

УДК 616.34-009.11 + 616.34-008.6

## Обсуждение проблемы функциональных запоров и синдрома раздраженного кишечника в докладах Международного конгресса по нейрогастроэнтерологии и моторике (Болонья, 2012 г.)

А.А.Шептулин<sup>1</sup>, М.А.Визе-Хрипунова<sup>2</sup><sup>1</sup> Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России<sup>2</sup> Кафедра госпитальной терапии Ульяновского государственного университета

### Discussion of the problem of functional constipation and irritable bowel syndrome in the reports of the International Congress on Neurogastroenterology and Motility (Bologna, 2012)

A.A. Sheptulin<sup>1</sup>, M.A. Vize-Khripunova<sup>2</sup><sup>1</sup> The chair of internal diseases' propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University<sup>2</sup> The chair of internal diseases, Ulyanovsk State University

**Цель обзора.** Охарактеризовать основное содержание докладов, посвященных функциональным заболеваниям кишечника, представленных на Международном конгрессе по нейрогастроэнтерологии и моторике (Болонья, 2012).

**Основные положения.** В представленных докладах отмечалась широкая распространенность функциональных запоров в популяции, были показаны механизмы реализации кардиотоксического действия цизаприда и тегасерода и оценена безопасность применения прукалоприда. В настоящее время активно изучаются новые звенья патогенеза синдрома раздраженного кишечника (СРК): роль инфекции, нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника, иммунные сдвиги, снижение всасывания желчных кислот и др.

**Заключение.** Происходит постепенный отход от понимания СРК как чисто функционального заболевания в сторону признания его многофакторной патологией.

**Ключевые слова:** функциональные запоры, синдром раздраженного кишечника, патогенез.

**Aim of the Review.** To characterize the main points of the reports devoted to the functional gastrointestinal disorders presented at the International Congress on Neurogastroenterology and Motility (Bologna, 2012).

**Key points.** Functional constipation is widely spread in the population. The mechanisms of cardiotoxic effect of cisapride and tegaserod were demonstrated and the safety of the administration of prucalopride was assessed. Currently the new pathogenic mechanisms of the *irritable bowel syndrome* (IBS) are under active study: the role of the infection, the violation of the intestinal mucosa permeability, the immune shifts, the reduction in the bile acids resorption etc.

**Conclusion.** IBS is not considered as purely functional disease, it is recognized as multifactorial disease.

**Key words:** functional constipation, irritable bowel syndrome, pathogenesis.

**Шептулин Аркадий Александрович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119881 Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

**Sheptulin Arkadiy A.** – MD, professor of the chair of internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medicine University. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya Street, 1, bld. 1

С 6 по 8 сентября 2012 г. в Болонье (Италия) состоялся Международный конгресс по нейрогастроэнтерологии и моторике. Организаторами конгресса были Европейское общество нейрогастроэнтерологии и моторики (European Society of Neurogastroenterology and Motility) и Американское общество нейрогастроэнтерологии и моторики (American Neurogastroenterology and Motility Society). В ряду других проблем функциональной патологии *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и нервной регуляции функций кишечника большое внимание привлекла проблема функциональных запоров и *синдрома раздраженного кишечника* (СРК). В ее обсуждении приняли участие авторитетные ученые из ряда стран.

Открывая симпозиум, посвященный оптимизации лечения запоров, E. Quigley (Ирландия) привел последние данные, касающиеся эпидемиологии запоров, делающие эту проблему чрезвычайно актуальной. Так, согласно этим данным, стул реже 2 раз в неделю отмечается у 41% женщин и 21% мужчин. Твердая консистенция кала наблюдается у 43% опрошенных, напряжение при акте дефекации — у 23%, необходимость приема слабительных — у 57%. Вместе с тем, как подчеркнул J. Tack (Бельгия), 71% больных с запорами, принимающих слабительные, не удовлетворены результатами их действия, а 44% опрошенных считают, что они устраняют не все симптомы, связанные с запорами.

Актуальность проблемы запоров определяется еще и тем, что, как отметил ведущий специалист по клинической фармакологии препаратов, применяющихся в гастроэнтерологии, С. Scarpignato (Италия), только агонисты 5-HT<sub>4</sub>-серотониновых рецепторов (цизаприд, тегасерод, прукалоприд) действуют на нижние отделы ЖКТ. При этом, однако, на повестку дня встают вопросы, связанные с их потенциальной кардиотоксичностью.

N. Talley (Австралия), один из лидеров научных исследований в области функциональных расстройств ЖКТ, обратил внимание на важность правильной трактовки термина «запор». Он подчеркнул, что в тех случаях, когда используется понятие «хронический запор», следует иметь в виду, что речь идет не о запорах вообще (например, вторичных при органических поражениях кишечника), а о функциональных запорах, которые должны соответствовать Римским критериям функциональных расстройств ЖКТ 3-го пересмотра.

