

УДК 616.345-008.6-06:616-02.15

Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника в докладах 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии (Париж, 2007)

А.А. Шептулин, А.А. Курбатова

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

Discussion of irritable bowel syndrome problem at reports of the 15-th United European Gastroenterological Week (Paris, 2007)

A.A. Sheptulin, A.A. Kurbatova

Цель обзора. Обсуждение докладов 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии, посвященных синдрому раздраженного кишечника (СРК).

Полученные данные. В докладах, посвященных проблеме СРК, основное внимание уделялось возможным патогенетическим звеньям заболевания (в первую очередь, нарушению транспорта газа в кишечнике, состоянию кишечной микрофлоры, воспалительным изменениям слизистой оболочки толстой кишки), сочетанию СРК с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, оптимизации методов лечения.

Заключение. Большое число докладов, посвященных изучению воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки, свидетельствует о постепенном отходе от трактовки СРК как чисто функционального заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, микрофлора кишечника, воспалительные изменения слизистой оболочки.

Aim of the review. Discussion of reports of 15-th United European Gastroenterological Week, devoted to irritable bowel syndrome (IBS).

Obtained data. In reports devoted to the problem of IBS, main attention was paid to the possible pathogenetic components of the disease (first of all, to intestinal gas transport disorder, intestinal microflora state, inflammatory changes of large intestinal mucosa), to combination of IBS to other diseases of gastro-intestinal tract, optimization of treatment methods.

Conclusion. High number of the reports devoted to inflammatory changes of large intestinal mucosa, proves gradual gliding away from assessment of IBS as purely function disease.

Keywords: irritable bowel syndrome, microflora of intestine, inflammatory changes of mucosa

С 27 по 31 октября 2007 г. в Париже проходила 15-я Объединенная Европейская Неделя Гастроэнтерологии (15.ОЕНГ). В ряду обсуждавшихся на ней актуальных вопросов большое внимание было уделено проблеме синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Эпидемиологические исследования, проведенные в Бразилии (С.М. Francesconi и соавт.), позволили прийти к заключению, что распространенность СРК в популяции этой страны достигает 16,1% (10,1% — у мужчин, 19,9% — у женщин) и в отличие от результатов, полученных многими другими исследователями, не зависит от возраста,

составляя 17,2% в возрастной группе от 16 до 40 лет и 14,9% — в возрастной группе от 41 года до 65 лет. D. DeVries и соавт. (Нидерланды) указали на высокую (42,9%) частоту обнаружения СРК у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани (в частности, с синдромом Элерса—Данло) и отрицательное влияние симптомов СРК на качество жизни таких пациентов.

Вновь было подчеркнуто значение в этиологии СРК перенесенных кишечных инфекций. Как отмечено в докладе F. Mearin (Испания), у 5—15% больных с СРК заболевание начинается после перенесенной пищевой токсикоинфекции (бакте-

риального гастроэнтерита). В свою очередь, по его наблюдениям, у лиц, перенесших кишечную инфекцию, СРК возникает в 12% случаев. При этом течение постинфекционного СРК, по-видимому, отличается от обычного (т. е. волнообразного, с периодами улучшения и ухудшения). I. Jung и соавт. (Южная Корея), наблюдавшие 134 больных с СРК, возникшим после шигеллезной инфекции, показали, что примерно половина пациентов в течение 5 лет полностью выздоравливают. Правда, не все авторы согласны с правомерностью выделения постинфекционного СРК как самостоятельного варианта заболевания. С.М. Francesconi и соавт. (Бразилия) подчеркнули, что, несмотря на высокую частоту кишечных инфекций в стране, они не играют существенной роли в последующем развитии СРК.

