

УДК 616.34-008.6-092

Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания

Е.А. Полуэктова, С.Ю. Кучумова, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России*

The treatment of irritable bowel syndrome from the modern views on the disease pathogenesis

E.A. Poluektova, S.Yu. Kuchumova, A.A. Sheptulin, V.T. Ivashkin

*The chair of internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University*

Цель обзора. Провести анализ публикаций, посвященных новым аспектам патогенеза синдрома раздраженного кишечника (СРК) и современным возможностям лечения заболевания.

Основные положения. Полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что в развитии СРК важную роль играют генетические факторы, воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника и, возможно, нарушение баланса кишечной микрофлоры. Лечение больных строится в зависимости от клинического варианта СРК и включает в себя антидиарейные средства, слабительные препараты, спазмолитики. Хорошие результаты получены при применении комбинированного препарата метеоспазмил (сочетание альверина цитрата и симетикона). Определенное место в схеме терапии могут занять в будущем местно действующие кортикостероидные препараты, месалазин, пробиотики.

Заключение. Установление новых патогенетических звеньев СРК расширяет возможности лечения данного заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, патогенез, нарушение баланса кишечной микрофлоры, лечение.

Aim of Review. To conduct analysis of the publications devoted to the new aspects of the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS) and up-to-date possibilities of the treatment.

Key points. The data received in the recent years provide evidence about the fact that in the development of IBS the genetic factors, the inflammatory changes of the intestinal mucosa and the violation of the balance of the gut microflora play the important role. The treatment of the patients is based on the IBS clinical subtypes and include the antidiarrheal drugs, laxatives and spasmolytics. The good results were obtained during the administration of the combined drug Meteospasmyl (the combination of alverine citrate and simeticone). The topical corticosteroid drugs, mesalazine and probiotics can take their own place in the therapy scheme in the future.

Conclusion. The establishing of the IBS new pathogenic mechanisms gives more possibilities for the treatment.

Key words: irritable bowel syndrome, pathogenesis, gut microflora, treatment.

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УЗБ № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Контактная информация: poluektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Poluektova Elena A. — MD, physician of the department of chronic intestinal and pancreatic diseases, the V. H. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: poluektova@rambler.ru; Moscow, 119991, Pogodinskaya Street, 1, bld. 1.

Кучумова Светлана Юрьевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

До недавнего времени, говоря о функциональных расстройствах, мы подразумевали состояния, при которых имеющиеся у больного клинические симптомы не объясняются структурными, органическими или биохимическими изменениями.

Согласно современной концепции (Drossman D.A., 2006), в формировании функциональных расстройств, в том числе *синдрома раздраженного кишечника* (СРК), важную роль играют генетическая предрасположенность, а также психосоциальные факторы, включающие в себя стрессовые ситуации, нарушение копинга (способности преодолевать стресс), недостаточную социальную поддержку. Сочетание данных составляющих приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности, расстройствам моторики, возникновению и персистированию умеренно выраженных воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника, а также, возможно, нарушению качественного и количественного состава микрофлоры.

Сочетание перечисленных выше механизмов приводит к формированию симптомов функциональных расстройств *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и в дальнейшем к обращению пациентов за медицинской помощью, назначению обследования и лечения [4, 23].

Роль генетических факторов в развитии СРК

Участие генетических факторов в патогенезе функциональных расстройств ЖКТ на протяжении ряда лет оставалось недостаточно изученным. Тем не менее, наличие наследственной предрасположенности в развитии СРК обсуждалось еще в прошлом столетии в связи с тем, что симптомы данного заболевания у монозиготных близнецов встречались чаще, чем у дизиготных [3, 36]. Однако более детально механизм генетической предрасположенности был изучен в последние годы. По данным недавно проведенных исследований, у пациентов с СРК достоверно чаще по сравнению с группой контроля определялось нарушение экспрессии генов, ответственных за синтез белков, формирующих плотные клеточные контакты между эпителиоцитами [14, 39], белков сигнальных рецепторов, обеспечивающих взаимодействие организма человека с бактериальными клетками [35], а также генов, ответственных за синтез антимикробного белка дефензина 2 (HBD2) [10, 42].

Вследствие генетически обусловленного дефекта синтеза данных протеинов у таких пациентов нарушается проницаемость эпителиального слоя кишечной стенки, что может приводить к увеличению количества проникающих бактериальных клеток, а затем — при персистирующей бактериальной агрессии — к избыточному выбросу био-

логически активных веществ, таких как гистамин, лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов, повышающих проницаемость сосудов и участвующих в поддержании воспаления, степень которого, однако, не достигает уровня макроскопических изменений [3].

