

Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника и функциональных запоров в докладах 21-й Объединенной Европейской Гастроэнтерологической Недели (Берлин, 2013)

А. А. Шептулин¹, М. А. Визе-Хрипунова²

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Кафедра госпитальной терапии Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Российская Федерация

Discussion of irritable bowel syndrome issue and functional constipations in reports of the 21st United European Gastroenterological Week (Berlin, 2013)

A.A. Sheptulin¹, M.A. Vizye-Khripunova²

¹ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, Russian Federation

² Chair of hospital course of internal diseases, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

Цель обзора. Обсудить доклады, посвященные проблеме синдрома раздраженного кишечника (СРК) и хронических функциональных запоров (ХФЗ), представленных на 21-й Объединенной Европейской Гастроэнтерологической Неделе (Берлин, 14–16 октября 2013 г.).

Основные положения. Среди этиологических и патогенетических факторов СРК в настоящее время большое внимание уделяется наследственно обусловленным факторам, перенесенной кишечной инфекции, нарушению всасывания желчных кислот, изменениям интатной иммунной системы. Подчеркивается необходимость проведения дифференциальной диагностики СРК с другими заболеваниями (целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника и др.), способными протекать под маской функциональных кишечных расстройств. Арсенал лекарственных средств попол-

The aim of review. To discuss the reports devoted to the issue of *irritable bowel syndrome* (IBS) and *chronic functional constipation* (CFC), that were presented at the 21st United European Gastroenterological Week (Berlin, October, 14–16, 2013).

Key points. Of etiological and pathogenic factors of IBS the major attention is given now to hereditary factors, past intestinal infections, bile acids absorption disorders, changes of innate immune system. Differential diagnostics of IBS with other diseases (celiac sprue, chronic inflammatory bowel diseases, et al.), that may progress under a mask of the functional intestinal disorders is required. The range of pharmaceuticals has been replenished by new agents (linaclotide, prucalopride), increasing efficacy of IBS and CFC treatment.

Conclusion. Pathophysiological and clinical aspects of IBS and CFC require further investigation.

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Sheptulin Arkady A – MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology

нил новыми препаратами (линаклотид, прукалоприд), повышающими эффективность лечения СРК и ХФЗ.

Заключение. Патофизиологические и клинические аспекты СРК и ХФЗ требуют проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, хронические функциональные расстройства, функциональная диспепсия, этиология, патогенез, лечение.

Key words: irritable bowel syndrome, chronic functional disorders, functional dyspepsia, etiology, pathogenesis, treatment.

С 14 по 16 октября 2013 г. в Берлине проходила 21-я *Объединенная Европейская Гастроэнтерологическая Неделя* (ОЕГН). В представленных на ней докладах большое внимание уделялось проблеме *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) и *хронических функциональных запоров* (ХФЗ).

В ряде докладов затрагивались вопросы эпидемиологии СРК. Так, было показано, что распространенность СРК в Великобритании и Дании составляет соответственно 6 и 11%, среди больных отмечается значительное преобладание женщин (в соотношении 3,5–4:1), симптомы СРК отличаются устойчивостью и исчезают при наблюдении пациентов в течение года лишь у 11% больных (Kurtien M. и соавт., Великобритания; Rindom Krogsgaard L. и соавт., Дания). D. Carter и соавт. (Израиль), оценив различные биологические и социальные факторы у 926 больных с впервые выявленным СРК, пришли к выводу, что существует положительная корреляция между возникновением СРК и такими факторами, как еврейская национальность, высокий социально-экономический статус и образовательный уровень (более 11 лет учебы), нестроевой род войск при прохождении воинской службы, и отрицательная связь с такими факторами, как афро-азиатское происхождение, избыточная масса тела, ожирение, проживание в сельской местности.

При изучении этиологических факторов СРК установлено, что полиморфизм гена *61T>C может вести к повышению активности 5-HT₄-рецепторов, обуславливая более высокий риск развития диарейного варианта заболевания (Wohlfart C. и соавт., Германия, Великобритания, США, Бельгия, Швеция). B. Cogalla и соавт. провели мета-анализ 11 исследований (Германия, Великобритания, США, Мексика, Бельгия), в которых изучалось взаимодействие между полиморфизмом одиночных нуклеотидов и развитием СРК, и пришли к заключению, что в ряде работ отмечена связь полиморфизма гена TNISF15 с развитием обстипационного варианта болезни. A. Modac и соавт. (Польша) показали, что полиморфизм гена 23G/C 5-HT_{2C}-рецептора серотонина пред-

располагает к развитию у больных с СРК тревожных и депрессивных расстройств.

