

УДК 616.34-002-06:616.8:616.43/.45

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ВНЕКИШЕЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ С ПОЗИЦИИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ*

Осадчук М. А., Бурдина В. О.

ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. Сеченова

IRRITABLE BOWEL SYNDROME WITH EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS FROM A POSITION OF NEUROENDOCRINE PATHOLOGY

Osadchuk M. A., Burdina V. O.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Осадчук М. А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. Сеченова

Бурдина В. О. — аспирант кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. Сеченова

Osadchuk M. A. — professor, the head of the polyclinic medical department of the First MG MU Sechenova

Burdina V. O. — postgraduate student of the polyclinic medical department of The First MG MU Sechenova

* Иллюстрации к статье — на цветной вклейке в журнал.

Резюме

Целью исследования было выявить особенности формирования СРК с внекишечными проявлениями на основе данных показателей функционирования ДЭС пищеварительного тракта. На основе данных показателей функционирования диффузной нейроэндокринной системы пищеварительного тракта изучены особенности формирования синдрома раздраженного кишечника с внекишечными проявлениями. Определена роль эндокринных клеток слизистой оболочки сигмовидной кишки и антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, vasoинтестинальный (ВИП) гормон и соматостатин, в возникновении и течении синдрома раздраженного кишечника с внекишечными проявлениями. Продемонстрирована связь между психологическим статусом пациента, его нейроэндокринной системой и внекишечными проявлениями заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, внекишечные проявления, мотилин, ВИП, соматостатин.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 114 (2):29–34

Summary

The aim of this study was to investigate the mechanism (s) of action of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS), and the correlation between gastrointestinal hormones and psychological factors. Patients with IBS were divided into IBS with normal emotional state ratings and IBS in anxiety-depressive states groups. The two groups were then subdivided into IBS-constipation predominant (IBS-C) and IBS-diarrhea predominant (IBS-D) groups. Non-IBS patients with normal depression and anxiety ratings were recruited as controls. The expression of somatostatin (SS) and vasointestinalpeptid (VIP), motilin in the colonic mucosa was detected by immunohistochemistry and radioimmunoassay. The anxiety-depression scores of patients with IBS were significantly different from those of the control group. The expression levels of SS and VIP, motilin colonic mucosa of the patients with IBS were higher compared with those of the control group. Furthermore, the expression level of SS in the IBS-C group demonstrated a significantly larger increase than that in the IBS-D group; however, there was no significant difference in the expression of VIP between the IBS-C and IBS-D groups. In addition, the expression levels of SS and VIP, motilin in the IBS groups with normal emotional state ratings were notably different from those in the IBS groups in anxiety-depressive states. Anxiety-depressive states may lead to changes in the secretion of SS and VIP, motilin, and subsequently to changes in gastrointestinal motility and function.

Keywords: irritable bowel syndrome, extraintestinal manifestations, motilin, vasointestinal peptid, somatostatin.

Ekspеримental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 114 (2):29–34

Осадчук М. А.
Osadchuk M. A
E-mail:
osadchuk.mikhail@
yandex.ru

Введение

В последние годы отмечен рост числа функциональных заболеваний ЖКТ, наиболее значимым из которых в медицинском и социально-экономическом плане является СРК с внекишечными проявлениями.

Заболевание широко распространено в промышленно развитых странах, где частота СРК составляет 15–23 %, при этом известно, что 2/3 лиц, испытывающих симптомы СРК, к врачам не обращаются [1,2,4]. В настоящее время все чаще стали встречаться сочетанные формы функциональных заболеваний - СРК с внекишечными проявлениями. По данным популяционных исследований, проведенных в Северной Америке, Европе и Австралии, общая распространенность данной сочетанной патологии среди населения колеблется от 7 до 41 % и составляет в среднем около 25 % [4,5,6]. Пик заболеваемости приходится на самый активный трудоспособный возраст 21–45 лет. Кроме того, у пациентов с СРК с внекишечными проявлениями, наряду со специфическими признаками, часто имеет место симптоматика, характерная для других заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) встречаются у 20–25 % таких больных, а синдром раздраженного кишечника (СРК) — у 8–50 % пациентов, ФД- у 30–40 % [7,8]. Наличие сразу нескольких функциональных

заболеваний затрудняет постановку диагноза, выделения ведущего заболевания и определение тактики лечения пациента. Принимая во внимание, что функциональные заболевания являются диагнозом, который выставляется методом исключения органической патологии, диагностика представляет собой трудоемкую задачу. Поэтому возникает необходимость в выделении единых диагностических критериев функциональных заболеваний.