Несколько неожиданные данные представили в своем докладе, озаглавленном «Синдром раздраженного кишечника — заболевание, обусловленное приемом лекарственных препаратов?», С.С. Fosnes и Р.Г. Farup (Норвегия). Используя базу данных Норвежского института общественного здоровья, авторы с помощью многовариантного анализа установили, что при СРК существует взаимосвязь развития заболевания не только с такими факторами, как пол, возраст, наличие тревоги и депрессии, но и с приемом лекарственных препаратов, в число которых вошли инсулин, неселективные бета-блокаторы, эстрадиол, препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, антибактериальные средства, препараты лития и др. В результате был сделан вывод, что возникновение СРК можно рассматривать как проявление побочных эффектов применения указанных препаратов.

Большое число докладов было посвящено различным аспектам патогенеза СРК. Е.А. Полуэктова и соавт. (Россия) на основании изучения объективной характеристики боли у пациентов с СРК путем исследования ноцицептивного флексорного рефлекса пришли к заключению, что у таких больных по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы наблюдаются достоверное снижение порога боли, повышение порога рефлекса и уменьшение коэффициента порог боли/порог рефлекса, что свидетельствует о наличии при СРК объективных предпосылок для возникновения боли в виде расстройств ее восприятия и нарушения функционирования антиноцицептивной системы.

Изучая возможные механизмы висцеральной гиперчувствительности у больных с СРК, N. Сепас и соавт. (Франция, Канада, США) показали, что в биоптатах *слизистой оболочки* (СО) толстой кишки у таких пациентов отмечается повышение активности протеолитических ферментов (трипсина IV и мезотрипсина). Учитывая, что в экспериментальных исследованиях на мышах внутрикишечное введение трипсина IV вызывало перистальтические сокращения кишечной стенки

при той степени растяжения толстой кишки, в ответ на которое в обычных условиях усиления перистальтической активности не происходило, авторы заключили, что названные протеолитические ферменты могут служить одним из факторов, обуславливающих висцеральную гиперчувствительность у больных с СРК.

К. Gecse и соавт. (Франция, Венгрия) обнаружили у пациентов с диарейным вариантом СРК повышение активности серин-протеазы в просвете толстой кишки, что вследствие включения активированного протеазой рецептора-2 (PAR-2) могло вести к повышению проницаемости кишечника и, как показали эксперименты на мышах, сокращению мышечных волокон стенки кишки в ответ на ее растяжение. По данным Z.X. Bian и соавт. (Гонконг), полученным в опытах на крысах, повышенная экспрессия PAR-2 коррелирует с увеличением содержания серотонина и гиперплазией энтерохромаффинных клеток в слизистой оболочке и может быть одним из факторов, определяющих висцеральную гиперчувствительность у больных с СРК. По наблюдениям Schmidtman и соавт. (Германия), выявляемые у таких больных нарушения метаболизма серотонина могут приводить к расстройству регуляции различных функций кишечника, в первую очередь моторики, и играть, таким образом, важную роль в патогенезе СРК.

Т. Piche и соавт. (Франция, Италия) обнаружили у пациентов с СРК повышение кишечной проницаемости, обусловленное так называемыми «растворимыми факторами», которые могут вырабатываться бактериями или тучными клетками. L. Marciani и соавт. (Великобритания) изучали у больных с диарейным вариантом заболевания содержание воды в разных отделах кишечника, используя с этой целью метод магнитно-резонансной томографии. При этом установлено, что по сравнению со здоровыми лицами у пациентов с СРК в условиях натощак наблюдается снижение содержания воды в просвете тонкой кишки и уменьшение времени орцекального транзита, а также увеличение содержания воды в восходящем отделе ободочной кишки. По мнению авторов, применение данного метода позволяет лучше идентифицировать различные подгруппы больных с СРК, что обеспечивает возможности более целенаправленного лечения.

