

# СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ

Канд. мед. наук С. В. Гріднева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Доказано, что у больных синдромом раздраженного кишечника с запорами, который часто встречается в практике семейного врача, имеет место нарушение функции сосудистого эндотелия и процессов перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем эндотелина-1 и продуктами перекисного окисления липидов, обратная связь между содержанием эндотелина-1 и оксида азота, оксида азота и малонового диальдегида. Доказано, что использование цинктерала и фолиевой кислоты в комплексной терапии больных синдромом раздраженного кишечника с запорами способствует восстановлению функции сосудистого эндотелия и процессов перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты в сравнении со стандартной терапией.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, семейный врач, эндотелин-1, оксид азота, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, цинк.

## СИНДРОМ ПОДРАЗНЕННОГО КИШЕЧНИКУ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА ПРИНЦИПИ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ

Канд. мед. наук С. В. Гріднева

Доведено, що у хворих на синдром подразненого кишечника з запорами, який часто спостерігають у практиці сімейні лікарі, відбувається порушення функції судинного ендотелію та процесів перекисного окиснення ліпідів — антиоксидантного захисту. Встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між рівнем ендотеліну-1 та продуктами перекисного окиснення ліпідів, зворотний зв'язок між вмістом ендотеліну-1 та оксиду азоту, оксиду азоту та малонового діальдегіду. Доведено, що використання цинктералу і фолієвої кислоти в комплексній терапії хворих на синдром подразненого кишечника із запорами сприяє відновленню функції судинного ендотелію і процесів перекисного окиснення ліпідів — антиоксидантного захисту порівняно зі стандартною терапією.

**Ключові слова:** синдром подразненого кишечника, сімейний лікар, ендотелін-1, оксид азоту, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, цинк.

## IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN THE PRACTICE OF FAMILY DOCTOR: PATHOGENETIC ASPECTS AND PRINCIPLES OF DISORDERS CORRECTION

S. V. Gridneva

The article shows that in patients with irritable bowel syndrome with constipation, which is common practice in the family doctor, has been a violation of vascular endothelial function and lipid peroxidation — antioxidant protection. The correlation between the level of endothelin-1 and products of lipid peroxidation and feedback correlation between the level of endothelin-1 and nitric oxide, nitric oxide and malonon dialdehyde is direct. Proven, that the administration in a complex therapy in a patients with the irritable bowel syndrome with constipation folic acid and zincteral can restore the endothelial dysfunction and processes of lipid peroxidations and antioxidant protection in comparison with standart therapy.

**Keywords:** irritable bowel syndrome, a family physician, endothelin-1, nitric oxide, lipid peroxidation, antioxidant protection, zinc.

Распространенность синдрома раздраженного кишечника (СРК) в популяции варьирует в среднем от 10 до 25 % (по данным мета-анализа, показатель распространенности СРК в мире — 11,2 %) [11].

Проблема СРК является весьма ширококомаштабной, поскольку, например, по статистическим данным, в США такие больные годами делают 2,4–3,5 млн визитов к врачам (в первую очередь к семейным врачам и гастроэнтерологам) и получают около 2,2 млн назначений.

В США диагноз СРК является самым распространенным в гастроэнтерологической практике (около 28 % всех пациентов) и одним из наиболее частых диагнозов в амбулаторной практике семейного врача (около 12 % всех первичных визитов) [5].

В отношении СРК, как и многих других заболеваний, действует правило, или феномен, «айсберга». Это значит, что если в среднем к семейным врачам обращаются около 20–28 % пациентов с СРК, то к специалистам-гастроэнтерологам только 1–2%. Около 70–80 % пациентов с СРК за врачебными

консультаціями не обращаются вообще и выпадают из поля зрения специалистов [5].

Низкая распространенность СРК в Украине связана с недостаточной активностью регистрации заболевания, что объясняется отсутствием рутинных методов, объективно подтверждающих диагноз СРК, кроме соответствия жалоб больных положениям Римских критериев III [6].

