и др.] // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2003. - №16. – С. 183 – 185.
37. Ивашкин, В.Т. Боли в животе / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин – М., 2012. – 112 с.
38. Ивашкин, В.Т. Справочник по инструментальным исследованиям и вмешательствам в гастроэнтерологии. / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 560 с.
39. Ивашкин, В.Т. О сочетании синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника / В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова // РЖГГК. – 2011. - Т 21. - №4. – С. 75-82.
40. Изучение двигательной функции тонкой кишки при метаболическом синдроме / Я.М. Вахрушев [и др.] // XI съезд НОГР. тезисы докл. – М.: ЦНИИ гастроэнтерологии. – 2011. – С. 123.
41. Использование воздействия аппаратом «СКЭНАР» в комплексной терапии хронического панкреатита и синдрома раздраженного кишечника / Т.В. Муравьева [и др.] // Уральское медицинское обозрение. – 2001. - №2 (33). – С. 69 – 71.

42. Калинин, А.В. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей / А.В.Калинин, А.Ф. Логинов, А.И. Хазанов. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 848с.
43. Каминский, Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных / Л.С. Каминский. - Л.: Медицина, 1964. – 252 с.
44. Клинико-морфологическая оценка эффективности СМТ-бальнеотерапии при синдроме раздраженного кишечника / А.Е. Шкляев [и др.] // Морфологические ведомости. – Москва - Берлин, 2007. - №1-2. – С. 174 – 176.
45. Клинико-функциональное обоснование применения СМТ-фореза лечебного рассола санатория «Ува» (Удмуртская Республика) при синдроме раздраженного кишечника / А.Е. Шкляев [и др.] // Материалы I Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2006. – С. 105 – 106.
46. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника / В.Т. Ивашкин [и др.] // РЖГГК. - 2014. - Т. 24. - №2. - С. 92-101.
47. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью / В.Т. Ивашкин [и др.] // РЖГГК. - 2015. - Т. 3. - №4. - С. 71-80.
48. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором / В.Т. Ивашкин [и др.] // РЖГГК. - 2014. - №5. - С. 69-75.
49. Колясев, В.Н. Эффективность СМТ-фореза хлоридного бромйодного рассола санатория "Ува" в лечении больных хроническим гастритом: автореф. дис. канд. мед. наук / В.Н. Колясев. - Ижевск, 2006. - 24 с.
50. Крыжановский, Г. Н. Основы общей патофизиологии /

- Г.Н. Крыжановский. - Ин-т общ. патологии и патофизиологии РАМН. - М.: Мед. информ. агентство, 2011. – 256 с.
51. Курортное лечение больных хроническим эрозивным гастродуоденитом с комплексным применением бальнеофизиофакторов / А.С. Кайсинова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2011, Т. 10. - № 2. – С. 96-97.
52. Лаврентьева, О.А. Особенности микрофлоры желудочно-кишечного тракта при различных клинических формах синдрома раздраженного кишечника / О.А. Лаврентьева // автореф. дис. канд. мед. наук. – М. – 2013. – 34с.
53. Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания / Е.А. Полуэктова [и др.] // РЖГГК. – 2013, Т. 23. - № 1. – С. 57-65.
54. Литвинова, М.А. Комбинированное применение динамической магнитотерапии больным синдромом раздраженного кишечника. / М.А. Литвинова, Ю.С. Осипов, Л.В. Алексович. // Матер. Мед. конгресса «Здравоохр. Сев. Кав.». - Кисловодск, 2010. - С. 110-111.
55. Лоранская, И.Д. Синдром раздраженного кишечника: учебное пособие / И.Д. Лоранская, О.А. Лаврентьева. – М.: Форте принт, 2011. – 40 с.
56. Лоранская, И.Д., Системный подход к лечению синдрома раздраженного кишечника / И.Д. Лоранская, О.А. Лаврентьева // РМЖ Болезни органов пищеварения. — 2012. — № 15. — С. 758 — 760.
57. Магнитотерапия в общем комплексе курортного лечения синдрома раздраженного кишечника / А.С. Кайсинова [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2011. - №2. - С. 34-36.
58. Маев, И.В., Синдром раздраженного кишечника: пособие для врачей