В результате длительно протекающего воспаления в стенке кишечника формируется повышенная чувствительность ноцицепторов — периферическая сенситизация, заключающаяся в появлении их спонтанной активности, снижении порога возбудимости и развитии повышенной чувствительности к подпороговым раздражителям [22]. Клинически периферическая сенситизация проявляется в гипералгезии, в частности, в форме выраженного болевого ощущения при легком болевом раздражении, или в форме аллодинии — возникновении болевого ощущения при воздействии неболевых, например, тактильных раздражителей.

У пациентов, страдающих функциональными расстройствами, повышенная активность ноцицепторов приводит к усилению интенсивности электрического импульса на уровне синапсов спинномозговых ганглиев и синапсов задних рогов спинного мозга. Усиление интенсивности электрического сигнала создает условия для повышения возбудимости центральных ноцицептивных структур мозга — развития так называемой центральной сенситизации. Клинически данное состояние выражается в усилении первичной гипералгезии и аллодинии, появлении зон вторичной гипералгезии, распространяющихся шире зоны повреждения ткани [8]. В структурах *центральной нервной системы* (ЦНС) — спинном мозге, ядрах таламуса, коре больших полушарий возникают при этом очаги патологической электрической активности. Их главное свойство заключается в возможности спонтанной активности и наличии функциональной связи с областью первичного поражения.

Кроме того, в условиях длительной стимуляции нарушается функция антиноцицептивных структур, что, в свою очередь, приводит к формированию в ЦНС целого комплекса гипервозбудимых нейронов, которые становятся источником импульсов, активирующих ретикулярную формацию, ядра таламуса, лимбическую систему, кору головного мозга. Таким образом, возникает патологическая активная система [6, 7], составляющая патофизиологическую основу хронического болевого синдрома. Особенности активации данной системы и структуры, входящие в ее состав, определяют течение болевого синдрома, характер болевых приступов, а также формирование эмоциональных нарушений у таких пациентов [9].

Следует отметить, однако, что данная гипотеза формирования функциональных расстройств не

учитывает важную составляющую организма человека — микробиом.

Роль кишечной микрофлоры в развитии СРК

Как известно, человеческий организм заселен примерно 500 видами микроорганизмов. Доминирующая роль принадлежит бактериям; вирусы, простейшие, археи и грибы представлены значительно меньшим числом видов. Общее количество бактерий в пищеварительном тракте достигает 10^{14} . В норме микрофлора представляет собой единую, сбалансированную, эволюционно сложившуюся систему и может изменяться в зависимости от возраста человека, особенностей питания и других факторов. Плотность бактерий неуклонно растет от достаточно подвижной тонкой кишки к менее подвижной толстой [44].

Бактерии относятся к царству прокариот — преимущественно одноклеточных организмов, обладающих клеточной стенкой, но не имеющих оформленного ядра. Помимо клеточной стенки в состав бактериальной клетки входят цитоплазматическая мембрана, цитоплазма с включениями, нуклеоид и дополнительные структуры (капсула, микрокапсула, слизь, жгутики и пили) [1] (рис. 1).

Клеточная стенка — прочная структура, придающая бактерии определенную форму, участвующая в процессе деления клетки и транспорте метаболитов; наибольшая ее толщина (до 50 нм) отмечается у грамположительных бактерий.

Цитоплазма занимает основной объем бактериальной клетки и состоит из растворимых белков, *рибонуклеиновых кислот* (РНК), включений гликогена, полисахаридов, а также многочисленных гранул — рибосом. Наиболее важными органоидами клетки являются нуклеоид и рибосомы.

Рибосомы — органоиды клетки сферической формы диаметром до 20 нм состоят из большой (50S) и малой (30S) субъединиц.

Нуклеоид — эквивалент ядра бактерий. В отличие от эукариот ядро бактерий не имеет ядерной оболочки, ядрышка и основных белков (гистонов). Обычно в нуклеоиде содержатся одна хромосома, представленная замкнутой в кольцо молекулой *дезоксирибонуклеиновой кислоты* (ДНК), а также *матричная РНК* (мРНК) и белки, регулирующие экспрессию генов бактериального генома [1].

В нуклеоиде происходит процесс транскрипции (переноса генетической информации с ДНК на РНК), а на рибосомах — процесс трансляции (синтеза белка).

До недавнего времени бактериальным клеткам отводилась достаточно пассивная роль в формировании симптомов функциональных расстройств. Однако в 2006 г. американские ученые Крейг Мелло и Эндрю Файер получили Нобелевскую

премию по физиологии и медицине за открытие феномена РНК-интерференции, суть которого заключается в процессе подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции или деградации мРНК при помощи малых молекул РНК [25].

Рибонуклеиновый компонент системы РНК-интерференции может быть представлен эндогенными и/или экзогенными короткими двухцепочечными РНК (малыми молекулами РНК).

