

КАК ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С СРК

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ЗАКОФАЛЬК® В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ

Сборник научно-практических статей
под редакцией профессора М.Д. Ардатской

Москва
2016

УДК 616.34-002-009.7-085(082)

ББК 54.133-324-52я43

К16

Как повысить эффективность терапии болевого синдрома у пациентов с СРК. Клинический опыт применения препарата масляной кислоты закофальк в лечении синдрома раздраженной кишки: сб. науч.-практ. ст. / под ред. М. Д. Ардатской. – М.: Прима Принт, 2016. – с. – ISBN 978-5-9907558-7-1.

И. Ардатская Мария Дмитриевна, ред.

Редактор – проф., д.м.н. М.Д. Ардатская

В данном сборнике представлен отечественный опыт клинического применения Закофалька у пациентов с СРК. Представлены современные данные о важнейшем патофизиологическом феномене СРК – висцеральной гиперчувствительности, ее клиническом значении и роли масляной кислоты в медикаментозной коррекции данного состояния. Показаны преимущества комбинации стандартной спазмолитической терапии с Закофальком в купировании болевого синдрома у пациентов с СРК по сравнению с только стандартной терапией.

Сведения об авторе:

Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор, должность: профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

Эл. адрес: ma@uni-med.ru, ma@sai.msu.ru. Тел.: (499) 730-64-89.

Адрес раб.: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21.

УДК 616.34-002-009.7-085(082)

ББК 54.133-324-52я43

Сдано в набор 20.08.2016

Подписано в печать 17.09.2016

Формат 60x90¹/₁₆. Бумага мелованная, 115 г/м²

Гарнитура Муриад Pro. Печать офсетная

Тираж 10 000 экз. Заказ ДФ109

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

ISBN 978-5-9907558-7-1

© Коллектив авторов

Оглавление

От редактора	4
Клиническое значение висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК. <i>Топчий Т.Б., Ардатская М.Д.</i>	5
Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении. <i>Немцов В.И.</i>	17
Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности. <i>Маев И.В., Оганесян Т.С., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Баркова Т.В., Кривобородова Н.А., Черемушкина Н.В.</i>	33
Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки. <i>Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Лощинина Ю.Н., Калашникова М.А.</i>	46
Синдром раздраженного кишечника: современные представления о заболевании и перспективы терапии. <i>Хлынов И.Б., Фрезе Е.Б., Рябинина О.А., Чикунова М.В., Хромцова О.М., Акименко Р.И.</i>	61
Комплексная медикаментозная терапия пациентов с разными типами синдрома раздраженной кишки. <i>Корочанская Н.В., Серикова С.Н., Васькова Е.А.</i>	70
Масляная кислота в комбинированной терапии синдрома раздраженного кишечника. <i>Павленко В.В., Павленко А.Ф., Халиф И.Л.</i>	81
Возможности современной терапии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. <i>Приходько Е.М., Цурицумия Д.Б., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г.</i>	89
Приложение 1	99



От редактора

Ардатская Мария Дмитриевна,

д.м.н., профессор, должность: профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

В 2011 г. на российском фармацевтическом рынке появился первый препарат масляной кислоты Закофальк®, содержащий масляную кислоту (бутират) – один из важнейших метаболитов кишечной микрофлоры – и пребиотик инулин, которые благодаря современной лекарственной форме высвобождаются на всем протяжении толстой кишки, оказывая терапевтический эффект в нужном месте и в нужное время.

За прошедшие 5 лет накоплен значительный опыт применения Закофалька при заболеваниях толстой кишки, таких как язвенный колит и болезнь Крона, синдром раздраженной кишки, дивертикулярная болезнь, ишемический колит, лучевые поражения толстой кишки, для профилактики антибиотикоассоциированной диареи, а также при других заболеваниях ЖКТ: ПХЭС, целиакии, хроническом панкреатите и заболеваниях печени. Полученный опыт позволил включить Закофальк в схемы терапии этих заболеваний и в Национальные рекомендации НОГР* и РНМОТ** по лечению дисбиоза кишечника и целиакии.

Результаты большинства научно-практических работ мы публиковали в двух сборниках, которые вышли в свет в 2011 и 2013 гг.

В настоящий момент мы рады представить вам новый тематический сборник научно-практических статей, посвященный применению Закофалька у пациентов с СРК.

М.Д. Ардатская, д.м.н., проф.,

кафедра гастроэнтерологии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента РФ

*НОГР – Научное общество гастроэнтерологов России.

** РНМОТ – Российское научное медицинское общество терапевтов.

Клиническое значение висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК

Топчий Т.Б., Ардатская М.Д.

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

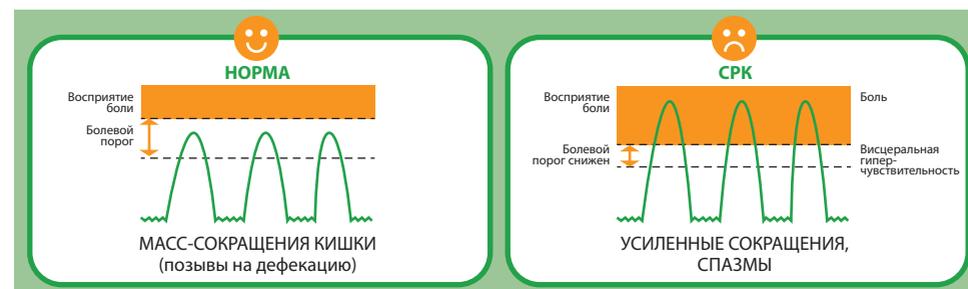
Висцеральная гиперчувствительность (ВГЧ) – это повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые стимулы. Это явление впервые описал в 1973 г. James Ritchie, который обнаружил снижение болевого порога у пациентов СРК при раздувании баллона в сигмовидной кишке. William E. Whitehead в конце 80-х гг. XX в. изучил данный феномен с помощью балонно-дилатационного теста, выраженность ВГЧ хорошо коррелировала с симптомами СРК.

ВГЧ в настоящее время рассматривается в качестве первичного патофизиологического механизма, который обуславливает возникновение и интенсивность абдоминальной боли и моторных нарушений кишечника при СРК.

Видами ВГЧ являются:

- гипералгезия – снижен порога восприятия болевых импульсов (рис. 1),
- аллодиния – более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге восприятия,
- гиперсенситивность – повышенная болевая чувствительность к повторяющимся болевым и неболевым стимулам.

Рисунок 1. Снижение порога болевой чувствительности при СРК



Таким образом, может быть более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге ее восприятия или снижение порога вос-

приятия боли. К факторам, способствующим формированию висцеральной гиперчувствительности, относят психосоциальный стресс, хронические физические перегрузки, наследственность, кишечные инфекции и факторы воспаления (провоспалительные цитокины и др.).

ВГЧ – феномен, характерный для большинства пациентов с СРК. Установлено, что порог болевой чувствительности изменяется у пациентов независимо от подтипа СРК, а выраженность ВГЧ значительно коррелирует с тяжестью симптомов заболевания, в первую очередь с интенсивностью болевого синдрома. В связи с этим в настоящий момент большинством исследователей ВГЧ рассматривается в качестве биологического маркера СРК, а баллонно-дилатационный тест как специфичный (95%) и чувствительный (70%) метод диагностики СРК (рис. 2).

Рисунок 2. Методы оценки висцеральной гиперчувствительности (Truong TT, Naliboff BD, Chang L. Novel techniques to study visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. Curr Gastroenterol Rep 2008 Aug;10(4):369-78.)



Методика данного теста достаточно проста: в прямую или сигмовидную кишку заводится зонд с раздуваемым воздухом или жидкостью баллончиком и в зависимости от того, на какой объем или давление в баллоне реагирует пациент, делают выводы о степени чувствительности. Минимальное давление в баллоне (мм. рт. ст) или его

объем (мл), при котором пациент начинает испытывать болевые ощущения, соответствуют уровню болевого порога. В экспериментальных и клинических исследованиях используются компьютеризированные баростаты, позволяющие с высокой точностью определять уровень болевого порога. Также с помощью визуализирующих методов исследования головного мозга (позитронно-эмиссионная томография, функциональная МРТ) изучается активация участков головного мозга или изменение церебрального кровотока в ответ на раздувание баллона. В клинической практике используется упрощенный метод субъективной оценки пациентом уровня болевой чувствительности по ВАШ боли и метеоризма в ответ на растяжение кишки. В большом количестве исследований с различными методиками было показано, что у пациентов с СРК сенсорные пороги восприятия боли в ответ на раздувание ректального баллона достоверно снижены. К сожалению, несмотря на кажущуюся простоту проведения теста, эта методика до сих пор не нашла широкого применения в рутинной практике и пока продолжает использоваться исключительно в научных целях.

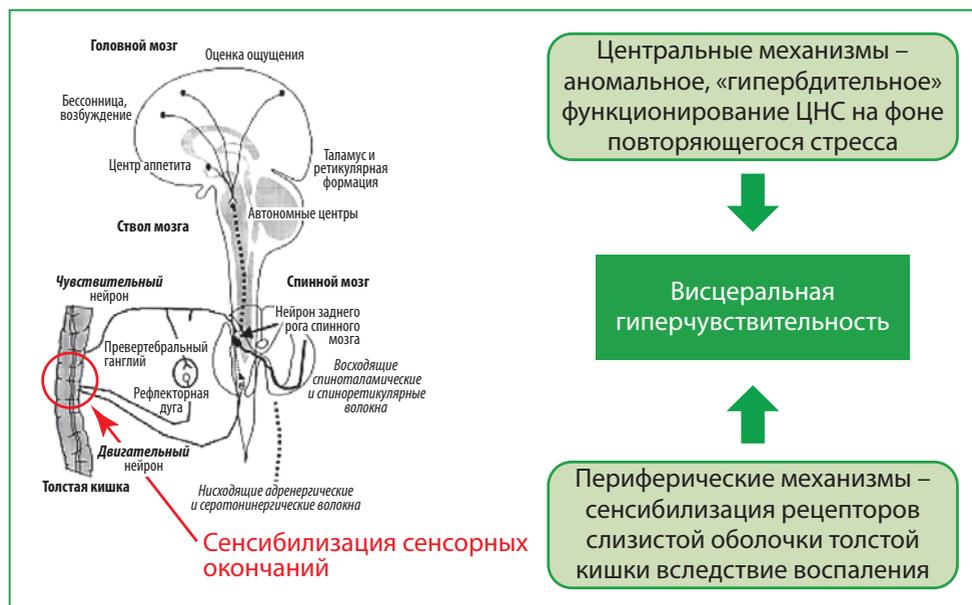
Механизмы формирования ВГЧ в настоящее время активно изучаются. Нарушение восприятия боли может происходить на различных уровнях оси «головной мозг – кишка». Выделяют 2 основных механизма реализации ВГЧ: центральный и периферический (рис. 3).

Центральный механизм связан с аномальным, т.н. гипербдительным функционированием ЦНС на фоне повторяющегося стресса, при котором структуры ЦНС неадекватно, гиперболизировано оценивают висцеральные сигналы. Снижение порогов восприятия висцеральной чувствительности может происходить на разных уровнях ЦНС: таламус, лимбическая система (аффективный компонент боли), кора больших полушарий (память, поведенческие стереотипы, стрессы). Еще в 2000 г. Mertz H и соавторы показали различия в активации участков мозга в ответ на болезненный стимул прямой кишки при СРК у пациентов в сравнении с контрольной группой. В другом исследовании пациенты с СРК продемонстрировали различие в мозговых ответах на ректосигмоидные раздражители, связанное, по-видимому, с измененной центральной норадренергической модуляцией. Исследования с использованием электростимуляции и оценки рефлекса нижних конечностей также подтверждают феномен повышенного висцерального восприятия при СРК.

Пожалуй, наиболее изученным на сегодняшний день является **периферический механизм формирования СРК**, который сводится к повышенной сенситизации и повреждению чувствительных

нейронов слизистой толстой кишки вследствие субклинического воспаления.

Рисунок 3. Механизмы формирования висцеральной гиперчувствительности (по M CAMILLERI, B COULIE, J F TACK. Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges. Gut 2001;48:125–131)



В пользу периферического механизма формирования ВГЧ говорит недавно открытый факт, что по сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с СРК независимо от типа обнаружено значительное увеличение количества рецепторов и плотности прорастания нервных волокон в слизистой оболочке (СО) толстой кишки, коррелирующее с увеличением количества факторов роста нервной ткани. Несомненно, такая изначально «повышенная чувствительность» со стороны рецепторного аппарата слизистой кишки играет важную роль в восприятии боли у пациентов СРК.

Накопленные к настоящему времени результаты исследований позволили предположить наличие взаимосвязи между субклиническим воспалением и повышенной сенсибилизацией нервных окончаний СО толстой кишки при СРК. В СО толстой кишки у больных СРК обнаружен феномен дегрануляции тучных клеток. При дегрануляции тучных клеток, как известно, высвобождаются гистамин и ряд ферментов (химаза, триптаза, супероксиддисмутаза и др.), участвующих в воспалении. Дегрануляция тучных клеток была вы-

явлена в непосредственной близости от нервных волокон в СО толстой кишки, что коррелирует с выраженностью боли у больных СРК и может служить подтверждением участия воспаления в сенсибилизации нервных окончаний с последующим формированием ВГЧ у этой группы больных. Активация тучных клеток и высвобождение факторов воспаления не ограничивается только влиянием на ВГЧ, но также приводит к нарушению целостности кишечного барьера и повышенной проницаемости кишечной стенки, нарушению транспорта воды и электролитов (диарея), развитию воспаления СО толстой кишки и нарушению регуляции сокращения миоцитов кишки (нарушение моторики).

Помимо тучных клеток в СО у пациентов СРК отмечено значительное увеличение энтерохромаффинных клеток (ЭХК) и преобладание их в воспалительном инфильтрате. ЭХК продуцируют серотонин, который также повышает висцеральную чувствительность через 5-HT₃ и 5-HT₄ рецепторы, передающие деформированный антиноцицептивный сигнал из СО в мозговые центры восприятия боли.

Кроме того, в последние годы активно изучается влияние ванилоидной системы кишечника на формирование ВГЧ. Эндогенная ванилоидная система является важнейшим интегратором болевых и воспалительных стимулов. В кишечнике ванилоидная система активируется под действием факторов воспаления через TRPV1-рецепторы. Показано, что у пациентов СРК значительно повышена возбудимость нейронов подслизистого слоя, индуцированная через TRPV1-рецепторы. Активация TRPV1-рецепторов СО приводит к повышенной сенсибилизации ноцицепторов, развитию ВГЧ и возникновению боли при СРК.

Механизм развития ВГЧ представлен на рисунке 4.

Таким образом, механизм формирования ВГЧ при СРК сложен и, конечно, каждое его звено (от патологической реакции стенки кишки в ответ на растяжение или воспаление до аномальной центральной обработки сигнала) играет важную роль и вносит свой вклад в возникновение обязательного клинического симптома СРК – абдоминальной боли и связанного с ней расстройством моторики кишки.

Поэтому на современном этапе понимания патофизиологии СРК для достижения успеха в лечении этих пациентов **недостаточно просто купировать спазм и боль, но необходимо воздействовать и на феномен ВГЧ.**

Рисунок 4. Механизм формирования висцеральной гиперчувствительности



На сегодняшний день арсенал лекарственных средств, воздействующих на ВГЧ, крайне ограничен (таблица 1).

Таблица 1. Лекарственные средства, применявшиеся в клинических исследованиях для снижения висцеральной гиперчувствительности (по данным M Camilleri, B Coulie, J F Tack. *Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges. Gut* 2001;48:125–131, с дополнениями)

Препарат	Уменьшение ощущения боли или повышение болевого порога по данным баллонно-дилатационного теста
5-НТЗ антагонисты: – Ондансетрон – Гранисетрон – Алосетрон	при измерении объема баллона
5-НТ1 агонисты (триптаны): – Суматриптан	при измерении объема баллона
Октреотид	при измерении объема баллона
Альфа-2 адреномиметики (клонидин)	измерение давления в баллоне
Федотозин (селективный агонист каппаопиоидных рецепторов)	при измерении объема баллона; измерение давления в баллоне
ТЦА (амитриптилин)	при измерении объема баллона; измерение давления в баллоне
Бутират (масляная кислота)	измерение давления в баллоне

Большинство из этих препаратов отсутствуют в России (5-НТЗ антагонисты, федотозин), другие не нашли широкого применения из-за побочных эффектов (ТЦА, суматриптан, октреотид). Спазмолитические препараты, оказывая релаксирующее влияние на стенку кишки, не оказывают влияние на феномен ВГЧ. Согласно данным метаанализов, эффективность спазмолитиков для купирования болевого синдрома при СРК составляет 53–61%. Исследования, посвященные воздействию спазмолитиков на ВГЧ, ограничиваются экспериментальными работами на животных (альверин цитрат, отилония бромид, тримебутина малеат). На сегодняшний день, в литературе отсутствуют данные о специально проведенных клинических исследованиях с применением методики баллонно-дилатационного теста по данной группе препаратов.

В этом отношении наиболее перспективным медикаментозным средством для нормализации ВГЧ представляется препарат масляной кислоты Закофальк. Масляная кислота, входящая в состав Закофалька, является одной из основных короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых нормальной сахаролитической микробиотой толстой кишки. Ключевая роль масляной кислоты (бутирата) как основного источника энергии и метаболического регулятора для здоровых клеток толстого кишечника (колоноцитов), а также регулятора клеточных функций, пролиферации и водно-электролитного обмена в кишке хорошо известна. Доказано прямое противовоспалительное действие масляной кислоты.

В последние годы накоплено достаточное количество данных, подтверждающих влияние масляной кислоты на снижение ВГЧ. **Масляная кислота оказывает плеiotропный (влияет на несколько мишеней терапии) эффект в отношении периферического механизма развития ВГЧ** (рис. 5):

- купирует субклиническое воспаление;
- модулирует активности серотонина, что приводит к повышению адаптации рецепторов к растяжению;
- подавляет активность TRPV1-рецепторов ванилоидной системы кишечника;
- восстанавливает целостность кишечного барьера и снижает проницаемость СО.

Это приводит к снижению сенситизации и повреждения рецепторов СО, к повышению порога болевой чувствительности и, соответственно, к уменьшению висцеральной гипералгезии.

Рисунок 5. Молекулярные механизмы влияния масляной кислоты на висцеральную гиперчувствительность



Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали эффективность масляной кислоты в снижении ВГЧ и уменьшении интенсивности и частоты абдоминальной боли у пациентов с СРК. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании S.A. Vanhoutvin с соавт. 9 (рис. 6) был показан эффект, оказываемый на ВГЧ у здоровых добровольцев при ректальном введении им масляной кислоты. Результаты исследования показали, что введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт. При этом отмечен дозозависимый эффект бутирата: чем выше доза, тем больше снижалась ВГЧ. **Масляная кислота запатентована в странах Евросоюза как «медикаментозное средство для снижения висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК».**

Таблица 2. Дозозависимый эффект масляной кислоты в отношении висцеральной гиперчувствительности (чем выше доза, тем сильнее снижается ВГЧ)

Параметр	При давлении 4 мм рт. ст.		При давлении 67 мм рт. ст.	
	50 ммоль бутирата	100 ммоль бутирата	50 ммоль бутирата	100 ммоль бутирата
Боль	-23,90%	-42,10%	-23,80%	-42,00%
Дискомфорт	-44,20%	-69,00%	-1,90%	-5,20%

В недавно проведенных многочисленных исследованиях была убедительно показана значительно более высокая эффективность

комбинации Закофалька со спазмолитиками по сравнению с только стандартной спазмолитической терапией в отношении купирования болевого синдрома.

Комбинированная терапия Закофалька со спазмолитиками обеспечивает:

- достоверно большую частоту (в 2,4–2,6 раз) полного купирования (0 по ВАШ боли) абдоминальной боли;
- достоверно более быстрый эффект (уже на второй неделе) в отношении полного купирования боли;
- достоверно более выраженное снижение интенсивности абдоминальной боли (минимальная боль по ВАШ).

Очевидно, что воздействие на разные компоненты формирования боли (спазмолитик устраняет спазм кишки, Закофальк снижает ВГЧ) значительно повышает эффективность терапии болевого синдрома у пациентов с СРК (рис. 7).

Масляная кислота играет ключевую роль в процессах водно-электролитного обмена и, являясь стимулятором абсорбции излишков воды и электролитов в просвете толстой кишки, **оказывает антидиарейное действие у пациентов с СРК с преобладанием диареи и с функциональной диареей, снижая потребность в приеме лоперамида.**

На основании данных исследований, а также нашего многолетнего опыта применения Закофалька нами разработан алгоритм лечения в зависимости от типа СРК (см. приложение 1).

Мы рекомендуем подключение Закофалька к спазмолитикам уже на старте терапии у пациентов:

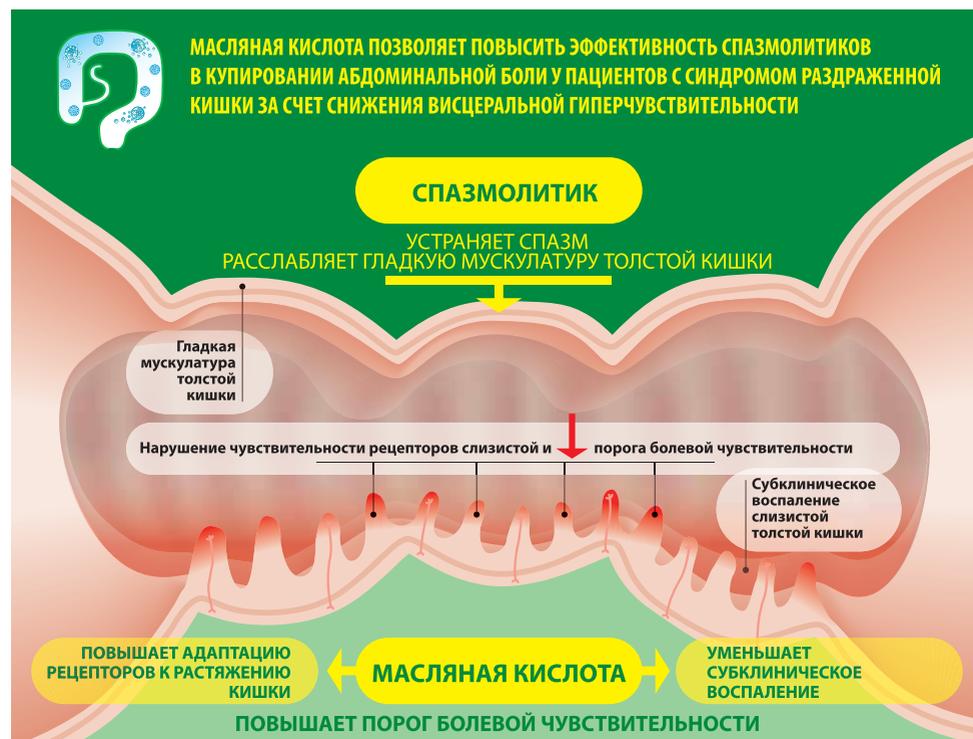
- с выраженным болевым синдромом (сильная боль по ВАШ) независимо от типа (наиболее выражен болевой синдром у пациентов со смешанным типом СРК);
- у пациентов с СРК и диареей.

В качестве усиления терапии Закофальк добавляется в схему лечения при неэффективности одних спазмолитиков (недостижение полного купирования боли).

Учитывая наличие субклинического воспаления у пациентов СРК, в случаях упорного течения заболевания и отсутствия полноценного клинического ответа на проводимую терапию мы рекомендуем добавлять к лечению препараты группы 5-АСК (месалазин) – Салофальк в гранулах в дозе 1,5–2,0 г/сут на 2-4 недели. Мы отдаем предпочтение именно гранулам Салофалька, поскольку данная лекарственная фор-

ма месалазина высвобождает активное вещество на всем протяжении толстой кишки вплоть до дистальных отделов, где как раз и выявляется воспаление у пациентов с СРК. В отличие от других препаратов месалазина, применение которых при СРК либо не было изучено, либо не показало эффекта (месалазин с покрытием из этилцеллюлозы), эффективность Салофалька в купировании боли и других симптомов СРК, а также в нормализации цитоморфологических показателей СО была подтверждена в нескольких крупных исследованиях.

Рисунок 7. Закофальк позволяет повысить эффективность спазмолитиков в купировании абдоминальной боли у пациентов с СРК за счет снижения висцеральной гиперчувствительности



В заключение, хочется отметить, что феномен ВГЧ в настоящий момент, как и другие патофизиологические механизмы развития СРК (воспаление, микробиота и пр.), продолжает активно изучаться. По выражению одного из ведущих мировых экспертов по изучению СРК, профессора М. Camilleri, «висцеральная гиперчувствительность – это святой Грааль СРК, поиски которого продолжаются». Тем не менее, имея в арсенале препараты масляной кислоты (Закофальк), эффектив-

но воздействующие на этот феномен, мы уже сейчас можем решать проблему лечения болевого синдрома у пациентов с СРК.