В нескольких докладах обсуждалась возможная роль в патогенезе СРК повышенного газообразования в кишечнике. Как отметил F. Azpiroz (Испания), количество газа, образующегося в кишечнике пациентов с СРК, не отличается от такового у здоровых, однако при СРК выведение газа замедлено и в результате висцеральной гиперчувствительности нарушено его восприятие рецепторами стенки толстой кишки. F. Perez и соавт. (Испания) показали, что у больных с СРК, предъявляющих жалобы на метеоризм, ощущение

вздутия живота появляется не вследствие увеличения общего объема газа в кишечнике, как у больных с расстройствами моторной функции последнего на фоне нейропатии, а за счет нарушения его перераспределения в кишечнике.

Интересные данные представили J. Serra и соавт. (Испания). Больным с СРК и функциональным метеоризмом, а также здоровым лицам контрольной группы в течение 1 ч в прямую кишку вводили смесь азота, кислорода, углекислого газа в той пропорции, которая характерна для венозной крови. Затем в течение 30 мин определяли скорость ее эвакуации. Кроме того, оценивали висцеральную чувствительность к газу (по специальной шкале), а также характер распределения газа, меченного радиоактивным ксеноном (с помощью скинтиграфии). У больных с СРК введение указанной смеси вызывало значительно более выраженные клинические симптомы и вздутие живота, чем у здоровых. Распределение газа в толстой кишке у обследованных обеих групп было одинаковым, однако клиренс газа у пациентов с СРК осуществлялся медленнее. Наиболее выраженная его задержка отмечалась в проксимальных отделах кишки. Авторы сделали вывод, что у больных с СРК имеется висцеральная гиперчувствительность к газу, находящемуся в кишечнике, и, кроме того, нарушен клиренс, вызывающий задержку газа и способствующий появлению клинических симптомов СРК.

Несколько работ было посвящено значению в патогенезе СРК изменений состава кишечной микрофлоры. По данным F. Azpiroz (Испания), частота выявления признаков патологии у больных с СРК достигает 78%, при этом степень изменения показателей дыхательного теста с лактулозой коррелирует с выраженностью изучаемых симптомов.

G.C. Parkes и соавт. (Великобритания) исследовали кишечную микрофлору в замороженных биоптатах СО толстой кишки. В ходе работы было показано, что у больных с диарейным вариантом заболевания по сравнению со здоровыми лицами отмечается повышенное содержание бактерий, ассоциированных со слизистой оболочкой (особенно бактероидов, играющих роль провоспалительных бактерий). По мнению авторов, изменения микрофлоры кишечника могут иметь важное значение в патогенезе СРК, что следует учитывать при лечении больных.

R.A. Awad и S. Samacho (Мексика) изучали с помощью электронного баростата висцеральную чувствительность у больных с СРК, имеющих и не имеющих *E. coli* в кишечном содержимом. Установлено, что порог чувствительности к растяжению прямой кишки при отсутствии *E. coli* был значительно ниже. Авторы высказали предположение, что угнетение *E. coli* в результате антибиотикотерапии, проводимой по поводу острых кишечных инфекций, может играть роль в изме-

нении висцеральной чувствительности у больных с постинфекционным СРК.

Большое внимание в докладах уделялось морфологическим изменениям в СО кишечника у пациентов с СРК. Не случайно один из симпозиумов, проводившихся в рамках 15.ОЕНГ, назывался «Роль воспаления в патогенезе функциональных заболеваний кишечника».

R. De Georgio (Италия) показал, что при СРК в СО толстой кишки увеличивается содержание тучных клеток, причем степень этого увеличения коррелирует с выраженностью болевого синдрома. T. Piche и соавт. (Франция) пришли к выводу, что повышение содержания тучных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки является одним из характерных признаков воспалительного инфильтрата низкой степени активности, отмечающегося у больных с СРК, кроме того, прослеживается четкая корреляция между выраженностью общей слабости и депрессии у таких больных и обнаруживаемым у них количеством тучных клеток. По мнению авторов, это свидетельствует о том, что психические изменения у пациентов с СРК коррелируют с воспалительными изменениями слизистой оболочки толстой кишки. H. Tornblom и соавт. (Швеция) обнаружили у больных с тяжелым течением СРК при глубокой биопсии тощей кишки признаки лимфоцитарного ганглионита, а также дегенеративной нейропатии. Между тем авторы не сочли эти изменения патогномичными для СРК, поскольку они выявлялись и у больных с ожирением.