- / И.В. Маев, С.В. Черемушкин. - М., 2012. – 52с.
59. Махов, В.М. Синдром раздраженного кишечника – коморбидное соматопсихическое заболевание / В.М. Махов [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение «Человек и Лекарство». – 2012. – Т.2. – №12. – С. 610-615.
60. Механизмы и эффекты бальнеотерапии / И.Ф. Елькин [и др.] // Актуальные вопросы курортологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Пермь, 2004. – С. 43 – 49.
61. Механизмы саногенеза СМТ-бальнеотерапии при синдроме раздраженного кишечника / А.Е. Шкляев [и др.] // Актуальные вопросы реабилитации и восстановительной медицины: материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Ижевск, 2007. – С. 185 – 188.
62. Минеральные воды наружного (бальнеологического) применения: пособие для врачей / В.Б. Адилов [и др.]. – Москва, 2002.
63. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб.: Издательский Дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС» Звездный мир, 2007. – 320 с.
64. Нормативные показатели периферической электрогастроэнтероколографии / Е.М. Шурпо [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. - № 2 (87). – С. 45-48.
65. Осипенко, М. Ф. Хроническая абдоминальная боль и синдром раздраженного кишечника / М.Ф. Осипенко, С.И. Холин, А.Н. Рыжичкина // Леч. врач. — 2011. — № 2. — С. 30–4.
66. Основные показатели состояния здоровья населения Удмуртской республики за 2014г. - Ижевск, 2015. – 275с.
67. Особенности моторно-эвакуаторной функции кишечника у пациентов с разными вариантами синдрома раздраженного кишечника / С.А. Нагиева [и др.] // Гастроэнтерология. –2016. – Т.60 – № 2. – С. 26-32.

68. Особенности экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации у больных неспецифическим язвенным колитом / А.А. Маркова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 79-82.
69. Оранский, И.Е. Физико-химические особенности минеральных вод и механизмы их лечебного действия / И.Е. Оранский // Организационные, теоретические и практические аспекты бальнеотерапии. – Пермь, 2006. – С. 77 – 89.
70. Оценка качества жизни гастроэнтерологических больных / Н.В. Барышникова [и др.] // Врач. – 2013. – № 7. – С. 62–65.
71. Парфенов, А.И. Энтерология / А.И. Парфенов. – Москва, 2002. – 744 с.
72. Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника/ А.В. Яковенко [и др.] // Лечащий Врач. – 2011. – № 7. – С.10-14.
73. Пономаренко, Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина в России: пути гармонизации с мировым сообществом / Г.Н. Пономаренко, Е.С. Иванова // Российский журнал восстановительной медицины- 2014. - №2. – С. 33-43.
74. Пономаренко, Г.Н. Частная физиотерапия: Учебное пособие / Г.Н. Пономаренко. - М.: Медицина, 2005. - 744 с.
75. Погромов, А.П. Психовегетативные аспекты функциональной желудочной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, эффективность терапии дулоксетином./ А.П. Погромов, Г.М.Дюкова, М.Л. Леонова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т.22. – №3. – С. 26-32.
76. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012г. № 1420н. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме

- раздраженного кишечника (без диареи) / Российская газета. - №125/1. - 2013.
77. Приказ Министерства здравоохранения России от 27 декабря 2012 года №1705 «О порядке оказания помощи по медицинской реабилитации».
78. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 774н. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (с диареей) / Российская газета. - № 125/1. - 2013.
79. Просольченко, А.В. Комплексное санаторно-курортное лечение больных с синдромом раздраженного кишечника / А.В. Просольченко // Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пятигорск, 2012. – 35 с.
80. Радоно- и магнитотерапия синдрома раздраженного кишечника / Ю.С. Осипов [и др.] // Цитокины и воспаление. - 2011. - №2. - С. 101-102.
81. Разумов, А.Н. Анализ современных взглядов на перспективы применения традиционных лечебно-оздоровительных методов в восстановительной медицине / А.Н. Разумов, Г.Т. Намсараева // Физиотерапевт. - 2011. - №1. – С. 33-36.
82. Реутова, Э. Ю. Клиническое значение оценки тиреоидного статуса у больных функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. канд. мед. наук / Э. Ю. Реутова. – Волгоград, 2010. – 23 с.
83. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни. Лабораторная и инструментальная диагностика: учебное пособие / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 800 с.
84. Роль инструментальных методов исследования (ирригоскопии и эндоскопии толстой кишки) в диагностике синдрома раздраженного кишечника / Е.А. Сорокина [и др.] // Сибирский журнал