В том случае когда двухцепочечная РНК появляется в клетке путем инфицирования РНК-содержащей бактериальной клеткой или в результате лабораторных манипуляций, данная микромолекула оказывается непосредственно в цитоплазме, где разрезается на короткие фрагменты (*small interfering RNA* — siRNA) белком из семейства РНК-азы III Dicer. Получившиеся фрагменты связываются комплексом белков под названием RISC (*RNA-induced silencing complex*). Комплексы siRNA + RISC запускают в клетке широкомасштабный поиск и уничтожение комплементарных молекул мРНК и ДНК хозяина. Таким образом, система интерференции позволяет «выключить» или снизить экспрессию определенных генов, ответственных за формирование иммунного ответа к чужеродному генетическому материалу [52] (рис. 2).

Например, в исследовании G. Dalmasso и соавт., результаты которого были опубликованы в 2011 г., получены данные о том, что в биоптатах кишечника двух немногочисленных групп грызунов (по четыре особи в каждой), стерильных и с непатогенной флорой ЖКТ, отмечалось достоверное различие в экспрессии отдельных генов.

Таким образом, результаты сравнительно недавно проведенных исследований позволяют предположить, что к изменению экспрессии определенных генов у пациентов, страдающих функциональными расстройствами, может приводить взаимодействие с микробными клетками, обитающими в ЖКТ.



Рис. 1. Строение бактериальной клетки

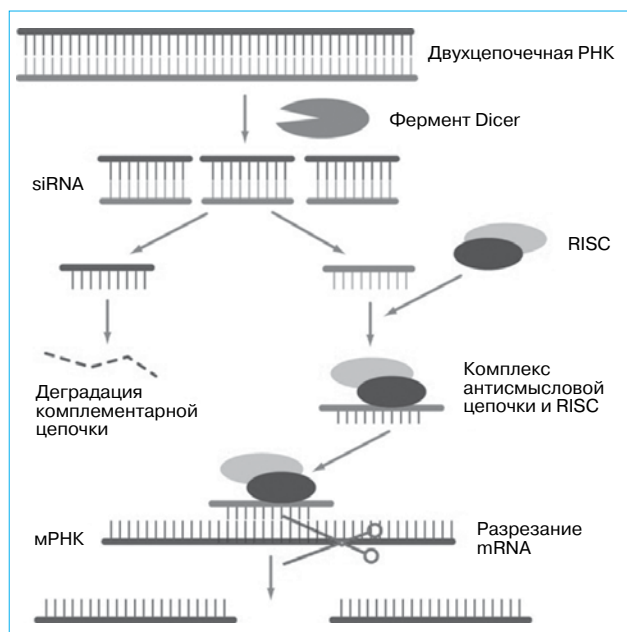


Рис. 2. Схема процесса РНК-интерференции

Современные подходы к лечению СРК

В настоящее время, с позиций медицины, основанной на доказательствах, в лечении пациентов, страдающих СРК, подтверждена эффективность средств, нормализующих моторику, влияющих на висцеральную чувствительность или воздействующих на оба механизма.

Препараты, оказывающие влияние на воспалительные изменения кишечной стенки и состав кишечной микрофлоры, пока не нашли широкого применения у рассматриваемой категории больных.

Уровни доказательности и степени рекомендаций. Уровней доказательности исследования может быть несколько — от 3 до 5–7. Обычно они обозначаются римскими цифрами (чем меньше цифра, тем большую достоверность имеет исследование):

- к категории I относятся хорошо разработанные крупные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования, данные мета-анализов нескольких рандомизированных контролируемых исследований или систематических обзоров;
- к категории II принадлежат когортные исследования и исследования типа случай-контроль;
- к категории III принято относить неконтролируемые исследования и соглашения специалистов.

В том случае если результаты оригинальных исследований рассмотрены, но статистически не объединены, обзор можно назвать качественным систематическим обзором.

В количественном систематическом обзоре, иначе называемом мета-анализ, для объединения результатов двух или более исследований используются статистические методы.

Изложение результатов ряда исследований без точного описания методов отбора и синтеза данных называют обзором литературы.

Практические рекомендации по диагностике и лечению чаще всего опираются на данные исследований и подразделяются на 3–5 уровней, которые принято обозначать латинскими буквами — А, В, С, D, Е.

Рекомендации уровня А базируются на результатах исследований, относимых к I категории доказательности и, следовательно, отличаются наиболее высоким уровнем достоверности. Достоверность рекомендаций уровня В также довольно высока — при их формулировании используются материалы исследований II категории. Рекомендации уровня С строятся на основании неконтролируемых исследований и согласительных решений специалистов (III категория доказательности) [45].

Препараты для купирования боли

Для купирования боли при СРК применяются различные группы спазмолитиков: блокаторы М-холинорецепторов, натриевых, кальциевых каналов, а также *трициклические антидепрессанты* (ТЦА) и *селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (СИОЗС).

