

УДК 616.345-008.6-06:616.34.24

Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника

(По материалам докладов 16-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии; Вена, 2008)

А.А. Шептулин, С.Ю. Кучумова

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

New in studying of irritable bowel syndrome

(On the data of reports of the 16-th United European Gastroenterology Week; Vienna, 2008)

A.A. Sheptulin, S.Yu. Kuchumova

Цель обзора. Отрастить в кратком обзоре содержание докладов, представленных в ходе 16-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии и посвященных проблеме синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Основные положения. Представленные доклады свидетельствуют о том, что этиология и патогенез СРК продолжают оставаться недостаточно ясными. СРК не является, по-видимому, чисто «функциональным» заболеванием, а протекает с определенными микробиологическими, иммунологическими, иногда и с морфологическими изменениями слизистой оболочки кишечника. Метааналитические исследования подтвердили эффективность применения при лечении СРК спазмолитиков, антидепрессантов и психотерапевтических методов.

Заключение. Патифизиологические и клинические аспекты СРК требуют продолжения научных исследований.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, этиология и патогенез, диагностика, лечение.

The aim of review. To reflect in brief the contents of reports presented at the 16th United European Gastroenterology Week devoted to irritable bowel syndrome (IBS) problem.

Original positions. The submitted reports prove that etiology and pathogenesis of IBS continue to remain insufficiently clear. The IBS is not, apparently, only «functional» disease, and develops with certain microbiologic, immunologic, and sometimes — with morphological changes of intestinal mucosa. Meta-analysis confirmed efficacy of spasmolytics, antidepressants and psychotherapeutic methods at treatment of IBS.

Conclusion. Pathophysiological and clinical aspects of IBS require continuation of scientific investigations.

Key words: irritable bowel syndrome, etiology and pathogenesis, diagnostics, treatment.

С 18 по 22 октября 2008 г. в Вене проводилась очередная 16-я Объединенная Европейская Неделя Гастроэнтерологии (ОЕНГ). Как в устных, так и в стендовых докладах, представленных в ходе этого крупного научного конгресса, большое внимание было уделено проблеме синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Подтверждены четкие возрастные различия в заболеваемости СРК. Так, К. Yamai и соавт. (Япония) установили, что распространенность СРК в стране, составляющая в среднем 10%, оказалась наиболее высокой (35,7%) у лиц в возрасте

20 лет, а наиболее низкой (6,7%) — в группе старше 60 лет.

Значительная часть докладов была посвящена изучению вопросов этиологии и патогенеза СРК. А. Dlugosz и соавт. (Швеция) обнаружили у 89% больных с СРК антигены хламидий в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки. Поскольку в контрольной группе эти антигены встречались лишь в 14% случаев, авторы сделали вывод, что персистенция хламидийной инфекции в эпителиоцитах и энтерохромаффинных клетках слизистой оболочки тонкой кишки может играть

важную роль в возникновении СРК и даже служить диагностическим маркером данного заболевания. В свою очередь, J. Semianow-Wejchert и соавт. (Польша) среди обследованных пациентов с СРК у 33,3% нашли в сыворотке крови антитела к *Saccharomyces cerevisiae*, у 36,8% — антитела к грибам рода *Candida*, а у 26,3% — грибковую колонизацию желудочно-кишечного тракта, в результате чего указали на возможную роль грибковой инфекции в этиологии СРК.

А.М. El-Sherif и соавт. (Египет) обнаружили, что у 87% больных развитию заболевания предшествовала перенесенная острая кишечная инфекция. При бактериологическом исследовании кала различные патогенные микроорганизмы выявлены у 92% пациентов. При проведении специфической антибактериальной терапии был достигнут хороший клинический эффект (особенно в случаях выявления сальмонелл, а также простейших *Entamoeba histolytica*), на основании чего сделан вывод о целесообразности обследования больных с СРК на наличие у них кишечных инфекций.

А. Parodi и соавт. (Италия), применив дыхательный тест с глюкозой, выявили у 25,2% пациентов с СРК признаки синдрома избыточного бактериального роста. По мнению авторов, проведение этого теста позволяет в группе обследованных идентифицировать подгруппу лиц, у которых могут оказаться эффективными антибактериальные препараты. По данным литературы Р.С. Schoenfeld (США) установил, что признаки синдрома избыточного бактериального роста наблюдаются у 10–84% больных с СРК и применение у таких пациентов местнодействующего антибиотика рифаксимины в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней может дать хороший эффект, способствуя, в частности, устранению метеоризма. Правда, М. Wilskow и соавт. (Норвегия), проанализировав в своей работе результаты проведения дыхательного теста с лактулозой, не обнаружили у больных с СРК каких-либо различий по сравнению со здоровыми лицами и пришли к заключению о нецелесообразности применения данного теста при рассматриваемой патологии.