Литература

1. A.E. Dorofeyev, E.A. Kiriyan, I.V. Vasilenko, O.A. Rassokhina, A.F. Elin Clinical, endoscopic and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2011; 4 141–153.
2. Anita Annaházi, Richárd Róka, András Rosztóczy, Tibor Wittmann. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014 May 28; 20(20): 6031-6043.
3. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, Corinaldesi R. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Jul; 20 Suppl 2():1-9.
4. Dohel G, Barbaro MR, Boudin H et al. Nerve fiber outgrowth is increased in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015; 148: 1002–1011.
5. 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.
6. <http://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf>. (Патент от 23.12.2009 «Бутират – лекарственное средство для снижения висцеральной чувствительности»).
7. James Ritchie. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut*, 1973, 14, 125-132.
8. Jeffrey Aron, et al. Mesalamine Granules 1500 mg Once daily for 12 Weeks Provides Adequate Relief of IBS Symptoms in Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: Results from a Phase 2 Trial. *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 107, October, 2012.
9. Lam C, Tan W, Leighton M, et al. A multi-centre, parallel group, randomised placebo controlled trial of mesalazine for treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). *Gastroenterology* 2014;146(Suppl 1):S123–S124.
10. Lazebnik L., Sitkin S., Tkachenko E. New pathophysiological data on IBS and therapeutic implications // *IBS Forum.* – 2014. – No. 18. – P. 5–7.
11. Lei Zhang, et al. Mast Cells and Irritable Bowel Syndrome: From the Bench to the Bedside. *J Neurogastroenterol Motil*, Vol. 22 No. 2 April, 2016.
12. M Camilleri, B Coulie, J F Tack. Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges. *Gut* 2001;48:125–131.
13. Mertz H, Morgan V, Tanner G, Pickens D, Price R, Shyr Y, Kessler R. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology.* 2000;118:842–848.
14. Motoyori Kanazawa et al/. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 26 (2011) Suppl. 3; 119–121.
15. Naliboff BD, Derbyshire SW, Munakata J, Berman S, Mandelkern M, Chang L, Mayer EA. Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosom Med.* 2001 May-Jun;63(3):365-75.
16. Pradeep Kannampalli, Reza Shaker, Jyoti N. Sengupta. Colonic Butyrate- algesic or analgesic? // *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23 (11): 975–979.

17. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. Gut. 2000 Dec;47(6):804-11.
18. Truong TT, Naliboff BD, Chang L. Novel techniques to study visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. Curr Gastroenterol Rep 2008 Aug;10(4):369-78.
19. Van Oudenhove L, Demyttenaere K, Tack J, Aziz Q. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004; 18: 663-680.
20. Vanhoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO, Lindsey PJ, Hamer HM, Jonkers DM, Venema K, Brummer RJ. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. Neurogastroenterol Motil., 2009 Sep;21(9):952-e 76.
21. Whitehead W.E., Holtkotter B., Enck P. et al. Tolerance for rectosigmoid distension in irritable bowel syndrome // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 98. – P. 1187–1192.
22. Wouters MM, Balemans D, Van Wanrooy S et al. Histamine receptor H1-mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2016.

Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении

В.И. Немцов, доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. В статье обсуждается новый подход в лечении синдрома раздраженной кишки с использованием бутирата кальция в сочетании с пребиотиком инулином не только для нормализации микробиоты, но также с целью купирования болевого синдрома.

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки, кишечная микробиота, бутират.

До настоящего времени общепринято, что синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное расстройство кишечника, при котором боль или неприятные ощущения в животе связаны с дефекацией, изменениями частоты и характера стула или другими признаками нарушения опорожнения кишечника.

Для диагностики СРК сейчас рекомендуют использовать так называемые Римские критерии III [1], по которым СРК диагностируется, если у больного имеются рецидивирующие боли или дискомфорт в животе по меньшей мере три дня в течение месяца на протяжении последних трех месяцев и эти проявления сочетаются с двумя из трех следующих признаков:

- 1) боли (или дискомфорт) уменьшаются после акта дефекации;
- 2) боли сопровождаются изменениями стула;
- 3) боли связаны с изменениями консистенции стула.

Предлагается также оценивать кал по Бристольской шкале, которая определяет семь его вариантов (рис. 1). Типы кала 1 и 2 определяют запор, типы кала 6 и 7 – понос. По Римским критериям III выделяют следующие варианты СРК:

- 1) СРК с запорами (стул 1-го или 2-го типа > 25%, а жидкий стул < 25% всех опорожнений кишечника);
- 2) СРК с диареей (стул 6-го или 7-го типа > 25%, а твердый стул < 25% всех опорожнений кишечника);
- 3) смешанный вариант СРК (стул 1-го, 2-го, 6-го или 7-го типов > 25% всех опорожнений кишечника);
- 4) неклассифицируемый (неспецифический) вариант СРК – нарушения стула, не соответствующие другим вариантам СРК.

тии СРК играет наследственность. Обнаружено, что 1/3 больных СРК имеют кровных родственников со сходной симптоматикой, а конкордантность в развитии СРК у разнояйцевых близнецов составляет 13%, а у однояйцевых – 33% [16]. Выявлена роль генетического полиморфизма генов, ответственных за синтез противовоспалительных и провоспалительных цитокинов (соответственно интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли альфа), а также генов ферментов обратного захвата серотонина [17, 18]. Установлена роль генетического полиморфизма генов γ -протеина, влияющего на центральную нервную систему и местную регуляцию моторной функции кишки, а также полиморфизм генов альфа-2-адренорецепторов кишки [19].

Нарушение моторики кишечника само по себе способствует развитию дисбиоза, в частности снижению содержания полезной сахаролитической микрофлоры. Впрочем, следует иметь в виду, что возможен не только так называемый таксономический дисбиоз, при котором меняется видовой состав микрофлоры, не только количественные сдвиги в составе индигенной микрофлоры, например при СИБР – синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке, но и метаболический дисбиоз, при котором из-за неблагоприятных условий меняется метаболическая активность индигенных видов микроорганизмов [62].

Микробиота способна управлять моторикой кишечника: *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus acidophilus* усиливают пропульсивную моторику, а *Escherichia* spp. ее угнетают [20].

У больных СРК практически всегда имеет место дисбиоз толстой кишки, а синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (уровень обсеменения более 10^5 КОЕ) выявляется у большинства больных. При развитии дисбиоза кишечника практически всегда страдает сахаролитическая микрофлора, синтезирующая в процессе метаболизма короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), которые необходимы для нормальной функции колоноцитов и которые не образуются макроорганизмом. Масляная кислота (бутират), ацетоуксусная кислота (ацетат) и пропионовая кислота (пропионат) составляют около 83% КЖК, образующихся в кишечнике [21]. Концентрация этих КЖК в кишечнике колеблется от 60 до 150 ммоль/кг [22], а соотношение ацетат/пропионат/бутират обычно постоянно и составляет 60:25:10 [23]. КЖК быстро всасываются эпителием кишечника – пик абсорбции в слепой кишке и восходящей кишке [24]. Одной из важнейших КЖК является бутират – важнейший источник энергии для колоноцитов [25]. Помимо этого, бутират оказывает

многообразное действие по обеспечению гомеостаза толстой кишки (см. рис. 2 – по H. Hamer и соавт. с изменениями) [26].

Рисунок 2. Основные физиологические эффекты масляной кислоты в поддержании гомеостаза толстой кишки



Основными продуцентами бутирата являются *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Butyrivibrio* spp., *Megasphaera elsdenii*, *Mitsuokella multiacida*, *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium hallii* [27]. В последние годы многие авторы выявили изменения экспрессии toll-like-рецепторов (TLR) слизистой оболочки кишечника, что подчеркивает принципиальную роль дисбиоза кишечника и умеренно выраженного иммунного воспаления в развитии СРК [28, 29]. TLR в физиологических условиях взаимодействуют с лигандами нормальной микрофлоры кишечника. Такое распознавание комменсальной микрофлоры необходимо для поддержания нормального гомеостаза – это обеспечивает баланс функций кишечного эпителия и других клеток, баланс синтеза про- и противовоспалительных цитокинов и различных протективных факторов [30].

Например, в ряде исследований у больных СРК выявлено снижение концентрации в сыворотке крови противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 и повышение провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли альфа [31].

При целом ряде патологических состояний выявлены активация различных TLR и повышение количества выделяемых провоспалительных цитокинов и других биологически активных веществ [32]. У

больных СРК обнаружена повышенная экспрессия TLR-4 и TLR-5, ответственных за распознавание соответственно липополисахарида и флагеллина, и оба эти вещества определяют граммотрицательные бактерии [33]. При этом в крови определяется повышенный уровень антифлагеллиновых антител, и это коррелирует с повышенной проницаемостью слизистой оболочки кишки [34]. Высказано предположение о существовании в ряде случаев синдрома перекреста между СРК и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) (overlap of IBD and IBS). В частности, возможно сохранение симптомов, укладывающихся в клиническую картину СРК (по Римским критериям) у больных с почти полной гистологической ремиссией язвенного колита (ЯК) [35]. Существует мнение, что наличие персистирующего воспаления слизистой оболочки толстой кишки более 6 месяцев у больных с симптомами СРК позволяет ставить диагноз ЯК легкого течения [11].

Все эти находки не противоречат тезису о значимости эмоциональных и когнитивных нарушений в генезе различных вариантов СРК. С этой точки зрения важно подчеркнуть, что факторами риска развития СРК являются некоторые личностные особенности: склонность к истероидным реакциям, ипохондрии, агрессивность, канцерофобия. Иногда имеет место синдром маскированной депрессии. В последние годы нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) подтверждены с помощью позитронно-эмиссионной томографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга [36, 37]. В частности, показана повышенная активность anterior cingulate cortex [38]. Эти находки коррелируют с нарушением тонуса прямой кишки и рядом нервно-психических расстройств. Показано, что нормальная микробиота контролирует эмоции и стрессовые реакции [39]. В моделях на животных показано влияние микробиоты на сигнальные процессы в ЦНС и аффективное поведение. В отсутствие нормальной микробиоты нарушается обмен серотонина в ЦНС, и это может носить необратимый характер [40].

Все биологические ритмы находятся в строгой зависимости от основного водителя циркадианных ритмов, который расположен в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, а посредником, доносящим регулирующие сигналы до органов, является мелатонин. Продукции мелатонина подчинены все эндогенные ритмы нашего организма [41]. Мелатонин регулирует моторику, секрецию и микроциркуляцию кишечника в соответствии с биоритмами пищеварительных функций [42], и при СРК снижается его секреция.

Гетерогенность СРК

Гетерогенность этиологии и патогенеза СРК позволяет в настоящее время выделить несколько клинико-патогенетических вариантов СРК (фенотипов). Одним из первых был выделен постинфекционный вариант СРК (ПИ-СРК) – развитие болезни после перенесенной острой кишечной инфекции (чаще бактериальной). Считается, что почти у трети больных с СРК развитию этого синдрома предшествовала острая кишечная инфекция и почти у 25% больных, перенесших острую кишечную инфекцию, возникает после этого СРК [43]. По многочисленным исследованиям различных авторов частота развития ПИ-СРК после перенесенной бактериальной кишечной инфекции колеблется от 4% до 31% [44]. К факторам риска развития ПИ-СРК относят женский пол, молодой возраст, длительное лечение острой кишечной инфекции антибиотиками, возможно, характер возбудителя (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Compylobacter* spp. и ряд других возбудителей), тяжесть течения острой инфекции (степень выраженности интоксикационного синдрома) и психологические расстройства [45]. В последнее время показано, что после некоторых острых вирусных гастроэнтеритов, в частности вызванных норовирусами, может также возникать ПИ-СРК [46]. Считается, что риск развития СРК в течение одного года после перенесенной кишечной инфекции возрастает в 12 раз. Чаще при этом возникает СРК с преобладанием диареи.

Важным фактором патогенеза постинфекционного СРК являются нарушения интрамуральной нервной системы кишки, приводящие к повышенной висцеральной чувствительности, а также расстройства регуляторных воздействий со стороны ЦНС [2]. Также после перенесенной кишечной инфекции воспалительный процесс может персистировать в слизистой оболочке толстой кишки (ТК) и соседних лимфатических узлах и имеет место гиперплазия и гиперфункция тучных клеток, активация моноцитов – это индуцирует иммунное воспаление [47].

В последние годы выделен еще один вариант СРК (фенотип), при котором доказана роль некоторых пищевых компонентов как триггеров возникновения симптомов СРК: в частности, сенсibilизация к глютену [48–50]. У этих больных нет целиакии – у них отсутствуют антитела к тканевой трансглутаминазе и нет атрофических изменений слизистой оболочки тонкой кишки, но присутствуют антиглиадиновые антитела. Авторы применили у этих больных аглютеновую диету, и все симптомы СРК были купированы. Они вполне справедливо задаются вопросом: нет ли среди больных СРК лиц с сенсibilизацией к каким-то другим пищевым антигенам?

Недавно был предложен еще один вариант СРК, связанный с дивертикулярной болезнью (ДБ), причем замечена достоверная связь возникновения симптомов СРК с преобладанием диареи при локализации дивертикулов в левой половине ТК или билатерально (но не при дивертикулах только в правой половине ТК!) [51]. Еще раньше было показано, что после перенесенного острого дивертикулита риск развития симптомов СРК возрастает почти в 5 раз в течение последующих 6 лет [52]. Впрочем, в этих ситуациях некоторые авторы предлагают говорить не об особом варианте СРК, а об СРК-подобной дивертикулярной болезни [53].

В возникновении многих симптомов (болевого синдром, метеоризм, урчание) СРК играют роль повышенное газообразование и висцеральная гиперчувствительность к избыточному количеству кишечного газа. Существенную роль в нарушении моторики ТК, приводящей к запору, играют метансинтезирующие микроорганизмы, в частности *Methanobrevibacter smithii* (они составляют 10% всех прокариот в кишечном микробиоме). Метан тормозит моторику кишки, и у больных с запором часто находят избыточную продукцию метана [54].

При любом из вариантов СРК часто встречаются сопутствующие симптомы, относящиеся к другим отделам ЖКТ:

- симптомы функциональной желудочной диспепсии (до 87% больных);
- симптомы нарушения функции желчевыводящих путей (дисфункция желчного пузыря и/или сфинктера Одди).

Часто встречаются также внекишечные сопутствующие симптомы и коморбидные состояния (70–95% пациентов с СРК): боли в поясничной области, хроническая тазовая боль (50%), дизурия, дисменорея, синдром хронической усталости (51%), фибромиалгия (20–50%), патология височно-нижнечелюстного сустава (64%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [2]. Очень часто встречаются изменения со стороны ЦНС: нарушения сна, синдром тревоги, тревожно-ипохондрический синдром, тревожно-депрессивный синдром.

Диагноз СРК является диагнозом «исключения»: необходимо установить, что у больного нет других (органических) заболеваний пищеварительной трубки. Для этого следует помнить так называемые сигналы тревоги, которые делают сомнительным диагноз СРК и требуют тщательного лабораторно-инструментального обследования. К «сигналам тревоги» относятся: примесь крови в кале, полифекалия, появление симптомов в ночные часы, лихорадка, немотивированное похудание, стойкое снижение аппетита, локализованные стойкие боли,

анемия, повышение СОЭ, начало заболевания в пожилом возрасте. При типичном течении СРК ни одного из этих симптомов не должно быть. При наличии хотя бы одного из них необходимо дополнительное обследование кишечника и при необходимости – других органов и систем.

Лечение СРК

При всей гетерогенности СРК существуют по крайней мере три момента, которые объединяют различные варианты этого заболевания и которые встречаются у всех больных и требуют терапевтической коррекции: психосоциальный компонент, нарушение моторики ТК и дисбиоз кишечника. Соответственно, лечебные мероприятия должны быть направлены на коррекцию всех этих нарушений. Изменения со стороны ЦНС могут быть достаточно стойкими и часто требуют привлечения к лечебным мероприятиям как медикаментозной терапии, так и различных психотерапевтических методик. Для лечения нарушенной моторики кишки используются современные селективные спазмолитики и нормокинетики. В этой статье мы уделим основное внимание коррекции ключевых нарушений кишечной микробиоты. Уже давно используются пребиотики и пробиотики, точнее симбиотики, т. е. препараты, содержащие не один вид микроорганизмов, а комбинацию живых культур микроорганизмов нескольких видов. Следует иметь в виду, что пробиотики действуют только во время курсового лечения ими и в течение нескольких дней после прекращения приема отмирают, т.к. являются чужеродными для макроорганизма. Помимо этого, действие пробиотиков не является строго направленным, поскольку микроорганизмы выделяют огромное количество биологически активных веществ разнонаправленного действия.

В связи с этим более перспективным является использование пребиотиков, которые создают благоприятные условия для роста и деятельности индигенной микрофлоры, восстанавливая тем самым ее количественные и качественные характеристики. Среди большого количества имеющихся пребиотиков широкое распространение получили пищевые волокна, в частности гидрофильные волокна из наружной части семян подорожника овального (*plantago ovata*, или *psyllium*) – препарат Мукофальк. Это средство за счет гель-формирующей фракции оказывает цитопротективное и противовоспалительное действие на эпителий кишечника, усиливает желчеобразование и снижает уровень холестерина, за счет неферментируемой фракции нормализует моторику кишечника, а за счет

быстроферментируемой кишечными бактериями фракции оказывает пребиотическое действие [55, 56].

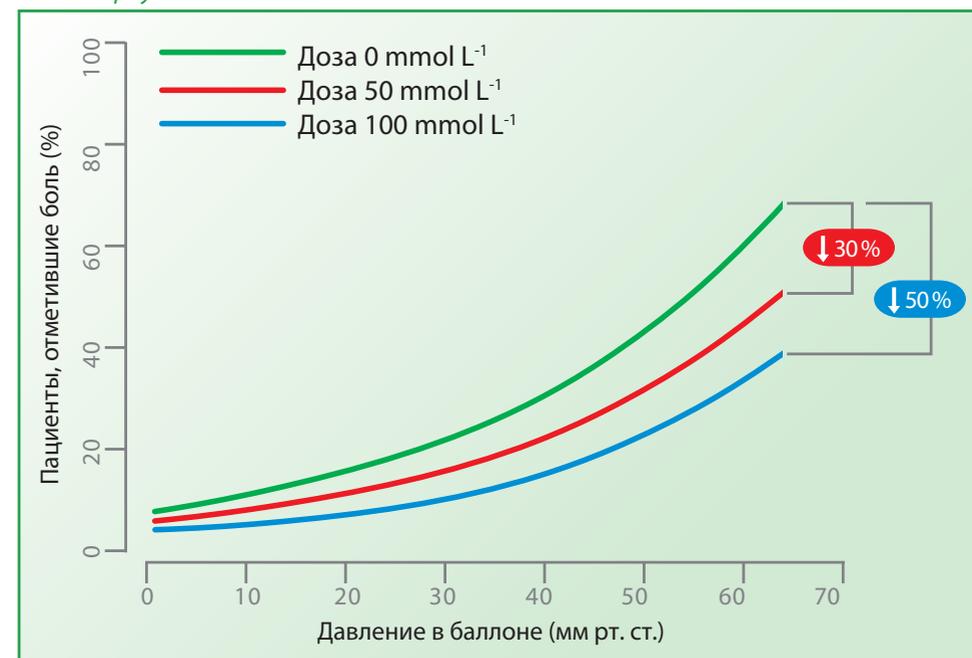
В последние годы мы также получили возможность использовать сравнительно новый класс веществ, которые получили название метабитиков – аналогов метаболитов кишечной микрофлоры.

Одним из первых таких препаратов является Закофальк, в состав которого входит бутират (в виде соли масляной кислоты – бутирата кальция – 250 мг) и пребиотик инулин (250 мг). Препарат является инновационной лекарственной формой на основе полимерной матриксной структуры, которая обеспечивает непосредственную доставку и высвобождение действующих веществ на всем протяжении толстой кишки. Оптимальным является прием повторными месячными курсами по три таблетки в сутки до еды. Следует также подчеркнуть, что в состав современных симбиотиков не входят наиболее активные продуценты бутирата, о принципиальной роли которого в гомеостазе было ранее сказано.

Доказано прямое противовоспалительное действие бутирата: под его влиянием снижается секреция провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , оксид азота, гамма-интерферон, ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-8, снижается кишечная экспрессия TLR-4, который считается важным компонентом врожденного иммунитета и который при избыточной продукции приводит к развитию воспаления кишечника. Бутират также стимулирует высвобождение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из моноцитов [26]. С учетом обнаруженных у многих больных СРК воспалительных изменений в толстой кишке назначение Закофалька при этом заболевании представляется весьма перспективным. В литературе имеются данные об эффективности Закофалька. Так, по данным одного двойного, слепого, рандомизированного и плацебо-контролируемого исследования показана статистически достоверная эффективность препарата по сравнению с плацебо в отношении купирования болевого синдрома и нормализации стула [57]. Помимо противовоспалительного действия бутират, возможно, снижает висцеральную гиперчувствительность толстой кишки [58], что еще больше расширяет возможности его применения при СРК. Снижение висцеральной гиперчувствительности при использовании бутирата, возможно, происходит путем модуляции активности 5-окситриптамина (серотонина) – важного нейротрансмиттера, выделение которого стимулирует бутират [59]. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании S. A. Vanhoutvin и соавт. [60] изучали эффект ректального

введения масляной кислоты на висцеральную гиперчувствительность у здоровых добровольцев. Каждый участник исследования ежедневно вводил себе перед сном бутират (50 и 100 ммоль) или физиологический раствор (плацебо) с помощью ректальных клизм. Соответственно, три режима – три периода по одной неделе. Эффект масляной кислоты на боль и дискомфорт, вызванные раздуванием ректального баллона, оценивали по визуальной аналоговой шкале. Результаты исследования показали, что введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт. При этом отмечено, что введение бутирата имело дозозависимый эффект: чем выше была доза бутирата, тем больше снижалась висцеральная чувствительность (рис. 3). В настоящее время применение масляной кислоты в качестве лекарственного средства для снижения висцеральной чувствительности запатентовано в Евросоюзе.

Рисунок 3. Дозозависимый эффект масляной кислоты в отношении висцеральной гиперчувствительности



С целью оценки эффективности Закофалька в комплексной терапии пациентов с СРК мы провели собственное открытое исследование. Нами были обследованы 37 больных СРК в фазе обострения в возрасте от 19 до 40 лет, среди них женщин было 29 человек, мужчин – 8.

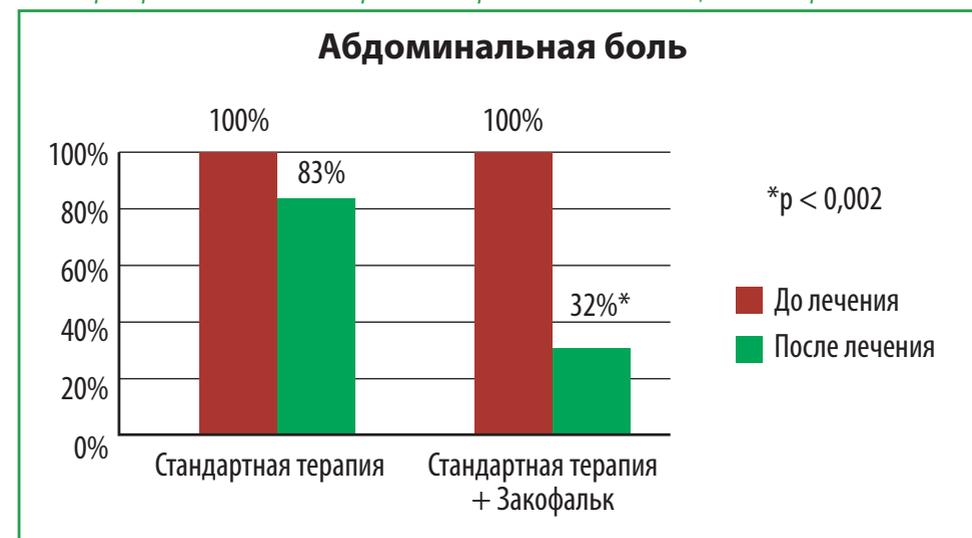
Все больные соответствовали по клинической картине Римским критериям III, и у всех было нарушение стула – чаще двух раз в сутки, преимущественно 5-й тип кала по Бристольской шкале. У всех больных в той или иной степени страдало качество жизни. При этом в период обследования у больных не было клинических проявлений какой-либо другой острой или хронической патологии, кроме СРК, которая могла бы влиять на качество жизни. Больные были разделены на две группы: по 18 и 19 человек соответственно. Больные обеих групп получали нормокинетики или селективные спазмолитики в сочетании с пробиотиком. Больным 2-й группы дополнительно назначался препарат Закофальк по 1 таблетке 3 раза в сутки. Длительность курса терапии была 1 месяц. До начала лечения и в его конце больные заполняли анкету оценки качества жизни (SF-36), несколько измененную в соответствии с целями исследования: учитывался характер стула, его кратность и степень выраженности болевого синдрома в брюшной полости. Больные дважды посещали врача: до начала лечения и через 1 месяц. Анкеты заполнялись в период посещения. Анализировалось качество жизни до и после месячного курса терапии.

В результате лечения у всех больных обеих групп было достигнуто клиническое улучшение: урежение частоты стула и нормализация его типа – почти у всех больных он стал соответствовать 3-му или 4-му типу по Бристольской шкале кала (у 34 больных из 37 – 91,8%), а также произошло значительное уменьшение (у 21 больного) или полное исчезновение болевого синдрома (у 16 больных). При этом в первой группе больных полное прекращение болей было у 3 человек, а во второй группе (больные, принимавшие Закофальк) – у 13 человек (рис. 4). Разница статистически достоверна: $p < 0,002$ (непараметрический критерий Фишера).

У остальных больных болевой синдром сохранялся, но оценивался ими как «очень слабый» и мало влиял на качество жизни, притом что до курса лечения болевой синдром как «сильный» оценивался 18 больными и как «умеренный» – 19 больными. 11 пациентов первой группы отмечали в анкете свое самочувствие после курса терапии как «хорошее» (70,5% больных), среди пациентов второй группы таких было 15 (88,2%) (статистической достоверности нет), однако частое ощущение «бодрости» отметили все пациенты второй группы (19 человек – 100%) и 12 человек (66,6%) из первой группы ($p < 0,001$ – непараметрический критерий Фишера). Создается впечатление (в тексте анкеты это не получило отражения), что при комплексной терапии с применением препарата Закофальк положительный эффект возникает быстрее, чем при использовании терапии, в состав которой вхо-

дят только спазмолитик и пробиотик. Мы считаем, что, несмотря на небольшое количество обследованных больных, можно сделать вывод об эффективности применения препарата Закофальк как в целях колонопротекции и нормализации состава кишечной микробиоты за счет его пребиотического действия, так и в целях снижения гиперчувствительности кишечника, что особенно полезно в лечении больных СРК. Статистически достоверное более частое полное исчезновение болевого синдрома у больных, получивших месячный курс терапии Закофальком, подтверждает этот тезис.