- гастроэнтерологии и гепатологии. – 2003. - №16. – С. 182 – 183.
85. Роль моторных нарушений в механизмах формирования клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобных нарушений / Э.П.Яковенко [и др.] // Consilium Medicum. - 2011. - №1. – С. 69-73.
86. Русакова, Е.В. Интерференционные токи в комплексном санаторно-курортном лечении больных с синдромом раздраженного кишечника: автореф. дис. канд. мед. наук / Е.В. Русакова. – М., 2003. - 32с.
87. Ручкина, И.Н. Значение транскраниальной электростимуляции в лечении больных синдромом раздраженного кишечника / И.Н. Ручкина, А.И. Парфенов // VII съезд НОГР: тезисы. – М.: Анахарсис, 2007. – С. 305 – 306.
88. Синдром раздраженного кишечника - болезнь со многими неизвестными, некоторые терапевтические аспекты / А.А. Самсонов [и др.] / Лечащий врач. - №2. - 2012. – С. 34-38.
89. Синдром раздраженной кишки. Клинико-морфологические аспекты при лечении мелаксеном / Ф.И. Комаров [и др.] // Болезни органов пищеварения. - 2006 - №2 – С. 97-101.
90. СМТ-бальнеотерапия при желудочно-кишечной патологии / А.Е. Шкляев [и др.] // Актуальные вопросы грязелечения и бальнеофизиотерапии: монография. – Пермь, 2006. – С. 241 - 255.
91. СМТ-электрофорез лечебного рассола санатория «Ува» как альтернатива традиционной фармакотерапии синдрома раздражённого кишечника / А.М. Корепанов [и др.] // Медицинский альманах. – 2008. – № 1. – С. 48-50.
92. Собин, Д.Ю. Метод немедикаментозного лечения синдрома раздраженного кишечника / Д.Ю. Собин, А.М. Корепанов // Вопр. курортол., физиотер. и леч. физ. культуры. - 2009. - №3. - С. 19-22.

93. Соматическая патология у больных с синдромом раздраженного кишечника / А.Е. Шкляев [и др.] // Становление и развитие Первой Республиканской клинической больницы - центра специализированной медицинской помощи населению Удмуртской Республики: сборник научно-практических работ. – Ижевск, 2007. – Ч. II. – С. 359 – 362.
94. Способ прижизненной оценки биоптатов слизистых оболочек: патент Российской Федерации на изобретение / А.Е. Шкляев [и др.] // Государственный реестр изобретений Российской Федерации. – 27.01.2004. - №2222809.
95. Сравнительный анализ соматизированных симптомов и психоэмоциональных характеристик больных с синдромом раздраженного кишечника и воспалительными заболеваниями кишечника с СРК-подобными симптомами / А.П. Погромов [и др.] // Доктор.ру. - 2015. – Т.113, №12. – С. 73-79.
96. Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов по данным периферической электрогастроэнтерографии // Л.Н. Белоусова [и др.] // Фарматека. -2012. - №13. - С. 108-112.
97. Статистическая оценка достоверности результатов научных исследований: учебное пособие / Л.Ф. Молчанова [и др.] - Ижевск, 2004. - 96с.
98. Ступин, В.А. Функциональная гастроэнтерология. Инструментальные методы исследования (пособие для врачей) / В.А. Ступин – М., 2009. - 28с.
99. Текеева, Ф.И. Радоновые ванны в комплексном курортном лечении больных синдромом раздраженного кишечника / Автореф. канд. дис. – 2009. - 25с.
100. Теоретические основы саногенеза при бальнеотерапии / И.Ф. Елькин [и др.] // Бальнеогрязевые и физические факторы в

- курортной медицине: материалы Межрегиональной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты бальнеофизиотерапии». – Пермь, 2006. – С. 115 - 118.
101. Ткач, С.М. Модификация диеты как одна из ключевых стратегий ведения больных с синдромом раздраженного кишечника / С.М. Ткач, А.К. Сизенко // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – №2(70). – С.119-127.
102. Ткаченко, Е.В. Гормональная составляющая патогенеза желудочно-кишечных заболеваний / Е.В. Ткаченко, Г.Г. Варванина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №2. – С. 27-30.
103. Уголев, А.М. Гормоны пищеварительной системы (физиология, патология, теория функциональных блоков) / А.М. Уголев, О.С. Радбиль. – М., 1995.
104. Ультроструктурные изменения слизистой оболочки толстой кишки при синдроме раздраженного кишечника / А.С. Логинов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1996. – Т. 6, №2. – С. 78 – 81.
105. Фадеевко, Г.Д. «Синдром перекреста» функциональных заболеваний органов пищеварения: некоторые вопросы патогенеза и коррекции / Фадеевко Г.Д., Чирва О.В // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 3 (77). - С. 9–15.
106. Федотченко, А.А. Современная физиотерапия - эффективный лечебный метод / А. А. Федотченко // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105. – №6. – С. 286-288.
107. Физиотерапия заболеваний желудочно-кишечного тракта / А.Г. Шиман [и др.]– СПб., 1999.
108. Физиотерапия: учебное пособие / Г.Ш. Гафиятуллина [и др.]– М.: ГЭОТАР - МЕДИА, 2010. - 272с.