Изучалось возможное значение непереносимости различных пищевых продуктов в возникновении СРК. Так, R. Dainese и соавт. (Франция), применив тест с нагрузкой лактозой и последующим проведением водородного дыхательного теста, показали, что непереносимость лактозы наблюдается у 54% больных с СРК (причем без существенных различий применительно к отдельным вариантам заболевания). При этом была отмечена четкая корреляция между степенью изменений результатов дыхательного теста, с одной стороны, и выраженностью клинических симптомов и уровнем тревоги, с другой.

Л. Berg и соавт. (Норвегия) провели дыхательный тест с нагрузкой фруктозой и выявили нару-

шения ее всасывания у 74,6% больных с СРК. Назначение диеты с ограничением фруктозы приводило к уменьшению выраженности клинических проявлений заболевания в 78,9% случаев. Напротив, S.C. Ligaarden и соавт. (Норвегия), оценивая возможную роль непереносимости отдельных пищевых продуктов с помощью определения у пациентов с СРК и здоровых лиц специфических антител класса IgG к антигенам молока, пшеничного хлеба, трески, куриного мяса, говядины, свинины, пивным дрожжам и грибам *Candida albicans*, установили, что лишь титр антител к *Candida albicans* был повышен в группе больных с СРК, тогда как титры антител к перечисленным продуктам у них оставались низкими. По мнению авторов, это свидетельствует против какой-либо роли повышенной чувствительности к пищевым продуктам в этиологии СРК.

V. Pilipenko и соавт. (Россия) изучали у больных с СРК проницаемость слизистой оболочки кишечника, измеряя концентрацию овальбумина в крови через 3 ч после приема белка 2 яиц. У 34,2% обследованных (несколько чаще при диарейном варианте) было обнаружено снижение уровня овальбумина менее 5 нг/мл, что подтверждало наличие нарушенной проницаемости слизистой оболочки кишечника. К. Gesse и соавт. (Венгрия, Франция) оценивали проницаемость слизистой оболочки толстой кишки, определяя уровень суточной экскреции ^{51}Cr -ЭДТА с мочой, и показали, что у пациентов с диарейным вариантом СРК проницаемость слизистой оболочки была достоверно выше, чем у здоровых лиц и больных, страдающих запорами. При этом выраженность выявленных нарушений коррелировала с частотой стула. Авторы пришли к заключению, что нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника играют важную роль в патогенезе клинических симптомов у пациентов с диарейным вариантом заболевания.

Было вновь продемонстрировано значение расстройств моторики кишечника и висцеральной чувствительности в возникновении клинических симптомов СРК. Так, М. Di Stefano и соавт. (Швеция) подтвердили, что у больных как с диарейной, так и с обстипационной формами СРК, боли появляются при меньшем растяжении ректосигмоидного отдела кишечника, чем у здоровых добровольцев. Т. Mizukami и соавт. (Япония) проводили в рамках скрининга колоректального рака колоноскопию с использованием для премедикации инъекции спазмолитика (бутилскополамина бромид) и обратили внимание, что у лиц, у которых в момент проведения исследования или анамнестически отмечались симптомы СРК, после введения спазмолитика перистальтические и спастические сокращения толстой кишки сохранялись дольше (в среднем 10,5 мин) по сравнению с лицами, не имевшими таких симптомов (около

4 мин). По мнению авторов, это указывает на значение нарушений моторики толстой кишки в патогенезе СРК.

Значительное место в докладах уделялось психосоматическим аспектам проблемы. S.M. Saugars-Tricas и соавт. (Великобритания) обнаружили, что нарушения «пищевое поведение» (прием пищи втайне от других, неудовлетворенность своей массой тела с последующим сознательным голоданием, искусственно вызываемой рвотой и злоупотреблением слабительными препаратами) встречаются у больных с СРК чаще, чем в популяции (соответственно в 23 и 2–6% случаев). Как считают авторы, выявление этих нарушений имеет большое значение для распознавания и решения проблем, лежащих в основе возникновения кишечных расстройств.