Он же коснулся взаимоотношений между «функциональными запорами» и «синдромом раздраженного кишечника». Главным отличием функциональных запоров от синдрома раздраженного кишечника с преобладаниями запоров является наличие во втором случае болей в животе, стихающих после акта дефекации.

Кроме того, N. Talley обратил внимание на существование «перекреста» (overlap) между функциональными запорами и СРК с запорами. В течение года 1/3 больных с функциональными запорами переходит в категорию пациентов с СРК и, наоборот, 1/3 больных, страдающих СРК с запорами, переходит в категорию «функциональные запоры».

J. Tack (Бельгия) дал сводную характеристику эффективности различных лекарственных препаратов и методов лечения хронических запоров, основанную на принципах доказательной медицины. При этом уровень доказательности исследований мог находиться в диапазоне от 1А (препарат или метод эффективны, уровень доказательности очень высокий, основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований и может быть рекомендован большинству пациентов) до 2С (препарат или метод малоэффективны и уровень доказательности невысокий). Согласно этой характеристике, наиболее эффективными (уровень 1А) оказались прукалоприд и любипростон, а также биофидбек-терапия (при запорах, обусловленных диссинергией мышц тазового дна), не столь эффективными (уровень 2А) — линаклотид и хирургические методы, наименее эффективными — псиллиум и бисакодил (уровень доказательности 2В) и препараты сенны (2С).

С. Scarpignato (Италия) остановился на вопросах безопасности применения агонистов 5-HT<sub>4</sub>-серотониновых рецепторов при лечении больных с хроническими запорами. Из препаратов этой группы лишь прукалоприд можно считать полным (селективным) агонистом 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов, тогда как спектр действия остальных прокинетики данной группы более многообразен. Так, цизаприд является агонистом 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов, антагонистом 5-HT<sub>3</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторов, тегасерод — агонистом 5-HT<sub>4</sub>- и 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов, антагонистом 5-HT<sub>2A</sub>- и 5-HT<sub>2B</sub>-рецепторов.

Как отметил С. Scarpignato, кардиотоксичность цизаприда и тегасерода вызвана тем, что цизаприд нарушает функционирование калиевых каналов в миокарде, следствием чего оказывается удлинение потенциала действия и увеличение продолжительности интервала Q–T. После того как было зарегистрировано 270 подобных случаев (из них 70 с летальным исходом), этот препарат в 2000 г. был снят с производства.

При оценке кардиотоксичности тегасерода наблюдалось 13 случаев острых сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт), включая 1 случай с летальным исходом. Этот неблагоприятный эффект мог быть связан с действием тегасерода на 5-HT<sub>1B</sub>- и 5-HT<sub>2B</sub>-рецепторы, а также с его способностью усиливать агрегационные свойства тромбоцитов. В 2007 г. производство препарата было также прекращено.

Что касается прукалоприда, то, как показал J. Tack, сравнительное рандомизированное кон-

тролируемое исследование безопасности применения данного препарата в суточных дозах 2 мг (207 больных), 4 мг (204 больных) и плацебо (209 больных) позволило сделать вывод: ни через 4, ни через 12 нед прукалоприд не оказывает влияния на интервал  $Q-T$ . Отдельно проведенный анализ с участием пациентов старше 65 лет не выявил отрицательного эффекта препарата. Более того, прием прукалоприда в сверхвысоких дозах (10 мг в сутки) добровольцами также не сопровождался удлинением интервала  $Q-T$ .

Специальные заседания были посвящены оценке роли этиологических и патогенетических факторов СРК. Если прежде СРК определялся как биопсихосоциальное заболевание, в котором фоновые факторы (наследственность, условия детства и психосоциальные стрессы) запускали его патофизиологические звенья (нарушения моторики, висцеральная гиперчувствительность), вызывающие, в свою очередь, появление клинических симптомов, то последние исследования показали, что патогенетические звенья СРК являются значительно более сложными и многообразными.

Так, один из наиболее авторитетных специалистов в области патогенеза СРК R. Spiller (Великобритания) в своем докладе уделил большое внимание *постинфекционному варианту* заболевания. Проведенный мета-анализ 9 исследований показал, что перенесенные острые кишечные инфекции повышают риск развития СРК в 7 раз. К факторам, способствующим возникновению постинфекционного варианта СРК, относятся женский пол (относительный риск [ОР] = 3,0), курение (ОР = 4,8), прием антибиотиков (ОР = 4,1), наличие депрессии (ОР = 3,2) и жизненно значимых событий (ОР = 2,0). У больных с постинфекционным СРК в 60% случаев встречается диарейный вариант заболевания, в 15% — обстипационный, в 25% — смешанный.