Анализ современных данных, касающихся этиологии и патогенеза функциональной патологии пищеварительного тракта, дает возможность высказать мнение о ведущей роли диффузной нейроэндокринной системы (ДЭС) в становлении и прогрессировании СРК [9,10,11]. Так, изменение экспрессии ряда молекул ДЭС, обеспечивающих моторно-эвакуаторную функцию, протекание физиологических процессов в центральной нервной системе (ЦНС) и запускающих воспалительный процесс (брадикинины, простагландины Е₂), способны снижать порог чувствительности периферических ноцицептивных окончаний и, тем самым, индуцировать развитие функциональных заболеваний ЖКТ [10,11].

Цель исследования: выявить особенности формирования СРК с внекишечными проявлениями на основе данных показателей функционирования ДЭС пищеварительного тракта.

Материал и методы исследования

Всего обследовано 122 больных и здоровых. Больные были разделены на 2 группы: первая - пациенты с СРК с внекишечными проявлениями, которая подразделена на 6 подгрупп: СРКд-12 человек, СРКд с ФД- 30 человек, СРКд с ГЭРБ-5 человек, СРКз-8 человек, СРКз с ФД-40 человек, СРКз с ГЭРБ -7 человек. Группу сравнения составили 20 практически здоровых человек.

Критерии включения: возраст от 18 до 55 лет; соответствие Римским критериям III (2006) диагноза синдром раздраженного кишечника; способность к адекватному сотрудничеству в процессе исследования; письменное согласие пациента на обследование.

Подборка обследованных больных и практически здоровых была осуществлена на основе репрезентативности выборки. В исследование вошла 34 (33,3 %) мужчины и 68 (66,7 %) женщин. Возраст обследованных колебался от 18 до 55 лет. Средний возраст пациентов составил 34 года. Достоверной разницы в возрасте между больными различных групп не наблюдалось.

С помощью шкалы Цунга была оценен уровень депрессии у обследуемых. Опросник состоял из 20 утверждений, каждое из которых предусматривает 4 варианта ответа: 4 — «почти всегда», 3 — «часто», 2 — «иногда», 1 — «почти никогда». Полученные результаты оценивались следующим образом: суммы

до 30 баллов свидетельствовали о легкой депрессии, 31–45 — умеренной, 46 и более — высокой.

Всем обследованным выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) аппаратом фирмы «Olympus-G-401» с прицельной биопсией слизистой оболочки средней трети сигмовидной кишки и антрального отдела желудка.

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

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышечных антител к соматостатину (1:100, Novocastra), мотилину (1:100, Novocastra) и вазоактивному интестинальному пептиду (ВИП) (1:150, Novocastra). В качестве вторых антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышечные иммуноглобулины. Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-kit), с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все реагенты от Novocastra). Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный одноэтапный протокол.

Результаты исследования

В клинической картине пациентов подгрупп СРК с преобладанием диареи и запорами ведущими симптомами являются боли по ходу кишечника, уменьшающиеся или исчезающие после акта дефекации, сопровождающиеся метеоризмом, чувством неполного опорожнения кишечника. В подгруппах СРКд и СРКз с внекишечными проявлениями с ФД доминировали эпигастральная боль и невротические расстройства, проявляющиеся в снижении качества сна и плохой трудоспособности. В подгруппах больных с сочетанной функциональной патологией СРКд с внекишечными проявлениями ГЭРБ и СРКз с внекишечными проявлениями с ГЭРБ помимо основных проявлений заболевания наблюдались симптомы изжоги, а также нарушения психического статуса (табл. 1).