109. Филимонов, Р.М. Физиотерапия при синдроме раздраженного кишечника / Р.М.Филимонов, Ю.И.Фаустова, Т.Р. Филимонова // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2013. - № 2. – С. 51–56.
110. Фильцагина, Т.Н. Сравнительная эффективность лечебного применения хлоридно-натриевых бромйодных ванн с различным содержанием брома и йода у больных артериальной гипертонией первой степени (мягкой) / Т.Н. Фильцагина // Природные и преформированные физические факторы в восстановительной медицине: материалы Международной научно-практической конференции «Современные технологии восстановительной и курортной медицины: спелеоклиматотерапия, бальнеотерапия, магнитотерапия». – Пермь, 2005. – С. 88 – 92.
111. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии: Учебно-методическое пособие / О.А. Саблин [и др.] – СПб.: Российская военно-медицинская академия, кафедра гастроэнтерологии, 2002. - 88 с.
112. Хан, М.А. Восстановительное лечение детей с заболеваниями колопроктологического профиля / М.А. Хан, Е.М. Тальковский // Глава 10. В кн.: Детская колопроктология: Руководство для врачей. Под ред. А.В. Гераськина. - М.: Контэнт. – 2012. - С. 165–168.
113. Шмаров, Д.А. Современные аспекты оценки пролиферации и апоптоза в клинико-лабораторной диагностике // Д.А, Шмаров, В.А. Погорелов, Г.И. Козинец // Клиническая лабораторная диагностик. – 2013. - №1. – С. 36-39.
114. Шептулин, А.А. Спорные вопросы диагноза и дифференциального диагноза при синдроме раздраженнокишечника / А.А. Шептулин, М.А. Визе-Хрипунова // Клиническая медицина. – 2014. - № 4. – С. 64–66.

115. Шептулин, А.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? / А.А. Шептулин, М.А. Визе-Хрипунова // РЖГГК. – 2016. – Т. 26. - №5. – С. 99–103.
116. Шкляев, А.Е. Сравнительная оценка эффективности медикаментозного и немедикаментозного лечения гастроэнтерологических больных: автореф. дис. док. мед. наук / А.Е. Шкляев. - Ижевск, 2008. - 31с.
117. Шкляев, А. Е. Гормональная регуляция процессов регенерации в желудочно-кишечном тракте: монография / А.Е. Шкляев, А.М. Корепанов, С.П. Субботин. – Ижевск, 2006. – 84с.
118. Шурпо, Е.М. Показатели электрогастроэнтероколографии у больных СРК / Е.М. Шурпо // Актуальные вопросы современной медицины: материалы научно-практической конференции молодых ученых / под общ. ред. д.м.н., проф. Р.Е. Калинина. – Рязань: РИО РязГМУ, - 2013. – С. 144-146.
119. Улащик, В.С. Общая физиотерапия: учебник. - 3-е изд. / В.С. Улащик, И.В. Лукомский. - Мн.: Книжный Дом, 2008. - 512 с.
120. Циммерман, Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. – Москва: МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
121. Циммерман, Я.С. Физиотерапия и курортные лечебные факторы в гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман, Е.В. Владимирский, Е.В. Рыболовлев. – Пермь. - 2006. - 250 с.
122. Экспериментальная оценка возможности СМТ-электрофореза химических элементов хлоридного йодбромсодержащего сероводородного рассола санатория «Ува» (Удмуртская Республика) / А.Е. Шкляев [и др.] // Современные тенденции развития

- гастроэнтерологии. Сборник научных трудов VI Республиканской научно-практической конференции. – Ижевск, 2004. – С. 46 – 48.
123. Эффективность лечения больных синдромом раздраженного кишечника СМТ-электрофорезом хлоридного йодбромсодержащего сероводородного рассола санатория «Ува» / А.Е. Шкляев [и др.] // Становление и развитие Первой Республиканской клинической больницы - центра специализированной медицинской помощи населению Удмуртской Республики: сборник научно-практических работ. – Ижевск, 2007. – Ч.II. – С. 260 – 264.
124. Ясногородский, В.Г. Электротерапия / В.Г. Ясногородский. – М.: Медицина, 1987. – 240 с.
125. Ясногородский, В.Г. Справочник по физиотерапии / В.Г. Ясногородский. – М.: Медицина, 1992. – 512 с.
126. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study / J.S. Hyams [et al.] // *Pediatr.* – 1996. –Vol.129. - №2. – P. 220 –246.
127. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome / S. Buhner [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 137 – P.1425-1434.
128. Age, gender and women’s health and patien / Houghton L.A. [et al.] // *Gastroenterology.* – 2016. - №150(6) – P.1332-43.
129. A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organization Summit Task Force on irritable bowel syndrome / E.M. Quigley [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2012. - №46(5). – P. 356-366.
130. Ananthakrishnan, A. N. Length of office visits for gastrointestinal disease: impact of physician specialty / A.N. Ananthakrishnan, E.L. McGinley, K. Saeian // *Gastroenterol.* - 2010. -Vol. 105. - № 8. - P. 1719-1725.