На основании мета-анализа 22 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований ($n=1778$), посвященных изучению эффективности двенадцати спазмолитических препаратов для лечения абдоминальной боли у больных с СРК (циметропия бромид, гиосцина бутилбромид, тримебутина малеат, мебеверина гидрохлорид, альверина цитрат, отилония бромид, дицикловерина гидрохлорид, пирензипин, прифиния бромид, пропинокс и росиверин), было показано, что эффективность данной группы препаратов составляет 53–61% (эффективность плацебо 31–41%). Показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного) при применении спазмолитиков варьировал от 3,5 до 9: 3,5 — при лечении гиосцина бутилбромидом, 4,5 — при приеме отилония бромида. Гиосцина бутилбромид был рекомендован как препарат первой линии в связи с высоким уровнем проведенных исследований и большой выборкой больных [30]. Уровень рассмотренных исследований приравнялся к I категории, достоверность практических рекомендаций — к категории А.

Для лечения абдоминальной боли возможно также применение психотропных препаратов. По данным мета-анализа 13 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, проведенных с целью оценки эффективности ТЦА и СИОЗС у пациентов, страдающих СРК ($n=789$), показатель NNT оказался равным 4 (для ТЦА) и 3,5 (для

СИОЗС). Однако следует учитывать, что приверженность больных к лечению указанными средствами низкая и 28% пациентов самостоятельно прекращают их прием [28]. Эффективность этой группы препаратов доказана в исследованиях, которые могут быть отнесены к I категории, тем не менее уровень практических рекомендаций, согласно American College of Gastroenterology (ACG), соответствует категории B, что связано с недостаточным количеством сведений о безопасности и переносимости психотропных средств у больных с СРК.

Препараты для купирования диареи

Для лечения СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) применяется лоперамида гидрохлорид. Снижая тонус и моторику гладкой мускулатуры ЖКТ, препарат улучшает консистенцию стула, уменьшает количество позывов на дефекацию, но не оказывает существенного влияния на другие симптомы заболевания, в том числе на абдоминальную боль [15, 24]. В связи с отсутствием рандомизированных клинических исследований по сравнению лоперамида с другими антидиарейными средствами уровень доказательности его эффективности относится ко II категории, уровень практических рекомендаций некоторые авторы относят к категории A — при диарее, не сопровождающейся болью, и к категории C — при наличии боли в животе [33].

Приводятся отдельные наблюдения, свидетельствующие об эффективности диоктаэдрического смектита в лечении СРК с диареей, уровень доказательности при этом соответствует II категории, а уровень практических рекомендаций — категории C [16].

Согласно данным мета-анализа 18 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований ($n=1803$), короткий курс приема невсасывающегося антибиотика рифаксимины достаточно эффективно купирует диарею, а также способствует уменьшению вздутия живота у больных с СРК. При этом показатель NNT равнялся 10,2 [40]. Несмотря на высокую эффективность рифаксимины, нет сообщений о безопасности длительного приема препарата. Исследования, в которых подтверждалась эффективность рифаксимины, можно отнести к I категории, уровень практических рекомендаций — к категории B [34].

Препараты для лечения запора

Лечение при хронических запорах, в том числе СРК с преобладанием запоров (СРК-З), начинается с общих рекомендаций, таких как увеличение в рационе пациента объема потребляемой жидкости до 1,5–2 л в сутки, повышение содержания растительной клетчатки, а также уси-

ление физической активности. Однако с позиций доказательной медицины уровень исследований, в которых изучалась эффективность общих мероприятий (диета, богатая клетчаткой, регулярный прием пищи, потребление достаточного количества жидкости, физическая активность) был невысоким и базировался большей частью на мнении экспертов, основанном на отдельных клинических наблюдениях [47], т. е. уровень доказательности соответствовал III категории, достоверность практических рекомендаций — категории C.

Для лечения СРК с запорами применяются слабительные следующих групп:

- слабительные, увеличивающие объем каловых масс (пустые оболочки семян подорожника);
- осмотические слабительные (макроголь 4000, лактулоза);
- слабительные средства, стимулирующие моторику кишки (бисакодил).

Слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого, придают каловым массам мягкую консистенцию, не оказывают раздражающего действия на кишку, не всасываются, не вызывают привыкания. Опубликован мета-анализ 12 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований ($n=591$), посвященных изучению эффективности применения слабительных данной группы в лечении запоров у больных с СРК, однако большая часть таких исследований была выполнена 10–15 лет назад. Тем не менее, слабительные, увеличивающие объем каловых масс, оказывались эффективными у каждого 6-го пациента, страдающего СРК с запорами (NNT=6) [30]. Эффективность препаратов указанной группы, в частности псиллиума, доказана в исследованиях категории II, уровень практических рекомендаций может быть отнесен к категории B — по данным American College of Gastroenterology (ACG), American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) [50].