При оценке данных опроса по шкале Цунга у пациентов с СРК с преобладанием диареи отмечается умеренная степень депрессии (45–67 баллов) в 21,6 % случаев, легкой (25–44 балла) — 36 % и минимальной степени (10–24 балла) — в 42,4 % случаев. Средние показатели в этой группе пациентов составили $19,4 \pm 0,2$ балла, по сравнению с группой контроля $7,1 \pm 0,2$. Эти результаты свидетельствуют о незначительном наличии депрессивных симптомов у данной категории пациентов (табл.2).

Исследования в подгруппе пациентов с СРКд с ФД выявили умеренную степень депрессии в 67 % случаев, легкой степени — в 21 %, минимальной-12 % (табл.3). Средние показатели данной группы пациентов составили $43,1 \pm 3,3$. Показатели в подгруппе пациентов с СРКд с ГЭРБ составили 72 %-умеренная степень депрессии, легкой степени — в 18 %, минимальной-10 %. Средние показатели данной группы пациентов составили $45,6 \pm 4,1$. Исследование в подгруппах СРКз и СРКз с ФД и СРКз с ГЭРБ выявили аналогичные изменения психологического статуса.

Обсуждение полученных результатов

Как известно, СРК считается многофакторным, гетерогенным заболеванием, в развитии которого большое значение имеют состояние высшей нервной деятельности. Согласно последним данным, гастроинтестинальные гормоны играют определенную роль в формировании СРК с внекишечными проявлениями.

Регуляция функции ЖКТ происходит через иммунно-нейроэндокринную систему. Негативные эмоции такие как тревога и депрессия ведут к нарушениям работы ЦНС, что приводит к изменению функций нейроэндокринной системы кишечника, и в конечном итоге к нарушению секреции гастроинтестинальных гормонов. Кроме того, это приводит к нарушению проницаемости эпителиального барьера и дисфункции местной иммунной защиты слизистых, и в конечном итоге к висцеральной гиперчувствительности, и как следствие к нарушению моторики ЖКТ, что проявляется нарушением частоты стула- доминированием запоров или поносов.

Полученные нами данные позволяют сделать вывод о более глубоких депрессивных и невротических расстройствах при СРК с внекишечными проявлениями ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. Однако, мы не получили достоверных данных по отличию уровня депрессии между подгруппами СРКд с внекишечными проявлениями и СРКз с внекишечными проявлениями.

В нашем исследовании при проведении иммуногистохимического и морфометрического анализов слизистой оболочки толстой кишки и антрального отдела желудка получены статистически значимые отличия по количеству клеток, продуцирующих гастроинтестинальные гормоны. В подгруппе больных с СРК с преобладанием диареи выявлена гиперплазия клеток СОТК, продуцирующих мотилин, ВИП ($P=0,008$ и $P=0,0012$ соответственно) (рис.1,2,3) и гипоплазия клеток, синтезирующих соматостатин ($P=0,02$) по сравнению с группой контроля ($P < 0,05$) и в сравнении с подгруппой СРКз ($p < 0,05$) (табл. 3). В подгруппах СРКд с внекишечными проявлениями (ФД, ГЭРБ) выявлены аналогичные изменения гастроинтестинальных гормонов СОТК ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля. В подгруппах СРКд и СРКз с внекишечными проявлениями выявлена гиперплазия клеток СОТК, продуцирующих соматостатин и гипоплазия клеток, синтезирующих мотилин и ВИП ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля (рис. 4,5,6), (табл. 4).

При изучении количества клеток СОЖ антрального отдела желудка мы получили следующие данные. Во всех подгруппах СРКд и СРКз с внекишечными проявлениями наблюдалось повышение числа клеток, синтезирующих соматостатин ($p < 0,05$), по сравнению с группой контроля (табл. 5,6).