131. Ballenger, J.C. Consensus statement on depression, anxiety and functional gastrointestinal disorders / J.C. Ballenger, J.R. Davidson, J. Lecrulier // *Clin. Psychiatry*. - 2001. - Vol. 62. - P. 48-51.
132. Baserga, R. Comparative study of the kinetics of cellular proliferation of normal and tumorous tissue with the use of tritiated thymidine / R. Baserga, W.E. Kisielewski // *J. nat. cancer. inst.* - 1962. - №28. - P. 331.
133. Bennet, S.M.P. Gut microbiota as potential Orchestrators of Irritable bowel syndrome / S.M.P. Bennet, L. Ohman, M. Simren // *Gut liver*. - 2015. - №9 (3). - P. 318-331.
134. Bowel disorders. / Lacy B.E. [et al.] // *Gastroenterology*. - 2016. - №150(6). - P.1393-407.
135. Camilleri, M. Irritable bowel syndrome: how useful is the term and the “diagnosis”/ M. Camilleri // *Therap. Adv. Gastroenterol.* - 2012. - №5(6). - P. 381-386.
136. Canavan, C. The epidemiology of irritable bowel syndrome / C. Canavan, J. West, T. Card // *Clin. Epidemiol.* - 2014. - Vol. 6. - P. 71-80.
137. Devor, M. Pain mechanism and pain syndromes / M. Devor. - IASP Press, 1996. - 103p.
138. Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective / J. Tack [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil.* - 2011. - Vol.23. - №8 - P. 697-710.
139. Drossman, D.A. Rome IV - Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. / D.A. Drossman, W.L. Hasler // *Gastroenterology*. - 2016. - №150 (6). - P. 1257-61.
140. Drossman, D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D.A. Drossman // *Gastroenterology*. - 2006. - Vol.150. - Issue 6. - P. 1257-1261.

141. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia / M. Walker [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2009. - Vol. 29. - P. 765–773.
142. Economic burden of irritable bowel syndrome with constipation: a retrospective analysis of health care costs in a commercially insured population / J.A. Doshi // *J. Manag. Care Pharm.* – 2014. -Vol. 20. – P. 82-390.
143. Engsbro, A.L.O. Diagnostic strategies in patients suspected of irritable bowel syndrome — a randomized trial / A.L.O. Engsbro, P. Bytzer // *Gut.* 2011. - №15. – P.60-69.
144. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis / A.C. Ford [et al.] // *BMJ.* – 2008. - № 13. – P. 337 - 343.
145. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. / A.C. Ford [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2014. - № 109. – P. 1350 -1365.
146. Evangelista, S. Benefits from long-term treatment in irritable bowel syndrome / S. Evangelista // *Gastroenterology Research and Practice.* - 2012 - №2. –P. 98-104.
147. Frequency and epidemiological profile of functional bowel disorders: among 4850 ileocolonoscopy / S. Ouahou [et al.] // *UEG J.* – 2013. – Vol.1 (Suppl. 1) – P. 221- 243.
148. Functional Dyspepsia Treatment Trial (FDTT): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of antidepressants in functional dyspepsia, evaluating symptoms, psychopathology pathophysiology and pharmacogenetics / N. J. Talley [et al.] // *Contemp. Clin. Trials.* - 2012. — Vol.3 - № 33. — P. 523 — 533.

149. Gastroduodenal disorders / V. Stanghellini [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. - Vol.150 -№6. – P.1380-1392.
150. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment / G.C. Parkes [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. – 2008. – vol. 103. - №6 – P. 1557-1567.
151. Gutenbrunner, C. *The White Book on Physical and Rehabilitation Medicine in Europe* / C. Gutenbrunner, A.B. Ward, M.F. Chamberlain // *J. Rehabil. Med.* -2007 (Suppl 45). - № 6 – P. 47-50.
152. Grover, M. Central acting therapies for irritable bowel syndrome / M. Grover, D.A. Drossman // *Gastroenterol. Clin. North Am.* - 2011. - Vol. 40. - №1. - P. 183-206.
153. Johnson, L.R. *Physiology of the gastrointestinal tract* / L.R. Johnson // New York: Raven. 8th ed., - 2012. - Vol.2. - P. 929-976.
154. Hauser, G. Cognitive behavioral approach to understanding irritable bowel syndrome / G. Hauser, S. Pletikosic, M. Tkalcic // *World J. Gastroenterol.* – 2014. - №20 (22). – P. 6744-6758.
155. Holzer, P. *Tachykinin receptor antagonists: silencing neuropeptides with a role in the disturbed gut. A basis for understanding functional diseases* / P. Holzer. Edited by R. Spiller and D. Grundy Blackwell Publishing. - 2004. -198 p.
156. IgG and IgG4 antibodies in subjects with irritable bowel syndrome: a case control study in the general population / S.C. Ligaarden, S. Lydersen, P.G. Farup // *BMC Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 12 – P. 166-178.
157. Impaired emotional learning and involvement of the Cortico-Releasing factor signal system in patients with irritable bowel syndrome/ J.S. Labus [et al.] // *Gastroenterol.* – 2013. – Vol.145. - №6. – P. 1253-1261.

158. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome / M. Coeffier [et al.] // *Am J. Gastroenterol.*, 2010 – Vol. 105. – P. 1181–1189.
159. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the population: overlap and lack of stability over time / Agreus I. [et al.] / *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 109. - № 671– P. 80-89.
160. Kanazawa, M. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome / M. Kanazawa, M. Hongo, Sh. Fukudo // *J. gastroenterology and hepatology*. – 2011. - № 26 (Suppl. 3). – P. 119-121.
161. Klinger, J. Irritable bowel syndrome / J. Klinger // *Rev. Med. Chil.* – 2001. - Vol. 129. - № 5. - P. 576 - 580.
162. Konturek, P.C. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options / P.C. Konturek, T. Brzozowski, S.J. Konturek // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 62. - №6. – P. 591-599.
163. Kurniawan, I. Management of chronic constipation in the elderly / I. Kurniawan, M. Simadibrata // *Acta. Med. Indones.* – 2011. – Vol. 43 - №3 –P. 195-205.
164. Langhorst, J. Activated Innate Immune System in Irritable Bowel Syndrome? / J. Langhorst, A. Junge, A. Rueffer // *Gut*. - 2007. – Vol. 56. –P. 1325-1326.
165. Lesched, D. Irritable bowel syndrome - a review article / D. Lesched // *J. Biomedical. Ther.* – 2012. – Vol. 6. - №1. – P. 4-10.
166. Longstreth, G.F. Severe irritable bowel and functional abdominal pain syndromes: managing the patient and health care costs / G.F Longstreth, D.A. Drossman // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2005. - Vol. 3 - №4. - P. 397-400.

167. Lovell, R.M. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis / R.M. Lovell, A.C. Ford // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2012. - №10. – P. 712-721.
168. Luscombe, F.A. Health-related quality of life and associated psychosocial factors in irritable bowel syndrome: a review / F.A. Luscombe // *Qual. Life Res.* – 2000. - Vol. 9, № 2. - P. 161 - 176.
169. Magdy, E.-S. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis / E.-S. Magdy // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. - №37. – P. 5151-5136.
170. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome / T. Piche // *Gut.* - 2008. - Vol. 57. - P. 468–473.
171. May breathe test be useful in diagnosis of IBS patients? An Italian study / A. Parodi [et al.] // *Gastroenterology.* - 2007. - Vol. 132 (suppl 1) – P. 192-208.
172. Mayer, E.A. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes / E.A. Mayer, K. Tillisch // *Annu Rev Med.* – 2011. – №62. – P. 381-396.
173. Mohammadian, G. Human  $\beta$ -defensins in colon mucosa of patients with irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and healthy controls / G. Mohammadian, A. Dlugosz, G. Lindberg. - *Gut.* – 2011. – Vol. 60 (suppl. 3). - P. 313-340.
174. Mucosal mast cell-mediated tight junction impairment correlates to symptom severity in diarrhea-prone irritable bowel syndrome patients / C. Martinez [et al.] // *Gut.* – 2010 – Vol. 59 (suppl. II). - P.18-31.
175. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms / C. Cremon [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 104. - P. 392–400.

176. Mulak, A. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions / Mulak, A. // *Med. Sci. Monit.* - 2004. – Vol. 10. - №4. – P. 55–62.
177. Mulak, A. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome / A. Mulak, Y. Taché, M. Larauche // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 – P. 2433-2448.
178. Najjar, M.F. Test au D-xylose et malabsorptions intestinales chez l'enfant / M.F. Najjar, R. Ayache, N. Ben Hminda // *Fenill. Bid.* - 1992. - Vol. 187. - P. 23-27.
179. Ohman, L. New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome / L. Ohman, M. Simrén // *Digestive and Liver Disease.* - 2007. – Vol. 39. - №3. –P. 201-215.
180. Olden, K. W. New insights into irritable bowel syndrome / K.W. Olden // *Amer. College of Gastroenterology 65<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting.* - 2000. - P. 21-27.
181. Palsson, O.S. Psychotherapy of functional gastrointestinal disorders / O.S. Palsson, W.E. Whitehead // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2013. – №2. – P. 61-74.
182. Perception of lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients/ R. Dainese [et al.] // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* - 2014. – Vol. 26 - №10. - P. 75.
183. Porras, R. Increase in Mexican and Latin American scientific articles on irritable bowel syndrome / R. Porras, A. López-Colombo, M.Schmulson // *Rev. Gastroenterol. Mex.* - 2015. – Vol. 80 –P. 228–235.
184. Psychiatric, somatic and other functional gastrointestinal disorders in patients with irritable bowel syndrome at a tertiary care center / P.J. Singh // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2012 –Vol. 18 – P. 324-331.
185. Psychosomatic aspects of the functional gastrointestinal disorders / D.A. Drossman [et al.] // *Gut.* – 1999. – Vol. 45 (suppl. II). – P. 1125 –