Актуальность проблемы СРК, связанная со значительным ростом заболеваемости, длительным рецидивным, часто пожизненным течением, снижением работоспособности, значительными затратами системы охраны здоровья, привела в последние годы к пересмотру стандартных представлений о патогенезе синдрома [10].

Наряду с такими причинами развития СРК, как генетическая предрасположенность, психосоциальные факторы, перенесенные кишечные инфекции, висцеральная гипералгезия, сенсорно-моторная дисфункция, нарушение питания, определенная роль в возникновении СРК отводится эндотелиальной дисфункции [1, 2, 3].

Сосудистый эндотелий продуцирует и высвобождает в кровяное русло и субэндотелиальное пространство биологически активные вещества, регулирующие тонус сосудов, процессы роста, влияющие на состояние гладкомышечных клеток, циркулирующих элементов крови, пролиферацию фибробластов. Среди этих веществ наиболее мощный из известных на сегодняшний день вазоконстрикторов — эндотелин-1 (ЭТ-1) и вазодилатор — оксид азота (NO) [3].

При СРК имеет место повышенный уровень ЭТ-1 и сосудисто-эндотелиального фактора роста в плазме крови. Максимальное повышение уровня ЭТ-1 и сосудисто-эндотелиального фактора роста выявлено у больных СРК с запорами, с болевой формой, более низкие показатели у больных СРК с диареей — минимальное повышение уровня ЭТ-1 [4, 8].

Установлено, что ЭТ-1 вызывает сокращение мускулатуры кишечника у крыс [9].

При исследовании роли в патогенезе заболеваний кишечника оксида азота выявлено, что NO способствует расслаблению гладкой мускулатуры тонкой и толстой кишки, анального сфинктера с помощью нейрогенной NOS, содержащейся в нитригергических нейронах. Содержание NOS выявлено в нейронах сплетения Ауэрбаха, в адвентиции сосудов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9].

Введение аргинина в тощую кишку человека в эксперименте вызывает секрецию воды и электролитов в тонкой кишке. С другой стороны, L-аргинин увеличивает абсорбцию жидкости в кишечнике, что свидетельствует одновременно о проабсорбционных и просекреторных свойствах молекулы NO [12].

NO улучшает микроциркуляцию в мезентериальных сосудах и способствует поддержанию целостности слизистой оболочки кишки.

В сравнении с исследованиями зарубежных авторов, данные отечественной литературы о нейротрансмиттерной и других функциях NO при патологии кишечника крайне малочисленны. Установлено, что при СРК отмечается сниженный уровень NO как в крови, так и в слизистой оболочке толстой кишки, причем отмечено более выраженное снижение NO в крови, чем в тканях. Выявлено снижение активности NOS при исследовании ее в крови и слизистой оболочке толстой кишки при СРК, а также выявлена прямая корреляционная связь между уровнем NO в крови и в слизистой оболочке толстой кишки [4].

Лечение больных СРК в соответствии с современными международными рекомендациями является преимущественно симптоматическим и направлено на устранение или уменьшение симптомов заболевания. Только частично эта терапия оказывает влияние на патогенетические механизмы развития синдрома. Поэтому несомненно актуальным является проведение этиопатогенетической терапии, которая позволит полностью устранить проявления заболевания [1].

Наряду с назначением препаратов, устраняющих психосоматическую симптоматику, нормализующих функционирование центральной нервной системы (ЦНС), спазмолитиков и пробиотиков, необходимо назначение терапии, направленной на восстановление или поддержание функции сосудистого эндотелия. Положительное влияние на эндотелиальную функцию наряду с другими препаратами оказывает фолиевая кислота.

Поскольку одним из проявлений эндотелиальной дисфункции является повышение уровня активных форм кислорода, фолиевая кислота, улучшая функцию эндотелия, вместе с тем оказывает положительное влияние на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) — антиоксидантной защиты (АОЗ).