Рисунок 4. Динамика полного исчезновения абдоминальной боли у пациентов с СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком



В связи с частым развитием у больных СРК иммунного воспаления слабой активности (Low Grade Immune Inflammation) мы считаем целесообразным в случаях упорного течения заболевания и отсутствия полноценного клинического ответа на проводимую терапию добавлять к лечению препараты группы 5-АСК (месалазина) – гранулированный Салофальк в дозе 1,5–2,0 г/сутки в среднем на 2 недели [63, 64]. Хотя в опубликованном недавно консенсусе по диагностике и лечению СРК препараты этой группы не получили отражения [61], в нашей практике мы видели положительные результаты такой комбинации. Таким образом, лечение больных СРК с целью нормализации индигенной микрофлоры, снижения висцеральной гиперчувствительности, уменьшения болевого синдрома и реализации нормокинетического эффекта можно представить как этапный процесс: использование пребиотика (Мукофальк) – добавление метабиотика (Закофальк) – добавление препарата группы 5-АСК (Салофальк).

Литература

1. <http://www.romecriteria.org/criteria>.
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженной кишки. – М.: Форте-Принт, 2013.
3. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome // *Clin. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 6. – P. 71–80.
4. Циммерман Я.С. Синдром раздраженной кишки: какова его истинная сущность? // *Клинич. мед.* – 2014. № 7. – С. 19–28.
5. El-Serag H., Talley N. Systematic review: health related quality of life in functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 18. – P. 387–393.
6. Chadwick V.S., Chen W., Shu D. et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1778–1783.
7. Gwee K.A., Collins S.M., Read N.W. et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 523–526.
8. Schmulson M., Chey W. Editorial: Abnormal Immune Regulation and Low-Grade Inflammation in IBS: Does One Size Fit All? // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 273–275.
9. Bradesi S., McRoberts J., Anton P. et al. Inflammatory Bowel Disease and Irritable Bowel Syndrome: separate or unified? // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 19, No. 4. – P. 336–342.
10. Quigle E., Bernstein C. Editorial: «Irritable Bowel Symptoms» in Inflammatory Bowel Disease: Diagnostic uncertainty meets pathological reality // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107, No. 10. – P. 1483.
11. Осадчук А.М., Осадчук М.А., Балашов А.В. и др. Патогенетические аспекты клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника с позиции нарушения диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов // – *РЖГГК.* – 2008. – № 1. – С. 38–44.
12. Осадчук М.А., Осадчук А.М., Николенко С.Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта в контексте морфофункционального единства // *Клинич. мед.* – 2014. – № 7. – С. 29–34.
13. Drossman D. Presidential Address: Gastrointestinal illness and the Biopsychosocial model // *Psychosomatic medicine.* – 1998. – Vol. 60. – P. 258–267.
14. Drossman D. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1377–1390.
15. Drossman D. ACG Annual Meeting Press Release 2013.
16. Morris-Yates A., Talley N.J., Boyce Ph.M et al. Evidence of a Genetic Contribution to Functional Bowel Disorder // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 1311–1317.
17. Van der Veek P., de Kroon Y., Versaget H. et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology* – 2004. – Vol. 126. – P. A53.
18. Pata C., Erdal E., Yazc K. et al. Association of the – 1438 G/A and 102 T/C Polymorphism of the 5-Ht2A Receptor Gene with Irritable Bowel Syndrome 5-Ht2A Gene Polymorphism in Irritable Bowel Syndrome // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 38. – P. 561–566.
19. Sitkin S., Vakhitov T., Tkachenko E., Oreshko L., Zhigalova T. Metabolic dysbiosis concept and its biomarkers in ulcerative colitis and celiac disease // *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2015. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. S437.
20. Mazmanian S., Round J., Casper D. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease // *Nature.* – 2008. – Vol. 453. – P. 620–625.
21. Rechkemmer G., Rönna K., von Englehardt W. Fermentation of polysaccharides and absorption of short chain fatty acids in the mammalian hindgut // *Comp. Biochem. Physiol.* – 1988. – Vol. 90. – P. 563–568.
22. Topping D.L., Clifton P.M. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides // *Physiol. Rev.* – 2001. – Vol. 81. – P. 31–64.
23. Scheppach W., Bartram P., Richter A. et al. Effect of short-chain fatty acids on the human colonic mucosa in vitro // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 1992. – Vol. 16. – P. 43–48.
24. Roy C.C., Kien C.L., Bouthillier L. et al. Short-chain fatty acids: ready for prime time? // *Nutr. Clin. Pract.* – 2006. – Vol. 21. – P. 351–366.
25. Roediger W.E. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of colonic mucosa in man // *Gut.* – 1980. – Vol. 21. – P. 793–798.
26. Hamer H., Jonkers D., Venema K. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 27, –P. 104–119.
27. Hold G.L., Schwartz A., Aminov R.I. et al. Oligonucleotide probes that detect quantitatively significant groups of butyrate-producing bacteria in human feces // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2003 – Vol. 69. – P. 4320–4324.
28. Brint E.K., MacSharry J., Fanning A. et al. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 106. – P. 329–336.
29. Barbara G. Editorial: Toll-Like Receptor Expression in Irritable Bowel Syndrome: On the Alert for a Microbial Threat? // *Am. J. Gastroenterology* – 2011. – Vol. 106. – P. 337–339.
30. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Взаимодействие кишечной микрофлоры с Toll-подобными рецепторами в норме и патологии // *Иммунология.* – 2009. – № 5. – С. 317–320.
31. Schmulson M., Pulido-London D., Rodriguez O. et al. Lower Serum IL-10 Is an Independent Predictor of IBS Among Volunteers in Mexico // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 747–753.
32. Wallin R., Lundquist A., More S. et al. Heat-shock proteins as activators innate immune system // *Trend. Immunol.* – 2002. – Vol. 23. – P. 130–135.
33. Mogensen T.H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2009. – Vol. 22. – P. 240–273.
34. Schoepfer A.M., Schaffer T., Seibold-Schmid B. et al. Antibodies to flagellin indicate reactivity to bacterial antigens in IBS patients // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2008. – Vol. 20. – P. 1110–1118.
35. Halpin S.J., Ford A.C. Prevalence of Symptoms Meeting Criteria for Irritable Bowel Syndrome in Inflammatory Bowel Disease: System-atic Review and Meta-Analysis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 1474–1482.
36. Drossman D.A. Brain imaging and its implications for studying centrally targeted treatments in IBS: a primer for gastroenterologists // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 569–573.
37. Hobson A.R., Furlong P.L., Worthen S.F. et al. Real-time imaging of human cortical activity evoked by painful esophageal stimulation // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128. – P. 610–619.
38. Hobson A.R., Aziz Q. Brain imaging and functional gastrointestinal disorders: has it helped our understanding? // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 1198–1206.
39. Diaz Heijtz R. et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108, No. 7. – P. 3047–3052.
40. Cryan J., Dinan T. Mind altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2012. – Vol. 13, No. 10. – P. 701–712.
41. Комаров Ф.И., Рапопорт С.М., Малиновская Н.К. Суточные ритмы в клинике внутренних болезней // *Клинич. мед.* – 2005. – № 8. – С. 8–12.
42. Talley N. Serotonergic neuroenteric modulation // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 2061–2068.
43. Mearin F., Perez-Oliveras M., Perello A. et al. Dyspepsia after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 129. – P. 98–104.
44. DuPont A. Postinfectious irritable bowel syndrome // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46. – P. 594–599.
45. Spiller R. Role of infection in irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 42. – P. 41–47.
46. Zanini B., Ricci C., Bandera F. et al. Incidence of Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome and Functional Intestinal Disorders Following a Water-Borne Viral Gastroenteritis Outbreak // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012, – Vol. 107. – P. 891–899.

47. Ohman L., Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interconnections // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 7. – P. 163–173.
48. Verdu E.F., Armstrong D., Murray J.A. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the «no man's land» of gluten sensitivity // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 1587–1594.
49. Verdu E. Editorial: Can Gluten Contribute to Irritable Bowel Syndrome? // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106. – P. 516–518.
50. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M. et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double blind randomized placebo controlled trial // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106. – P. 508–514.
51. Yamada E., Inamori M., Uchida E. et al. Association between the location of diverticular disease and the irritable bowel syndrome: a multicenter study in Japan // Am. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 109. – P. 1900–1905.
52. Simpson J., Neal K.R., Scholefield J.H. et al. Patterns of pain in diverticular disease and the influence of acute diverticulitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 15. – P. 1005–1010.
53. Spiller R. Editorial: New Thoughts on the Association Between Diverticulosis and Irritable Bowel Syndrome // Am. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 109. – P. 1906–1908.
54. Пилипенко В.И., Исаков В.А. Синдром избыточного роста метагенной флоры у больных с синдромом раздраженного кишечника // Consilium medicum. – 2014. – № 8. – С. 39–42.
55. Mehmood M.H., Aziz N., Ghayur M.N. et al. Pharmacological basis for the medicinal use of psyllium husk (Ispaghula) in constipation and diarrhea // Dig. Dis. Sci. – 2011. – Vol. 56, No. 5. – P. 1460–1471.
56. Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M.R. et al. Effect of fibre, antispasmodics and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and metaanalysis // Br. Med. J. – 2008. – Vol. 337. – P. a2313.
57. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н. Метаболом сыворотки крови по данным газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС) у пациентов с язвенным колитом и больших целиакией // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 12. – С. 44–57.
58. Banasiewicz T., Krokowicz Ł., Stojcev Z. et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome // Colorectal Dis. – 2012. – Vol. 15, No. 2. – P. 204–209.
59. Załęski A., Banaszkiewicz A., Walkowiak J. Butyric acid in irritable bowel syndrome // Prz. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 8, No. 6. – P. 350–353.
60. Fukumoto S., Tatewaki M., Yamada T. et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2003. – Vol. 284. – P. R1269–R1276.
61. Vanhoutvin S.A., Troost F.J., Kilkens T.O. et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers // Neurogastroenterol. Motil. – 2009. – Vol. 21, No. 9. – P. 952–e76.
62. Ситкин С.И. Воспаление, микробиота, висцеральная гиперчувствительность – новые и «старые» терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – № 3. – С. 43–52.
63. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Г.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника // РЖГГК. – 2014. – № 2. – С. 92–101.

Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности

И.В. Маев¹, Т.С. Оганесян¹, Ю.А. Кучерявый^{1,2}, С.В. Черемушкин^{1,2}, Т.В. Баркова², Н.А. Кривобородова², Н.В. Черемушкина¹

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

² Отделение гастроэнтерологии и паллиативной терапии НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «Российские железные дороги».

Маев Игорь Вениаминович – проректор по учебной работе МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ

Цель исследования: оценить эффективность комбинированной терапии при синдроме раздраженного кишечника (СРК) с применением препаратов спазмолитического действия и пищевых волокон (псиллиум, инулин), а также бутирата с таргетной доставкой в толстую кишку.

Материал и методы. В интервенционное проспективное исследование были включены 117 больных с СРК, соответствовавших критериям этого диагноза согласно Римскому консенсусу III пересмотра. Средний возраст пациентов 37,35±3,0 года. Исследование состояло из 3 исследовательских точек и двух этапов лечения: скрининг, 4–6 и 8–10 недель после включения. Всем пациентам был рекомендован прием одного из спазмолитиков в регламентируемых инструкцией дозах (пинаверий или гиосцин, или альверин, или тримебутин; допускалась смена препарата в течение исследования) и Мукофалька в индивидуально подобранной дозе в зависимости от исходной частоты дефекаций в течение 4–6 недель. В случае сохранения боли и чувства дискомфорта в животе всем пациентам начиная со второго визита дополнительно к получаемой терапии назначали Закофальк в стандарт-

ном режиме: по 1 таблетке (250 мг бутирата и 250 мг инулина) 4 раза в день до еды. Проводили анализ ИТТ (Intention-to-treat population) и РР (Per protocol population).

Результаты. Ко второму визиту, через 4–6 недель от начала лечения, 77% пациентов отметили уменьшение выраженности или купирование боли. Среди больных с болью персистирующего характера при частичном эффекте или его отсутствии в случае дополнительного назначения Закофалька в течение 4 недель положительная динамика (купирование или уменьшение выраженности абдоминальной боли) была зарегистрирована у 94,7% ($p=0,05$ ИТТ; $p=0,48$ РР).

Выводы: применение пищевых волокон и спазмолитика позволило добиться купирования боли у 29% больных с СРК, а дополнительное введение в схему лечения комбинированного препарата, в состав которого входят бутират и инулин, – более чем у 60% пациентов, у которых получен недостаточный ответ на терапию спазмолитиками и пищевыми волокнами (псиллиумом).

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, боль, спазмолитик, пищевые волокна, псиллиум, инулин, бутират, комбинированная терапия.

Введение

Функциональные заболевания кишечника в последние два десятилетия стали доминирующей патологией желудочно-кишечного тракта. Наиболее важное место среди них занял синдром раздраженного кишечника (СРК), симптомы которого регистрируют у 10–20% взрослого населения экономически развитых стран [3, 15]. Диагноз СРК базируется на соответствии проявлений заболевания клиническим диагностическим критериям (Римский консенсус III пересмотра, 2006 г.) и отсутствии симптомов тревоги (так называемые красные флаги). Важным в диагностике СРК является установление типа заболевания с учетом преобладающей формы нарушения функции кишечника и формы стула по Бристольской шкале, поскольку типирование СРК позволяет дифференцированно подойти к выбору лекарственных средств и их дозировок [3]. Неполное соответствие критериям, наличие симптомов тревоги, отсутствие эффекта от проводимой стандартной терапии СРК является основанием для применения методов лабораторной и инструментальной диагностики с целью исключения колоректального рака, целиакии, лактазной и панкреатической недостаточности, диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, микроскопического и эозинофильного колита

и других органических заболеваний органов пищеварения, способных протекать под «маской» СРК [3, 9, 12].

Лечение больных с СРК до сих пор остается трудной задачей, что объясняется многофакторностью и недостаточной изученностью патофизиологии СРК, отсутствием универсальных биологических и морфологических маркеров заболевания, а также вероятной неоднородностью нозологической формы синдрома [3]. По мнению ведущего мирового эксперта в области СРК профессора D.A. Drossman, ранее (в 1998 г.) однозначно высказавшегося о биопсихосоциальной сути этого заболевания [8], СРК сегодня – это «совокупность кишечных симптомов с гетерогенными определяющими факторами» [15], под этим подразумевается не только полиэтиологичность синдрома, но и его потенциально неоднородная внутренняя нозологическая структура.

В связи со сложной патофизиологией и неоднородной патоморфологией СРК в большинстве случаев необходимо проведение комбинированной терапии, позволяющей взять под контроль нарушения моторики кишечника, транзита и кишечной функции, микробиоты, висцеральной гиперчувствительности и субклиническое воспаление слизистой оболочки. К сожалению, эффективной универсальной схемы терапии СРК, подходящей всем больным, пока нет. Согласно рекомендациям Римского консенсуса III пересмотра, лекарственную терапию необходимо назначать с учетом типа СРК [1], но уже в этом консенсусе четко прослеживалась рекомендация проводить комбинированную терапию, включающую препараты для купирования абдоминальной боли и средства, нормализующие функции кишечника. Однако до сих пор никаких тактических алгоритмов ведения больных с СРК с доказанной эффективностью не опубликовано, за исключением алгоритма ведения больных с абдоминальной болью, в котором определенное место отведено и в врачебной тактике при лечении больных с СРК [2].

Нами разработан и внедрен в рутинную практику эмпирический алгоритм ведения пациентов с СРК, основанный на научных данных, собственном многолетнем опыте, данных о доступности лекарственных средств в Российской Федерации (табл. 1) [3]. Мы не выделяли в качестве препарата выбора конкретный спазмолитик с пролонгированным действием в связи с наличием данных Кохрейновского систематического обзора метаанализов (за 12 лет, опубликован в 2011 г.), посвященного оценке эффективности разных спазмолитиков и плацебо [14]. Согласно заключению

авторов этой работы, доказательства эффективности спазмолитиков с пролонгированным действием при лечении СРК существуют, а наиболее эффективными лекарственными агентами для купирования боли (из доступных на территории РФ) следует признать пинаверий и тримебутин [14]. Кроме того, в отдельных метаанализах доказаны преимущества альверина цитрата и пинаверия, особенно в комбинации с симетиконом [13], а также гиосцина [10]. Это позволило нам рассматривать все 4 доступных на фармацевтическом рынке в РФ препарата в качестве эффективных для устранения боли у пациентов с СРК.

Результаты некоторых рандомизированных исследований и метаанализов [6, 7, 10] свидетельствуют об эффективности псиллиума при СРК (улучшение выделительной функции кишечника и общего самочувствия), что позволяет именно эти пищевые волокна рассматривать в качестве средства первой линии при лечении пациентов с СРК в комбинации с препаратом спазмолитического действия. Уникальность псиллиума заключается в том, что при использовании в низких дозах он дает закрепляющий эффект, а в высоких – послабляющий, что в сочетании с пребиотическим и сорбирующим свойствами позволяет не только увеличить частоту дефекаций, но и корректировать дисбиоз [3].

В последнее время появляется все больше данных [4, 5] о применении бутирата в лечении СРК с целью снижения висцеральной гиперчувствительности и уменьшения выраженности боли и дискомфорта. На территории РФ зарегистрирован препарат Закофальк, содержащий 250 мг бутирата с таргетной доставкой в толстую кишку путем использования специальной технологии замедленного высвобождения (мультиматриксная основа), а также 250 мг инулина – водорастворимого пищевого волокна, подвергающегося бактериальному гидролизу толстокишечной микрофлорой с высвобождением дополнительного количества бутирата [3]. Исходно Закофальк рассматривали как препарат второй линии ввиду недостаточного опыта применения и скудости данных, полученных в клинических исследованиях, и, как правило, назначали при недостаточной эффективности стандартной терапии спазмолитиками и псиллиумом. Однако, апробировав препарат на небольшой выборке пациентов, мы получили дополнительный эффект – уменьшение выраженности боли, редукции диареи и метеоризма у больных с СРК с преобладанием диареи [3], что и позволило включить его в разработанный нами алгоритм, представленный в табл. 1.

Таблица 1. Примерный алгоритм ведения больных с СРК с использованием лекарственных средств, зарегистрированных в РФ*, адаптированный для врачей общей практики [3]

СРК с преобладанием диареи
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Модификация образа жизни ✓ Спазмолитик пролонгированного действия в стандартных дозах, курс 4-12 недель и более ✓ Мукофальк по 2-3 пакетика в сутки, курс 8-12 недель и более ✓ Закофальк по 3-4 таблетки в сутки, курс 4-8 недель, поддерживающая терапия 1-2 таблетки в сутки длительно ✓ При недостаточной эффективности – трициклические антидепрессанты
СРК с преобладанием запора
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Модификация образа жизни ✓ Спазмолитик в стандартных дозах, курс 8-12 недель и более ✓ Мукофальк по 2 пакетика 3 раза в сутки, курс 2-4 недели с последующим снижением дозы до минимально эффективной на длительное время ✓ При недостаточной эффективности – полиэтиленгликоль по 1-2 пакетика в сутки, курс 4-8 недель с постепенным переходом на поддерживающую терапию Мукофальком ✓ Стимулирующие слабительные и ректальные свечи с глицерином только по требованию ✓ При недостаточной эффективности – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СРК смешанный
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Модификация образа жизни ✓ Спазмолитик в стандартных дозах, курс 8-12 недель и более ✓ Регуляция стула пищевыми волокнами (псиллиум) в зависимости от преобладающего симптома
<p>* Пробиотики не включены в схемы лечения, т.к. рандомизированные клинические исследования для подтверждения эффективности зарегистрированных в РФ пробиотиков при СРК не проводили</p>

Опубликованные не так давно результаты исследования, проведенного с целью оценки эффективности бутирата в контроле абдоминальной боли у больных с СРК независимо от его типа [5], а также выход европейского патента «Применение бутирата как лекарственного средства для снижения висцеральной гиперчувствительности» [1] позволяют нам предположить, что применение комбинации бутирата и инулина логично использовать уже на старте лечения больных с СРК, не дожидаясь ответа на первичное назначение спазмолитика пролонгированного действия и псиллиума. С целью получения доказательств правильности этой концепции и было инициировано данное интервенционное исследование.

Материал и методы исследования

Проведено интервенционное проспективное исследование с участием пациентов, обратившихся за помощью в ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» (директор клиники – проф. М.Р. Калинин), удовлетворяющих Римским критериям диагноза СРК [1].

Критерии включения в исследование

- Наличие критериев диагноза СРК согласно Римскому консенсусу III пересмотра (Рим-III).
- Фиброколоноскопия, проведенная в сроки не более 1 года от начала терапии.

В исследование включали пациентов, соответствующих всем критериям включения.

Критерии невключения в исследование

- Наличие симптомов тревоги («красных флагов», Рим-III).
- Необходимость приема психотропных средств в период лечения.
- Наличие гепатита, цирроза печени любой этиологии.
- Состояние после резекции желудка или гастрэктомии.
- Другие причины хронической диареи (глютеновая энтеропатия, лактазная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника и др.).
- Сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистая и/или почечная недостаточность, сахарный диабет и др.).
- Опухолевые (злокачественные) заболевания органов пищеварения и других локализаций, химиотерапия и лучевая терапия в анамнезе.

Критерии исключения из исследования

- Прием нерекомендованных и неразрешенных препаратов (психотропные средства, анальгетики, антибактериальные препараты, месалазин, комбинация спазмолитиков, прокинетики).
- Непосещение врача в рекомендованные сроки или произвольная отмена назначенной терапии.
- Возникновение значимых нежелательных явлений, обуславливающих необходимость отмены терапии врачом.

В исследование не включали/исключали пациентов, имеющих любой из приведенных выше критериев невключения/исключения.

Простой дизайн исследования включал 3 визита (рис. 1). Во время первого визита оценивали соответствие критериям включения и невключения. Далее всем пациентам рекомендовали прием одного из спазмолитиков в регламентируемых инструкцией дозах (пинаверий 200 мг/сут, гиосцин 60 мг/сут, альверин 120 мг/сут, тримебутин 600 мг/сут; в течение исследования допускалась смена препарата)

и Мукофалька в индивидуально подобранной дозе в течение 4–6 недель. Дозу выбирал непосредственно пациент после стандартной рекомендации врача: 1–3 пакетика Мукофалька рекомендовали пациентам с СРК с преобладанием диареи, 4–6 пакетиков – при СРК с запором.

Рисунок 1. Дизайн интервенционного исследования



Допустимым считали дополнительный прием пациентами лекарственных средств, которые могли оказать влияние на основные изучаемые клинические проявления заболевания (боль, метеоризм, диарея, запор), если их использовали в дозах, регламентируемых инструкциями по применению этих препаратов:

- антидиарейные средства (диосмектит, лоперамид);
- стимулирующие слабительные и ректальные свечи с глицерином или бисакодиллом (по требованию).

Далее рекомендовали второй визит через 4–6 недель, во время которого оценивали эффект лечения. Всем пациентам, у которых сохранялись боль и дискомфорт в животе, начиная со второго визита дополнительно к спазмолитику и Мукофальку рекомендовали Закофальк в стандартном режиме: по 1 таблетке, содержащей 250 мг бутирата и 250 мг инулина, 4 раза в день до еды. В ходе третьего визита, через 8–10 недель от начала терапии, проводили оценку результатов лечения бутиратом. За время наблюдения из исследования по разным причинам были исключены 13 больных (7 по результатам второго визита, 6 – третьего). После второго визита сформировалась подгруппа пациентов, у которых сохранялась боль (n = 72). Больных с СРК, у которых боль была купирована

к моменту второго визита (минимум 7 последовательных дней без боли), исключали из последующего анализа (всего 32 пациента).

Проведен анализ ИТТ (Intention-to-treat population – «популяция в соответствии с назначенным вмешательством», т.е. среди всех включенных) и РР (Per protocol population – «популяция в соответствии с протоколом», т.е. среди всех завершивших исследование без нарушений). Динамику симптомов оценивали по упрощенной схеме: купирование симптома, улучшение, нет улучшения.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно дизайну исследования после реализации критериев включения и невключения в исследование были включены 117 больных с СРК, в т.ч. 39 мужчин (33,3%) и 78 женщин (66,7%), средний возраст которых составил $37,35 \pm 3,0$ года. Данные о распределении больных в зависимости от типа СРК представлены в табл. 2. Длительность анамнеза у пациентов с СРК смешанным была 38,0 (диапазон 19,9–98,2), СРК с диареей – 29,0 (20,5–73,3), СРК с запором – 60,0 (28,1–133,2) мес.

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от типа СРК

Тип СРК	Число больных, абс. (%)
Синдром раздраженного кишечника с диареей	37 (31,6)
Синдром раздраженного кишечника с запором	29 (24,7)
Синдром раздраженного кишечника смешанный	51 (43,6)

По данным о распределении больных в зависимости от типа СРК статистически достоверных различий между подгруппами не установлено, что свидетельствует о сопоставимой представленности пациентов с СРК разных типов в исследовании.