Осмотические слабительные способствуют замедлению всасывания воды и увеличению объема кишечного содержимого. Не всасываются и не метаболизируются в ЖКТ, не вызывают структурных изменений толстой кишки и привыкания, способствуют восстановлению естественных позывов на дефекацию, увеличивают частоту стула с 2,0 до 5,0 в неделю [31, 38]. Увеличение частоты стула и улучшение консистенции каловых масс через 3 мес от начала приема полиэтиленгликоля отмечалось у 52% больных, страдавших запорами, и лишь у 11% пациентов, принимавших плацебо [50]. Эффективность осмотических слабительных была доказана в плацебоконтролируемых исследованиях, включая длительное применение (в течение 12 мес) и использование в педиатрии [50].

Вместе с тем при применении отдельных слабительных данной группы (например, лактулозы) нередко возникает такой побочный эффект, как

вздутие живота. Для предотвращения развития метеоризма синтезирован (при сохранении исходной эффективности) комбинированный препарат на основе порошка микронизированной безводной лактулозы в сочетании с парафиновым маслом (трансүлоза). Благодаря микронизации улучшается осмотическое действие лактулозы, что позволяет снизить ее дозу по сравнению с раствором препарата. Парафиновое масло сокращает развитие слабительного действия до 6 ч и обеспечивает дополнительные эффекты размягчения и скольжения.

Уровень доказательности эффективности представленной группы препаратов отнесен к категории I, однако уровень доказательности практических рекомендаций варьирует от категории A (по данным AGG) до категории B (по данным ASCRS).

Слабительные средства, стимулирующие моторику кишки, стимулируют хеморецепторы слизистой оболочки толстой кишки и усиливают ее перистальтику. Согласно результатам недавно проведенного исследования, количество самостоятельных актов дефекации у больных, страдающих хроническими запорами, увеличивалось на фоне приема бисакодила с 0,9 до 3,4 в неделю, что было достоверно выше, чем у пациентов, принимавших плацебо (с 1,1 до 1,7 в неделю) [43, 50]. Стимулирующие слабительные одобрены FDA (Food and Drug Administration) и могут применяться при беременности и в педиатрической практике [37, 41]. Между тем, несмотря на достаточно высокий уровень их эффективности и безопасности, большинство исследований, проведенных с целью определения данных показателей и выполненных более 10 лет назад, по уровню доказательности могут быть отнесены к категории II. По данным ACG, уровень практических рекомендаций относится к категории B, по данным ASCRS — к категории C, что, вероятно, связано с возможностью возникновения боли на фоне приема стимулирующих слабительных [13].

Препараты комбинированного действия

Помимо препаратов, оказывающих влияние на какой-либо определенный симптом заболевания — абдоминальную боль, диарею или запор, в лечении пациентов с СРК применяются также лекарственные средства, которые, с учетом механизма своего действия, способствуют и уменьшению боли в животе, и нормализации частоты и консистенции стула. Так, для лечения абдоминальной боли и нарушений стула у пациентов, страдающих СРК, с успехом применяются агонисты периферических опиоидных рецепторов, нормализующие двигательную активность кишечника в результате влияния на различные подтипы периферических

опиоидных рецепторов, и, кроме того, повышающие порог болевой чувствительности за счет воздействия на глутаматные рецепторы синапсов задних рогов спинного мозга. Препарат указанной группы — тримебутина малеат — безопасен при длительным применением [21], эффективен при сочетанной функциональной патологии (в частности, сочетании синдрома функциональной диспепсии и СРК), а также эффективнее мебеверина уменьшает частоту и выраженность абдоминальной боли [46, 54]. Однако уровень доказательности применения тримебутина соответствует лишь II категории, уровень практических рекомендаций — категории B.

К средствам комбинированного действия для лечения пациентов с СРК может быть отнесен также препарат метеоспазмил, включающий в себя два активных компонента — альверина цитрат и симетикон. Альверина цитрат — миотропный спазмолитик, который оказывает прямое спазмолитическое действие, блокируя поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки через потенциалзависимые кальциевые каналы (VOC), а также не прямое спазмолитическое действие, блокируя нейрорецепторы рецепторзависимых кальциевых каналов (ROC). Кроме того, альверина цитрат связывается с серотониновыми рецепторами подтипов 1A и 3 (5-HT_{1A} и 5-HT₃), выступая в качестве их антагониста и тем самым ограничивая передачу информации к структурам ЦНС, снижает висцеральную чувствительность и способствует уменьшению болевого синдрома [53].

Таким образом, при приеме метеоспазмил устранение нарушений транзита и уменьшение выраженности болевого синдрома происходят за счет нормализации моторики и выраженности центральной сенситизации.

Входящий в состав препарата симетикон представляет собой химически инертное вещество, способствующее увеличению адсорбции газов в кишечнике и уменьшающее вздутие живота. Помимо этого, симетикон снижает проницаемость слизистой толстой кишки, способствуя ограничению проникновения через нее чужеродных веществ и, вероятно, снижению сенсibilизации первичных афферентных нервных окончаний [53].