Цинк, который входит в состав препарата цинктерал, является структурным компонентом биологических мембран, входит в состав антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД), способствует устранению повреждения слизистых оболочек пищеварительного тракта, явлений дисбактериоза кишечника, нормализует микрофлору эпителиальных покровов [7].

Отмечено участие процессов ПОЛ в механизме цитопротективного действия цинка на слизистые оболочки ЖКТ.

Цинк и фолиевая кислота являются необходимыми элементами для восстановления структуры поврежденных клеток кишечника.

Цель работы — изучение уровня ЭТ-1, оксида азота, процессов ПОЛ–АОЗ у больных СРК с запорами и коррекция выявленных нарушений цинктералом и фолиевой кислотой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 106 больных СРК с запорами: женщин — 69 (65%), мужчин — 37 (35%) в возрасте от 20 до 50 лет. В контрольную группу вошли 18 практически здоровых лиц.

Диагноз верифицирован при помощи клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Содержание ЭТ-1 определяли в плазме крови при помощи набора реактивов Endothelin-1 Elisa System (code RPN 228) производства фирмы "Amersham Pharmacia Biotech" (Англия). Содержание NO (нитрита) в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом Грисса-Илосвая с сульфаниловой кислотой и  $\alpha$ -нафтиламином. Содержание продуктов ПОЛ-АОЗ в крови исследовали спектрофотометрическим методом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении эндотелиальной функции у больных СРК с запорами был выявлен достоверно повышенный, в сравнении с контрольной группой, уровень ЭТ-1 —  $4,63 \pm 0,27$  пмоль/л ( $p < 0,01$ ) и достоверно сниженный, в сравнении с контрольной группой, уровень NO —  $1,67 \pm 0,01$  мг/л ( $p < 0,01$ ).

ЭТ-1 вызывает сокращение гладкой мускулатуры толстой кишки у экспериментальных животных [11]. NO, в свою очередь, способствует расслаблению гладкой мускулатуры толстой кишки. Поэтому, анализируя полученные данные, можно предположить, что сниженный уровень NO, наряду с повышенным уровнем ЭТ-1 у больных СРК с запорами приводят к развитию кишечной дисмоторики со спастическими явлениями и развитием констипационного синдрома.

У больных СРК с запорами имело место нарушение процессов ПОЛ — АОЗ. Интенсификация ПОЛ проявлялась достоверно повышенным, в сравнении с контрольной группой, уровнем диеновых конъюгатов (ДК) —  $16,58 \pm 0,47$  нм/г белка ( $p < 0,01$ ) и малонового диальдегида (МДА) —  $11,7 \pm 0,65$  нм/г белка ( $p < 0,05$ ). Накопление их в крови приводило к изменению структуры биологических мембран, повышению их проницаемости и вязкости, нарушению стойкости липидно-белковых комплексов и уменьшению мембранной активности, а также усилению кишечной моторики.

Накопление продуктов ПОЛ сопровождалось угнетением ферментного звена АОЗ в виде достоверно сниженного, в сравнении с контрольной группой, уровня СОД —  $11,43 \pm 0,4$  нг/г белка ( $p < 0,05$ ) и каталазы —  $3,4 \pm 0,05$  ед.акт/мин · г ( $p < 0,05$ ).

Выявлена обратная корреляционная зависимость между содержанием ЭТ-1 и NO в крови

( $r = -0,63$ ) ( $p < 0,01$ ); прямая корреляционная зависимость между ЭТ-1 и МДА ( $r = 0,52$ ) ( $p < 0,01$ ); ЭТ-1 и ДК ( $r = 0,67$ ) ( $p < 0,01$ ); обратная зависимость между NO и МДА ( $r = -0,6$ ) ( $p < 0,01$ ).