В ходе наблюдения за течением постинфекционного варианта СРК на протяжении 10 лет установлено (Y.-H. Youn и соавт., Южная Корея), что только в первые 3 года после перенесенной инфекции частота возникновения СРК в основной группе была достоверно выше, чем в контрольной (соответственно 14,9 и 4,5%), через 5 лет она различалась недостоверно (20,8 и 12,2%), а через 8 лет была практически одинаковой (23,3 и 19,7%). Тем не менее, как следовало из доклада G. Sgemon и соавт. (Италия), перенесенные кишечные инфекции могут откладывать отпечаток на течение СРК и в более поздние сроки. Так, в 1994 г. в Болонье в 36 школах возникла вспышка сальмонеллезного гастроэнтерита (1468 заболевших детей), связанная с завозом в школы недоброкачественного завтрака (тунец). Авторы проследили судьбу этих детей, и спустя 16 лет оказалось, что в группе переболевших (теперь уже

молодых людей) частота СРК составила 36,4%, а в контрольной группе — 20,3%.

Все больший интерес вызывает *состояние кишечной микрофлоры* у больных СРК и ее возможная роль в развитии заболевания (S. Collins и соавт., Канада; G. Barbara, Италия). Для ее оценки в настоящее время применяются молекулярные методы с использованием полимеразной цепной реакции. Как показали P. Vercik и соавт. (Канада), кишечная микрофлора больных с СРК отличается от таковой у здоровых, и введение безмикробным мышам разведенного кала пациентов с диарейным вариантом СРК ускорило у подопытных животных кишечный транзит, чего не происходило, когда им вводилась взвесь кала от здоровых людей.

Важное значение в возникновении СРК может иметь и состояние *кишечной проницаемости*, которая нарушена у больных с диарейным вариантом заболевания и остается неизменной у пациентов с обстипационным вариантом (J. Söderholm, Швеция). Нарушение кишечной проницаемости при диарейном варианте СРК доказывается обнаружением сниженного уровня белков плотных контактов (окклюдинов и клаудинов) в слизистой оболочке кишечника и может коррелировать с тяжестью течения заболевания. Интересные данные в этом плане были приведены M. Camilleri (США), который показал, что аглютеновая диета у больных с диарейным вариантом СРК (при подтвержденном отсутствии серологических и гистологических признаков целиакии) может приводить к улучшению их субъективного состояния, повышению содержания окклюдинов и клаудинов в слизистой оболочке кишечника и уменьшению ее проницаемости.

В свою очередь, нарушенная кишечная проницаемость может вести к проникновению антигенов эндогенной микрофлоры через защитный слизистый барьер (G. Barbara, Италия). Это подтверждается экспрессией toll-подобных рецепторов в слизистой кишечника, распознающих компоненты бактериальных клеток, увеличенной у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми (G. Lindberg и соавт., Швеция). Последствиями такого проникновения может быть активация *иннатной и адаптивной иммунной системы*.

У больных с СРК выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , интерлейкинов 1, 6 и др.), а также увеличение количества Т-лимфоцитов, а у пациентов с диарейным вариантом — повышение содержания тучных и энтерохромаффинных клеток с увеличением выделения триптазы, гистамина и серотонина (R. Spiller, Великобритания, Y.-H. Youn и соавт., Южная Корея). Оценка уровня тучных клеток, содержания гистамина и триптазы в слизистой оболочке кишечника может служить потенциальным маркером, подтверждающим диагноз СРК

(G. Cremon и соавт., Италия). По мнению такого крупного специалиста, как R. Spiller, при СРК нет тех изменений в слизистой кишечника, которые отмечаются у больных неспецифическим язвенным колитом (в частности, полиморфно-клеточной нейтрофильной инфильтрации). Вместе с тем признаки активации иммунной системы ставят на повестку дня вопрос о целесообразности применения в перспективе в лечении пациентов с СРК таких лекарственных препаратов, как месалазин (G. Cremon и соавт., Италия; Y.-H. Youn и соавт., Южная Корея).

Еще одним фактором, вызывающим возникновение диареи при СРК, является нарушение всасывания желчных кислот. Как установил L. Walters (Великобритания) в ходе мета-анализа работ, включавших более 1000 больных с СРК, уменьшение всасывания желчных кислот наблюдается у 32% пациентов. Причина этих наруше-

ний, диагностируемых с помощью радиоизотопного исследования с  $^{51}\text{Cr}$ -НСАТ, остается недостаточно ясной, однако у 70–90% таких больных хороший эффект удается получить при применении колестирамина.

Таким образом, анализ представленных докладов показывает, что в последние годы наблюдается постепенный отход от взглядов на СРК как на чисто функциональное заболевание, которое не может быть объяснено имеющимися морфологическими показателями. Все больше доказательств получает точка зрения, что в сложном патогенезе СРК принимают участие много различных факторов. В будущем это может привести к кардинальным изменениям наших представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и разработке новых подходов к их лечению.