A. Akbar и соавт. (Великобритания), изучая состояние слизистой оболочки толстой кишки сделали заключение, что при обычной микроскопии она не отличается от нормальной. Однако при иммуногистохимическом исследовании авторы обнаружили повышенное содержание в ней тучных клеток, а также CD3- и CD4-лимфоцитов, что, на их взгляд, указывало на наличие незначительно выраженного воспаления. Кроме того, у пациентов с СРК в биоптатах СО толстой кишки отмечалась повышенная экспрессия рецепторов потенциала ваниллоидных ионных каналов 1-го типа (TRPV1), которая, как считают авторы, обусловлена воспалительной реакцией и может рассматриваться как один из патофизиологических факторов СРК.

R. Spiller (Великобритания) пришел к выводу, что у больных с СРК в результате воздействия бактерий, антигенов пищи, психических стрессов активируется иммунная система слизистой оболочки кишечника. Это ведет к повышению ее проницаемости, увеличению содержания в ней интраэпителиальных лимфоцитов, CD3- и CD25-лимфоцитов, тучных клеток, энтерохромаффинных клеток, продукции цитокинов (в частности, ИЛ-1 β).

J. Langhorst и соавт. (Германия) исследовали у больных с СРК уровень человеческого дефен-

зина-2- β (HBD-2), который вырабатывается под действием провоспалительных интерлейкинов. Оказалось, что у больных с СРК, как и у пациентов с язвенным колитом, по сравнению со здоровыми лицами уровень HBD-2 в кале повышен. По мнению авторов, это может свидетельствовать о том, что при СРК наблюдается активация местной иммунной системы в ответ на действие провоспалительных цитокинов при отсутствии макроскопических признаков воспаления.

R. Gloro и соавт. (Франция) обнаружили у больных с СРК повышенное содержание в кале кальпротектина, являющегося маркером воспаления СО толстой кишки. Однако при этом экспрессия рецептора, активированного протеазой, в слизистой оболочке у пациентов с СРК была значительно ниже, чем у больных с *хроническими воспалительными заболеваниями кишечника* (ХВЗК), и существенно не отличалась от таковой у здоровых. На основании этого авторы сделали вывод, что механизмы развития воспалительных изменений в СО толстой кишки при СРК существенно отличаются от таковых у больных с ХВЗК.

Часть выступлений была посвящена оценке клинической картины при СРК. По мнению J. Zimmerman (Израиль), профиль изучаемых клинических симптомов зависит от пола больных: у женщин преобладает диарейный вариант СРК, у мужчин на передний план выступают боли в животе и метеоризм. Т. Boucekine и соавт. (Алжир) сопоставили диагностическую ценность Римских критериев II и III. Оказалось, что в группе больных, у которых СРК диагностирован на основании Римских критериев III, этот же диагноз на основании Римских критериев II можно было поставить лишь в 59% случаев. Авторы заключили, что постановка диагноза с учетом Римских критериев III приведет к заметному увеличению показателей распространенности СРК и относительному увеличению пропорции больных со смешанным и неклассифицируемым вариантами заболевания.

В ряде докладов указывалось на нередкое сочетание СРК с другими клиническими симптомами (например, болями в эпигастрии, головными болями, болями в крестце) и функциональными синдромами, а также с психосоциальными проблемами, при этом частота коморбидности возрастала по мере увеличения продолжительности течения СРК (С. Bijkerk и соавт., Нидерланды; N.J. De Wit и соавт., Нидерланды).

S. Nasseri-Moghaddam и соавт. (Иран) выявили симптомы СРК у 50,9% больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. A. Ringel и соавт. (США), обследовав 150 пациентов с СРК, показали, что у 93% из них имеются симптомы диспепсии, укладывающиеся в постпрандиальный дистресс-синдром, являющийся вариантом *функциональной диспепсии* (ФД). Авторы тем не менее предложили

рассматривать эти симптомы в рамках СРК, а не трактовать их как сочетание СРК и ФД.