Колебания всех шкал личностного профиля больных в подгруппах с СРК с внекишечными проявлениями не выходили за пределы нормативного диапазона (40–60 стандартных единиц), свидетельствуя об отсутствии расстройств психотического уровня. В то же время отчетливо прослеживалась закономерность наиболее высоких показателей профиля по шкале умеренная депрессия в подгруппах СРК с внекишечными проявлениями (ФД и ГЭРБ). Следует отметить и то, что максимальный подъем в данной триаде приходился на шкалу умеренная депрессия, что позволяет предположить первостепенную роль данного звена в многокомпонентной структуре психосоматических расстройств при СРК с внекишечными проявлениями. Вместе с тем уровень депрессии положительно коррелирует с количеством клеток, синтезирующих гастроинтестинальные гормоны в СОЖ, т.е. при повышении числа клеток, синтезирующих мотилин и ВИП в СОЖ, снижении клеток, продуцирующих соматостатин,

Таблица 1
Клинико-anamnestические особенности больных СРК

| Признак | СРКд N=12 | СРКд с ФД N=30 | СРКд с ГЭРБ N=5 | СРКз N=8 | СРКз с ФД N=40 | СРК д с ГЭРБ N=7 |
|---|--------------|----------------------|-----------------------|-------------|----------------------|------------------------|
| Боли по ходу кишечника, уменьшающиеся или исчезающие после акта дефекации | 12 (100) | 30 (100) | 5 (100) | 8 (100) | 40 (100) | 7 (100) |
| Боли в эпигастральной области после приема пищи | 2 (16,7) | 27* (90) | 4* (80) | 2 (25) | 32** (80) | 5** (71,4) |
| Чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации | 6 (50) | 17 (56,7) | 3 (60) | 4 (50) | 23 (57,5) | 4 (57,2) |
| Метеоризм | 10 (83,3) | 25* (83,3) | 4 (80) | 7 (87,5) | 32** (80) | 5 (71,4) |
| Болезненность при пальпации по ходу толстой кишки | 8 (66,7) | 21 (70) | 3 (60) | 5 (62,5) | 28 (68) | 5 (71,4) |
| Избыточная масса тела | 2 (16,7) | 3 (10) | 0 | 2 (25) | 11** (27,5) | 2 (28,6) |
| Острые кишечные инфекции в анамнезе | 4 (33,3) | 9 (30) | 2* (40) | 12 (30) | 8 (20) | 2 (28,6) |
| Невротические расстройства: | | | | | | |
| - бессонница | 6 (50) | 17* (56,6) | 3 (60) | 4 (50) | 23** (57,5) | 5 (71,4) |
| - снижение работоспособности | 8 (66,7) | 23* (76,6) | 4 (80) | 5 (62,5) | 31** (77,5) | 5 (71,4) |
| Изжога | 2 (16,7) | 13* (43,3) | 4 (80) | 1 (12,5) | 15 (37,5) | 6 (85,7) |

Примечания:
*p<0,05-с показателями в группе сравнения СРКд
**p<0,05- с показателями в группе сравнения СРКз

Таблица 2
Степень выраженности депрессии у пациентов различных подгрупп с СРК с внекишечными проявлениями

| Тип СРК | Минимальная степень депрессии (%) | Легкая степень депрессии (%) | Умеренная степень депрессии |
|-------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| СРКд | 42,4 | 36 | 21,6 |
| СРКд с ФД | 12 | 21 | 67 |
| СРКд с ГЭРБ | 10 | 18 | 72 |
| СРКз | 38 | 41 | 21 |
| СРКз с ФД | 11 | 18 | 71 |
| СРКз с ГЭРБ | 9 | 17 | 74 |

Таблица 3
Эндокринные клетки сигмовидной кишки при СРК с диареей с внекишечными проявлениями в периоды обострения заболевания

| Показатель ДЭС | Количество клеток на мм ² СОТК (M±m) | | | |
|----------------------------------|--|-------------------|------------------|--------------------|
| | Группа сравнения (практически здоровые лица, n=20) | СРКд (n=8) | СРКд с ФД (n=32) | СРКд с рГЭРБ (n=5) |
| Мотилин-продуцирующие клетки | 0,77±0,11 | 1,22±0,12** * | 1,31±0,14* | 1,45±0,07* |
| ВИП-продуцирующие клетки | 0,76±0,12 | 1,17±0,11** * | 1,57±0,12* | 1,32±0,08* |
| Соматостатинпродуцирующие клетки | 11,13±0,13 | 14,38±0,42** * | 11,39±0,41* | 9,7±0,17 * |

Примечания:
*p<0,05-различия с показателем в группе сравнения СРКз; **p<0,05- с показателями группы контроля.