Ко второму визиту (4–6 недель от начала терапии) из исследования выбыли 7 пациентов (4 не явились, 3 произвольно изменили схему приема лекарственных препаратов, использовав не предусмотренные дизайном подходы). Оценку эффективности лечения проводили на основании динамики выраженности трех симптомов: абдоминальной боли, метеоризма, нарушения выделительной функции кишечника (табл. 3).

Таблица 3. Эффективность комбинированной терапии спазмолитиком и Мукофальком у больных с СРК через 4–6 недель лечения

Симптом / анализ динамики	Динамика в период между первым и вторым визитами (4–6 недель); n+%		
	купирование	улучшение	нет эффекта
Боль (n=110, исходно 117)	32	53	25
ИТТ, %	27	45	21
РР, %	29	48	23
Метеоризм (n=110, исходно 117)	10	65	35
ИТТ, %	9	56	30
РР, %	9	59	32
Нарушения стула (n=110, исходно 117)	86	20	4
ИТТ, %	74	17	3
РР, %	78	18	4

Исходя из данных, представленных в табл. 3, можно сделать заключение, что наилучшие результаты лечения отмечены в сегменте нормализации стула (общего улучшения к группе «нет эффекта», $p=0,05$ ИТТ; $p=0,035$ РР), наихудшие – контроля метеоризма ($p=0,05$ ИТТ; $p=0,05$ РР).

Положительная динамика выделительной функции кишечника установлена у 96%, выраженности метеоризма – у 68%. Уменьшение выраженности или купирование боли отметили 77% пациентов, что в целом может быть расценено как неплохой результат комбинированной терапии.

Согласно дизайну исследования 32 пациента, у которых удалось купировать боль, были исключены из дальнейшего наблюдения. Больным, у которых наблюдалось персистирование боли с частичным эффектом или его отсутствием, дополнительно назначали Закофальк в течение 4 недель. После третьего визита из исследования выбыли еще 6 пациентов (из-за неявки на прием к врачу). Результаты комбинированной терапии с Закофальком представлены в табл. 4.

Включение Закофалька в схему лечения больных с СРК, у которых отмечался слабовыраженный ответ на терапию спазмолитиками и псиллиумом с персистированием абдоминальной боли, привело к значительному улучшению их состояния. Исходя из данных, представленных в табл. 4, отсутствие эффекта от лечения наблюдалось только в 5,3 и 5,6% случаев для ИТТ и РР соответственно, в остальных же отмечено купирование или уменьшение выраженности абдоминальной боли. Статистический анализ показал, что включение Зако-

фалька в схему комбинированной терапии СРК способствует достоверному купированию абдоминальной боли у больных, у которых лечение спазмолитиком и псиллиумом не дало эффекта ($p=0,05$ ИТТ; $p=048$ РР).

Таблица 4. Динамика выраженности плохо контролируемой абдоминальной боли у больных с СРК на фоне комбинированной терапии спазмолитиком, Мукофальком и Закофальком (третий визит)

Симптом / анализ динамики	Динамика в период между вторым и третьим визитами (8-10 недель); n+%		
	купирование	улучшение	нет эффекта
Боль (n =72, исходно 78)	45	23	4
ИТТ, %	57,7	29,5	5,3
РР, %	62,5	31,9	5,6

Почему у больных с СРК, у которых эффект купирования боли был частичным или отсутствовал, отмечено значительное улучшение при добавлении Закофалька в схему комбинированной терапии? С одной стороны, доказано прямое противовоспалительное действие основного компонента Закофалька – бутирата. Под влиянием последнего уменьшается секреция ряда провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа, оксид азота, гамма-интерферон, интерлейкины (ИЛ) – ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-12, а также снижается кишечная экспрессия TLR-4, который является важным компонентом врожденного иммунитета и при избыточной продукции обуславливает провоспалительный эффект. Бутират также стимулирует высвобождение из моноцитов ИЛ-10, оказывающего противовоспалительное действие [11]. С учетом накопленных научных данных относительно имеющегося у больных с СРК субклинического воспаления слизистой оболочки толстой кишки назначение Закофалька при этом заболевании представляется перспективным. Как уже было отмечено ранее, эффективность бутирата достоверно продемонстрирована в контролируемых исследованиях, причем не только в отношении купирования боли, но и в плане нормализации стула [5].

С другой стороны, бутират не только оказывает противовоспалительное действие, но и снижает висцеральную гиперчувствительность толстой кишки [17], возможно, вследствие модуляции активности 5-гидрокситриптамина (серотонина) [4]. В контролируемом перекрестном исследовании S.A. Vanhoutvin и соавт. [16] доказали эффективность ректального введения бутирата: у здоровых добровольцев были выявлены снижение висцеральной

гиперчувствительности, повышение порога болевой чувствительности и уменьшение дискомфорта в животе. Оценку симптомов проводили посредством баллонно-дилатационного теста до и после курса терапии препаратом. При этом авторы отметили, что описанные эффекты бутирата имели дозозависимый характер: чем выше была доза масляной кислоты, тем более значительным было снижение висцеральной чувствительности.

Заключение

Безусловно, лечение больных с СРК различных типов остается сложной задачей для интерниста. В каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход к выбору фармакотерапии, поскольку он определяется типом СРК, доступностью апробированного лекарственного средства на внутреннем рынке, наличием показаний к его использованию и возможностью длительного применения, высокой безопасностью и эффективностью согласно результатам доказательных исследований. В то же время не вызывает сомнений тот факт, что монотерапия не способна обеспечить стойкий лечебный эффект у большинства больных с СРК. В связи с этим мы предлагаем для практического использования эмпирический алгоритм действий, основанный на рациональном выборе базисного лекарственного средства и дополнительных препаратов при курации больных с различными типами СРК, что позволяет обеспечить лучший исход лечения и повысить качество жизни таких пациентов.

Согласно полученным нами данным, применение пищевых волокон и спазмолитика позволяет добиться купирования боли у 29% больных, а дополнительное введение комбинированного препарата, в состав которого входят бутират и инулин, в схему лечения больных с СРК – более чем у 60% пациентов, у которых отмечен недостаточный ответ на терапию спазмолитиками и пищевыми волокнами (псиллиумом; рис. 2). Ввиду отсутствия сравнительных исследований можно полагать, что оптимальных результатов лечения больных с СРК можно достичь в случае назначения Закофалька в сочетании со спазмолитиками на старте лечения. Для подтверждения этого необходимо провести специально спланированные исследования.

Рисунок 2. Динамика полного купирования боли у больных СРК (число больных, PP)



Список литературы

1. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения. – М.: Форте принт, 2014.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Кучерявый Ю.А. и соавт. Резолюция Экспертного совета по созданию алгоритма диагностики и лечения абдоминальной боли // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014. – № 3. – С. 104–106.
3. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздражённого кишечника: Метод. рекомендации для врачей. – М., 2013.
4. Немцов В.И. Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении // Лечащий врач. – 2015. – № 6. – С. 60.
5. Banasiewicz T., Krokowicz Ł., Stojcev Z., Kaczmarek B.F., Kaczmarek E., Maik J. et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome // Colorectal. Dis. – 2013. – Vol. 15, N 2. – P. 204–209.
6. Bijkerk C.J., Muris J.W., Knot-nerus J.A., Hoes A.W., de Wit N.J. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19, N 3. – P. 245–251.
7. Bijkerk C.J., de Wit N.J., Muris J.W., Whorwell P.J., Knottnerus J.A., Hoes A.W. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial // Br. Med. J. – 2009. – Vol. 339. – b3154.
8. Drossman D. Presidential Address: Gastrointestinal illness and the Biopsychosocial model // Psychosomatic. Med. – 1998. – Vol. 60. – P. 258–267.
9. Drossman D. The Functional Gastro-intestinal Disorders and the Rome III Process. Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1377–1390.

10. Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M., Foxx-Orenstein A.E., Schiller L., Quigley E.M., Moayyedi P. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // Br. Med. J. – 2008. – Vol. 337. – a2313.
11. Hamer H., Jonkers D., Venema K. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 27. – P. 104–119.
12. Irritable bowel syndrome: a global perspective. World Gastroenterology Organization. Global Guideline, 2009.
13. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A., Gutiérrez-Udave R., Maldonado-Garza H.J., Bosques-Padilla F.J. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis // Rev. Gastroenterol. Mex. – 2012. – Vol. 77, N 2. – P. 82–90.
14. Ruepert T., Quartero A., de Wit N. et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // Cochrane Database Syst Rev. – 2011. – N 8. – CD 003460.
15. Sperber A.D., Drossman D.A., Quigley E.M. The global perspective on irritable bowel syndrome: a Rome Foundation-World Gastroenterology Organization symposium // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 107, N 11. – P. 1602–1609.
16. Vanhoutvin S.A., Troost F.J., Kilkens T.O. et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers // Neurogastroenterol. Motil. – 2009. – Vol. 21, N 9. – P. 952–976.
17. Załęski A., Banaszkiwicz A., Walkowiak J. Butyric acid in irritable bowel syndrome // Prz. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 8, N 6. – P. 350–353.

Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки

М.Д. Ардатская* доктор медицинских наук, профессор

Т.Б. Топчий*, кандидат медицинских наук

Ю.Н. Лощинина**, кандидат медицинских наук

М.А. Калашникова***

* ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ, Москва

** ФБУЗ Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России, Москва

*** ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

Резюме. Представлены результаты проспективного сравнительного исследования по применению стандартной терапии и в комбинации с препаратом масляной кислоты у больных с синдромом раздраженного кишечника. Получены данные о значительно большей эффективности комбинации стандартной терапии и препарата масляной кислоты в отношении полного купирования и интенсивности абдоминальной боли, диареи.

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки, боль, спазмолитик, висцеральная гиперчувствительность, визуально-аналоговая шкала боли, бутират, инулин.

Синдром раздраженной кишки (СРК) представляет собой функциональное расстройство кишечника, при котором боль или дискомфорт в животе связаны с актом дефекации или изменениями его частоты [1].

Абдоминальная боль является обязательным элементом клинической картины СРК. У 80% пациентов боль в животе является причиной обращения к врачу [2], у 70% – ведущей причиной, приводящей к снижению качества жизни [3].

Согласно Римским критериям III для купирования боли при СРК применяются различные группы спазмолитиков. На основании метаанализа 22 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (n=1778), посвященных изучению эффективности двенадцати спазмолитических препаратов для лечения абдоминальной боли у больных СРК (циметропия бромид, гиосцина бутилбромид, тримебутина малеат, мебеверина гидрохлорид, альверина цитрат,

отилония бромид, дицикловерина гидрохлорид, пирензепин, прифиния бромид, пропинокс и росиверин), было показано, что эффективность данной группы препаратов составляет 53–61% (эффективность плацебо 31–41%, $p < 0,05$) [4]. Лечение больных СРК до сих пор остается трудной задачей, нередко бывает сложно добиться полного и стойкого купирования боли. Назначение длительной терапии, эффективность которой в ходе лечения снижается, требует смены лекарственных препаратов. Это диктует необходимость поиска новых терапевтических подходов с учетом открывающихся патофизиологических механизмов формирования болезни, позволяющих повысить эффективность лечения больных с СРК.

В настоящее время в качестве первичного патофизиологического механизма, который обуславливает возникновение и интенсивность абдоминальной боли и моторных нарушений кишечника при СРК, рассматривается висцеральная гиперчувствительность (ВГЧ). ВГЧ – это повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые стимулы. По данным исследований, выраженность ВГЧ достоверно коррелирует с симптомами СРК [5]. Поэтому важным аспектом лечения абдоминальной боли при СРК является не только купирование спазма, но и снижение ВГЧ.

Одним из терапевтических подходов, позволяющих контролировать ВГЧ при СРК, является применение масляной кислоты. В настоящий момент накоплено значительное количество как экспериментальных [6], так и клинических данных [7–11], демонстрирующих эффективность масляной кислоты в уменьшении интенсивности и частоты абдоминальной боли у пациентов с СРК. Масляная кислота запатентована в странах Европейского союза как средство для снижения ВГЧ [12].

В РФ зарегистрирован препарат масляной кислоты Закофальк, содержащий масляную кислоту в виде бутирата кальция 250 мг и инулин (250 мг) с таргетной доставкой непосредственно в толстую кишку.

Целью нашего исследования была оценка клинической эффективности Закофалька в купировании абдоминальной боли в составе комплексной терапии пациентов с СРК.

В задачи исследования входила оценка влияния Закофалька в составе комплексной терапии СРК на течение болевого синдрома (степень купирования и изменение интенсивности), а также на другие симптомы: метеоризм, частоту и консистенцию стула.

Материалы и методы исследования

В интервенционное проспективное сравнительное исследование были включены 110 пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью к гастроэнтерологу в четырех медицинских центрах г. Москвы: ГБУЗ «ГКБ № 51 ДЗМ» (клиническая база ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ), Филиал №2 ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, ООО Клиника «Эхинацея».

Рисунок 1. Дизайн интервенционного исследования

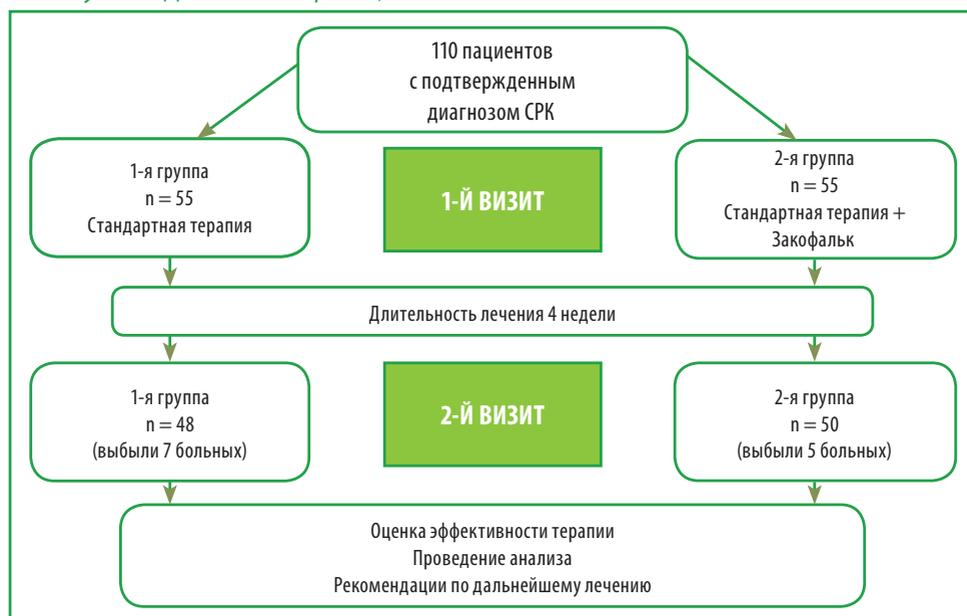


Таблица 1. Визуально-аналоговая шкала оценки боли [18]

Интенсивность боли	Вербальная шкала
0	Нет боли
1-2	Минимальная боль
3-4	Слабая боль
5-6	Средняя боль
7-8	Сильная боль
9-10	Мучительная боль

Диагноз СРК устанавливался на основании исключения органической патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по результатам

проведенного современного клинического и лабораторно-инструментального обследования и соответствия клинической картины Римским критериям III (2006).

В исследование не включались пациенты с тяжелой соматической патологией (сердечно-сосудистая патология, дыхательная недостаточность и др.), онкологическими заболеваниями любых органов и систем. Из итогового анализа исключали пациентов, которые в период исследования принимали нерекомендованные и неразрешенные препараты (психотропные препараты, анальгетики, антибиотики, комбинации спазмолитиков, прокинетики, пробиотики, месалазин), не посещали врача в рекомендованные сроки и самовольно отменяли прием или изменяли режим и дозу препаратов.

В исследовании принимали участие пациенты с различными подтипами СРК: СРК с запором, СРК с диареей, СРК смешанный, которые были разделены на две группы исходя из проводимого лечения.

Первая группа: 55 больных получали стандартную терапию СРК, которая включала препараты, направленные на купирование болевых симптомов согласно Римскому консенсусу III и российским рекомендациям по диагностике и лечению СРК и доступные на фармрынке РФ [1, 13].

Вторая группа: 55 больных также получали «стандартную» терапию в комбинации с препаратом Закофальк по 1 таблетке 3 раза в день.

Стандартная терапия включала:

- СРК с запором – спазмолитик + Мукофальк в индивидуально подобранной дозе 3–6 пакетов в день;
- СРК с диареей – спазмолитик + лоперамид в стандартной дозе в режиме по требованию;
- СРК смешанный – спазмолитик + Мукофальк в индивидуально подобранной дозе 1–3 пакета при преобладании диареи, 4–6 пакетов при преобладании запора.

Длительность терапии составила 4 недели в обеих группах.

Дизайн исследования включал 2 визита (рис. 1).

Критериями оценки эффективности проводимой терапии служила динамика клинических симптомов (полное купирование симптома, улучшение, отсутствие эффекта) на основании индивидуального дневника пациента:

- боль в животе – степень выраженности и интенсивность по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 1 до 10, где 0 – отсутствие боли, 10 – максимальная боль (табл. 1);
- метеоризм – степень выраженности;
- стул – частота в день и консистенция по Бристольской шкале.

Также мы оценивали субъективную удовлетворенность терапией пациентов по трехбалльной шкале (1 – неудовлетворен, 2 – частично удовлетворен, 3 – полностью удовлетворен).

Пациентов также просили отмечать все нежелательные явления во время проводимой терапии.

Через 4 недели ко второму визиту из первой группы выбыли 7 пациентов (4 не явились, 3 самостоятельно изменили схему терапии, применяя не предусмотренные дизайном препараты), из второй группы выбыли 5 пациентов (4 не явились, 1 пациент не заполнял в динамике индивидуальный дневник).

Таким образом, в итоге нами проанализированы результаты лечения 98 пациентов с СРК. Возраст пациентов от 19 до 50 лет, средний возраст $34,53 \pm 15,5$ года. Женщин – 66 (67%), мужчин – 34 (33%). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и типу СРК. Распределение пациентов по подтипам СРК и группам в зависимости от проводимой терапии представлено в табл. 2.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc.). Для оценки динамики болевого синдрома в обеих группах использовали стандартный тест χ^2 с поправкой Pearson. Для сравнения интенсивности абдоминальной боли у пациентов основной группы и группы сравнения применяли U-тест Манна – Уитни.

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от типа СРК и схемы проводимой терапии

Тип СРК	Первая группа (стандартная терапия), n, %	Вторая группа (стандартная терапия + Закофальк), n, %	Всего больных, n, %
СРК с диареей	13 (27%)	18 (36%)	31 (32%)
СРК с запором	10 (21%)	9 (18%)	19 (19%)
СРК смешанный	25 (52%)	23 (46%)	48 (49%)
Всего	48 (100%)	50 (100%)	98 (100%)

Результаты исследования

До лечения абдоминальная боль отмечалась у всех пациентов с СРК в обеих группах. В результате лечения положительный эффект в отношении боли отмечен в обеих группах: у 39 пациентов (81%), получавших стандартную терапию, и у 47 (94%) пациентов, получавших дополнительно Закофальк (табл. 3).

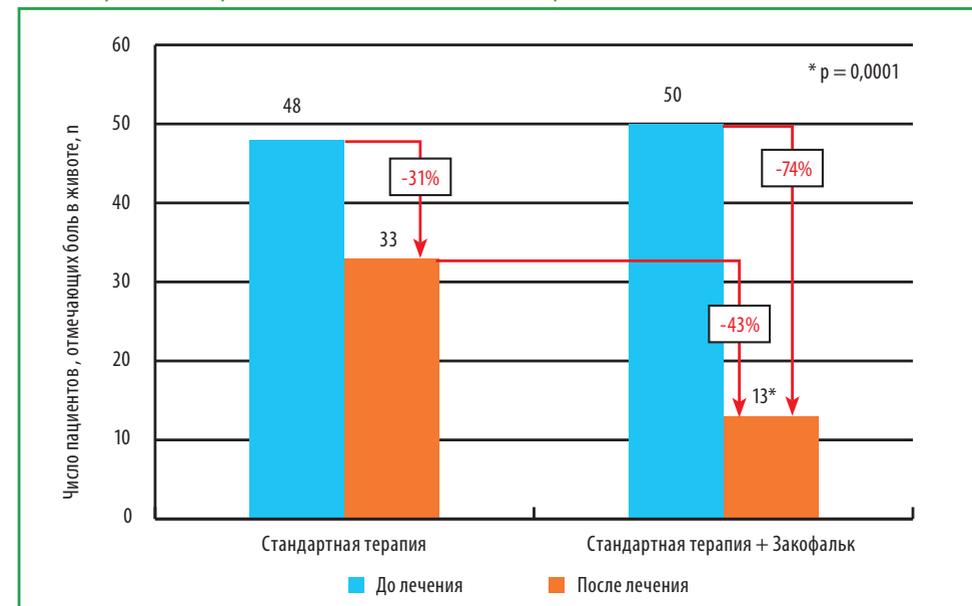
Таблица 3. Динамика выраженности абдоминальной боли у пациентов с СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком

Группы	Купирование	Улучшение	Нет эффекта
Стандартная терапия (n = 48)	15 (31%)	24 (50%)	9 (19%)
Стандартная терапия + Закофальк (n = 50)	37 (74%)	10 (20%)	3 (6%)

При этом полное купирование боли (0 баллов по шкале ВАШ) получено у достоверно значимого большего количества больных в группе, получавшей стандартную терапию в комбинации с Закофальком (37 пациентов, 74%), по сравнению с больными только на стандартной терапии (15 пациентов, 31%) ($p=0,0001$).

Таким образом, в отношении полного купирования боли у пациентов с СРК Закофальк демонстрирует дополнительный эффект к спазмолитикам у 43% пациентов (рис. 2).

Рисунок 2. Динамика полного купирования боли у больных СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком



Нами были проанализированы сроки наступления эффекта полного купирования абдоминальной боли в обеих группах. Как видно на рис. 3, практически у всех пациентов с СРК с полным исчезновением абдоминальной боли эффект отмечался к 21-му дню терапии. Однако в группе с Закофальком полное купирование боли наступало раньше, уже к 14-му дню терапии у достоверно большего числа больных (56%) по сравнению с группой получавших только стандартную терапию (19%) ($p = 0,0003$).

Интенсивность абдоминальной боли по ВАШ до лечения составила в группе стандартной терапии $7,1 \pm 1,4$ балла и $7,4 \pm 0,8$ балла (сильная боль) в группе получавших комбинацию с Закофальком. Сравнительный анализ показал, что интенсивность боли была достоверно выше ($p < 0,05$) у пациентов со смешанным типом СРК, чем у пациентов с преобладанием запора или диареи. Эти данные соотносятся с результатами других исследований, в которых изучалась интенсивность боли у пациентов с разными типами СРК [19, 25]. Как видно из данных, представленных на рис. 4, на фоне приема Закофалька отмечалось достоверно более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома у пациентов, получавших комбинацию стандартной терапии с Закофальком, – 1,94 балла по шкале ВАШ (минимальная боль) по сравнению с только стандартной терапией спазмолитиками – 4,8 балла по ВАШ (слабая боль) ($p < 0,05$).

Рисунок 3. Сроки наступления полного купирования боли у больных СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком

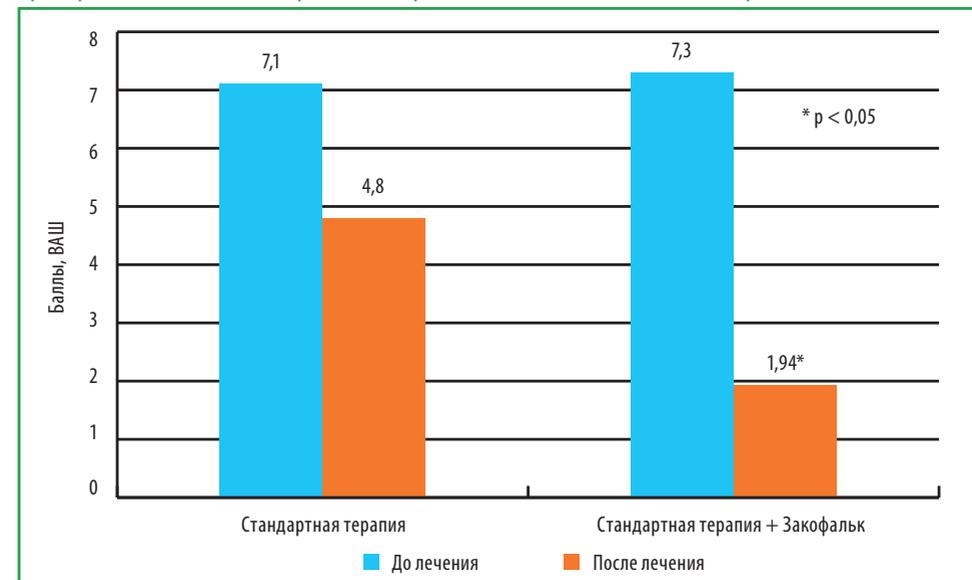


Таким образом, включение Закофалька в комбинацию со спазмолитиками позволяет значительно снизить интенсивность болевого синдрома у больных СРК.

Метеоризм до лечения отмечался у 39 (81%) пациентов в группе стандартной терапии и у 34 (68%) больных в группе, получавших стандартную терапию в комбинации с Закофальком. После лечения отмечена положительная динамика у всех пациентов с СРК, выражавшаяся в купировании или уменьшении метеоризма. Метеоризм сохранялся у 10 (26%) больных первой группы и 7 (18%) больных второй группы, но выраженность его уменьшилась. Данные статистически недостоверны ($p = 0,94$).