- 1130.
186. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation / M. Pimentel [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 2011. - №364 (1). – P. 22-32.
187. Role of negative affects in pathophysiology and clinical expression of irritable bowel syndrome / M.R.A. Muscatello [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol.20. - №24. – P. 7570-7586.
188. Sera, J. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome / J.Sera, F.Azpiroz // *Journal Gut.* – 2001. –Vol. 48 - №1 – P. 14-19.
189. Spiller, R. Peripheral mechanisms of IBS: immune activation / R. Spiller // *Neurogastroenterol. Motil.* 2012. –Vol. 24 (Suppl. 3: Abstracts of the Joint International neurogastroenterology and motility meeting, 2012, Bologna). – P. 11—13.
190. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies / L.A. Martínez-Martínez [et al.] // *J. Clin. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 20 (3). – P. 146-150.
191. Symptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: consulters and nonconsulters / Heaton K.W. [at al.] // *Gastroenterology.* – 1992. - №102. –P. 1962–1967.
192. The effect of balneotherapy on antioxidant, inflammatory and metabolic indices in patients with cardiovascular risk factors (hypertension and obesity) - a randomized, controlled, follow-up study / M.Olah // *Contemp. Clin. Trials.* - 2011. – Vol.32 - №6 – P. 793 - 801.
193. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis / S.B. Menees // *Am J. Gastroenterol.* – 2012. - Vol. 107. - №1 – P. 28–35.

194. The expression of the tight junction proteins, claudin-1, occludin and ZO-1 is reduced in the colonic mucosa of patients with irritable bowel syndrome / S. Beutheu-Youmba [et al.] // - Gut. – 2010. -№ 59 (suppl. II). – P. 52-58.
195. Quigley, E.M. Irritable bowel syndrome; update on pathophysiology and management / E.M. Quigley [et al.] // Turk. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol.23. - №4. –P. 313-322.
196. Yarandi, S. Functional dyspepsia in review: pathophysiology and challenges in the diagnosis and management due to coexisting gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome / S.S. Yarandi, J. Christie // Gastroenterol. Res. Pract. - 2013. - №3. – P.67-72.
197. Yuka, E. Epidemiology of irritable bowel syndrome / E. Yuka, Sh. Tomotaka, F. Shin // Annals of Gastroenterology. – 2015. –Vol. 28 –P.1-2.
198. World Gastroenterology Organisation global guidelines irritable bowel syndrome: a global perspective/ M.M. Eamonn. [et al.] // 2015. – 30 p.

### ОПРОСНИК GSRS (русскоязычная версия).

Прочтите перед заполнением. Предложенные вопросы касаются Вашего самочувствия в течение прошлой недели. На каждый вопрос предлагается несколько вариантов ответов. Выберите тот ответ, который кажется Вам наиболее подходящим:

- не беспокоили
- почти не беспокоили
- немного беспокоили
- беспокоили умеренно
- беспокоили значительно
- беспокоили сильно
- беспокоили очень сильно

1. Беспокоила ли Вас боль в животе в течение прошедшей недели? (подразумеваются все виды болей).

2. Беспокоила ли Вас изжога в течение прошедшей недели? (Под изжогой подразумевается ощущение жжения в груди).

3. Беспокоила ли Вас отрыжка с кислым или горьким привкусом в течение прошедшей недели?

4. Беспокоили ли Вас за прошедшую неделю боли в животе натошак, сопровождающиеся желанием поесть?

5. Беспокоила ли Вас за прошедшую неделю тошнота? (Под тошнотой понимается неприятное ощущение, которое может привести к рвоте).

6. Беспокоило ли Вас в течение последней недели урчание в животе?

7. Беспокоило ли Вас чувство распираания, переполнения, вздутие живота за прошедшую неделю?

8. Беспокоила ли Вас за прошедшую неделю отрыжка воздухом? (Эта отрыжка часто сочетается с уменьшением чувства вздутия, переполнения в животе).

9. Беспокоило ли Вас в течение прошедшей недели отхождение газов через кишечник, которое сопровождается уменьшением чувства вздутия живота?

10. Беспокоили ли Вас запоры в течение прошедшей недели (затруднение при попытках опорожнить кишечник)?