Таблица 4
Эндокринные клетки сигмовидной кишки при СРК с запорами с внекишечными проявлениями в периоды обострения заболевания

| Показатель ДЭС | Количество клеток на мм ² СОТК (M±m) | | | |
|----------------------------------|---|-------------|------------------|-------------------|
| | Группа контроля (n=20) | СРКз (n=8) | СРКз с ФД (n=40) | СРКз с ГЭРБ (n=7) |
| Мотилинпродуцирующие клетки | 0,77±0,11 | 0,48±0,12* | 0,36±0,14* | 0,28±0,11* |
| ВИП-продуцирующие клетки | 0,76±0,12 | 0,58±0,11* | 0,46±0,12* | 0,33±0,11* |
| Соматостатинпродуцирующие клетки | 11,13±0,13 | 14,38±0,11* | 17,39±0,14* | 18,7±0,11* |

Примечания:
*p<0,01-различия с показателем в группе контроля

| Показатель ДЭС | Количество клеток на мм ² СОТК (M±m) | | | |
|---|---|------------|------------------|-------------------|
| | Группа контроля (n=20) | СРКд(n=8) | СРКд с ФД (n=32) | СРКд с ГЭРБ (n=5) |
| Мотилинпродуцирующие клетки | 0,97±0,10 | 1,1±0,09* | 1,28±0,12* | 1,18±0,08* |
| ВИП-продуцирующие клетки | 0,96±0,09 | 1,09±0,11* | 1,21±0,8* | 1,37±0,11* |
| Соматостатинпродуцирующие клетки (мм ²) | 17,17±0,13 | 10,4±0,15* | 14,3±0,16* | 15,7±0,09* |

Таблица 5

Эндокринные клетки слизистой оболочки антрального отдела желудка кишки при СРК с диареей с внекишечными проявлениями в периоды обострения заболевания

Примечания:

*p<0,01-различия с показателем в группе сравнения.

| Показатель ДЭС | Количество клеток на мм ² СОТК (M±m) | | | |
|---|---|------------|------------------|-------------------|
| | Группа сравнения (n=20) | СРКз(n=12) | СРКз с ФД (n=40) | СРКд с ГЭРБ (n=7) |
| Мотилинпродуцирующие клетки | 0,97±0,10 | 0,99±0,01 | 0,15±0,12* | 1,17±0,08* |
| ВИП-продуцирующие клетки | 0,96±0,09 | 1,21±0,11* | 1,15±0,1* | 1,2±0,11* |
| Соматостатинпродуцирующие клетки (мм ²) | 17,17±0,13 | 15,2±0,15* | 12,3±0,16* | 13,5±0,09* |

Таблица 6

Эндокринные клетки слизистой оболочки антрального отдела желудка кишки при СРК с запором с внекишечными проявлениями в периоды обострения заболевания

Примечания:

*p<0,01-различия с показателем в группе сравнения.

наблюдается повышение числа пациентов, подверженных депрессивным расстройствам.

Согласно полученным данным изменения гастроинтестинальных гормонов происходит не только изолированно в СОТК, но в процесс вовлекается весь ЖКТ, в частности в нашем исследовании продемонстрировано изменение количества гастроинтестинальных гормонов в СОЖ антрального отдела, что возможно приводит к формированию сочетанной функциональной патологии- ФД и ГЭРБ.