Нами проанализирована эффективность проводимой терапии в отношении нормализации стула у пациентов с разными типами СРК. У пациентов с СРК с преобладанием запора в обеих группах было достигнуто клиническое улучшение. Нормализация частоты и консистенции стула (3–4-й тип по Бристольской шкале стула) была отмечена у 90% больных в первой группе и у 89% больных второй группы, данные статистически недостоверны ($p = 0,71$).

Рисунок 4. Динамика интенсивности абдоминальной боли по ВАШ у больных СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком



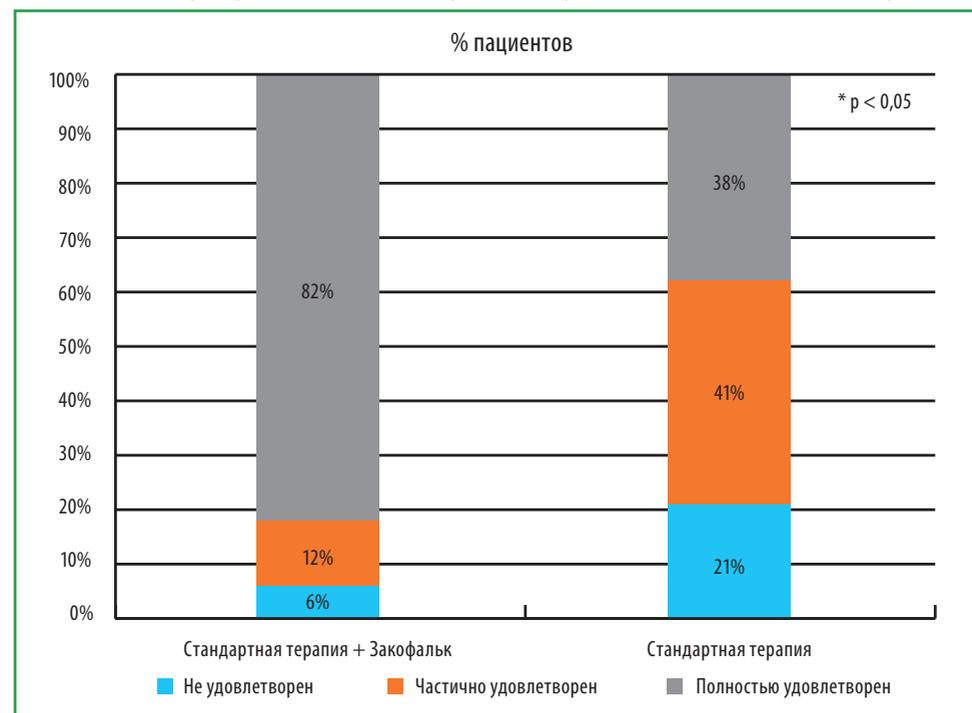
У всех пациентов с СРК с преобладанием диареи также отмечалось клиническое улучшение. Частота стула нормализовалась в группе пациентов, получавших комбинированную терапию с Закофальком, и составила 1 раз в сутки, в группе без Закофалька – 3 раза в сутки ($p < 0,05$). Консистенция стула у всех пациентов в группе с Закофальком также нормализовалась, преобладал 3–4-й тип стула по Бристольской шкале кала, тогда как в группе на стандартной терапии сохранялся 5-й тип. Важно отметить, что у пациентов с преобладанием диареи, получавших комбинацию стандартной терапии с Закофальком, не потребовался прием лоперамида: нормализация как частоты, так и консистенции стула отмечалась уже к концу первой недели у 96% пациентов.

Более выраженный положительный эффект в отношении симптомов СРК у больных, получавших Закофальк, нашел свое отражение

и в субъективной оценке пациентами проведенной терапии (рис. 5). Подавляющее большинство (82%) больных в группе, получавших комбинацию стандартной терапии с Закофальком, отметили в анкетах «полную удовлетворенность» от проведенной терапии по сравнению с группой без Закофалька (38%) ($p < 0,05$). После четырехнедельного курса лечения практически все пациенты, ответившие на терапию Закофальком, изъявили желание продолжить его прием, в связи с чем им была продолжена терапия Закофальком в монотерапии в поддерживающей дозе 2 таблетки в сутки.

В течение проводимого лечения каких-либо осложнений, побочных эффектов у пациентов, получавших Закофальк, отмечено не было.

Рисунок 5. Субъективная оценка (удовлетворенность) проведенного лечения больными СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком



Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют, что комбинация Закофалька со стандартной спазмолитической терапией позволяет значительно повысить эффективность терапии болевого синдрома у пациентов с СРК, а также эффективно контролировать диарею.

Обсуждение результатов исследования

В нашем исследовании при назначении базовой терапии у пациентов с СРК мы отталкивались от перечня лекарственных препаратов согласно Римским критериям III (табл. 4) и российским рекомендациям по диагностике и лечению СРК и доступных на фармрынке РФ.

В качестве спазмолитика рекомендовался прием одного из следующих препаратов в регламентированных инструкцией дозах (пинаверий 200 мг/сут, гиосцин 60 мг/сут, альверин 120 мг/сут, тримебутин 600 мг/сут). Согласно данным Кохрановского обзора различные спазмолитики с пролонгированным действием более эффективны, чем плацебо, в лечении СРК, наиболее эффективными из которых признаны пинаверий и тримебутин [14]. В отдельных метаанализах доказаны преимущества альверина и пинаверия в комбинации с симетиконом [15], а также гиосцина [4]. Как уже указывалось выше, общая эффективность данной группы препаратов составляет 53–61% [4]. Таким образом, как и в работе Маева и соавт. [11], мы рассматривали все четыре доступных в РФ спазмолитика и признали их эффективными для купирования боли.

Таблица 4. Лекарственные препараты, рекомендуемые для купирования основных симптомов СРК (Римские критерии III, 2006)

Клинический симптом	Препарат	Доза
Диарея	Лоперамид Колестирамин Алосетрон	2-4 мг в сутки (максимально до 12 мг) 4 г при приеме пищи 0,5-1 мг 2 раза в сутки (при тяжелом течении СРК у женщин)
Запор	Псиллиум Метилцеллюлоза Поликарбофил кальция Лактулоза Сорбитол (70%) Полиэтиленгликоль 3350 Тегасерод Магния гидроксид	3,4 г 2 раза в сутки во время приема пищи (затем индивидуальный подбор дозы) 2 г 2 раза в сутки при приеме пищи (затем индивидуальный подбор дозы) 1 г 4-5 раз в сутки 10-20 г 2 раза в сутки 15 мл 2 раза в сутки 17 г в 200 мл воды 4 раза в сутки 6 мг 2 раза в сутки (при СРК у женщин) 2-4 столовые ложки в сутки
Боли в животе	Спазмолитики Трициклические антидепрессанты Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	4-5 раз в сутки Начинать с 25-50 мг (затем индивидуальный подбор дозы). Начинать с малых доз с последующим повышением дозы

Эффективность Мукофалька (псиллиума) при СРК подтверждена результатами нескольких метаанализов [4, 16, 17], что позволяет рекомендовать его в качестве препарата первой линии у пациентов

с СРК с запорами. Включение Мукофалька в схему терапии связано также с уникальным механизмом действия, позволяющим применять его как при запоре в высоких дозах, так и при диарее в низких, что особенно важно у пациентов со смешанным типом СРК, в результате чего можно корректировать режим приема в процессе лечения. Кроме того, псиллиум демонстрирует лучшую переносимость в отношении метеоризма по сравнению с нерастворимыми пищевыми волокнами (отруби) и лактулозой, что также является важным моментом в лечении СРК.

Препараты базовой терапии направлены на купирование того или иного ведущего симптома: боль, запор, диарея. Включение в состав базовой терапии препаратов, влияющих на патофизиологические механизмы СРК (ВГЧ, воспаление, нарушение микрофлоры и др.), позволяет значительно повысить эффективность терапии, что и было продемонстрировано в нашем исследовании.

За счет каких механизмов реализуется такой эффект Закофалька в отношении абдоминальной боли при СРК? Масляная кислота, входящая в состав Закофалька, является одной из основных короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых нормальной сахаролитической микробиотой толстой кишки. Ключевая роль масляной кислоты (бутирата) как основного источника энергии и метаболического регулятора для здоровых клеток толстого кишечника (колоноцитов), а также как регулятора клеточных функций и пролиферации хорошо известна [20]. В последние годы накоплены значительные данные и о влиянии масляной кислоты на ВГЧ. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании S.A. Vanhoutvin с соавт. [6] был показан эффект ректального введения масляной кислоты на ВГЧ у здоровых добровольцев. Результаты исследования показали, что введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт. При этом отмечен дозозависимый эффект бутирата: чем выше доза, тем больше снижалась ВГЧ.

На сегодняшний день выяснены три возможных молекулярных механизма, объясняющих влияние масляной кислоты на снижение висцеральной гиперчувствительности и, соответственно, уменьшение болевых ощущений [21]. Во-первых, путем прямой модуляции активности 5-гидрокситриптамина (серотонина) – важного нейротрансмиттера, выделение которого стимулирует бутират, что может приводить к повышению адаптации рецепторного аппарата кишки к растяжению. Во-вторых, бутират инактивирует активность TRPV1-рецепторов в слизистой оболочке толстой кишки путем повышения

концентрации внутриклеточного Ca^{++} . TRPV1-рецепторы являются компонентом эндогенной ванилоидной системы организма и одним из важнейших интеграторов болевых и воспалительных стимулов. Масляная кислота, выступая в данном случае своеобразным антагонистом данного вида рецепторов, может уменьшить чувствительность сенсорных нейронов кишки и тем самым предотвратить развитие болевых ощущений. В-третьих, показано, что масляная кислота может снизить ВГЧ через ингибирование гистондеацетилазы (HDAC), что приводит к апоптозу микроглии и предотвращает повреждение рецепторного аппарата кишки.

В настоящее время накоплено достаточное количество данных, которые показывают взаимосвязь между субклиническим воспалением в слизистой оболочке толстой кишки и повреждением энтеральной нервной системы у больных с постинфекционным СРК и СРК, которое приводит к изменению ВГЧ и формированию болевых ощущений. С этой точки зрения применение Закофалька также оправдано, поскольку доказано прямое противовоспалительное действие масляной кислоты. Под действием бутирата происходит снижение секреции провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , оксид азота, γ -интерферона, интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-8), снижается кишечная экспрессия TLR-4, избыточная продукция которого приводит к воспалению кишечника. Бутират также стимулирует высвобождение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [22]. Несомненным преимуществом Закофалька является его инновационная лекарственная форма, позволяющая высвободить действующее вещество на протяжении всей толстой кишки. Это позволяет реализовывать терапевтическое действие Закофалька в дистальных отделах толстой кишки, где как раз и выявляются признаки минимального воспаления у пациентов с СРК [23].

Масляная кислота является основным регулятором водно-электролитного обмена в толстой кишке. Установлено, что бутират поступает в колоноцит в обмен на гидрокарбонатные ионы. Часть всосавшегося бутирата поступает опять в просвет кишки в обмен на ионы хлора. Кроме того, всасывание бутирата тесно связано с всасыванием натрия: блокирование всасывания бутирата блокирует всасывание натрия, и наоборот. Это взаимодействие имеет особое значение, т.к. поступление натрия в колоноцит определяет всасывание воды. Несомненно, учитывая роль масляной кислоты в регуляции водно-электролитного баланса в толстой кишке, применение Закофалька позволяет добиться положительных результатов при исполь-

зовании у пациентов с СРК с преобладанием диареи, что и было продемонстрировано в нашем исследовании.

Роль кишечной микробиоты в патогенезе СРК подтверждена во многих исследованиях. У больных с СРК практически всегда имеет место дисбиоз толстой кишки. С этой точки зрения интерес представляет недавнее исследование, посвященное изучению состава микробиоты толстой кишки у пациентов с различными типами СРК и здоровых лиц [24]. У 116 больных СРК и 66 здоровых лиц были исследованы фекальные образцы методом определения последовательностей 16S рРНК бактерий толстой кишки. В результате было выявлено значительное достоверное снижение количества бутират-продуцирующих бактерий у пациентов с СРК с диареей и СРК смешанного типа, что соотносилось с большей выраженностью клинических симптомов у этих больных – абдоминальной боли и диареи. С учетом этих данных Закофальк позволяет восполнить дефицит бутирата у пациентов с СРК. Активность масляной кислоты в препарате Закофальк потенцируется присутствием инулина, поскольку последний обладает способностью стимулировать рост бактерий, продуцирующих бутират, что вносит значительный вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты.

Таким образом, Закофальк позволяет воздействовать на важные патофизиологические механизмы СРК – ВГЧ, субклиническое воспаление, нарушение микробиоты, водно-электролитный дисбаланс в толстой кишке, что значительно повышает эффективность базовой терапии у пациентов с СРК. Наш опыт это наглядно демонстрирует. Несомненный научный интерес представляют отдаленные результаты лечения и эффективность Закофалька в качестве поддерживающей терапии, что является целью наших дальнейших исследований.

Выводы

Результаты нашего исследования показывают несомненные преимущества комбинации стандартной спазмолитической терапии с Закофальком в купировании болевого синдрома у пациентов с СРК по сравнению с только стандартной терапией.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Применение Закофалька у пациентов с различными типами СРК в составе стандартной терапии по сравнению с только стандартной терапией обеспечивает:
 - достоверно большую частоту (в 2,4 раза) полного купирования абдоминальной боли;

- достоверно более раннее, уже на второй неделе, полное купирование боли у 56% пациентов (по сравнению с 19% только на стандартной терапии);
- достоверно более выраженное снижение интенсивности абдоминальной боли (минимальная боль по ВАШ);
- нормализацию стула (частоты и консистенции) у пациентов с СРК с диареей.

2. Закофальк хорошо переносится пациентами с СРК, нежелательных явлений не отмечено.
3. Полученные данные в отношении купирования болевого синдрома позволяют рекомендовать Закофальк в сочетании со спазмолитиками уже на старте терапии СРК, в первую очередь у пациентов с выраженным болевым синдромом (смешанный тип СРК).

Литература

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных синдромом раздраженного кишечника. РЖГГК, №2, 2014.
2. Ручкина И. Н. Синдром раздраженного кишечника. Дис. канд. мед. наук. М., 1996.
3. Mangel A., Northcutt A. Review article: the safety and efficacy of alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, in female irritable bowel syndrome patients // Aliment. Pharmacol. Ther. 1999; 13 (Suppl. 2): 77–82.
4. Ford A. C., Talley N. J., Spiegel B. M. et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and metaanalysis // BMJ. 2008, Nov 13; 337.
5. Макаrchук П. А., Халиф И. Л., Михайлова Т. Л., Головенко О. В. Динамика показателей висцеральной чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника при лечении спазмолитиками // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Т. 18. № 1. С. 45–51.
6. Vanhoutvin S. A., Troost F. J., Kilkens T. O. et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers // Neurogastroenterol. Motil. 2009; 21 (9): 952–976.
7. Banasiewicz T. et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome // Colorectal Dis. 2013, Feb.
8. Tarnowski W. et al. Outcome of treatment with butyric acid in irritable bowel syndrome – preliminary report // Gastroenterol Prakt. 2011; 1.
9. Scarpellini E. Efficacia del butirato nel trattamento della variante diarroica della syndrome del colon irritable // Digestive and Liver Disease. 2007.
10. Немцов В. И. Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении // Лечащий Врач. 2015. № 6. С. 60.
11. Маев И. В., Оганесян Т. С., Кучерявый Ю. А., Черемушкин С. В., Баркова Т. В., Кривобородова Н. А., Черемушкина Н. В. Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2015, № 5.

12. <http://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf>.
13. Шептулин А. А. Римские критерии III синдрома раздраженного кишечника: что мы ожидали и что мы увидели? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 2. С. 63–68.
14. Ruepert T., Quartero A., de Wit N. et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // Cochrane Database Syst Rev. 2011. № 8. CD 003460.
15. Martínez-Vázquez M. A., Vázquez-Elizondo G., González-González J. A., Gutiérrez-Udave R., Maldonado-Garza H. J., Bosques-Padilla F. J. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis // Rev. Gastroenterol. Mex. 2012. Vol. 77, № 2. P. 82–90.
16. Bijkerk C. J., Muris J. W., Knottnerus J. A., Hoes A. W., de Wit N. J. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 19, № 3. P. 245–251.
17. Bijkerk C. J., de Wit N. J., Muris J. W., Whorwell P. J., Knottnerus J. A., Hoes A. W. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial // Br. Med. J. 2009. Vol. 339. B3154.
18. Wewers M. E., Lowe N. K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena // Res. Nurs. Health. 1990.
19. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Соловьева А. Д., Полуэктова Е. А., Белхушет С., Марданова О. А. Новые возможности патогенетического лечения синдрома раздраженного кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 6. С. 37–40.
20. Wong J. M., de Souza R., Kendall C. W., Emam A., Jenkins D. J. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids // J Clin Gastroenterol. 2006; 40: 235–243.
21. Pradeep Kannampalli, Reza Shaker, Jyoti N. Sengupta. Colonic Butyrate- algescic or analgesic? // Neurogastroenterol Motil. 2011; 23 (11): 975–979.
22. Hamer H., Jonkers D., Venema K. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 27. P. 104–119.
23. Корниенко Е. А., Типикина М. Ю. Результаты исследования эффективности пробиотиков и коррекции моторики кишечника у детей // Фарматека. 2014, № 2, с. 33–37.
24. Pozuelo M. et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome // Sci. Rep. 2015, 5, 12693; doi: 10.1038/srep12693.
25. Dorofeyev A.E., Kiriyan E.A., Vasilenko I.V., Rassokhina O.A., Elin A.F. Clinical, endoscopic and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome // Clinical and Experimental Gastroenterology. 2011; 4; 141–153.

Синдром раздраженного кишечника: современные представления о заболевании и перспективы терапии

И.Б. Хлынов*, доктор медицинских наук, **Е.Б. Фрезе****, кандидат медицинских наук, **О.А. Рябина*****, **М.В. Чикунова***, кандидат медицинских наук, **О.М. Хромцова***, доктор медицинских наук, **Р.И. Акименко***

* ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, Екатеринбург

** МЦ «Уральский», Екатеринбург

*** МУГКБ № 40, Екатеринбург

Резюме. Проведенное исследование продемонстрировало достоверно лучшие результаты эффективности комбинированной терапии у больных с синдромом раздраженного кишечника с применением масляной кислоты с инулином по сравнению с монотерапией спазмолитиком, без различий в безопасности.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, болевой синдром, терапия, масляная кислота, инулин.

Синдром раздраженного кишечника одно из самых распространенных функциональных гастроэнтерологических заболеваний в клинической практике. Определение синдрома раздраженного кишечника (СРК), данное Всемирной гастроэнтерологической организацией (World Gastroenterology Organisation, WGO) в 2009 г., характеризует рассматриваемую патологию как функциональное расстройство кишечника, при котором абдоминальная боль или дискомфорт ассоциируется с дефекацией и/или изменением в его схеме [1].

Распространенность СРК в популяции колеблется от 2,9% до 22%, что приводит к высокой доле пациентов с данной патологией в практике семейного врача и врача-гастроэнтеролога, а также значительным косвенным и прямым затратам систем здравоохранения во всем мире [1–3].

Эпидемиологическими особенностями СРК являются преобладание заболеваемости среди женской популяции, а также первое обращение пациента к врачу в возрасте до 50 лет. В ряде случаев симптомы развиваются в детском возрасте, причем частота распространенности СРК среди детей соответствует взрослой популяции. Описана тенденция по уменьшению частоты развития СРК в старших возрастных группах [1].

Важнейшими общими характеристиками СРК являются, с одной стороны, отсутствие данных о связи патологии с повышенным риском развития колоректального рака или воспалительных заболеваний кишечника [3]. С другой стороны, длительное персистирование заболевания и значительное снижение качества жизни пациентов заставляет их прибегать к повторным консультациям врача, многократным исследованиям и длительной, часто не имеющей доказательной базы терапии.

Этиология СРК до настоящего времени не определена, несмотря на выделение СРК в качестве нозологической формы в соответствии с Международной классификацией болезней. С академической точки зрения, рассматриваемая патология принадлежит больше к «клиническому синдрому», чем к определенной нозологии.

Патогенетические механизмы формирования СРК, очевидно, разнообразны при различных клинических формах данного заболевания. Особое место отводится моторной дисфункции кишечника и в значительной степени феномену висцеральной гиперчувствительности [4, 5]. Висцеральная гиперчувствительность как патогенетический механизм СРК считается универсальным и релевантным для данной патологии [3]. Соответственно, наиболее перспективными терапевтическими стратегиями в современной терапии СРК считается поиск и получение доказательств клинической эффективности препаратов, влияющих на моторику кишечника и висцеральную чувствительность. Важное место в ряду последних достижений науки и практики отводится изучению и применению короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в частности масляной кислоты [6, 7].

Исследования продемонстрировали влияние КЦЖК на выработку регуляторного пептида PYY, который, в свою очередь, замедляет моторику толстой и тонкой кишки, модулирует илеотолстокишечное торможение и колоподвздошный рефлюкс [8–10]. Функция масляной кислоты определяется ее взаимодействием с рецепторами на мембранах колоноцитов (GPR41, GPR43, 5-HT-4). Бутират, в отличие от других КЦЖК, также способен усиливать моторику кишки путем повышения ацетилирования H3-гистонов в нейронах кишечника. Выявленные эффекты бутирата на моторику кишки, что особенно важно, являются дозозависимыми [9, 11–15].

Наиболее интересным и перспективным в рамках терапевтического применения, безусловно, является выявленный феномен влияния масляной кислоты на висцеральную чувствительность у здоровых добровольцев. Данный эффект объясняется увеличением порога

чувствительности висцеральных механорецепторов, увеличением высвобождения серотонина (5-HT), модификацией уровня продукции YY-гормона [16, 17].

Согласно действующему международному соглашению – Римским критериям III от 2006 г. [4], диагноз СРК устанавливают при наличии рецидивирующей абдоминальной боли или дискомфорта в области живота в течение трех дней каждого месяца за последние три месяца в сочетании с двумя или более из следующих признаков: улучшение состояния после дефекации; ассоциация с изменением частоты и формы стула. Дополнительными симптомами в диагностике СРК являются: патологическая частота стула (< 3 раз в неделю или > 3 раз в день); патологическая форма стула – комковатый/твердый или жидкий/водянистый стул; натуживание при дефекации; императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие живота.

Классификация СРК, в соответствии с Римскими критериями III, выделяет: 1) СРК с преобладанием запора (IBS-C); 2) СРК с преобладанием диареи (IBS-D); 3) смешанный СРК (IBS-M); 4) неклассифицируемый СРК (IBS-U).

Поскольку в разные периоды времени может преобладать запор, сменяющийся поносом, и наоборот, предлагается использовать термин «перемежающийся СРК» (IBS-A).

Также могут быть использованы другие классификации, основанные на наличии отягощающих факторов (ВГО, 2009): постинфекционный СРК (ПИ-СРК); СРК, связанный с определенными пищевыми продуктами; СРК, связанный со стрессом.

Диагностические мероприятия при СРК проводят в рамках стратегии «диагноза исключения», основой которой является исключение других заболеваний кишечника, в первую очередь представляющих угрозу здоровью и жизни пациента.

Комплекс обязательных исследований включает: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование (общий билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, γ -глутаматтранспептидаза, глюкоза, креатинин), копрограмму, анализ кала на скрытую кровь. Целесообразно определение уровня тканевой транскляминазы, концентрации тиреотропного гормона и фекального кальпротектина. К перечню инструментальных методов исследования относятся: ректороманоскопия, колоноскопия с биопсией, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, электрокардиограмма, эзофагогастродуоденоскопия.

Лечение больных СРК включает нормализацию образа жизни, соблюдение диеты (выбор пищевых продуктов зависит от клинической формы СРК), применение методов психотерапии, назначение лекарственных средств.

В основу выбора лекарственной терапии СРК, согласно рекомендациям Римских критериев III, положена симптоматическая терапия ведущего клинического синдрома. В частности, для купирования абдоминальной боли с учетом зарегистрированных в Российской Федерации препаратов предлагается назначать пациентам с СРК лекарственные средства из группы спазмолитиков, трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. При варианте СРК с диареей в терапию предлагается включать лоперамид, а при СРК с запором – слабительные препараты (псиллиум, лактулозу, макрогол).

Важно отметить, что с учетом национальных особенностей организации медицинской помощи в Российской Федерации терапия СРК на основании Приказа Министерства здравоохранения России от 15.06.15 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» должна соответствовать национальным клиническим рекомендациям и Федеральным стандартам медицинской помощи. Национальные рекомендации диагностики и лечения взрослых пациентов с СРК опубликованы на сайте Российской гастроэнтерологической ассоциации (www.gastro.ru). Федеральные стандарты ведения больных СРК утверждены Приказами Министерства здравоохранения России № 774н от 09.11.2012 г. и 1420н от 24.12.2012 г.

Существующие международные и национальные соглашения по терапии СРК дают практическому врачу определенный комплекс терапевтических возможностей курации больных СРК, который, как показывают многочисленные исследования, демонстрирует определенную, но недостаточную эффективность. Указанное побуждает исследователей к поиску и доказательству эффективности новых схем терапии пациентов с СРК.