При оценке эффективности метеоспазмил в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, проведенном T. Wittman в 2010 г., установлено, что уменьшение интенсивности абдоминальной боли у больных с СРК при применении данного препарата было более выраженным, чем при назначении плацебо — по *визуальной аналоговой шкале* (ВАШ) с 7,1 до 3,9 баллов и с 7,4 до 5,0 баллов соответственно. Количество пациентов, у которых уменьшение выраженности боли в животе по шкале ВАШ оказалось более 50%, было значительно выше в группе больных, принимавших метеоспазмил (46,8 и 34,3% соответ-

ственно). Препарат хорошо переносился больными, частота побочных эффектов (тошнота, боль в верхних отделах живота, головная боль, астения) составила лишь 3,4% [53].

При сравнении эффективности метеоспазмилла и агониста опиоидных рецепторов тримебутина выявлено, что комбинация альверина цитрата и симетикона уменьшает выраженность болевого синдрома в большей мере (с 4 до 1 балла), чем тримебутин (с 4 до 3,2 балла по ВАШ). Кроме того, метеоспазмил уменьшает выраженность метеоризма и в большей степени нормализует частоту и консистенцию стула в сравнении с тримебутином [20]. По данным ряда исследований, эффективность метеоспазмилла была сходной с таковой при применении мебеверина [12].

Согласно нашим наблюдениям, метеоспазмил оказался эффективным для купирования симптомов заболевания у 61,5% пациентов, страдавших обстипационным вариантом СРК, и у 58,8% больных с СРК с преобладанием диареи (рис. 3 и 4), что согласуется с результатами зарубежных исследований [30].

В целом уровень доказательности исследований, подтверждающих эффективность метеоспазмилла, относится к I категории, уровень практических рекомендаций — к категории А.

Перспективные направления в лечении больных с СРК

С учетом наличия умеренно выраженных воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника у больных с СРК, а также возможного нарушения качественного и количественного состава микрофлоры при данном заболевании и влияния ее на экспрессию определенных генов, играющих роль в модулировании иммунного ответа, изучается эффективность препаратов, обладающих противовоспалительной активностью (глюкокортикоиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты), а также средств, влияющих на качественный и количественный состав кишечной микрофлоры (пробиотики).

В литературе имеются сведения о возможном положительном эффекте при СРК кортикостероидов, однако доказательная база относительно эффективности этой группы препаратов пока недостаточна [18].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, проведенном R. Corinaldesi (2009), оценивалась эффективность месалазина у больных с СРК. Было показано, что на фоне лечения значительно уменьшалось количество тучных клеток в слизистой оболочке кишки, а также улучшалось общее самочувствие больных. Но существенного влияния на выраженность абдоминальной боли, вздутие живота и скорость транзита по кишечнику не наблюдалось [17]. В пилотном исследовании

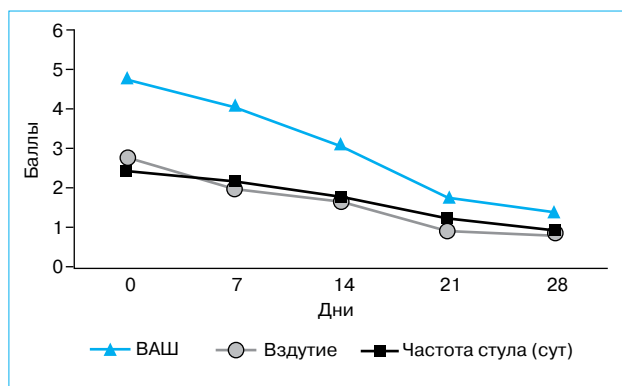


Рис. 3. Динамика основных симптомов заболевания: интенсивности абдоминальной боли, метеоризма и частоты стула в группе СРК-Д на фоне лечения метеоспазмиллом

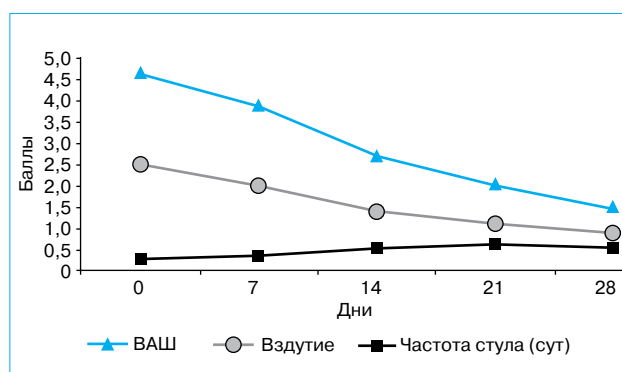


Рис. 4. Динамика основных симптомов заболевания: интенсивности абдоминальной боли, метеоризма и частоты стула в группе СРК-З на фоне лечения метеоспазмиллом

месалазина у больных с диарейным вариантом СРК отмечалось улучшение состава кишечной микрофлоры у 46% больных [11]. Однако в целом судить об эффективности указанной группы препаратов в лечении пациентов, страдающих СРК, не представляется возможным в связи с малым количеством и недостаточно высоким уровнем доказательности проведенных исследований.