Изучение этиологии формирования СРК до сих пор остается чрезвычайно сложной задачей. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор не существует общепринятой теории, объясняющей патогенез данного функционального заболевания. Вместе с тем, требуется дальнейшие исследования этиологии и патогенеза СРК с внекишечными проявлениями с целью подбора адекватной терапии. Таким образом будет решена проблема дорогостоящей диагностики и лечения СРК с внекишечными проявлениями.

Выводы

1. Основная симптоматика кишечных жалоб у больных с СРК с внекишечными проявлениями сглаживается за счет наслоения клинических признаков ФД и ГЭРБ.
2. При СРК с внекишечными проявлениями во всех подгруппах наблюдаются более глубокие депрессивные изменения.
3. Для формирования внекишечных проявлений (ФД ГЭРБ) характерен единый механизм развития – гиперплазия клеток, синтезирующих

- мотилин и ВИП, гипоплазия клеток, продуцирующих соматостатин.
4. Механизм формирования ФД и ГЭРБ не зависит от типа СРК (с доминированием запоров или поносов). Согласно полученным данным происходит повышение количества клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин и ВИП, снижение числа клеток, синтезирующих соматостатин.

Литература

1. Ивашкин В. Т., Полуэктова Е. А., Бениашвили А. Г. Взаимодействие гастроэнтеролога и психиатра при ведении пациентов с функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта. Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии //— 2011.— Т. 21.— № 6.— С.74–81.
2. Ивашкин В. Т. Гастроэнтерология: Клинические рекомендации — 2-изд, испр. и доп.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 208 с.
3. Козлова И. В. Синдром раздраженного кишечника: новые аспекты патогенеза, диагностики, прогнозирования течения: Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии-2000-№ 3-С.57–63.
4. Козлова И. В., Мясина Ю. Н. Бурулова О. Е. Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание: Саратовский научно-медицинский журнал-2012-Т. 8-№ 2-С.232–238.
5. Комаров Ф. И., Осадчук М. А., Осадчук А. М. Практическая гастроэнтерология. М.: « Медицинское информационное агентство», 2010.— 480 с.
6. Шептулин А. А. Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника в докладах 15-й Объединенной европейской недели гастроэнтерологии (Париж, 2007) // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2008.— Т. 18, № 1.— С. 73–77.
7. Bryant AP et al. Linaclotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract. Life Sci 2010, 86:760–765.
8. Gonçalves L, Almeida A and Pertovaara A: Pronociceptive changes in response properties of rostroventromedial medullary neurons in a rat model of peripheral neuropathy. Eur J Neurosci 26: 21882195, 2007.

9. *Guglielmetti S, Tamagnini I, Mora D, et al.* Implication of an outer surface lipoprotein in adhesion of bifidobacterium bifidum to caco-2 cells. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74: 4695–16.
10. *Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al.* Effect of fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 475–86.
11. *Hawrelak JA, Myers SP.* Effects of two natural medicine formulations on irritable bowel syndrome symptoms: a pilot study. *J Altern Complement Med.* 2010;16 (10):1065–71.
12. *Holsboer F.* The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23: 477501, 2000.
13. *Drossman DA:* Brain imaging and its implications for studying centrally targeted treatments in irritable bowel syndrome: a primer for gastroenterologists. *Gut* 54: 569573, 2005.
14. *Hundscheid HW, Pepels MJ, Engels LG, Loffeld RJ.* Treatment of irritable bowel syndrome with osteopathy: results of a randomized controlled pilot study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22 (9):1394–8.
15. *Bharucha AE, Waldmon SA:* Taking a lesson from microbial diarrheagenesis in the management of chronic constipation. *Gastroenterology* 2010, 138:813–817.
16. *Kronfol Z and Remick DG:* Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 157: 683694, 2000.
17. *Ladep NG, Obindo TJ, Audu MD, Okeke EN and Malu AO:* Depression in patients with irritable bowel syndrome in Jos, Nigeria. *World J Gastroenterol* 12: 78447847, 2006.
18. *Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, et al:* Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009, 58:196–201.
19. *Spence MJ and Moss Morris R:* The cognitive behavioural model of irritable bowel syndrome: a prospective investigation of patients with gastroenteritis. *Gut* 56: 10661071, 2007.
20. *Young-Eun Joo* Increased Expression of Brain-derived Neurotrophic Factor in Irritable Bowel Syndrome and Its Correlation With Abdominal Pain. // *Gut* 2012;61:685–694.