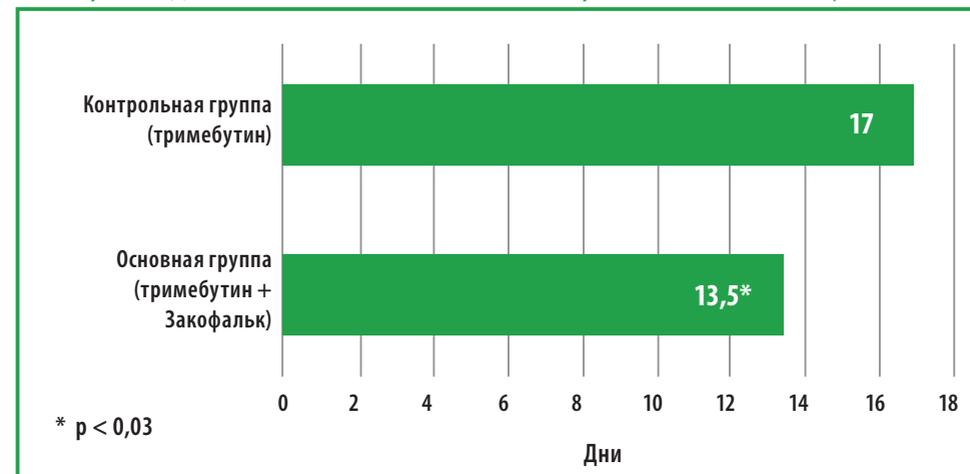
Проведено собственное проспективное, рандомизированное, контролируемое, открытое исследование, целью которого явилось изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии с включением спазмолитика (тримебутина) и масляной кислоты с инулином (Закофалька) у больных СРК.

Материалы и методы исследования

Критериями включения в исследование явились: установленный диагноз СРК, возраст от 18 до 50 лет, информированное согласие. Критерии исключения из исследования: суб- и декомпенсированная соматическая патология, операции в анамнезе на органах брюшной полости и малого таза, онкологические заболевания, в том числе ранее перенесенные, прием антибактериальных препаратов и препаратов для лечения СРК до 3 месяцев до начала исследования.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов в две группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 35 пациентов (24 женщины и 11 мужчин), получающие в течение 4 недель тримебутин (Тримедат) 200 мг 3 раза в день. Во 2-ю (основную) группу вошли 35 пациентов (24 женщины и 11 мужчин), получающие также 28 дней тримебутин 200 мг 3 раза в день и масляную кислоту в комбинации с инулином (Закофальк) по 1 табл. 3 раза в день. Возраст больных 1-й группы составил 39,5 (33,0 ± 49,0) года, 2-й группы – 38,0 (32,0 ± 49,0) лет. Исследование в 1-й группе завершил 31 больной, во 2-й группе – 34 пациента. Причиной исключения пациентов из исследования стала неявка на контрольный визит.

Рисунок 1. Длительность болевого симптома у пациентов с СРК на фоне лечения



Пациенты после информированного согласия заполняли опросник, включающий информацию о симптомах СРК, которые испытывал пациент до и во время лечения. Критериями оценки эффективности явились следующие показатели:

1. Показатель «Длительность болевого симптома» рассчитывался по количеству дней, в течение которых пациент испытывал абдоминальную боль на фоне терапии.

2. Показатель «Интенсивность болевого симптома до лечения» вычислялся как среднее значение баллов, набранных больным за 7-дневный период до начала терапии по десятибалльной визуально-аналоговой шкале.

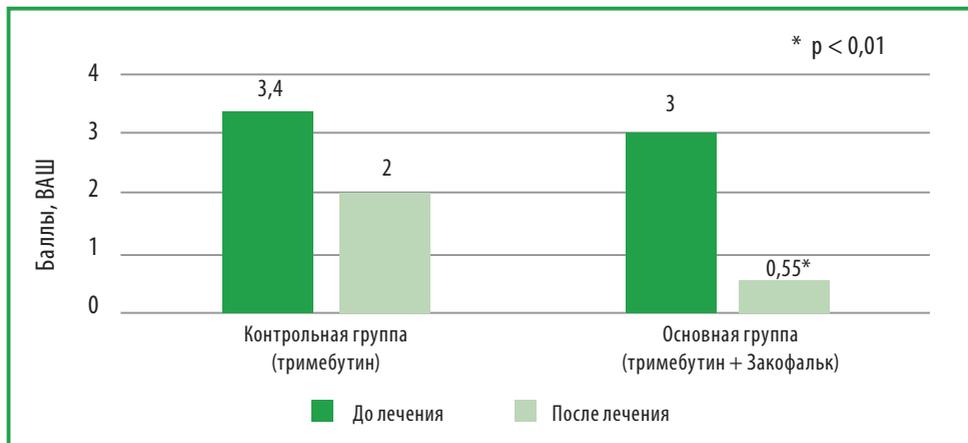
3. Показатель «Интенсивность болевого симптома после лечения» вычислялся как среднее значение баллов, набранных больным за 7-дневный период после терапии по десятибалльной визуально-аналоговой шкале.

4. Показатель «Длительность вздутия живота» рассчитывался как количество дней, на протяжении которых пациент испытывал этот симптом на фоне терапии.

5. Показатель «Длительность чувства неполного опорожнения кишечника» рассчитывался как количество дней, на протяжении которых пациент испытывал этот симптом на фоне терапии.

6. Показатель «Удовлетворенность терапией» определялся в виде субъективной оценки пациентом эффективности терапии, в процентах (от 0 до 100).

Рисунок 2. Интенсивность болевого симптома у пациентов с СРК до и после лечения



Статистическая обработка проведена с использованием прикладных программ Statistica 6.0. Нормальность распределения данных проверялась критерием согласия распределений Шапиро–Уилкса (W). Значения всех изучаемых признаков достоверно отличались от нормального по W-критерию ($p < 0,05$), вследствие чего использовались непараметрические критерии. Непрерывные величины были представлены в виде медианы (Me) и 25-й и 75-й перцентилей (25 ± 75). Достоверный уровень значимости определялся при значении $p < 0,05$.

Таблица 1. Результаты эффективности терапии больных СРК

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	Достоверность различий, $p_{1,2}$
	Me (25 ± 75) (1)	Me (25 ± 75) (2)	
Длительность болевого симптома, дни	17,0 ($13,0 \pm 18,0$)	13,5 ($8,0 \pm 15,0$)	$p_{1,2} < 0,03$
Интенсивность болевого симптома до лечения, баллы	3,4 ($1,9 \pm 4,0$)	3,0 ($2,6 \pm 3,7$)	$p_{1,2} = 0,63$
Интенсивность болевого симптома после лечения, баллы	2,0* ($0,6 \pm 2,0$)	0,55* ($0,3 \pm 1,0$)	$p_{1,2} < 0,01$
Длительность вздутия живота, дни	10,0 ($4,0 \pm 16,0$)	5,0 ($3,0 \pm 14,0$)	$p_{1,2} = 0,12$
Длительность чувства неполного опорожнения кишечника, дни	11,0 ($5,0 \pm 17,0$)	9,0 ($7,0 \pm 14,0$)	$p_{1,2} = 0,28$
Удовлетворенность терапией, %	53 (17 ± 63)	67 (57 ± 72)	$p_{1,2} = 0,047$

Примечание. * Различия показателя до и после лечения достоверны ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Анализ рассматриваемых параметров у пациентов контрольной группы, получающих монотерапию спазмолитиком, установил, что болевой симптом сохранялся в течение 17,0 ($13,0 \pm 18,0$) дней, вздутие живота на протяжении 10,0 ($4,0 \pm 16,0$) дней и чувство неполного опорожнения кишечника в течение 11,0 ($5,0 \pm 17,0$) дней. Интенсивность болевого симптома до лечения пациенты оценивали в 3,4 ($1,9 \pm 4,0$) балла, а после курса терапии в 2,0 ($0,6 \pm 2,0$) балла. Подтверждена положительная и достоверная динамика интенсивности болевого симптома после монотерапии спазмолитиком ($p < 0,01$). Показатель «удовлетворенность терапией» у пациентов контрольной группы составил 53% (17 ± 63).

В основной группе, где пациентам назначалась комбинированная терапия, длительность болевого симптома составила 13,5 ($8,0 \pm 15,0$) дней, вздутие живота и чувство неполного опорожнения кишечника фиксировались пациентами 5,0 ($3,0 \pm 14,0$) и 9,0 ($7,0 \pm 14,0$) дней соответственно. Интенсивность болевого симптома до лечения пациенты оценивали в 3,0 ($2,6 \pm 3,1$) балла, а после курса терапии показатель снизился до 0,55 ($0,3 \pm 1,0$) балла. Подтверждена положительная и достоверная динамика интенсивности болевого симптома

после комбинированной терапии спазмолитиком и масляной кислотой с инулином ($p < 0,01$). Показатель «удовлетворенность терапией» у пациентов основной группы составил 67% (57 ± 72).

Сравнительный анализ изучаемых показателей установил, что длительность болевого симптома на фоне комбинированной терапии наблюдалась достоверно меньше ($p < 0,03$) (рис. 1). При этом если показатель «интенсивность болевого симптома до лечения» в контрольной и основной группах достоверных отличий не имел, то после лечения он был достоверно ниже в группе пациентов, получающих комбинированную терапию ($p < 0,01$) (рис. 2). Такие симптомы, как вздутие живота и чувство неполного опорожнения кишечника, не имели достоверных различий в сравниваемых группах. Статистический анализ различий показателя «удовлетворенность терапией» был достоверно выше в группе пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую спазмолитик и масляную кислоту с инулином ($p = 0,047$). Результаты исследования представлены в таблице. Нежелательных лекарственных реакций во время проведения терапии в основной и контрольной группе, потребовавших отмены лечения, не выявлено.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует положительное влияние монотерапии спазмолитиком (тримебутин в дозе 200 мг 3 раза в день) на интенсивность болевого симптома у пациентов с СРК. Однако при использовании комбинированной терапии (тримебутин в дозе 200 мг 3 раза и масляной кислоты с инулином (Закофальк) по 1 табл. 3 раза в день) наблюдается как сокращение продолжительности абдоминальной боли в процессе терапии, так и интенсивности абдоминальной боли.

Исследование не выявило различий между сравниваемыми группами в показателях, оценивающих такие симптомы СРК, как вздутие живота и чувство неполного опорожнения кишечника. Субъективная оценка удовлетворенности терапией больными СРК была выше в группе пациентов, в лечение которых включался препарат масляной кислоты с инулином (Закофальк).

На фоне проведения комбинированной терапии (тримебутин и масляная кислота с инулином) нежелательных лекарственных реакций не зарегистрировано.

Литература

1. www.worldgastroenterology.com/guideline-ibs/irritable-bowel-syndrom-ibs-russian.
2. Longstreth G. F., Wilson A., Knight K. et al. Irritable bowel syndrome, health care use, and costs: a U. S. managed care perspective // *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 600–607.
3. www.worldgastroenterology.com/guideline-ibs/irritable-bowel-syndrom-ibs-english.
4. Drossman D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // *Gastroenterology*. 2006; 130 (5): 1377–1390.
5. Lembo T., Naliboff B., Munakata J. et. al. Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 1320–1326.
6. Cummings J. Y., Rombeau J. L., Sakata T. (eds). *Physiological and Clinical Aspects of Short-Chain Fatty Acids*. Cambridge University Press. 2004. 596 p.
7. Hu S., Dong T. S., Dalai S. R., Wu F., Bissonnette M., Rwon J. H. et al. The microbe — derived short chain fatty acid butyrate targets miRNA-dependent p21 gene expression in human colon cancer // *PLoS ONE*. 2011; 6 (1): e16221.
8. Cherbut C. Lactulose and colonic motility // *Annales de Gastroenterologie et d'Hepatologie*. 1998; 34 (2): 85–94.
9. Cherbut C., Aube A. C., Blottiere H. M., Galmiche J. P. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility // *Scand. J. Gastroenterology*. 1997; 32 (Suppl. 222): 58–61.
10. Nieuwenhuijs V. B., Verheem A., Van Duijvenbode-Beumer H. et al. The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats // *Annals of Surgery*. 1998; 228 (2): 188–193.
11. Ардатская М. Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения [пособие]. М.: Форте принт. 2014. С. 64.
12. Canani R. B., Di Costanzo M., Leone L., Pedata M., Meli R., Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases // *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (12): 1519–1528.
13. MacFabe D. F. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders // *Microb Ecol. Health Dis*. 2012; 23. DOI: 10.3402/mehd.v23 i0.19260.
14. Soret R., Chevalier J., De Coppet P. et al. Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats // *Gastroenterology*. 2010; 138 (5): 1772–1782.
15. Tazoe H., Otomo Y., Kaji I. et al. Roles of short-chain fatty acids receptors GPR41 and GPR43 on colonic functions // *J Physiol Pharmacol*. 2008; 59 (Suppl 2.): 251–262.
16. Kilkens T. O., Honig A., van Nieuwenhoven M. A., Riedel W. J., Brummer R. J. Acute tryptophan depletion affects braingut responses in irritable bowel syndrome patients and controls // *Gut*. 2004; 53 (12): 1794–1800.
17. Vahoutvin S. A., Troost F. J., Kilkens T. O. et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers // *Neurogastroenterol Motil*. 2009; 21 (9): 952-e76.

Комплексная медикаментозная терапия пациентов с разными типами синдрома раздраженной кишки

Н. Корочанская, доктор медицинских наук, профессор
С. Серикова, доктор медицинских наук
Е. Васькова

Краевая клиническая больница №2, Краснодар

Резюме: представлены результаты проспективного сравнительного исследования, в котором изучали разные методы лечения (стандартная терапия и стандартная терапия в сочетании с препаратом масляной кислоты) больных с синдромом раздраженной кишки (СРК). По данным исследования, применение масляной кислоты в комбинации со стандартной терапией повышает эффективность терапии болевого синдрома и позволяет контролировать диарею у пациентов с СРК. Проведенное исследование продемонстрировало достоверно лучшие результаты эффективности комбинированной терапии у больных с синдромом раздраженного кишечника с применением масляной кислоты с инулином по сравнению с монотерапией спазмолитиком, без различий в безопасности.

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки, висцеральная гиперчувствительность, масляная кислота.

За последние десятилетия изменились темп и качество жизни населения. Стрессовые ситуации на работе и дома, рафинированные продукты питания, хроническое недосыпание или бессонница негативно сказываются на здоровье и могут способствовать развитию функциональных расстройств деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наиболее подвержены этим влияниям, снижающим работоспособность и ведущим к временной ее утрате, молодежь и лица трудоспособного возраста.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) клинически характеризуется абдоминальной болью, как правило, уменьшающейся после дефекации, нарушением режима опорожнения кишечника и (или) изменением консистенции каловых масс, причем эти симптомы сохраняются ≥ 3 дней в течение 1 мес на протяжении последних 3 мес (в соответствии с Римскими критериями III). Консистенция кала (7 типов) оценивается по Бристольской шкале (рис. 1).

Согласно Римским критериям (2006), выделяют следующие варианты СРК [1] (см. рис. 1):

- с запорами (стул 1-го и 2-го типов – $>25\%$ (всех актов дефекации, жидкий стул – $<25\%$);
- с диареей (стул 6-го и 7-го типов – $>25\%$ всех актов дефекации, твердый стул – $<25\%$);
- смешанный вариант (стул 1, 2, 6-го и 7-го типов – $>25\%$ всех актов дефекации);
- неклассифицируемый (неспецифический) вариант – нарушения стула, не соответствующие другим вариантам СРК.

Рисунок 1. Бристольская шкала стула



Достоверные сведения о распространенности СРК отсутствуют, так как часть пациентов не обращаются за медицинской помощью. Согласно данным одного из последних метаанализов, в мире СРК стра-

дает 11,2% населения [2, 3], в России, исходя из некоторых региональных данных – 15% [2, 4]. Женщины болеют в 1,5–3,0 раза чаще; до 50% больных моложе 35 лет [3].

Этиология СРК неизвестна. Многие пациенты отмечают нарастание симптомов в моменты эмоционального напряжения или после приема определенной пищи. К возможным причинам развития СРК относятся также избыточный бактериальный рост, некачественное питание, употребление большого количества газообразующих продуктов, жирной пищи, избыток кофеина, злоупотребление алкоголем, недостаток в рационе продуктов с пищевыми волокнами, переизбыток. Ключевую роль отводят кишечной инфекции и воспалению слизистой оболочки толстой кишки.

Эти факторы индуцируют 2 основных патогенетических механизма развития СРК: формирование висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ) и нарушение моторики кишечника. ВГЧ – повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые стимулы. Поэтому при лечении СРК важно не только бороться со спазмом, но и снижать ВГЧ, что и продемонстрировано в ряде клинических исследований [6–9].

Масляная кислота запатентована в странах Европейского союза как средство снижения ВГЧ [10]. В России с 2011 г. зарегистрирован препарат масляной кислоты Закофальк, содержащий масляную кислоту в виде бутирата кальция (250 мг) и инулин (250 мг) и характеризующийся таргетной доставкой непосредственно в толстую кишку.

Нами изучена клиническая эффективность Закофалька, входящего в комплекс терапии при разных вариантах СРК.

В задачи исследования входила оценка влияния препарата Закофальк на болевой синдром (изменение интенсивности и частоты боли, ВГЧ) и другие симптомы: метеоризм, частота и консистенция стула.

В моноцентровое проспективное сравнительное исследование были включены 60 пациентов с СРК, проходившие обследование и лечение в гастроэнтерологическом центре поликлиники Краевой клинической больницы №2 Краснодара.

Диагноз СРК ставили на основании исключения органической патологии ЖКТ по данным клинических и лабораторно-инструментальных исследований (в том числе – фиброгастроскопии и фиброколоноскопии) и исходя из соответствия клинической картины Римским критериям III (2006).

В исследование не включали пациентов с органической патологией органов ЖКТ (воспалительные заболевания кишечника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, органическая билиарная патология), тяжелой соматической патологией (сердечно-сосудистые заболевания, дыхательная недостаточность и др.), онкологическими заболеваниями любых органов и систем. Из итогового анализа исключали пациентов, которые в период исследования принимали нерекомендованные препараты (анальгетики, комбинации спазмолитиков, месалазин), не посещали врача в рекомендованные сроки и самовольно отменяли прием препаратов или изменяли режим терапии и дозу лекарств.

У включенных в исследование пациентов были разные типы СРК (с запором, диареей); табл. 1.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от типа СРК; n (%)

Тип СРК	1-я группа	2-я группа	Итого
С диареей	17 (63)	18 (64)	35 (64)
С запором	10 (37)	10 (36)	20 (36)
Всего	27 (100)	28 (100)	55 (100)

Исходя из проводимого лечения, пациентов разделили на 2 группы: 1-ю группу составили 30 больных, получавших такое лечение: при СРК с запором (n=15) – мебеверин – 200 мг 2 раза в день 2 нед, далее – в режиме по требованию при болях; псиллиум (Мукофальк, «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия) – в индивидуально подобранной дозе от 10 до 30 г/сут 4 нед; при СРК с диареей (n=15) – мебеверин – 200 мг 2 раза в день 2 нед, далее – в режиме по требованию; рифаксимин – 200–400 мг 3 раза в сутки + смектит диоктаэдрический – 3 г 3 раза в день в течение 7 дней, затем – лоперамида гидрохлорид 2 мг в индивидуально подобранной дозе в режиме по требованию.

Во 2-ю группу вошли 30 больных с соответствующими вариантами СРК (по 15 человек), получавших то же лечение в комбинации с препаратом масляной кислоты (Закофальк, «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия) по 1 таблетке 3 раза в день в течение 4 нед.

Длительность терапии составила 4 недели в обеих группах.

Дизайн исследования: 2 визита; при 1-м визите пациентов разделили на 2 группы по 30 человек в каждой, назначили лечение, выдали индивидуальные дневники, в которых больные ежедневно фиксировали свое самочувствие. Через 4 недели больных приглашали на 2-й визит (собирали индивидуальные дневники, проводили анализ полученных данных).

Ко 2-му визиту (через 4 недели) из 1-й группы выбыли 3 человека (2 не заполняли индивидуальный дневник, 1 самостоятельно изменил схему терапии), из 2-й группы – 2 пациента (самостоятельно изменили схему терапии). Таким образом, нами были проанализированы результаты лечения 55 пациентов с СРК в возрасте от 20 до 57 лет (средний возраст – 33,93 года). Женщин было 37 (67%), мужчин – 18 (33%). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и типу СРК.

Эффективность терапии определяли по динамике клинических симптомов (полное купирование, улучшение, отсутствие эффекта), исходя из записей в индивидуальных дневниках пациентов.

Степень выраженности и интенсивность боли в животе оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в баллах от 1 до 10 (0 баллов – отсутствие боли, 10 баллов – максимальная боль), метеоризм – тоже по ВАШ в баллах от 1 до 10 (0 баллов – метеоризм отсутствует, 10 баллов – максимально выражен; табл. 2). Оценивали также характер стула (частота в день и консистенция – по Бристольской шкале).

Таблица 2. Оценка симптомов по ВАШ

Интенсивность симптома, баллы	Вербальная шкала оценки боли	Вербальная шкала оценки метеоризма
0	Отсутствует	Отсутствует
1–2	Минимальная	Минимальный
3–4	Слабая	Слабый
5–6	Средняя	Средний
7–8	Сильная	Сильный
9–10	Мучительная	Мучительный

Пациенты определяли удовлетворенность терапией по 10-балльной шкале: 0 баллов – полностью удовлетворен, 3–7 баллов – частично удовлетворен; 10 баллов – не удовлетворен. Их просили также отмечать все нежелательные явления, возникающие на фоне терапии.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов, оценка динамики болевого синдрома проводились с использованием стандартного критерия χ^2 Пирсона.

До лечения абдоминальная боль отмечалась у всех пациентов с СРК. В результате лечения положительный эффект отмечен в обеих группах: у 24 (89%) пациентов 1-й группы и у 25 (89%) – 2-й (табл. 3).

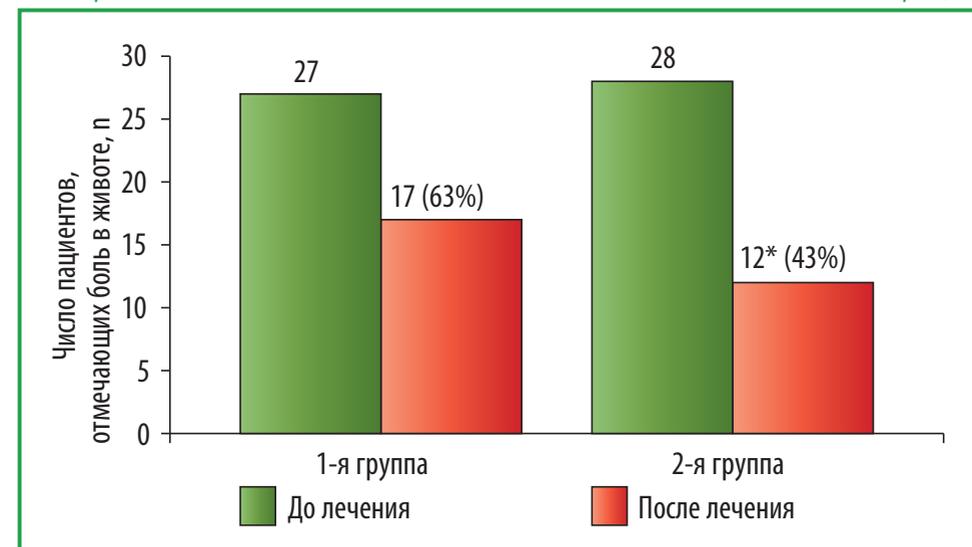
Полное купирование боли (0 баллов по ВАШ) достигнуто у значительно большего числа больных 2-й группы (у 16 – 57%), чем 1-й (у 10 – 37%; $p < 0,05$); рис. 2.

Были проанализированы темпы купирования абдоминальной боли в обеих группах. Как видно на рис. 3, абдоминальная боль во 2-й группе купировалась уже к 14-му дню терапии у 11 (69%) пациентов против 3 (30%) в 1-й группе.

Таблица 3. Динамика выраженности абдоминальной боли у пациентов с СРК при применении стандартной терапии и при стандартной терапии, дополненной препаратом Закофальк; n (%)

Группа	Купирование	Улучшение	Отсутствие эффекта
1-я (n=27)	10 (37)	14 (52)	3 (11)
2-я (n=28)	16 (57)	9 (32)	3 (11)

Рисунок 2. Динамика полного купирования боли у больных с СРК; * – Достоверность различия числа больных с болью после лечения с таковым до лечения ($p < 0,05$)



Интенсивность абдоминальной боли по ВАШ до лечения составила в 1-й группе 5,3 балла, во 2-й – 5,5 балла (умеренная боль). На фоне приема препарата Закофальк отмечалось достоверно более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома у пациентов 2-й группы – 1,4 балла по ВАШ против 1,7 балла в 1-й группе (минимальная боль; $p < 0,02$); рис. 4.

Таким образом, включение препарата Закофальк в терапию СРК в комбинации со спазмолитиками позволяет не только снизить интенсивность болевого синдрома, но и добиться более раннего ослабления боли.

Метеоризм до лечения отмечался у 22 (82%) пациентов 1-й группы и у 25 (89%) – 2-й. После лечения у всех пациентов отмечена положи-

тельная динамика: полное купирование или ослабление метеоризма. Метеоризм сохранялся у 15 (68%) больных 1-й группы и у 10 (40%) – 2-й, но выраженность его уменьшилась ($p < 0,001$).