Как показали P.A. Johansson и соавт. (Норвегия), заболевания, сопутствующие СРК, в плане финансовой нагрузки имеют для общества даже большее значение, чем непосредственно СРК. Авторы наблюдали в течение длительного времени (до 9 мес) 164 больных с СРК. В течение 6 мес они в среднем нанесли 3,6 визита к врачу. Однако только 31 пациент обращался за медицинской помощью по поводу СРК. При этом пребывание на больничном листе составило у них по поводу СРК — 1,7 дня, по поводу сопутствующих заболеваний — 16,3 дня. Из сказанного следует, что расходы, связанные с лечением, определяются не столько самим СРК, сколько сопутствующей патологией, поэтому акцент только на СРК вряд ли приведет к существенному уменьшению общих расходов на лечение этих пациентов.

Большое число докладов касалось совершенствования методов терапии при СРК. Так, E. Morlin и соавт. (Швеция) показали, что увеличение физической активности (ходьба, бег, плавание, катание на велосипеде) приводит к отчетливому уменьшению выраженности кишечных симптомов (в первую очередь, исчезновению запоров). Авторы пришли к заключению, что рекомендации о повышении физической активности необходимо включить в информационный лист для пациентов с СРК.

Для определения целесообразности обогащения рациона питания больных с СРК пищевыми волокнами С. Bijkerk и соавт. (Нидерланды) провели рандомизированное сравнительное исследование, в ходе которого у 275 пациентов с СРК в течение 12 нед изучалась эффективность применения растворимых пищевых волокон (псиллиум), нерастворимых волокон (отруби) и плацебо (белый рис). Эффективность псиллиума в отношении уменьшения выраженности болей и кишечных расстройств оказалась достоверно выше, чем у плацебо. Через 1 мес лечения положительные результаты были отмечены соответственно у 52,9 и 32,0% больных, через 2 мес — у 45,9 и 29,0%. Эффективность отрубей и плацебо существенно не различалась.

Несколько докладов было посвящено применению пробиотиков при лечении СРК. По сообщению F. Azpiroz (Испания), в настоящее время в литературе опубликовано более 20 работ (только в 2007 г. — 5), в которых отмечался их положительный эффект. H. Eutamene и соавт. (Франция) в экспериментах на крысах обнаружили, что применение у животных штаммов *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 приводило к подавлению вызванной стрессом висцеральной гиперчувствительности в ответ на растяжение толстой кишки. Авторы полагают, что этот эффект можно потенциально использовать и при лечении СРК.

Исходя из результатов, полученных A. Somani

и соавт. (Индия), применение при диарейном варианте СРК йогурта, обогащенного пробиотиками, оказывает такое же влияние, что и стандартная схема лечения со спазмолитиками, обволакивающими и антидепрессантами, и помимо этого лучше переносится больными.

Р. Епск и соавт. (Германия) провели многоцентровое (в 10 центрах), двойное-слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, включавшее 298 больных с СРК, и установили, что применение препаратов *E. coli* (от 6 до 10 бактериальных штаммов) в дозе 1,5 мл 3 раза в день достоверно чаще приводило к уменьшению выраженности клинических симптомов заболевания, чем применение плацебо (соответственно 56,8 и 37,4%). Показатель NNT (number needed to treat — число больных, которых необходимо пролечить для получения требуемого эффекта у одного пациента) составил 5,2. При этом эффективность лечения у мужчин оказалась выше (NNT — 3,4), чем у женщин (NNT — 8,6). Авторы сделали вывод, что данный метод является более эффективным, чем существующие в настоящее время другие методы лечения СРК.