Была еще раз подчеркнута роль острой кишечной инфекции в возникновении СРК. По данным R. Spiller (Великобритания), 20% населения Англии и Уэльса переносят ежегодно острую кишечную токсикоинфекцию, и у 18% больных после этого формируется постинфекционный вариант заболевания. К развитию этого варианта СРК может предрасполагать полиморфизм гена TNISF15, ведущий к дисбалансу между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Как показал A. Keita (Швеция), важным патогенетическим фактором развития постинфекционного СРК служат снижение экспрессии белков плотных контактов (окклюдинов) в слизистой оболочке толстой кишки и их повышенная деградация. следствием чего является нарушение проницаемости слизистой оболочки.

M. Fox и соавт. (Швейцария, Великобритания, Китай) обнаружили у 58% больных с диарейным вариантом СРК признаки лактазной недостаточности (в контрольной группе лиц, не предъявлявших жалобы, — лишь в 28% случаев). Пациенты с лактазной недостаточностью отличались от больных с ее отсутствием высоким уровнем тревоги и наличием висцеральной гиперчувствительности при ее оценке с помощью баростата. По мнению авторов, в лечении этих пациентов может оказаться эффективной элиминационная диета.

По наблюдениям A. Vajog и соавт. (Швеция), у 18,5% больных с СРК (чаще при диарейном и смешанном вариантах) с помощью теста с гомо-таурохолевой кислотой (⁷⁵SeHCAT) отмечается снижение всасывания желчных кислот. У 55% таких пациентов оказывается эффективным применение коlestирамина.

В ряде докладов были представлены результаты изучения роли различных патогенетических факторов СРК. M. R. Barboro и соавт. (Италия) нашли у больных с СРК повышение содержания интерферона-γ в слизистой оболочке нисходящего отдела ободочной кишки, ведущее к нарушению проницаемости слизистой оболочки, а также снижение содержания транспортера обратного захвата серотонина.

У больных с диарейным вариантом СРК выявлено повышенное содержание макрофагов в слизистой тощей кишки (Frias С.Е. и соавт., Испания). При этом более высокие показатели макрофагальной активности у женщин по сравнению с мужчинами могут объяснить, по мнению авторов, большую распространенность данного заболевания у женщин.

F. V. Rusu и соавт. (Румыния, Швеция) обнаружили у пациентов с СРК снижение экспрессии хромогранина А в слизистой оболочке сигмовидной ободочной кишки, что, как считают авторы, свидетельствует о его повышенном освобождении из хромогранин А-содержащих клеток. Кроме того, в этой работе отмечено снижение экспрессии толл-подобных рецепторов 9-го типа, играющих ключевую роль в иннатной иммунной системе. На основании полученных результатов авторы делают вывод о возможном участии указанных изменений в патогенезе СРК.

С. Cremon и соавт. (Италия) определяли у больных с СРК, у пациентов с *неспецифическим язвенным колитом* (НЯК) и здоровых лиц общее содержание в слизистой оболочке толстой кишки иммунных клеток, тучных клеток, толл-подобных рецепторов 4-го типа, прегаптоглобина-2, фактора роста нервной ткани, интерферона- γ . Общее содержание иммунных клеток, тучных клеток, толл-подобных рецепторов 4-го типа и интерферона- γ у больных с СРК оказалось достоверно выше, чем у здоровых, но ниже, чем у пациентов с НЯК (за исключением тучных клеток, содержание которых при СРК и НЯК было одинаковым). По мнению авторов, определение данных параметров может помочь при проведении дифференциальной диагностики между СРК и НЯК.