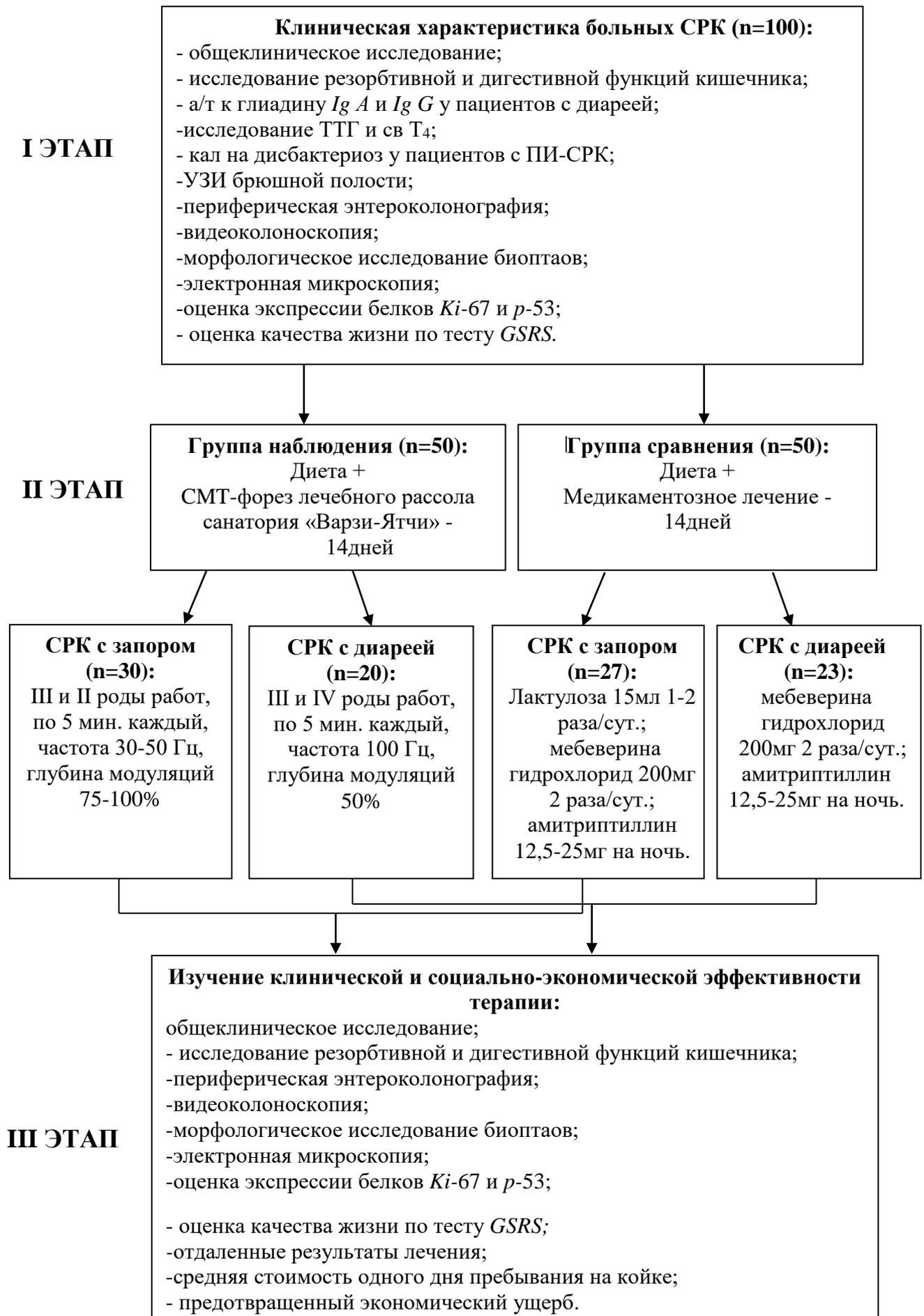
11. Беспокоило ли Вас учащение стула за прошедшую неделю?

12. Беспокоил ли Вас в течение прошедшей недели неоформленный (кашицеобразный, размягченный, разжиженный) стул? Если у Вас бывает чередование неоформленного и жесткого стула, то при ответе на этот вопрос оцените только то, насколько Вас беспокоил неоформленный стул.

13. Беспокоил ли Вас в течение прошедшей недели жесткий (крепкий, твердый) стул? Если у Вас бывает чередование неоформленного и жесткого стула, то при ответе на этот вопрос оцените только то, насколько Вас беспокоил жесткий стул.

14. Беспокоила ли Вас за прошедшую неделю потребность безотлагательно опорожнить кишечник?

15. Беспокоило ли Вас в течение прошедшей недели ощущение того, что Вы не можете полностью опорожнить кишечник?



**I ЭТАП**

**II ЭТАП**

**III ЭТАП**