Все больные в зависимости от принимаемой терапии были разделены на две группы: больные I группы (70 пациентов) на фоне стандартной терапии (прокинетики, пробиотики, слабительные средства) получали дополнительно фолиевую кислоту по 0,001 г 3 раза в день и цинктерал по 0,124 г 3 раза в день в течение 3 нед., больные II группы (36 пациентов) получали стандартную терапию.

В процессе лечения у больных I группы было отмечено достоверное снижение, в сравнении с группой до лечения, уровня ЭТ-1 до  $2,2 \pm 0,12$  пмоль/л ( $p < 0,001$ ), что способствовало улучшению функционального состояния сосудистого эндотелия, уменьшению спазма гладкой мускулатуры толстой кишки и улучшению кишечной моторики.

У больных II группы в процессе лечения снижение уровня ЭТ-1 до  $4,2 \pm 0,3$  пмоль/л не было статистически достоверным ( $p > 0,05$ ) в сравнении с группой до лечения. Было отмечено достоверное различие ( $p < 0,01$ ) при сравнении показателей ЭТ-1 I и II групп после лечения.

При исследовании уровня NO у больных I группы в динамике лечения было отмечено его достоверное повышение, в сравнении с группой до лечения —  $2,27 \pm 0,08$  мг/л ( $p < 0,001$ ), что способствовало уменьшению спастических явлений гладкой мускулатуры кишечника.

У больных II группы, которые получали стандартную терапию, отмечалось повышение уровня NO до  $1,81 \pm 0,04$  мг/л, однако его значение не было статистически достоверным ( $p > 0,05$ ), в сравнении с группой до лечения.

У больных I группы после проведенного лечения отмечалось достоверное снижение, в сравнении с группой до лечения, уровня ДК —  $11,06 \pm 0,42$  нм/г белка ( $p < 0,01$ ) и МДА —  $4,5 \pm 0,2$  нм/г белка ( $p < 0,05$ ) и восстановление активности системы АОЗ в виде достоверного повышения, в сравнении с группой до лечения, уровня СОД —  $15,8 \pm 0,63$  нг/г белка ( $p < 0,05$ ), каталазы —  $6,13 \pm 0,5$  ед.акт/мин · г белка ( $p < 0,05$ ).

Включение в комплексную терапию фолиевой кислоты и цинктерала оказывает положительное влияние на процессы ПОЛ-АОЗ путем инактивации кислородных радикалов и уменьшения уровня МДА и ДК, повышения активности СОД, каталазы, что приводит к укреплению клеточных мембран и восстановлению структуры пораженных клеток кишечника.

В динамике лечения у больных II группы отмечалась тенденция к снижению уровня МДА —  $9,8 \pm 0,64$  нм/г белка ( $p > 0,05$ ) и ДК —  $14,73 \pm 0,73$  нм/г белка ( $p > 0,05$ ), но она не

была статистически значимой, в сравнении с группой до лечения. Повышение уровня СОД —  $12,84 \pm 0,68$  нг/г белка ( $p > 0,05$ ), каталазы —  $3,77 \pm 0,26$  ед. акт/мин·г белка ( $p > 0,05$ ) у больных II группы было также недостоверным, в сравнении с группой до лечения. Была отмечена достоверная разница ( $p < 0,01$ ) при сравнении показателей ПОЛ — АОЗ I и II групп после лечения.

Недостоверные изменения продуктов ПОЛ–АОЗ у больных II группы в динамике лечения свидетельствуют об отсутствии антиоксидантного эффекта стандартной терапии.

Существенное улучшение показателей ПОЛ–АОЗ у больных СРК I группы в процессе лечения свидетельствует об антиоксидантном эффекте и положительном влиянии предложенной комбинации лекарственных препаратов, в сравнении со стандартной терапией.