Т. Mizukami и соавт. (Япония) предложили выделять два типа СРК, основываясь на изменениях, выявляемых при колоноскопии. Выполняя данное исследование, авторы обнаружили у одних больных (чаще при диарейном варианте) усиление перистальтической активности и назвали этот тип «СРК с нарушением моторики толстой кишки». У других пациентов при колоноскопии (чаще при обстипационном и смешанном вариантах) отмечались опущение поперечной ободочной кишки и ротация сигмовидной кишки. Авторы назвали этот тип «СРК с анатомическими изменениями толстой кишки». По их мнению, указанная классификация позволяет лучше понять патофизиологические варианты СРК.

Значительное число докладов было посвящено вопросам диагноза и дифференциальной диагностики СРК. V. Andresen и соавт. (Германия, Великобритания, Испания, Франция) на основании оценки результатов решения тестовых заданий провели сравнительный анализ правильности постановки диагноза СРК, ХФЗ и воспалительных заболеваний кишечника экспертами, гастро-

энтерологами и врачами общей практики. Так, правильный диагноз обстипационного варианта СРК поставили 88% экспертов, 56% гастроэнтерологов и 31% врачей общей практики. Наибольшие трудности вызвала постановка диагноза хронических функциональных запоров, где правильный ответ дали лишь 60% экспертов. Хорошее знание Римских критериев функциональных желудочно-кишечных расстройств продемонстрировали 96% экспертов, 73% гастроэнтерологов и лишь 15% врачей общей практики.

R. M. Undseth и соавт. (Норвегия) и B. Le Neve и соавт. (Швеция) отметили плохую переносимость лактулозы больными СРК по сравнению со здоровыми лицами, что, по их мнению, может служить одним из критериев при постановке диагноза СРК.

Хорошо известно, что разработчики Римских критериев СРК упорно отстаивают положение, что клинические критерии заболевания являются критериями «позитивного диагноза», т. е., позволяют при отсутствии «симптомов тревоги» ставить этот диагноз на основании формального соответствия жалоб больных Римским критериям без проведения дальнейшего обследования. М. Camilleri (США), один из крупнейших специалистов в области диагностики и лечения нарушений моторики желудочно-кишечного тракта, вопреки вышеуказанному подходу заявил в своем докладе, что «диагноз СРК — это диагноз исключения, причем изменился перечень заболеваний, подлежащих исключению» («irritable bowel syndrome — a diagnosis of exclusion, but exclusions have changed»). Он подчеркнул, что полное обследование, включающее определение биомаркёров (уровня лактоферрина и кальпротектина в кале), оценку всасывания желчных кислот в кишечнике, тесты на наличие дисахаридазной недостаточности, определение времени транзита по кишечнику и др., должны вытеснять диагностику, основанную на рутинной оценке критериев. Справедливости ради, отметим, что отечественные гастроэнтерологи всегда рассматривали диагноз СРК как диагноз исключения.

По данным М. Kurtien и соавт. (Великобритания), при обследовании больных с клиническими симптомами, полностью соответствующими критериям СРК, диагноз органического заболевания устанавливается в 25% случаев.

S. Ouabou и соавт. (Марокко) провели оценку результатов колоноскопии у 1218 больных с симптомами, соответствующими функциональным кишечным расстройствам, и лишь у половины из них обнаружили отсутствие органических изменений. В 47% случаев были выявлены полипы толстой кишки, в 19% — дивертикулы, в 7% — опухоли, у 18,8% пациентов — воспалительные заболевания кишечника. Правда, нужно заметить, что средний возраст больных в этой группе состав-

лял 47 лет, что само по себе снижало вероятность функциональной природы расстройств.

U. Shivaji и соавт. (Великобритания) проанализировали окончательные диагнозы, установленные после обследования больных с клиническими симптомами, полностью соответствовавшими симптомам СРК, и пришли к выводу, что у 20% пациентов оказались органические заболевания (целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника, нарушения всасывания желчных кислот). Особенно часто (в 29% случаев) эти заболевания выявлялись у лиц с симптомами диарейного варианта болезни.

D. Sanders (Великобритания), выступая на сателлитном симпозиуме с докладом «Функциональные заболевания или экзокринная панкреатическая недостаточность?», показал, что среди больных, которым на основании Римских критериев был поставлен диагноз диарейного варианта СРК, признаки выраженной экзокринной панкреатической недостаточности (уровень эластазы в кале <100 ЕД/г) обнаруживались у 6,1% обследованных. По мнению автора, это делает целесообразным исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы при постановке диагноза указанного варианта заболевания.