Рисунок 3. Сроки купирования боли у больных с СРК; * – Здесь и на рис. 4: достоверность различия числа больных с абдоминальной болью до и после лечения ($p < 0,02$)

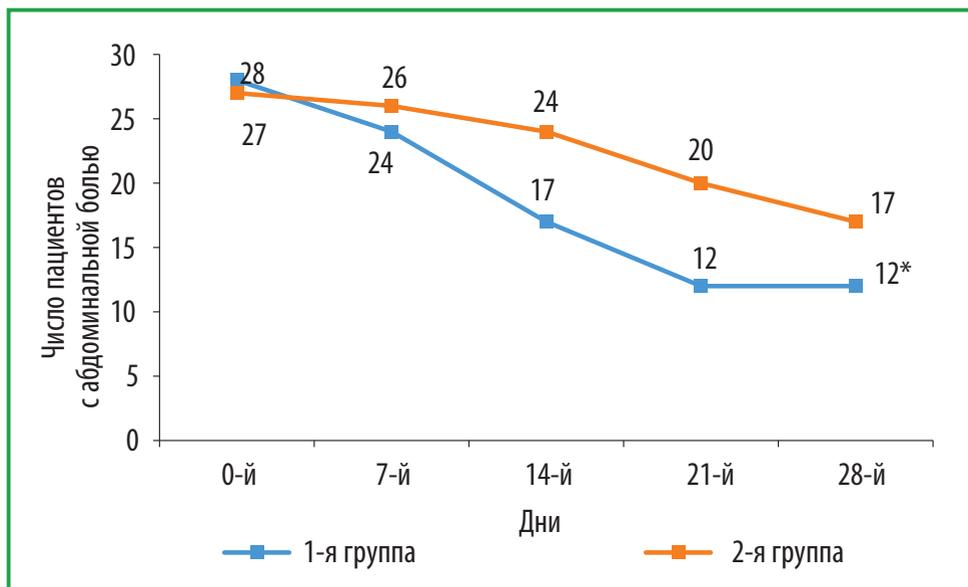
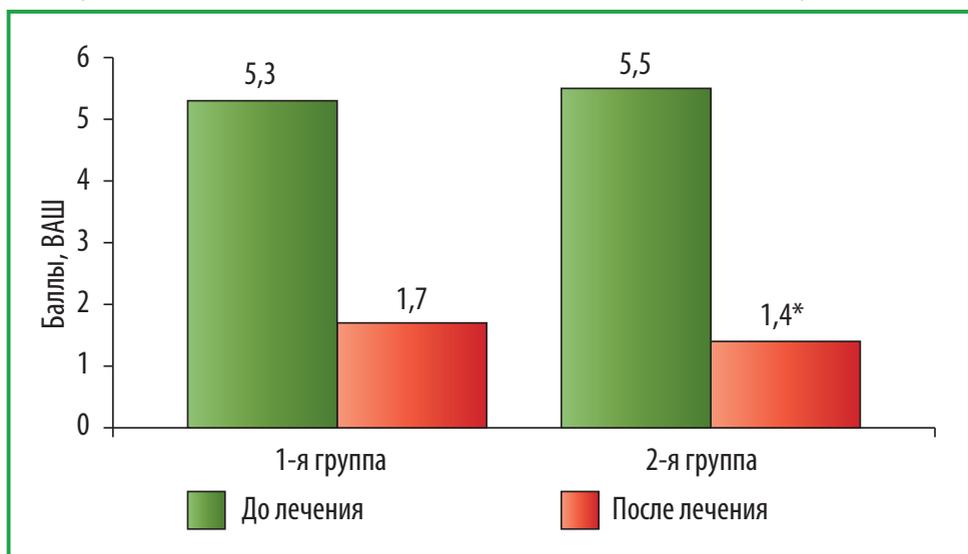


Рисунок 4. Динамика интенсивности абдоминальной боли по ВАШ у больных с СРК



Анализировали и влияние терапии на нормализацию стула у пациентов с разными типами СРК. При СРК с преобладанием запора в обеих группах достигнуто клиническое улучшение. Нормализация частоты и консистенции стула (3–4-й тип по Бристольской шкале) отмечена у всех больных обеих групп ($p > 0,05$). При СРК с преобладанием диареи также наблюдалось клиническое улучшение. Частота стула у пациентов 2-й группы после лечения уменьшилась до 1 раза в сутки, в 1-й составила 2–3 раза в сутки ($p < 0,05$). Консистенция стула у всех пациентов 2-й группы также нормализовалась, преобладал 3–4-й тип стула по Бристольской шкале, тогда как в 1-й группе сохранялся 5-й тип. Важно отметить, что пациентам с преобладанием диареи, получавшим терапию с препаратом Закофальк, не потребовался прием лоперамида: нормализация как частоты, так и консистенции стула отмечалась уже к концу 1-й недели у 90% пациентов.

Более выраженный положительный эффект в отношении симптомов СРК у больных, получавших Закофальк, нашел отражение и в субъективной оценке терапии пациентами (рис. 5). Большинство больных (16 – 57%) 2-й группы отметили полную удовлетворенность проведенной терапией против 12 (44%; $p < 0,0005$) в 1-й группе. После 4-недельного курса лечения всем пациентам 2-й группы было рекомендовано продолжить терапию препаратом Закофальк в поддерживающей дозе – 2 таблетки в сутки.

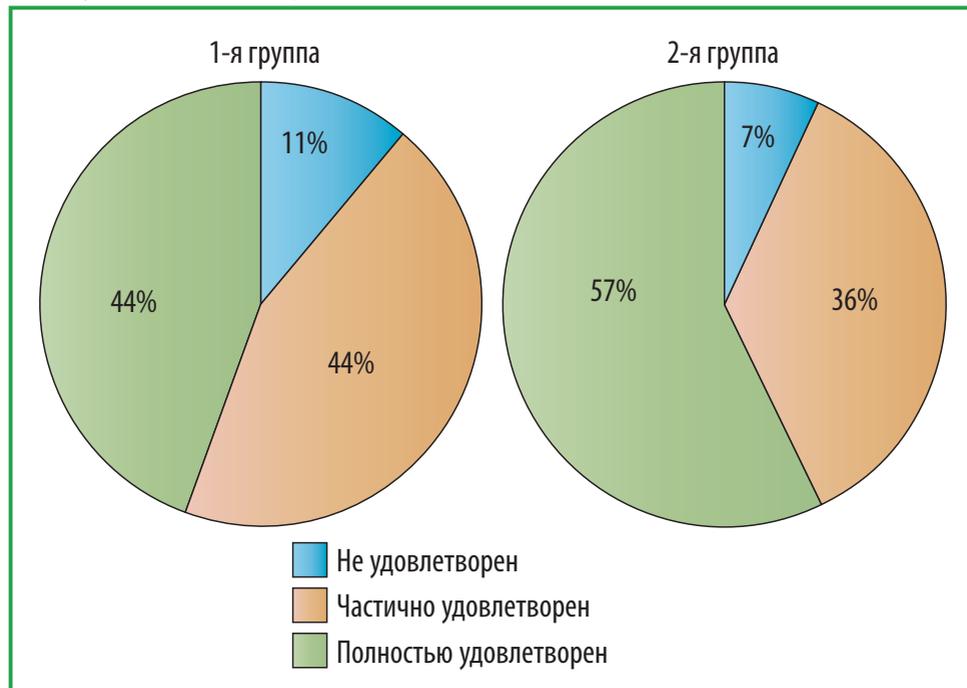
За время наблюдения каких-либо осложнений, побочных эффектов у пациентов, получавших Закофальк, не отмечено, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

В нашем исследовании препараты базовой терапии (мебеверин, псиллиум, рифаксимин, смектит диоктаэдрический, лоперамида гидрохлорид) применялись для купирования ведущих симптомов СРК: боль, запор, метеоризм, диарея. Включение в состав базовой терапии препаратов, влияющих на патофизиологические механизмы СРК (ВГЧ, воспаление, нарушение микрофлоры и др.), позволяет значительно повысить эффективность терапии, что и продемонстрировало исследование.

Рассмотрим некоторые механизмы действия препарата Закофальк, с помощью которых реализуется его эффект купирования абдоминальной боли. Как известно, масляная кислота, входящая в состав препарата Закофальк, является основным источником энергии для здоровых клеток толстого кишечника (колоноцитов); кроме того, она регулирует различные клеточные функции и пролиферацию колоноцитов [11]. В последние годы активно изучалось влияние масляной кислоты на ВГЧ. В двойном слепом плацебо-контролируемом пере-

крестном исследовании S. Vanhoutvin и соавт. [5] показано действие ректального введения масляной кислоты на ВГЧ у здоровых добровольцев. Введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт. При этом отмечен дозозависимый эффект бутирата: чем выше доза, тем больше снижалась ВГЧ.

Рисунок 5. Удовлетворенность больных лечением



М.Д. Ардатская и соавт. [12] в интервенционном проспективном сравнительном исследовании показали клиническую эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с СРК. На фоне комбинированной терапии с масляной кислотой лучше контролировался абдоминальный болевой синдром, раньше нормализовались частота и консистенция стула при СРК с диареей. В нашем исследовании Закофальк продемонстрировал сходные результаты, что, несомненно, доказывает его эффективность.

На сегодня выяснены 3 возможных молекулярных механизма, объясняющих влияние масляной кислоты на снижение ВГЧ и, соответственно, на уменьшение болевых ощущений у пациентов [13]. Во-первых, бутират стимулирует выработку серотонина, который повышает адаптацию рецепторного аппарата кишки к растяжению; во-вторых, бутират повышает концентрацию внутриклеточного кальция, инактивируя актив-

ность в слизистой оболочке толстой кишки TRPV1-рецепторов, являющихся одним из важнейших интеграторов болевых и воспалительных стимулов; в-третьих, масляная кислота может снизить ВГЧ путем ингибирования гистондеацетилазы, что приводит к апоптозу микроглии и предотвращает повреждение рецепторного аппарата кишки.

Накоплено и достаточно данных о прямом противовоспалительном действии масляной кислоты. Под действием бутирата снижается секреция провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α , оксида азота, γ -интерферона, интерлейкинов (ИЛ-2, -12, -8), уменьшается кишечная экспрессия TLR-4, избыточная продукция которого приводит к воспалению кишечника. Бутират стимулирует также высвобождение противовоспалительного цитокина ИЛ10 [14].

Одно из важных преимуществ препарата Закофальк – его инновационная лекарственная форма, позволяющая доставлять и высвобождать действующее вещество в толстой кишке на всем ее протяжении, в том числе – в дистальные отделы, где у пациентов с СРК и выявляются признаки минимального воспаления (по результатам проведенных нами эндоскопических исследований).

Масляная кислота – один из регуляторов водно-электролитного обмена в толстой кишке. Поэтому при применении препарата Закофальк повышается всасывание воды, благодаря чему улучшается консистенция стула и снижается его частота у пациентов с СРК с преобладанием диареи, что и было продемонстрировано в нашем исследовании.

У больных с СРК, как показано во многих исследованиях, практически всегда имеет место дисбиоз толстой кишки той или иной степени. Закофальк благодаря входящему в его состав инулину стимулирует рост собственной микрофлоры, продуцирующей бутират, что способствует эндогенной продукции масляной кислоты в дальнейшем, а значит, поддержанию ремиссии.

Таким образом, Закофальк воздействует на основные патофизиологические механизмы СРК: ВГЧ, субклиническое воспаление, нарушение микробиоты, водно-электролитный дисбаланс, что повышает эффективность базовой терапии СРК.

Данные, полученные в ходе исследования, позволяют сделать следующие выводы:

- применение комбинации стандартной терапии с препаратом Закофальк у пациентов с разными типами СРК обеспечивает в сравнении с эффектом только стандартной терапии:
 - достоверно большую (в 1,6 раза) частоту полного купирования абдоминальной боли;

- достоверно более раннее, уже на 2-й неделе терапии, полное купирование абдоминальной боли у 69% пациентов (против 30% на фоне только на стандартной терапии);
- достоверно более выраженное снижение интенсивности абдоминальной боли (минимальная боль по ВАШ);
- нормализацию частоты и консистенции стула при СРК с диареей (3–4-й типы по Бристольской шкале кала);
- Закофальк хорошо переносится пациентами с СРК, нежелательных реакций и побочных эффектов не отмечено.
- Полученные в ходе исследования данные в отношении купирования абдоминальной боли позволяют рекомендовать Закофальк уже на старте терапии СРК, особенно у пациентов с выраженным болевым синдромом.

Литература

1. <http://www.romecriteria.org/criteria>
2. Самсонов А.А., Андреев Д.И., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии // Фарматека. – 2014; 18: 7–13.
3. Lovell R., Ford A. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2012; 10 (7): 712–21.
4. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Применение миотропного спазмолитика Дидецетел в терапии синдрома раздраженного кишечника // Мед. совет. – 2012; 3: 32–7.
5. Vanhoutvin S., Troost F., Kilkens T. et al. The effect of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers // Neurogastroenterol. Motil. – 2009; 21 (9): 952–76.
6. Banasiewicz T. et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patient with irritable bowel syndrome // Colorectal. Dis. – 2013; 15 (2): 204–9.
7. Tarnowski W. et al. Outcome of treatment with butyric acid in irritable bowel syndrome – preliminary report // Gastroenterol. Prakt. – 2011; 1: 43–8.
8. Немцов В.И. Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении // Лечащий врач. – 2015; 6: 60.
9. Маев И.В., Оганесян Т.С., Кучерявый Ю.А. и др. Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности // Клин. перспективы гастроэнтерол. – 2015; 5: 40–6.
10. <http://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf>
11. Kendall C., Emam A., Jenkins D. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids // J. Clin. Gastroenterol. – 2006; 40: 235–43.
12. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Лощина Ю.Н. и др. Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки // Лечащий врач. – 2015; 12: 79.
13. Pradeep Kannampalli, Reza Shaker, Jyoti N.Sengupta. Colonic butyrate – algescic or analgesic? // Neurogastroenterol. Motil. – 2011; 23 (11): 975–9.
14. Hamer H., Jonkers D., Venema K. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008; 27: 104–19.

Масляная кислота в комбинированной терапии синдрома раздраженного кишечника

**В. Павленко¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Павленко¹, кандидат медицинских наук,
И. Халиф², доктор медицинских наук, профессор**

¹Ставропольский государственный медицинский университет

²Государственный научный центр колопроктологии, Москва

Резюме: приведены современные данные о синдроме раздраженного кишечника (СРК). Рассмотрены классификация, патогенез, клинические особенности и варианты лечения СРК с диареей. Указано на отсутствие к настоящему времени эффективной универсальной схемы терапии СРК, подходящей больным с разными его типами. Отмечен определенный успех в использовании в последнее время бутирата (Закофальк) в лечении СРК с целью снижения висцеральной гиперчувствительности и уменьшения выраженности абдоминальной боли и дискомфорта. Описаны методы оценки эффективности комбинированной терапии СРК с диареей с использованием препарата Закофальк. Сделан вывод: включение бутирата (Закофальк) в комплексную терапию СРК с диареей повышает качество жизни больных и эффективность лечения.

Ключевые слова: гастроэнтерология, синдром раздраженного кишечника, Закофальк, аноректальная манометрия.

Среди многочисленных форм функциональных заболеваний органов пищеварения на протяжении многих десятилетий особое внимание привлекает синдром раздраженного кишечника (СРК), который характеризуется абдоминальной болью, связанной с изменением характера стула или его частоты, без признаков воспалительных, метаболических, анатомических или неопластических нарушений и процессов, которые могли бы объяснить данную симптоматику (Римские критерии III, 2006) [11]. Дополнительными симптомами могут быть затруднение акта дефекации или ощущение неполного опорожнения прямой кишки, обильное выделение слизи, урчание или вздутие живота. В развитых странах СРК встречается с частотой в среднем 15–20%; выявляется он у 28% всех пациентов, обращающихся к гастроэнтерологам, и у 8–12% пациентов врачей общей практики [5, 14].

В зависимости от длительности существования изменений стула того или иного характера (запор или диарея) СРК подразделяется на СРК с запором (IBS-C, СРК-З), СРК с диареей (IBS-D, СРК-Д), смешанный СРК (IBS-M, СРК-См) и недифференцированный (IBS-U, СРК-Н) [6].

Важное место в патогенезе СРК занимают нарушения двигательной функции кишечника, в частности повышение сократительной активности гладкомышечных волокон стенки кишечника, считающееся причиной болей. У больных с СРК наблюдается повышенная чувствительность стенки кишечника к растяжению (висцеральная гиперчувствительность), которая может приводить к снижению порога болевой чувствительности (висцеральной гипералгезии). Модулирующую роль при этом может играть измененная активность центральной нервной системы. Установлено, что при растяжении прямой кишки у больных с СРК активируются не лимбические структуры, а префронтальная зона коры, ответственная за депрессивные реакции [5].

Лечение любого заболевания в идеальном случае должно исходить из знания его этиологии и патогенеза. К сожалению, многие стороны патогенеза функциональных нарушений, включая СРК, изучены недостаточно. В настоящее время, по данным медицины, основанной на доказательствах, в лечении пациентов с СРК эффективны средства, нормализующие моторику, влияющие на висцеральную чувствительность или воздействующие на оба механизма [5, 7]. Препараты, оказывающие влияние на воспалительные изменения кишечной стенки и состав кишечной микрофлоры, пока не нашли широкого применения у рассматриваемой категории больных [2, 3].

Эффективной универсальной схемы терапии СРК, подходящей больным с разными его типами, пока не разработано. Однако Римский консенсус III рекомендует комбинированную терапию: применение препаратов для купирования абдоминальной боли и средств, нормализующих функции кишечника [3, 4, 9, 13]. В последнее время появляется все больше данных об использовании бутирата для снижения висцеральной гиперчувствительности и уменьшения выраженности боли и дискомфорта [1, 6, 8, 16].

На территории РФ зарегистрирован препарат Закофальк, содержащий 250 мг бутирата, доставляемого в толстую кишку благодаря использованию специальной технологии замедленного высвобождения (мультиматриксная основа), а также 250 мг инулина – водорастворимого пищевого волокна, подвергающегося бактериальному гидролизу толстокишечной микрофлорой с высвобождением дополнительного количества бутирата [4]. Закофальк рассматривается как

препарат 2-й линии и, как правило, назначается при недостаточной эффективности стандартной терапии спазмолитиками и псиллиумом. Данные последних исследований, проведенных для оценки эффективности бутирата в контроле абдоминальной боли у больных с СРК независимо от его типа [8], а также выход европейского патента «Применение бутирата как лекарственного средства для снижения висцеральной гиперчувствительности» [1] позволяют предположить, что комбинацию бутирата и инулина целесообразно использовать уже на старте лечения больных с СРК [4].

Рисунок 1. Характеристика клинических проявлений нарушения акта дефекации у больных с СРК-Д

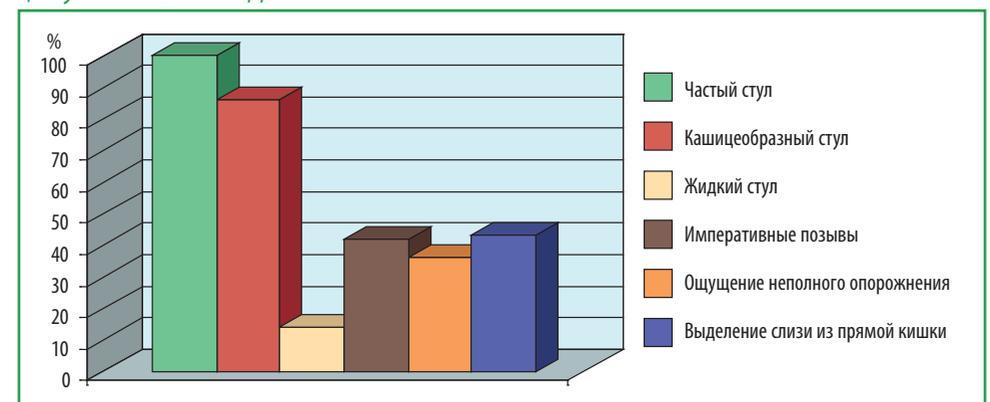


Таблица 1. Исходные показатели степени выраженности висцеральной чувствительности у больных с СРК-Д ($\bar{X} \pm m\bar{x}$)

Группа больных	Показатель, мл					
	0	5	10	20	30	40-120
СРК-Д (n=38)	5,2±0,1*	7,8±0,8*	26,5±2,2*	46,3±3,6	49±1,9*	72±2,8*

Примечание. * Достоверность различий с нормой при p<0,05.

Нашей целью было оценить эффективность препарата Закофальк в комплексной терапии СРК-Д. Методом сплошной выборки в исследование включено 38 пациентов с СРК-Д (20 женщин и 18 мужчин), средний возраст – 37,0±1,3 года. Диагноз СРК ставили в соответствии с Римскими критериями III. У всех пациентов до включения в исследование оценивали: выраженность абдоминальной боли, метеоризма по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), стул по Бристольской шкале, а также проводились клинические и биохимические анализы крови, копрологическое и микробиологическое исследование кала, ректороманоскопия или колоноскопия. Для выявления висцеральной ги-

перчувствительности, позывов на дефекацию и болевых ощущений применяли метод аноректальной манометрии с использованием механического раздражения кишки воздухом, имитирующего поступление порций кишечного содержимого в кишку. Эту пробу осуществляли путем раздувания баллона, фиксированного на конце зонда, воздухом в объеме сначала 5 мл, затем – 10; 20; 30 и 40–120 мл. Для данной манипуляции использовали специальный канал зонда, открывающийся отверстием внутри баллона. Все ощущения пациента фиксировались. В зависимости от степени выраженности висцерального восприятия пациентом механического стимула выделяли следующие пороги чувствительности: 0 – отсутствие каких либо ощущений; 1-й порог – 1-е ощущение при наполнении баллона (+); 2-й – четкое ощущение наполнения кишки (++) ; 3-й – позыв на дефекацию (+++) ; 4-й – нестерпимый позыв на дефекацию (++++) ; 5-й – боль (+++++). Пороги чувствительности измеряли в миллилитрах.

Больные составили 2 группы: больные 1-й группы (n=19) получали базисную терапию: 1 из миотропных спазмолитиков (пинаверий – 200 мг/сут, мебеверин – 400 мг/сут, гиосцин – 60 мг/сут, тримебутин – 600 мг/сут), трициклические антидепрессанты, сорбенты и при необходимости – лоперамид в рекомендуемых дозах. Больные 2-й группы (n=19) на фоне базисной терапии (без лоперамида) дополнительно принимали Закофальк по 1 таблетке, содержащей 250 мг бутирата и 250 мг инулина, 3 раза в день до еды. Эффективность лечения оценивали через 1 мес. по купированию симптомов диареи, метеоризма, абдоминальной боли. До начала лечения и в его конце больные заполняли анкету оценки качества жизни (SF-36), измененную в соответствии с целями исследования: учитывали характер стула, его кратность и степень выраженности абдоминальной боли. Для статистической обработки результатов применяли методы параметрического и непараметрического анализа (парный t-критерий Стьюдента, точный критерий Фишера, критерий Мак-Немара). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Исходная клиническая симптоматика у больных с СКР-Д представлена на рис. 1. Боль (от легкого дискомфорта до приступов кишечной колики) встречалась в 100% случаев, метеоризм разной степени выраженности – у 32 (84%) пациентов, учащение стула – у 100% (частота дефекаций за день – $3,30 \pm 0,12$). Кашицеобразный стул наблюдался у 32 (84%) пациентов, причем у 43% отмечалось выделение слизи из прямой кишки во время акта дефекации. Жидкий стул отмечен у 9 (21%) пациентов с суточным объемом кала ≤ 200 г. Ощущение

неполной эвакуации кишечного содержимого регистрировалось у 18 (47%) пациентов.

Для выявления исходной висцеральной гиперперцепции у пациентов с СКР-Д определяли пороги переносимости стимулирования прямой кишкой при баллонно-дилатационном тестировании (табл. 1).

Установлено статистически значимое снижение по сравнению с контролем ($p < 0,01$) всех исследуемых уровней пороговых значений висцеральной чувствительности у пациентов с СКР-Д.

Через 4 нед. терапии, согласно шкале ВАШ и по данным индивидуальных регистрационных карт, у 36% больных 1-й группы и 86% – 2-й частота дефекации уменьшилась с 4 до 1–2 раз в сутки и нормализовалась консистенция кала. Почти у всех больных он стал соответствовать 3-му или 4-му типу по Бристольской шкале. У 53% больных 1-й группы и 80% – 2-й (разница статистически достоверна, $p < 0,002$; непараметрический критерий Фишера) к этому сроку лечения уменьшились либо купировались боли в животе, уменьшился метеоризм (рис. 2). У остальных пациентов болевой синдром сохранялся, но оценивался ими как очень слабый. У 10 (52%) пациентов 1-й группы и у 15 (80%) – 2-й к этому сроку лечения нормализовались показатели аноректальной манометрии (табл. 2).

10 (52%) пациентов 1-й группы отметили в анкете свое самочувствие после курса терапии как хорошее; во 2-й группе таких пациентов было 15 (78%; статистически недостоверно), однако частое ощущение бодрости отметили все пациенты 2-й группы и 11 (58%) – 1-й ($p < 0,001$; непараметрический критерий Фишера). Закономерно напрашивается вывод: при комплексной терапии СКР-Д с применением препарата Закофальк положительный эффект возникает быстрее, чем при использовании терапии, в состав которой входят только спазмолитики, лоперамид, сорбенты и антидепрессанты. Хорошо известно прямое противовоспалительное действие бутирата – под его влиянием снижается секреция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , оксид азота, γ -интерферон, интерлейкин (ИЛ)2, ИЛ12, ИЛ8; уменьшается кишечная экспрессия TLR-4, который считается важным компонентом врожденного иммунитета и при избыточной продукции способствует развитию воспалительной реакции в кишечнике. Кроме того, бутират стимулирует высвобождение противовоспалительного цитокина ИЛ10 из моноцитов и снижает висцеральную гиперчувствительность у пациентов с СКР [10, 12], возможно – благодаря модуляции активности 5-гидрокситриптамина (серотонина) [6, 16]. Доказана эффективность ректального введения

бутирата для снижения висцеральной гиперчувствительности, повышения порога болевого восприятия и уменьшения абдоминальной боли. При этом эффект бутирата был дозозависимым [15]. В эксперименте показана эффективность масляной кислоты в предотвращении потери жидкости, ионов натрия, хлора и калия при холере, индуцированной у животных. Трофическое воздействие бутирата на пролиферацию клеток кишечника было продемонстрировано на моделях животных. Биологически активные добавки с бутиратом стимулировали рост ворсинок в подвздошной кишке [12, 15]. С учетом обнаруженных у многих больных с СРК воспалительных изменений в толстой кишке назначение препарата Закофальк при этом заболевании представляется весьма перспективным.