### ВЫВОДЫ

У больных СРК с запорами выявлена эндотелиальная дисфункция в виде повышенного

уровня ЭТ-1 ( $p < 0,01$ ) и сниженного уровня NO ( $p < 0,01$ ) в крови; нарушения процессов ПОЛ–АОЗ в виде повышенного уровня ДК ( $p < 0,01$ ) и МДА ( $p < 0,05$ ), сниженного уровня СОД ( $p < 0,05$ ) и каталазы ( $p < 0,05$ ); установлена обратная корреляционная зависимость между содержанием ЭТ-1 и NO ( $p < 0,01$ ); NO и МДА ( $p < 0,01$ ); прямая зависимость между ЭТ-1 и МДА ( $p < 0,01$ ); ЭТ-1 и ДК ( $p < 0,01$ ). Определение уровня ЭТ-1 и NO, продуктов ПОЛ–АОЗ и корреляционных взаимосвязей между данными показателями позволит оптимизировать диагностику СРК с запорами, который часто встречается в практике семейного врача.

Включение в комплексную терапию больных СРК с запорами фолиевой кислоты и цинктерала способствует восстановлению эндотелиальной функции и процессов ПОЛ–АОЗ в сравнении со стандартной терапией, позволит в перспективе расширить возможности коррекции выявленных нарушений функциональной патологии кишечника врачом общей практики–семейной медицины.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Звягинцева Т. Д. Синдром раздраженного кишечника: акцент на воспалительную природу заболевания и принципы современного лечения / Т. Д. Звягинцева, С. В. Гріднева // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 5 (79). — С. 89–92.
2. Звягинцева Т. Д. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза до лечения / Т. Д. Звягинцева, С. В. Гріднева // Здоров'я України. — 2014. — № 22 (347). — С. 12–13.
3. Кульчицкий О. К. Эндотелиальная функция и процесс старения / О. К. Кульчицкий // Лікування та діагностика. — 2002. — № 4. — С. 6–9.
4. Тарасова Г. Н. Генерация оксида азота у больных с синдромом раздраженного кишечника / Г. Н. Тарасова, И. Н. Бычков, А. А. Яковлев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (Приложение № 17) : Материалы 8 Российской гастроэнтерологической недели, 18–21 ноября 2002 г., Москва. — 2002. — № 5. — С. 64.
5. Ткач С. М. Антидепрессанты в лечении синдрома раздраженной толстой кишки / С. М. Ткач // Здоров'я України. — 2008. — № 6/1. — С. 29.
6. Харченко Н. В. Оптимальні підходи до лікування болю при синдромі подразненого кишечника / Н. В. Харченко, І. Я. Лопух // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 3 (77). — С. 43–48.
7. Шимановский Н. Л. Цинксодержащие препараты как модуляторы иммунной системы / Н. Л. Шимановский, К. Г. Гуревич // Международный медицинский журнал. — 2000. — № 4. — С. 99–102.
8. Яковлев А. А. Состояние системы: оксид азота — эндотелиновые пептиды — эндотелиальный фактор роста у больных с разными формами синдрома раздраженного кишечника / А. А. Яковлев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (Приложение № 17) : Материалы 8 Российской гастроэнтерологической недели, 18–21 ноября 2002 г., Москва. — 2002. — № 5. — С. 66.
9. Endogenous endothelin in a rat model of acute colonic mucosal injury / M. Sugimachi, T. Kiyohava, Y. Murayama [et al.] // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 59. — № 2. — P. 92.
10. Greer J. B. Microbial induction of immunity, inflammation and cancer / J. B. Greer, S. J. O'Keefe // Front Physiol. — 2011. — № 1. — P. 168.
11. Lowel R. M. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis / R. M. Lowel, A. C. Ford // Clin. Gastroenterol., Hepatol. — 2012. — Vol. 10. — P. 712–721.
12. Tarpey M. M. Methods of Detection of Vascular reactive Species-Nitric Oxide, Superoxide, Hydrogen Peroxide, Peroxynitrite / M. M. Tarpey, I. Fridovich // Circulation Research. — 2001. — Vol. 89, № 3. — P. 224–236.