Свидетельством того, что концепция о «позитивном диагностическом значении» Римских критериев СРК и других функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта с отказом от дополнительного обследования не работает, служат данные, которые привели в своем докладе С. Shechar и соавт. (Великобритания, США). Они показали, что в группе больных с функциональными желудочно-кишечными расстройствами при постановке диагноза врачи в 73% случаев проводили эндоскопические исследования, в 43% — эхографию. Только у 6% пациентов диагноз устанавливался на основании формального соответствия предъявляемых жалоб Римским критериям.

В пользу того, что СРК является не столь уж и безобидным заболеванием, говорят выводы еще одной работы. С. Canavan и соавт. (Великобритания) проследили в течение 15 лет за судьбой большой группы больных с СРК, которые учитывались в «реестре изучения данных клинической практики» (Clinical Practice Research Dataset). Как оказалось, у этих больных возможно развитие колоректального рака, а частота возникновения у них хронических воспалительных заболеваний кишечника даже превышает таковую в популяции.

Серия докладов была посвящена оптимизации лечения пациентов с СРК. L. M. Jackson и соавт. (Ирландия) сообщили об эффективности применения при диарейном варианте болезни диеты с ограничением ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов. Эти соединения обозначаются термином FODMAP (аббревиатура слов: Fermentable Oligosaccharides,

Disaccharides, Monosaccharides and Polyols). Установлено, что через 8 нед соблюдения больными данной диеты у 87% из них уменьшился метеоризм, у 76% — исчезли боли, у 69% — диарея.

В качестве комментария к этому докладу хотелось бы привести перечень продуктов, подлежащих в данной диете значительному ограничению или полному исключению: молочные продукты (молоко, йогурт, мороженое, мягкий сыр), продукты из пшеничной и ржаной муки, ячменя, горох, бобовые, фисташки, чечевица, яблоки, груши, персики, абрикосы, нектарин, хурма, вишня, арбуз, черная смородина, сливы, свекла, цветная капуста, спаржа, лук, чеснок, грибы и др. Конечно, эффективность этой диеты в устранении диареи не вызывает сомнений. Однако подобно тому как у майора Ковалева исчез не только прыщик на носу, но и сам нос, так и при применении указанной диеты может исчезнуть не только диарея, но и вообще стул. Кроме того, сразу же встает вопрос, как долго больные смогут выдержать такую диету?

Y. S. Park и соавт. (Корея) применяли при лечении больных с СРК смеси пробиотиков, включавшие *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium actis*, *Bifidobacterium longum* и *Streptococcus thermophilus*. Спустя 4 нед эффект был отмечен у 72,7% пациентов, принимавших пробиотики, и у 60,0% получавших плацебо (различия не достоверны). Кроме того, на фоне приема пробиотиков улучшалась консистенция кала по Бристольской шкале, повышалось содержание бифидо- и лактобактерий в кале.

L. Böhm и соавт. (Швеция) оценивали у больных с СРК эффективность α -галактозидазы — фермента, расщепляющего плохо absorbируемые углеводы и уменьшающего их последующую бактериальную ферментацию. Согласно данным плацебо-контролируемого исследования, α -галактозидаза не оказывает достоверного влияния на выраженность болей и не устраняет нарушения функции кишечника, хотя и уменьшает при этом выраженность метеоризма.

В трех докладах (Chey W. D. и соавт., США; Surroo M. G. и соавт., США; Lembo A. и соавт., США) были представлены результаты применения линаклотиды, агониста гуанилатциклазы C, в лечении больных с обстипационным вариантом СРК. Было показано, что 12-недельное лечение линаклотидом более эффективно — по сравнению с плацебо уменьшает выраженность болей в животе и метеоризма (NNT = 5,7), увеличивает частоту стула (NNT = 2,8), повышает сексуальную активность.

G. Gigante и соавт. (Италия) проводили лечение пациентов с СРК малыми дозами амитриптилина (по 10 мг 2 раза в день в течение 30 сут) и показали, что этот препарат не только улучшает

качество жизни по результатам соответствующего опросника, но и увеличивает проницаемость кишечника (по данным теста с этилендиаминтетрауксусной кислотой). По мнению авторов, это доказывает роль, которую играет ось «головной мозг — кишечник» в развитии СРК.