Частота депрессии у пациентов с СРК, по сообщению K. Danjo и соавт. (Япония), превышает таковую в популяции. Например, в группе женщин с СРК старше 65 лет она составила 57,1%, а у женщин того же возраста контрольной группы – 42,9%. Этот показатель у женщин выше, чем у мужчин (25,4 и 19,0%). По шкале CES-D у женщин он также достоверно превышал соответствующие значения в контрольной группе. По мнению авторов, депрессия играет важную роль как фактор риска развития СРК.

A. Mulak и соавт. (Польша), применив Мюнхенскую версию опросника CIDI, показали, что распространенность депрессивных и тревожных расстройств у больных с СРК (соответственно 30 и 41%) превышает таковую в популяции (16–18 и 25%). Наиболее часто при СРК встречались генерализованные тревожные расстройства (10,6%) и различного рода фобии (8,5–25,5%).

G. Hauser и соавт. (Хорватия) с помощью 5 различных опросников – шкала *хронических воспалительных заболеваний кишечника* (ХВЗК), шкала СРК-36, шкала тревоги Спилбергера, шкала депрессии Бека, количество стрессовых жизненных событий – сравнили качество жизни и психологический статус у больных с СРК и ХВЗК и установили, что в первой группе регистрируется более высокий уровень тревоги, чем во второй, тогда как уровень депрессии и количество стрессовых жизненных событий в обеих группах существенно не различались.

Некоторые доклады были посвящены изучению морфологических изменений слизистой оболочки кишечника при СРК. Так, по данным F. Garcia Duran и соавт. (Испания), при гистологическом исследовании биоптатов толстой кишки у этих больных в 54–71% случаев (в зависимости от клинического варианта заболевания) выявляются признаки неспецифического воспаления.

J. Langhorst и соавт. (Германия) определяли в кале уровень β -дефензина-2 – белка, выработка которого индуцируется микроорганизмами и

противовоспалительными цитокинами и отражает состояние иммунной системы. Обнаружив у больных *неспецифическим язвенным колитом* (НЯК) повышение уровня β -дефензина в кале, авторы ожидали, что у пациентов с СРК будут нормальные показатели этого теста, однако у них также было выявлено повышенное содержание этого белка в кале. На основании полученных результатов авторы сделали вывод об активации при СРК местной иммунной системы слизистой оболочки толстой кишки без микроскопических признаков воспаления.

По наблюдениям S.J. Foley и соавт. (Великобритания), у больных с СРК с преобладанием диареи отмечается воспаление слизистой оболочки кишечника низкой степени активности с повышением количества тучных клеток. При этом воспалительные цитокины угнетают активность транспортера серотонина (SERT) в тромбоцитах, которая соответственно может служить биомаркером воспаления слизистой оболочки толстой кишки и использоваться для оценки эффективности противовоспалительной терапии у таких пациентов.

G. Basilisco и соавт. (Италия) изучали иммуногистохимические изменения слизистой оболочки прямой кишки при различных вариантах СРК. При диарейном варианте обнаружено достоверно более высокое содержание CD3 лимфоцитов в слизистой оболочке, чем при обстипационном варианте, выявленные изменения при этом коррелировали с уровнем тревоги и депрессии. Содержание энтерохромаффинных клеток не различалось в указанных подгруппах больных, но коррелировало с чувствительностью стенки прямой кишки к растяжению.

В свою очередь, R. Sidhu и соавт. (Великобритания) показали, что у части пациентов с диарейным вариантом СРК наблюдается преходящее повышение уровня хромогранина А в сыворотке крови, отражающее гиперплазию энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки толстой кишки, опосредованную гастринном. По мнению авторов, выявление таких лиц среди больных с резистентным течением диарейного варианта СРК способно помочь в отборе пациентов, у которых может оказаться эффективным лечение октреотидом.

Важное место в обсуждении проблемы СРК в ходе 16-й ОЕНГ занимали вопросы диагностики и дифференциальной диагностики. Известно, что хронические воспалительные заболевания кишечника, такие как НЯК и *болезнь Крона* (БК), в ряде случаев протекают под маской СРК. Как показали A.N. Karsoritakis и соавт. (Греция), в дифференциальной диагностике в таких случаях помогает определение в сыворотке крови уровня кальций-связывающего провоспалительного белка кальгранулина CS100F12, который у больных НЯК и БК оказывается достоверно выше.