Рисунок 2. Динамика выраженности клинических симптомов у пациентов 1-й и 2-й групп через 4 недели лечения; * В сравнении с 1-й группой; ** В сравнении с исходными данными; $p < 0,05$

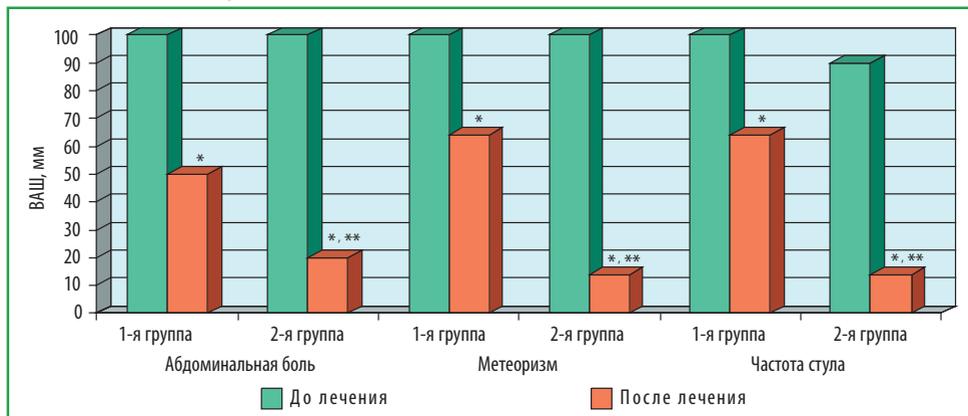


Таблица 2. Динамика манометрических показателей сенсорной функции прямой кишки у больных с СРК-Д на фоне комбинированной терапии ($\bar{X} \pm m$)

Показатель, мл	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=15)
Порог позыва к акту дефекации	$50,5 \pm 2,6^*$ $71,3 \pm 2,4$	$46,3 \pm 3,6^*$ $63,8 \pm 2,8$
Порог развития боли	$72 \pm 2,8^*$ $97,6 \pm 2,2$	$77,2 \pm 3,5^*$ $98,5 \pm 2,9$

Примечание. * Достоверность различий с нормой при $p < 0,05$.

Несмотря на небольшое число обследованных пациентов, напрашивается вывод об эффективности применения препарата Закофальк как для кишечной цитопротекции и нормализации состава кишечной микробиоты вследствие его пребиотического действия, так

и для снижения висцеральной гиперчувствительности кишечника. Это заключение базируется на доказанном снижении или исчезновении абдоминальной боли, отмеченных нами у больных, получивших месячный курс комбинированной терапии с использованием препарата Закофальк.

Включение препарата Закофальк в комплексную терапию СРК-Д повышает качество жизни пациентов и эффективность их лечения: устраняются моторные нарушения, снижается висцеральная гиперчувствительность и нормализуется кишечный микробиоциноз.

Литература

- Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения / М.: ООО Форте принт, 2014.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Н. и др. Резолюция Экспертного совета по созданию алгоритма диагностики и лечения абдоминальной боли // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014; 3: 104–6.
- Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциация колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2014; 2: 92–9.
- Маев И.В., Оганесян Т.С., Кучерявый Ю.А. и др. Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2015; 5: 40–6.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушки С.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника. Метод. рекомендации для врачей / М.: ООО Форте принт, 2013.
- Немцов В.И. Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении // Лечащий врач. – 2015; 6: 60–5.
- Павленко А.Ф., Павленко В.В. Клиническое значение миотропных спазмолитиков при синдроме раздраженного кишечника. Актуальные проблемы колопроктол. Сборник научных трудов / Ставрополь, 2010; с.24–8.
- Banosiewicz J., Krokowicz L., Stojcev Z. et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome // J. Colorectal. Dis. – 2013; 15 (2): 204–9.
- Drossman D. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III // Process. Gastroenterology. – 2006; 130: 1377–90.
- Homer H., Jonkers D., Venema K. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008; 27: 104–19.
- <http://www.romecriteria.org/criteria>
- Pozuelo M., Panda S., Santiago A. et al. Reduction of butyrate and methaneproducing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome // Scientific Reports. – 2015; 5: CD12693.

13. Rupertino T., Quartern A., de Wit N. et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011; 8: CD003460.
14. Sperber A., Drossman D., Quigley E. The global perspective on irritable bowel syndrome: a Rome Foundation-World Gastroenterology Organization symposium // Am. J. Gastroenterol. – 2012; 107: 1602–9.
15. Vanhoutvin S., Troost F., Kilkens T. et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers // Neurogastroenterol. Motil. – 2009; 21 (9): 952–76.
16. Załęski A., Banaszkiwicz A., Walkowiak J. Butyric acid in irritable bowel syndrome // Prz. Gastroenterol. – 2013; 8 (6): 350–3.

Возможности современной терапии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Е.М. Приходько

Д.Б. Цурцумия, кандидат медицинских наук

П.В. Селивёрстов, кандидат медицинских наук

С.И. Ситкин, кандидат медицинских наук

В.Г. Радченко, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Проявлением дисфункции вегетативной нервной системы при синдроме раздраженного кишечника (СРК) является висцеральная гиперчувствительность, рассматриваемая сегодня как основной патофизиологический механизм возникновения болевого синдрома и дисфункции кишечника. Болевой синдром является ведущей причиной обращения пациентов с СРК к врачу. Несмотря на проведение большого количества исследований по применению спазмолитиков, прокинетики и других групп препаратов у больных СРК, коэффициент их неэффективности по сравнению с плацебо составляет 0,68, что определяет поиск новых подходов терапии. Ряд исследований демонстрирует, что среди препаратов, используемых на современном этапе лечения СРК, препараты масляной кислоты способны оказывать эффективное действие на купирование абдоминальной боли. В связи с этим целью нашей работы была оценка влияния комбинированной терапии с препаратом Закофальк на сроки купирования и изменение интенсивности болевого синдрома у пациентов с различными вариантами СРК, в сравнении с общепринятой терапией.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, абдоминальный болевой синдром, диарея, запор, масляная кислота, инулин.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является функциональным расстройством нижних отделов желудочно-кишечного тракта, проявляющийся болью или дискомфортом при акте дефекации и сочетающийся с дисфункцией кишечника при отсутствии органической патологии. Согласно Римским критериям третьего пересмотра выделяют 4 типа СРК:

1. СРК с запорами (твердый или комковатый стул составляет более 25%, а жидкий стул – менее 25% всех опорожнений кишечника);

2. СРК с диареей (кашицеобразный или жидкий стул составляет более 25%, а твердый стул – менее 25% всех опорожнений кишечника);

3. Смешанный вариант СРК (соответственно, и твердый, и комковатый стул, и жидкий стул составляют более 25% всех опорожнений кишечника);

4. Неклассифицируемый вариант СРК (недостаточно данных, чтобы отнести клиническую картину заболевания к одному из 3 основных вариантов).

В среднем распространенность СРК достигает 10-20% в популяции и чаще встречается у трудоспособного населения в возрасте от 20 до 40 лет. Процент встречаемости СРК возрастает в странах с развитой экономикой и в крупных городах.

Значимость проблемы СРК связано с ухудшением качества жизни, приводящем к нетрудоспособности больных, а также с затратами на дорогостоящее обследование и лечение, к сожалению, не всегда достигающее желаемого результата.

Современные представления о возникновении СРК определяются как совокупность психических и соматических нарушений. Так, большинство пациентов СРК имеют отягощенный психосоциальный анамнез, влияющий на нарушение функционирования взаимосвязи «мозг – кишка». Среди множества факторов, способствующих развитию СРК, выделяют такие, как ухудшение условий окружающей среды, малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, употребление ряда лекарственных препаратов, привычные интоксикации и пр. Изменение условий жизни в сторону многозадачности, повышенных эмоциональных и умственных нагрузок, ускорение темпа жизни, невозможность правильного питания приводят к дезадаптации кишечного гомеостаза, который регулируется в том числе и вегетативной нервной системой (ВНС) [1]. В последнее время происходит увеличение числа больных с психосоматической патологией, связанной с нарушением функции нервной системы, проявляющейся полиорганными дисфункциями, что находит свое отражение во все большем распространении больных, страдающих СРК, в популяциях [2,3,4,5].

Проявлением дисфункции ВНС при СРК является висцеральная гиперчувствительность, рассматриваемая сегодня как основной патофизиологический механизм возникновения болевого синдрома и дисфункции кишечника [6]. Болевой синдром является ведущей причиной обращения пациентов с СРК к врачу. Так, среди больных, обратившихся за врачебной помощью, до 80% это больные с симптомами СРК [7]. Для коррекции симптомов СРК используют препараты

различных групп: спазмолитики, прокинетики, антациды, сорбенты, пищевые волокна, антидепрессанты, адаптогены, пре- и пробиотики. Несмотря на проведение большого количества исследований по применению спазмолитических и других групп препаратов у больных СРК, коэффициент их неэффективности по сравнению с плацебо составляет 0,68 [8]. Ряд исследований демонстрирует, что среди препаратов, используемых на современном этапе лечения СРК, препараты масляной кислоты оказывают свое эффективное действие на купирование абдоминальной боли [9]. В связи с этим целью нашей работы была оценка влияние комбинированной терапии препаратом Закофальк и общепринятой терапии на сроки купирования и изменение интенсивности болевого синдрома у пациентов с различными вариантами СРК.

Материалы и методы. Отбор пациентов для исследования проводился на базе кафедры внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. В исследование были включены 60 пациентов, средний возраст которых составил $46,3 \pm 12,3$ года. Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше, мужчины и женщины, страдающие функциональными заболеваниями кишечника (СРК различные варианты (З, Д, смешанный), от которых требовалось подписанное добровольное согласие на участие в исследовании.. Пациенты были рандомизированы на 2 группы независимо от пола, возраста и интенсивности жалоб. Так, в 1-ю группу вошли 30 пациентов с различными вариантами СРК, сопровождающегося болевым синдромом, получающие на фоне стандартной терапии препарат Закофальк, а 2-ю составили 30 пациентов с идентичными вариантами СРК, сопровождающегося болевым синдромом, получающих стандартную терапию (миотропные спазмолитики, средства для восстановления частоты и характера стула).

Назначение препарата: препарат Закофальк назначали всем пациентам по 1 таблетке 3 раза в день во время еды в течение 30 дней.

Оценка эффективности и безопасности терапии проводилась до и после курса лечения исследуемым препаратом. Обследование пациентов включало в себя расспрос (использовался стандартизированный опросник), оценку качества жизни (опросник SF-36), биохимическое исследование крови (белок, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ), бактериологическое исследование содержимого толстой кишки (методом ПЦР), оценку боли по шкале ВАШ, оценку стула по Бристольской шкале.

Статистическая обработка данных выполнялась в IBM SPSS Statistics 20 for Mac. Сравнение данных двух групп выполнялось с помощью

непараметрических критериев сравнения выборок, так как выборка данных была относительной небольшой, то для оценки изменений болевого синдрома использовался t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. На фоне проводимой терапии Закофальком, одним из наиболее важных результатов стало выявление его положительного влияния на субъективные клинические проявления СРК. Основными жалобами, которые предъявляли пациенты до лечения, были: боли в животе, вздутие живота, нарушение стула с преобладанием запоров или диареи, нарушение консистенции стула, чувство неполного опорожнения кишечника. После курса терапии была отмечена отчетливая положительная динамика по частоте выявления вышеперечисленных жалоб (рис. 1).

Перед началом лечения болевой синдром отмечали все 100% пациентов в обеих группах, после проведенного 30-дневного курса терапии в первой группе пациентов, получавших стандартную терапию, дополненную Закофальком, отмечается выраженное снижение болевого синдрома до 24% ($p < 0,05$), тогда как во второй группе к концу терапии боль в животе сохранялась у 69%. Также отмечалась положительная динамика интенсивности абдоминальной боли по шкале ВАШ. Так, разница в сравниваемых группах составила 3,59 балла ($p < 0,05$) через 30 дней после терапии (рис. 2).

Рисунок 1. Динамика болевого синдрома у пациентов на фоне стандартной терапии и стандартной терапии, дополненной Закофальком

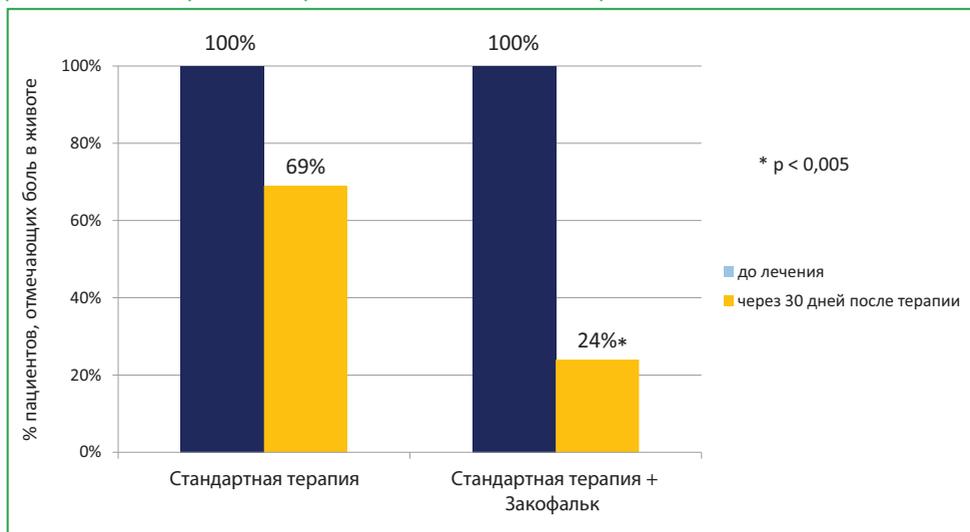
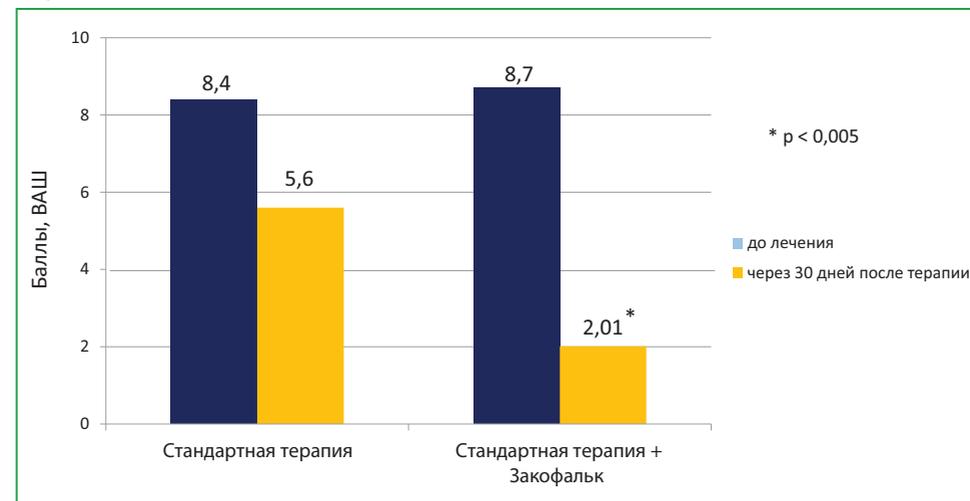


Рисунок 2. Динамика интенсивности абдоминальной боли по шкале ВАШ у больных СРК на фоне стандартной терапии и стандартной терапии, дополненной Закофальком



Полученные данные свидетельствуют об эффективности воздействия препарата на болевой синдром, сопровождающий СРК. При исследовании метеоризма получены достоверные результаты более выраженного снижения газообразования в первой группе пациентов разница до начала лечения и после составила 73% ($p > 0,05$) от числа пациентов с метеоризмом в момент начала терапии СРК, тогда как в группе стандартной терапии разница составила 45% (рис. 3).

В обеих группах до и после терапии отклонений от нормальных значений в биохимическом анализе крови (общий белок, амилаза, общий билирубин, глюкоза, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ) не отмечалось. Динамика биохимических показателей крови у всех находящихся под наблюдением пациентов и результаты статистического анализа представлены в таблице 1.

При бактериологическом исследовании кала методом ПЦР-диагностики, изначально у всех пациентов был обнаружен микробный дисбаланс (дисбактериоз кишечника). После курса терапии у всех пациентов, принимавших Закофальк, отмечалась тенденция к увеличению числа бифидум-, лактобактерий, а также бутиратпродуцирующих бактерий. При статистической обработке выявляется прямая сильная корреляционная связь между увеличением бутиратпродуцирующих бактерий и уменьшением болевого синдрома ($p \leq 0,05$, двусторонняя корреляция), что требует дальнейшего изучения.

Рисунок 3. Динамика выраженности метеоризма у пациентов на фоне стандартной терапии и стандартной терапии, дополненной Закофальком

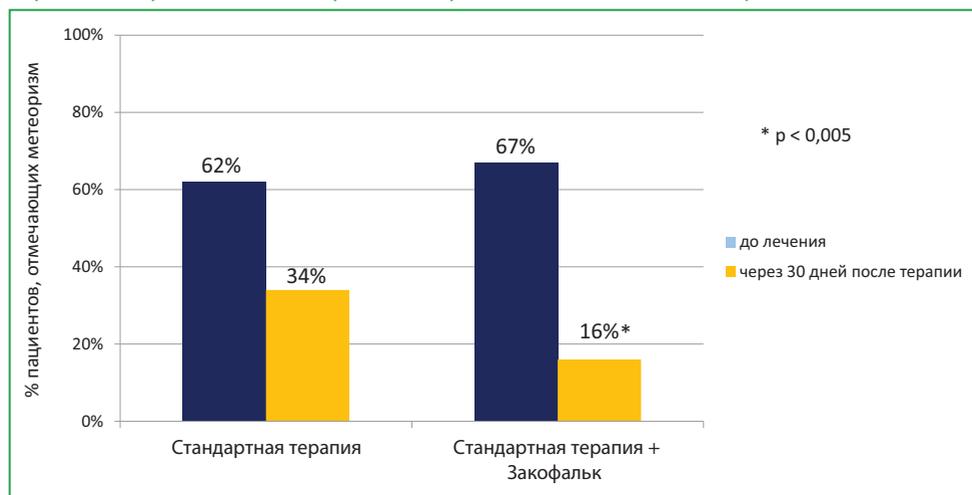


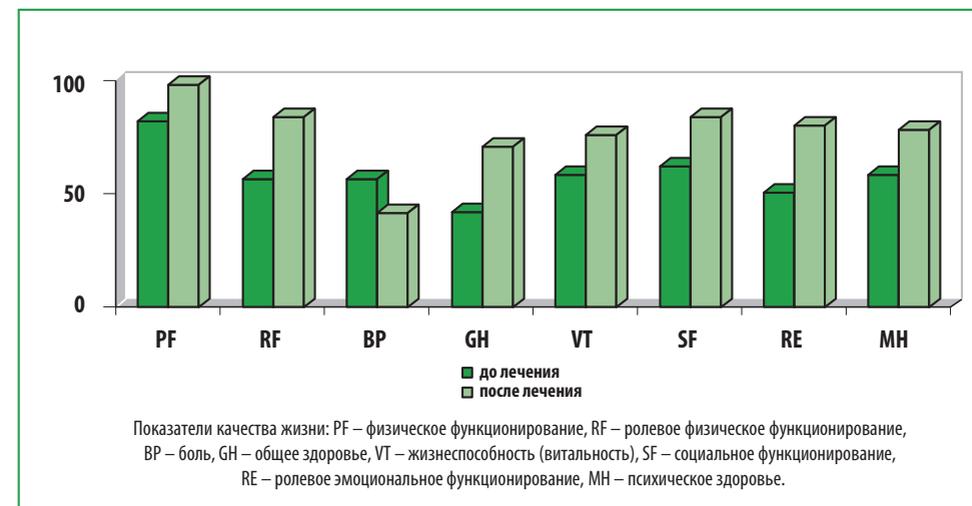
Таблица 1. Динамика биохимических показателей крови (M ± s)

Показатель	Нормативные показатели	Группа 1, n=18,		Группа 2, n=12,		Значимость различий между группами (p)*
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Общий белок, г/л	65-85	74,8±3,3	76,5±3,2	69,2±3,4	74,4±4,5	p>0,05
АЛТ, Ед	5-42	35,6±5,4	34,4±5,3	34,4±28,1	28,3±7,3	p<0,05*
АСТ, Ед	5-42	32,0±6,1	34,9±4,9	39,3±8,7	38,9±9,6	p>0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	3,4-19,0	12,1±6,2	9,8±5,1	15,5±5,3	13,3±4,3	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л	3,3- 6,2	3,1±2,1	3,3±2,4	3,2±2,2	3,6±2,2	p>0,05
Амилаза, ммоль/л	3,3- 6,2	3,1±2,1	3,3±2,4	3,2±2,2	3,6±2,2	p>0,05
ГГТП, Ед/л	7-50	24,6±4,3	23,2±3,8	22,6±2,3	21,5±4,1	p<0,05
ЩФ, Ед/л	до 270	128,6±12,7	123,5±11,2	110,2±12,2	112,3±8,9	p>0,05

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 до лечения у всех пациентов (100%) отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. После проведенного лечения выявлялось достоверное (p<0,05) улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья: повышение уровня физического функционирования (PF),

снижение интенсивности болевого синдрома (BP), за счет чего отмечено повышение уровня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), и, соответственно, повышение уровня общего состояния здоровья (GH) (рис. 4).

Рисунок 4. Динамика показателей качества жизни (SF-36) у больных СРК на фоне терапии препаратом «Закофальк»



По мере продолжительности приема препарата «Закофальк» у пациентов СРК отмечалось нарастание удовлетворенности от проводимого лечения (рис. 5).

За 30 дней терапии отмечалось значительное увеличение удовлетворенностью терапией у пациентов 1-й группы. В начале терапии удовлетворены были 60%, а через 30 дней уже 90,5% больных были удовлетворены терапией, тогда как во второй группе удовлетворенность терапией отметили 45% пациентов (рис. 5.).

Оценка безопасности. В процессе наблюдения и по результатам лабораторно-инструментальных методов обследования серьезных нежелательных явлений у пациентов, находящихся под наблюдением, зарегистрировано не было. Приверженность пациентов к лечению в среднем составила 97% за 30 дней приема.

Рисунок 5. Динамика удовлетворенности терапией у больных СРК на фоне стандартной терапии и в комбинации с Закофальком



Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективном купировании болевого синдрома у пациентов с СРК как смешанного типа, так с диарей и запорами, на фоне терапии препаратом «Закофальк» в дозе 1 таблетка 3 раза в день 30 дней, а также о безопасности его использования в течение длительного времени в качестве комплексной терапии.

Терапия с включением препаратом «Закофальк» способствует положительной динамике в облегчении симптомов заболевания, приводя к значительному снижению болевого синдрома, уменьшению вздутия кишечника, нормализации частоты стула и чувства полного опорожнения кишечника, повышению качества жизни пациентов и профилактике прогрессирования дисбиотических нарушений кишечника и развития органической патологии органов желудочно-кишечного тракта.

Закофальк способствует достоверному росту числа бутиратпродуцирующих бактерий и достоверной корреляции снижения болевого синдрома, в том числе за счет содержания в составе пребиотика инулина. В связи с этим препарат «Закофальк» оказывает двойное действие при СРК. Так, кальция бутират действует на рецепторы кишечника, снижая висцеральную гиперчувствительность, а инулин стимулирует собственную бутиратпродуцирующую микрофлору кишечника, в результате чего достигается более выраженная положительная клиническая динамика.

Литература:

1. Tougas, G. The autonomic nervous system in functional bowel disorders. /G. Tougas // Gut. – 2000. – Vol.47. – P.78-80.
2. Козлова Ю. А. Синдром раздраженного кишечника: клиническое значение вегетативного статуса при рефрактерном течении заболевания. Дис. канд. мед. наук. М., 2015. /Ю.А. Козлова // Автореф. дис... канд. мед. наук.– М. – 2015.– 185с.
3. Elsenbruch, S. Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: an fMRI study /S. Elsenbruch, C. Rosenberger, P. Enck et al. // Gut – 2010. –Vol. 59(4). – P. 489 – 495.
4. Elenkov, U. The Sympathetic Nerve – An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System/ U. Elenkov, R.L.Wilder, G.P. Chrousos // Pharmacol. Rev. – 2000. –Vol.52. –P.595 – 638.
5. Elie, B. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions/ B. Elie, P.Guihereuc // Electroencephal. Clin. Neurophysiol. –1990. –Vol.76 – P.258 – 267.
6. Макарова, И.А. Состояние сердечно-сосудистой системы, вегетативного и психоэмоционального статуса у пациентов с патологией толстой кишки /И.А. Макарова // Автореф. дис... докт. мед. наук.– М. – 2011.– 50с.
7. Ручкина И. Н. Синдром раздраженного кишечника. /И.Н. Ручкина// Дис. канд. мед. наук. - М. - 1996.
8. Маев И.В. Спазмолитическая терапия синдрома раздраженного кишечника, основанная на принципе доказательной медицины / Маев И.В., Черемушкин С.В., и др. // Фарматека - 2012. - №10 – С.16-22.
9. Юрьева А.Е. Клинический опыт применения препарата масляной кислоты ЗАКОФАЛЬК врачами разных специальностей / А.Е. Юрьева // - М. – 2014- С.64.

Алгоритм фармакотерапии СРК в зависимости от варианта заболевания

Приложение 1