J. Peter и соавт. (Австрия) применили у 21 больного с резистентными формами СРК, у большинства из которых отмечались сопутствующие психопатологические расстройства в виде депрессии и тревоги, «групповую гипнотерапию, направленную на функции кишечника» (gut-related group-hypnosis) — назначалось от 7 до 10 сеансов. У 81% пациентов отмечена положительная динамика, которая выражалась в улучшении физического и психологического состояния, качества жизни, уменьшении выраженности тревоги и депрессии.

В рамках ОЕГН был проведен сателлитный симпозиум, посвященный лечению хронических функциональных запоров. V. Stanghellini (Италия) подчеркнул высокую распространенность ХФЗ, а также низкое качество жизни этих больных, которое сопоставимо с таковым у лиц, страдающих гипертонической болезнью, сахарным диабетом, депрессией. Около 70% больных с ХФЗ принимают слабительные препараты, причем 4 из 5 пациентов в стране не удовлетворены их эффективностью.

J. Tack (Бельгия) представил алгоритм ведения больных с ХФЗ, отметив, что в случае неадекватного эффекта слабительных средств показано назначение селективного агониста 5-НТ₄-рецепторов прукалоприда. Как подчеркнул докладчик, в настоящее время необходимо конкретизировать понятие «отсутствие адекватного эффекта слабительных», в частности, уточнить, входят ли в него такие критерии, как отсутствие нормализации частоты стула, сохранение других симптомов, связанных с запорами, плохая переносимость препаратов и др. Группа экспертов занята сейчас выработкой согласительного решения по этому вопросу.

V. Andresen (Германия) оценила результаты трех рандомизированных контролируемых исследований и одного открытого исследования, касавшихся применения прукалоприда в лечении ХФЗ у женщин, которые подтвердили эффективность данного препарата при резистентности к слабительным средствам. На вопрос о возможности использования прукалоприда у мужчин доклад-

чик ответила, что еще не накоплено достаточного числа наблюдений, чтобы дать положительную оценку и что применение этого препарата у мужчин является пока показанием off-label.

Проблеме ХФЗ был посвящен и ряд стендовых докладов. V. K. Dick и соавт. (Голландия, США) проанализировали факторы, способствующие персистированию ХФЗ после их возникновения. Таковыми факторами оказались: пожилой возраст, мужской пол, прием опиоидов и психотропных средств.

K. Thomas и соавт. (Великобритания) провели мета-анализ 12 исследований, включавших 1046 больных с ХФЗ, в которых сравнивалась эффективность полиэтиленгликоля и лактулозы. Полученные результаты свидетельствовали о том, что по сравнению с лактулозой полиэтиленгликоль обладает большей эффективностью в отношении купирования болей, улучшения консистенции стула и повышения частоты актов дефекации.

L. Gatta и соавт. (Италия, Бельгия) представили данные мета-анализа пяти исследований, включавших более 2500 больных с ХФЗ (92,5% из них женщины), в которых сравнивалась эффективность применения прукалоприда в суточных дозах 2 и 4 мг и плацебо. В обеих дозах прукалоприд проявлял сходную терапевтическую активность и был эффективнее по сравнению с плацебо. Авторы отметили безопасность препарата; наиболее частые побочные проявления (головная боль, боли по ходу кишечника, диарея) наблюдались преимущественно в первые дни лечения. Прукалоприд не оказывал влияния на продолжительность интервала Q—T (в том числе в суточной дозе 4 мг).

Заключение

Таким образом, в завершение обзора докладов 21-й ОЕГН, посвященных проблеме СРК и ХФЗ, можно отметить сложность патогенеза СРК и участие в нем самых различных звеньев (наследственно обусловленных факторов, кишечной микрофлоры, иннатной иммунной системы и пр.), подчеркнуть важность проведения дифференциальной диагностики и исключения многих заболеваний, способных протекать под маской СРК, обратить внимание на появление в арсенале врача новых лекарственных препаратов (линаклотид, прукалоприда и др.), повышающих эффективность лечения СРК и ХФЗ.