С этой целью может использоваться также показатель содержания лактоферрина в кале. Лактоферрин представляет собой гликопротеин, который экспрессируется активированными нейтрофилами, и его обнаружение свидетельствует о наличии воспаления слизистой оболочки толстой кишки. Как установили R. Sidhu и соавт. (Великобритания) и L. Langhorst и соавт. (Германия), концентрация лактоферрина в кале у больных НЯК и БК выше, чем у пациентов с СРК. Чувствительность и специфичность данного метода при проведении дифференциальной диагностики составили соответственно 90,5 и 95,7%.

L. Kok и соавт. (Нидерланды) пришли к заключению, что в качестве теста первого этапа дифференциальной диагностики между СРК и ХВЗК возможно определение в кале уровня кальпротектина, являющегося биомаркером ХВЗК. Диагностическая значимость этого теста повышается, если его результаты оценивать в комбинации с клиническими симптомами (в частности, наличием крови в кале). По данным A. Tursi и соавт. (Италия), указанный метод может использоваться и при проведении дифференциальной диагностики между СРК и дивертикулитом: при СРК содержание кальпротектина в кале остается таким же, как у здоровых, а при дивертикулите (даже неосложненном) оно достоверно повышается.

A.C. Ford и соавт. (США) провели мета-анализ 11 работ, включавших 1700 больных с СРК, у которых проводилось определение антител к гиадину, эндомизию или тканевой транслугтаминазе, а также выполнялась биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с последующим гистологическим исследованием. Авторы сделали вывод, что гистологически подтвержденная целиакия встречается при СРК в 4 раза чаще, чем в контрольной группе, что делает целесообразным проведение среди больных с СРК скрининга с целью ее исключения. В свою очередь, A. Virse и соавт. (Латвия) выявили антитела к тканевой транслугтаминазе класса IgA лишь в 2,8% случаев, вследствие чего сделали вывод, что частота распространенности целиакии у больных с СРК в странах Восточной и Центральной Европы ниже, чем в других регионах.

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, проведенном у 100 больных с диарейным вариантом СРК, A. Das и соавт. (Индия) у 35% из них обнаружили признаки микроскопического колита (у 30% — лимфоцитарного, у 5% — коллагенового). F. García Dugan и соавт. (Испания) выявили аналогичную гистологическую картину у 12,2% пациентов. По мнению авторов обоих исследований, этот факт требует обязательного включения микроскопического колита в круг дифференциально-диагностического поиска при обследовании больных с диарейным вариантом СРК.

Характеризуя клиническое течение СРК, A. Wang и соавт. отметили, что распространенность его изолированных форм в популяции составляет 10,9%, а сочетанных с *функциональной диспепсией* (ФД), — 5,0%, т. е. практически каждый третий случай СРК сочетается с ФД. D.A. Sibog и соавт. (Польша) провели сравнительное исследование частоты выявления *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) у больных с СРК и в общей популяции. Оказалось, что у пациентов и с констипационным вариантом СРК, и с диарейным сопутствующая ГЭРБ обнаруживается достоверно чаще (соответственно в 47,8 и 28% случаев), чем в контрольной группе (19%). Однако при СРК в структуре сопутствующей ГЭРБ эрозивные формы заболевания встречаются существенно реже (17%), чем в контроле (32%).

В ряде работ (S. Nasser-Moghaddam и соавт., Иран; H. Mönnikes и соавт., Германия) было отмечено, что эффективность ингибиторов протонной помпы (омепразола, пантопразола) при сочетании ГЭРБ и СРК оказывается ниже, чем у пациентов с изолированно протекающей ГЭРБ. При этом неожиданным для немецких исследователей оказалось то, что на фоне приема пантопразола уменьшалась выраженность симптомов не только ГЭРБ, но и сопутствующего СРК (правда, медленнее, чем симптомов ГЭРБ).

U. Ekerfors и соавт. (Швеция) изучали факторы, влияющие на обращаемость больных с СРК за медицинской помощью. Из числа обследованных ими 205 больных часто обращающимися за медицинской помощью оказались 14%. От редко обращающихся за медицинской помощью они отличались большей выраженностью симптомов СРК (в частности болей), более отчетливыми проявлениями соматизации, более высокой частотой внекишечных симптомов, большей выраженностью тревоги, более низкими показателями качества жизни по результатам применения опросника SF 36. E.A. Poluektova и соавт. (Россия) показали, что факторами, способствующими достижению ремиссии СРК, являются: возраст больных в момент обследования (менее 30 лет), возраст к моменту установления диагноза (менее 25 лет), отсутствие обращения за медицинской помощью при каждом обострении заболевания и сопутствующих симптомов диспепсии. У пациентов с СРК, у которых не удалось достичь ремиссии, наблюдались более высокий уровень депрессии, более значительная выраженность аффективных нарушений, более частая обеспокоенность состоянием своего здоровья.