К статье

Синдром раздраженного кишечника с внекишечными проявлениями с позиции нейроэндокринной патологии (стр. 29–34).

Рисунок 1.

Больной К. Биоптат сигмовидной кишки. Синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи. Мотилин в клетках слизистой оболочки сигмовидной кишки. Иммуногистохимический метод. $\times 200$.

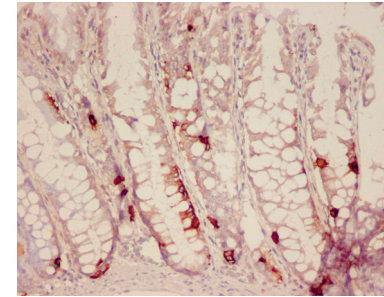
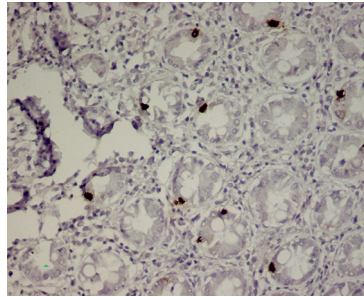


Рисунок 2.

Больной П. Биоптат сигмовидной кишки. Синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи. VIP в клетках слизистой оболочки сигмовидной кишки. Иммуногистохимический метод. $\times 200$.

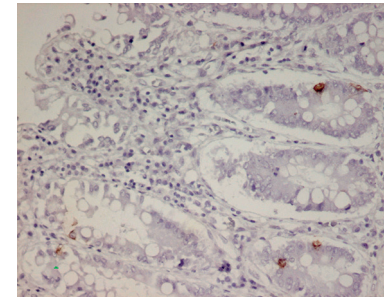
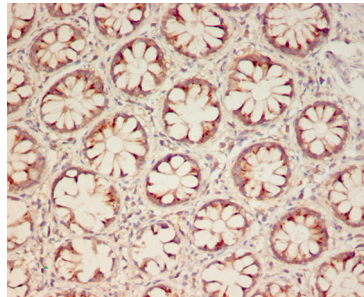


Рисунок 3.

Больной К. Биоптат сигмовидной кишки. Синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи. Соматостатин в клетках СОТК. Иммуногистохимический метод. $\times 200$.

Рисунок 4.

Больная С. Биоптат сигмовидной кишки. Синдром раздраженного кишечника с доминированием запоров. Мотилин в клетках СОТК. Иммуногистохимический метод. $\times 200$.

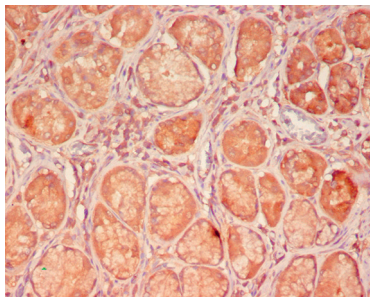
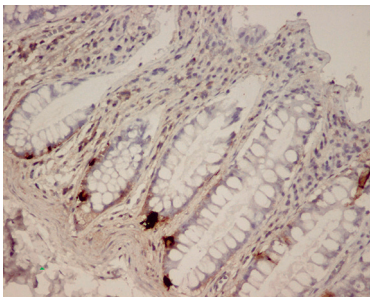


Рисунок 5.

Больная Н. Биоптат сигмовидной кишки. Синдром раздраженного кишечника с доминированием запоров. Соматостатин в клетках СОТК. Иммуногистохимический метод. $\times 200$

Рисунок 6.

Больная Т. Биоптат сигмовидной кишки. Синдром раздраженного кишечника с доминированием запоров. VIP в клетках СОТК. Иммуногистохимический метод. $\times 200$.