Положительный эффект пробиотиков у больных с СРК, вероятнее всего, связан с нормализацией иммунного ответа при взаимодействии бактериальной клетки с организмом хозяина [2, 49]. По данным мета-анализа 14 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включавших более тысячи пациентов, страдавших СРК, применение пробиотиков способствовало уменьшению выраженности таких симптомов заболевания, как абдоминальная боль и метеоризм (показатель NNT при этом колебался от 9 до 21) [32].

В другом мета-анализе 19 исследований, также выполненных для оценки эффективности пробиотиков и включавших 1950 пациентов с СРК, показатель NNT оказался равным 4 [29].

Для купирования симптомов СРК (боль в животе, диарея), согласно данным проведенных

исследований, доказана эффективность и безопасность следующих микроорганизмов (уровень доказательности относится ко II категории, уровень практических рекомендаций — к категории B): *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*, *B. animalis* [26].

К ноябрю 2011 г. было опубликовано более 66 обзоров и мета-анализов, посвященных исследованию эффективности пробиотиков в лечении больных, страдавших СРК. В большинстве публикаций сообщается о высокой эффективности данной группы препаратов. Вместе с тем отмечается необходимость проведения дальнейших исследований

для уточнения оптимальной комбинации штаммов микроорганизмов, входящих в состав конкретного препарата, количества микробных клеток в нем, продолжительности курса лечения и корректной оценки его эффективности [34].

Заключение

Открытие новых патогенетических механизмов СРК приведет в дальнейшем к увеличению групп лекарственных средств, эффективно купирующих клинические проявления болезни у данной категории пациентов, что, вероятно, позволит улучшить качество жизни таких больных.

Список литературы

1. Воробьев А.А. Микробиология и иммунология. — М.: Медицина, 1999.
1. Vorobyov A.A. Microbiology and Immunology. — Moscow: «Meditsina», 1999 [in Russian]
2. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 4–14.
2. Ivashkin V.T. Basic concepts and statements of fundamental immunology // Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. — 2008. — Vol. 18, N 4. — P. 4–14. [in Russian]
3. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К. Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шентулина. — М.: Медпресс, 2002.
3. Ivashkin V.T., Baranskaya E.K. The selected lectures on gastroenterology / Eds. V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin. — Moscow: Medpress, 2002. [in Russian]
4. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. О сочетании синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 4. — С. 75–82.
4. Ivashkin V.T., Poluektova E.A. Combination of functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome // Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. — 2011. — Vol. 21, N 4. — P. 75–82. [in Russian]
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб: Фолиант, 2008.
5. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. The Cytokines. — St. Petersburg: Foliant, 2008. [in Russian]
6. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов. — М.: Медицина, 2002.
6. Kryzhanovskiy G.N. The Disregulatory Pathology: The Manual for the clinicians and the biologists. — Moscow: «Meditsina», 2002. [in Russian]
7. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. — М.: Медицина, 1997.
7. Kryzhanovsky G.N. The general pathophysiology of the nervous system. — Moscow: «Meditsina», 1997. [in Russian]
8. Новиков А.В., Яхно Н.Н. Невропатическая боль, патофизиологические механизмы и принципы терапии // РМЖ. — 2001. — № 9 (7–8). — С. 318–327.
8. Novikov A.V., Yakhno N.N. The neuropathic pain, the pathophysiological mechanisms and the principles of therapy // Rus. Med. J. — 2001. — N 9 (7–8). — P. 318–327. [in Russian]
9. Павленко С.С. Эпидемиология боли // Неврол. журн. — 1999. — № 4 (1). — С. 41.
9. Pavlenko S.S. The epidemiology of pain // The Neurological Journal. — 1999. — N 4 (1). — P. 41. [in Russian]
10. Шентулин А.А., Кучумова С.Ю. Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника (По материалам докладов 16-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии, Вена, 2008 // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 4. — С. 81–85.
10. Sheptulin A.A., Kuchumova S.Yu. New in studying of irritable bowel syndrome (On the data of reports of the 16-th United European Gastroenterology Week, Vienna, 2008 // Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. — 2009. — Vol. 19, N 4. — P. 81–85. [in Russian]
11. Andrews CN, et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Aug; 34 (3):374–83.
12. Barthet M, et al. Efficacite de l'association citrate d'alverine-simethiconedans le traitement du syndrome de l'intestine irritable. Gastroenterologie. 1996; 10:2–7.
13. Bengtsson M, Ohlsson B. Psychological well-being and symptoms in women with chronic constipation treated with sodium picosulphate. Gastroenterol Nurs. 2005 Jan–Feb; 28 (1):3–12.
14. Beutheu-Youmba S, Belmonte LE, et al. 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. Gut. 2010; 59 (suppl. II):52.
15. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, Barends D. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). Dig Dis Sci. 1984 Mar; 29 (3):239–47.
16. Chang FY, Lu CL, Chen CY, Luo JC. Efficacy of diocetahedralsmectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol. 2007 Dec; 22 (12):2266–72.
17. Corinaldesi R, et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Aug; 30 (3):245–52.
18. Crentsil V. Will corticosteroids and other anti-inflammatory agents be effective for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome? Med Hypotheses. 2005; 65 (1):97–102.
19. Dalmasso G, Nguyen HT, et al. Microbiota modulate host gene expression via microRNAs. PLoS One. 2011 Apr 29; 6 (4).
20. Danne O, et al. Efficacite compare du citrate d'alverine et de la mebeverine chez les adultesattents de troubles fonctionnelsintestinaux. Concour Medical. 1996; 36/37 (suppl).
21. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. J Int Med Res. 1997 Sep–Oct; 25 (5):225–46.
22. Devor M. Pain Mechanism and pain syndromes. 1996. An Updated Review, IASP Press: 103–12.

23. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006 Apr; 130:1377–90.
24. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 1996 May; 31(5):463–8.
25. Fire A, Mello CC, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998 Feb 19; 391(6669):806–11.
26. Floch MH, Walker WA, Madsen K, et al. Recommendations for probiotic use-2011 update. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Nov; 45 (suppl):168–71.
27. Foley SJ, et al. Depressed serotonin transporter in platelets of patients with IBS and diarrhea (IBS-D) and coeliac disease: a biomarker a low grade inflammation in duodenal biopsies. *Gut*. 2008; 57:97.
28. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2009 Mar; 58 (3):367–78.
29. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2009 Mar; 58 (3):367–78.
30. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 Nov 13; 337.
31. Ford AC. Management of irritable bowel syndrome. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2009 Sep; 55 (3):273–87.
32. Hoveyda N, Heneghan C, et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009; 9:15.
33. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, et al. Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. *Alim Pharm & Ther Dec*. 2004; 20, (11–12):1253–69.
34. Lisa Graham. ACG releases recommendations on the management of irritable bowel syndrome. *Am Fam Physician*. 2009 Jun 15; 79 (12):1108–17.
35. Lobo B, Vicario M, Martinez C, et al. Clinical improvement in IBS after disodium cromoglycate involves mast cell-mediated toll-like receptor signaling downregulation. *Gut*. 2010; 59 (suppl. II):52.
36. Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Talley NJ, et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75 (9):907–12.
37. Loening-Baucke V, Pashankar DS. A randomized, prospective, comparison study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics*. 2006 Aug; 118 (2):528–35.
38. Longstreth GF, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006 Apr; 130 (5):1480–91.
39. Martinez C, Vicario M, Lobo B, et al. Mucosal mast cell-mediated tight junction impairment correlates to symptom severity in diarrhea-prone irritable bowel syndrome patients. *Gut*. 2010; 59 (suppl. II):18.
40. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan; 107 (1):28–35.
41. Migeon-Duballet I, et al. Long-term efficacy and cost-effectiveness of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes in chronic constipation: a retrospective study in a disabled population. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jun; 22 (6):1227–35.
42. Mohammadian G, Dlugosz A, Lindberg G. Human β -defensins in colon mucosa of patients with irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and healthy controls. *Gut*. 2011; 60 (suppl. 3):313.
43. Mueller-Lissner S, Kamm MA, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2010 Apr; 105 (4):897–903.
44. Rambaud J-C, et al. Gut microflora. Digestive physiology and pathology. John LibbeyEurotext. Paris. 2006.
45. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, et al. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. Philadelphia, Pa: Churchill-Livingstone, 2000.
46. Schaffstein W, Panijel M, Luttecke K. Comparative safety and efficacy of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Curr Ther Res* 1990; 47:136–45.
47. Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Dietary fiber. Indigestible dietary plant constituents and colon function. *Med Monatsschr Pharm*. 1988 Oct; 11 (10):331–6.
48. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Sep; 106 (9):1582–91;1581,1592.
49. Sullivan A, Nord CE. Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Intern Med*. 2005 Jan; 257 (1):78–92.
50. Tack J, Müller-Lissner S, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European perspective. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Aug; 23 (8):697–710.
51. Tudor GJ. A general practice study to compare alverine citrate with mebeverine hydrochloride in the treatment of irritable bowel syndrome. *Br J ClinPract*. 1986 Jul; 40 (7):276–8.
52. Voorhoeve PM, Agami R. Knockdown stands up. *Trends Biotechnol*. 2003. Jan; 21 (1):2–4.
53. Wittmann T, et al. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Mar; 31 (6):615–24.
54. Zhong YQ, et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *ZhonghuaNeiKeZaZhi*. 2007 Nov; 46 (11):899–902.