Несколько крупных исследований было посвящено оптимизации схемы лечения и оценке эффективности новых лекарственных препаратов, применяемых при СРК. Так, J.M. Johnston и соавт. (США) отметили хороший эффект линаклоида — плохо абсорбируемого пептида, являющегося

агонистом кишечной гуанилатциклазы рецепторов С-типа. При назначении в дозе 300 и 600 мкг в сутки в течение 12 нед больным с обстипационным вариантом СРК препарат способствовал достоверному (по сравнению с результатами применения плацебо) уменьшению выраженности болей и увеличению частоты стула. Самым частым побочным эффектом оказалась диарея, возникавшая у 11–18% пациентов. По мнению авторов, требуется подтверждение эффективности данного препарата в дальнейших исследованиях.

Т.К. Klooker и соавт. (Бельгия, Нидерланды) провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности применения при СРК кетотифена, являющегося стабилизатором тучных клеток. В дозах до 12 мг в сутки препарат повышал порог восприятия боли у больных с исходной висцеральной гиперчувствительностью, подтвержденной с помощью баростата, уменьшал у них выраженность кишечных расстройств (метеоризма, диареи) и повышал качество жизни. Авторы подчеркнули, что эффективность кетотифена, равно как и механизмы его действия, нуждаются в дальнейшем изучении.

А.С. Ford и соавт. (Канада, США, Ирландия) представили ряд докладов, в которых привели результаты мета-анализа эффективности применения при СРК различных лекарственных средств и методов терапии. Так, мета-анализ 12 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, посвященных изучению у 591 пациента эффективности пищевых волокон в лечении СРК, показал, что при их назначении клинические симптомы заболевания сохранялись в 51,7% случаев, а при использовании плацебо — в 57,7%. Показатель NNT (number needed to treat — число больных, которых необходимо пролечить, чтобы у 1 пациента был достигнут эффект) при применении пищевых волокон составил 11. Незначительные различия с плацебо становились более выраженными, если результаты лечения оценивались только по отношению к псиллиуму, при применении которого частота сохранения клинических симптомов составила 51,6% (при использовании плацебо 64,4%), а показатель NNT оказался равным 6.

В процессе мета-анализа 22 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (1778 больных), посвященных изучению эффективности

применения спазмолитиков, а также масла мяты перечной, получены следующие данные. При назначении спазмолитиков клинические симптомы СРК сохранялись у 38,7% пациентов, при использовании плацебо — у 55,6%. В целом по группе с использованием спазмолитиков показатель NNT составил 5. По отдельным спазмолитикам наилучшие результаты были отмечены при назначении отилония (NNT = 4,5), гиосцина (NNT = 3,5) и масла мяты перечной (NNT = 2,5).

Те же авторы провели мета-анализ 13 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (789 больных) с целью оценки эффективности применения при СРК *трициклических антидепрессантов* (ТЦА) и *ингибиторов обратного захвата серотонина* (ИОЗС). При назначении ТЦА симптомы СРК сохранялись у 41,4% пациентов, при применении плацебо — у 59,8% (NNT = 4). При использовании ИОЗС — соответственно у 44,2 и 70,9% (NNT = 3,5).

В ходе мета-анализа 20 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению различных методов психотерапии (познавательно-поведенческой, релаксационной, динамической, многокомпонентной и др.) при лечении в общей сложности 1278 пациентов с СРК, установлено, что их эффективность превосходила таковую в сравнении с традиционными методами: жалобы, в частности, сохранялись соответственно у 50,1 и 72,5% больных. Показатель NNT при применении психотерапевтических методов оказался равным 4. G. Robins и соавт. (Великобритания) подтвердили хороший непосредственный эффект гипнотерапии (5–7 сеансов в течение 6–12 нед), способствовавший уменьшению выраженности болей в животе и кишечных расстройств. Однако авторы подчеркнули, что этот метод требует оценки отдаленных результатов его применения.

Таким образом, как показывает обзор докладов, представленных на 16. ОЕНГ, проблема СРК, по-прежнему, содержит много недостаточно изученных и противоречиво освещаемых вопросов. Усилия ученых направлены в настоящее время на уточнение патофизиологических механизмов возникновения жалоб у таких пациентов, совершенствование методов диагностики и дифференциальной диагностики, улучшение результатов лечения.