Два доклада касались использования сахаромыцетов (*Saccharomyces boulardii*) при лечении СРК. С. Choi и соавт. (Южная Корея) назначали их при диарейном и смешанном вариантах заболевания, В.И. Филипенко и В.А. Исаков (Россия) — при диарейном и обстипационном. В обоих докладах было показано, что применение данного пробиотика способствует уменьшению выраженности клинических проявлений СРК и нормализации частоты стула (в первой работе — недостоверно), а также улучшению качества жизни больных.

Правда, не во всех докладах приводились аналогичные результаты. Так, S.C. Ligearden и соавт. (Норвегия) провели двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование, включавшее применение пробиотика *Lactobacillus plantarum* MF 1298 в капсулах и плацебо, — два последовательных 3-недельных курса с 4-недельным интервалом. Положительный эффект, определявшийся по уменьшению выраженности клинических симптомов и числу дней хорошего самочувствия, оказался значительно лучше при использовании плацебо. В связи с этим авторы предложили приостановить дальнейшее лечение указанным пробиотиком и продолжить изучение препарата.

Обнаружение у больных с СРК увеличенного содержания тучных клеток в СО толстой кишки дало J. Santos и соавт. (Испания) основание применить у 8 пациентов с диарейным вариантом заболевания хромогликат натрия (200 мг 3 раза в сутки). Использование этого препарата способствовало уменьшению выраженности болей, диареи, а также снижению экспрессии провоспалительных цитокинов в результате стабилизации мембраны

тучных клеток. Клинический эффект сохранялся и спустя 3 мес после окончания терапии.

М. Saris и соавт. (Турция) исследовали эффективность агониста 5-HT₄-рецепторов тегасерода в дозе 6 мг 2 раза в сутки в течение 12 нед в одной группе больных и в той же дозе в течение 36 нед в другой группе. В каждую группу было включено 275 человек. Оценивалась частота исчезновения дискомфорта в животе, метеоризма, запоров. Через 12 нед лечения эффект был отмечен у 89,8% пациентов первой группы и у 88,3% — второй. Спустя 36 нед он наблюдался у 95,2% больных, продолжавших принимать препарат, и лишь у 46,1% пациентов, прекративших его прием через 12 нед, а через 48 нед — соответственно у 46,1 и 22,9%. Авторы сделали вывод, что прекращение приема тегасерода дает быстрый рецидив клинических симптомов СРК.

Е. Ziea и соавт. (Китай, США) показали, что у крыс с висцеральной гиперчувствительностью (в качестве экспериментальной модели СРК) применение электроакупунктуры [ST-36] повышает порог переносимости боли при растяжении толстой кишки. По мнению авторов, этот метод в перспективе мог бы быть использован и при лечении СРК в клинических условиях.

Наконец, I.L. Zijdenbos и соавт. (Нидерланды, Великобритания) провели мета-анализ работ, посвященных психотерапевтическим методам лечения СРК. В мета-анализ вошли 23 исследования, включавшие 1554 больных. При этом сравнивалась эффективность познавательного-поведенческой (когнитивно-бихевиоральной) терапии, межличностной психотерапии и релаксационной терапии. Авторы полагают, что наиболее результативной сегодня является познавательного-поведенческая терапия, которая по сравнению с обычным лечением способствовала более отчетливому уменьшению выраженности всех клинических симптомов и улучшению качества жизни. Межличностная терапия приводила к уменьшению выраженности только клинических симптомов (за исключением боли), релаксационная — улучшала только качество жизни. Это свидетельствует о целесообразности включения психотерапевтических методов в схему лечения больных с СРК.

Таким образом, анализ докладов 15.ОЕНГ, посвященных проблеме СРК, показывает, что в настоящее время наибольшие усилия ученых сосредоточены на изучении различных патогенетических звеньев СРК, в первую очередь структурных (воспалительных) изменений слизистой оболочки кишечника при этом заболевании. По существу, это означает все больший отход от классического определения СРК как чисто «функционального» заболевания, что в дальнейшем может привести к серьезному пересмотру тактики лечения таких больных.