


Ардатская М.Д., Топчий Т.Б.

An anatomical illustration of a human torso in a light beige tone. The brain is shown at the top, and the large and small intestines are highlighted in a realistic, textured orange-brown color. The illustration is framed by a white dashed border. A white arrow points left from the top right, and another white arrow points right from the bottom left.

**Абдоминальная боль
и висцеральная
гиперчувствительность
у пациентов с синдромом
раздраженного
кишечника.**

**Римские критерии IV
и клиническая практика**

Москва, 2017

Ардатская М.Д., Топчий Т.Б.

**АБДОМИНАЛЬНАЯ БОЛЬ
И ВИСЦЕРАЛЬНАЯ
ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ
РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА.**

**РИМСКИЕ КРИТЕРИИ IV
И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА**

Москва, 2017

Ардатская Мария Дмитриевна.

Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV и клиническая практика / Ардатская М.Д., Топчий Т.Б. – М.: Прима-Принт, 2017. – 63 с.: ил. – ISBN 978-5-9907557-9-6.

I. Топчий Татьяна Борисовна.

В пособии изложены современные данные о синдроме раздраженного кишечника с учетом изменений, внесенных в Римские критерии IV пересмотра, представлены определения, критерии диагностики, классификация, дифференциальная диагностика, новые данные о патогенезе заболевания и механизмах формирования абдоминальной боли при СРК. Изложены последние данные о феномене висцеральной гиперчувствительности, методах ее оценки и медикаментозной коррекции. Особое внимание уделено терапии синдрома раздраженного кишечника с позиций рекомендаций Римских критериев IV, а также рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации, предложен алгоритм лечения его основных вариантов с учетом современных рекомендаций и реальной клинической практики. Методическое пособие рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, колопроктологов и абдоминальных хирургов.

Сведения об авторах:

Ардатская Мария Дмитриевна, профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, доктор медицинских наук, профессор.

Эл. адрес: ma@uni-med.ru, ma@sai.msu.ru. Тел.: (499) 146-81-35.

Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19 А.

Топчий Татьяна Борисовна, доцент кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, кандидат медицинских наук.

Эл. адрес: tantop@mail.ru. Тел.: (499) 146-81-35.

Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19 А.

ISBN 978-5-9907557-9-6

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ АВТОРОВ	4
НОВОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА.....	5
КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА.....	7
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА. ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	10
ДИАГНОСТИКА.....	23
ЛЕЧЕНИЕ.....	30
Диета	31
Препараты для купирования боли в животе.....	34
Препараты для купирования диареи	49
Препараты для лечения запора	53
Алгоритм фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника в зависимости от варианта заболевания.....	56
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	58
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	59

От авторов

В мае 2016 г. произошло, пожалуй, самое ожидаемое событие последних лет в гастроэнтерологии: вышел в свет IV пересмотр Римских критериев функциональных заболеваний ЖКТ, в том числе одного из наиболее часто встречающихся функциональных расстройств – синдрома раздраженного кишечника. Официальная презентация Римских критериев IV состоялась 22 мая 2016 г. в рамках 52-й Американской гастроэнтерологической недели (г. Сан-Диего, США). Полностью все материалы Римских критериев IV опубликованы в большом двухтомном руководстве, а основные статьи – в специализированном выпуске журнала *Gastroenterology* (Vol. 150, № 6, May 2016). В данной брошюре мы постарались, во-первых, проанализировать изменения, которые были внесены в эти новые критерии по сравнению с Римскими критериями III пересмотра, во-вторых, сконцентрировать внимание специалистов на таком важном аспекте СРК, как проблема абдоминальной боли, купирование которой до сих пор остается трудной задачей. В Римских критериях IV пересмотра лечение абдоминальной боли не претерпело особых изменений, указанные новые лекарственные средства не зарегистрированы в России, базовыми препаратами для купирования боли остаются спазмолитики. Тем не менее, изученные новые механизмы формирования ощущения боли, в частности, висцеральная гиперчувствительность и появившиеся данные о влиянии масляной кислоты на данный феномен, подтвержденные клиническими исследованиями, открывают определенные перспективы в лечении пациентов с СРК. Конечно, мы не могли обойти вниманием и вопросы лечения нарушения дефекации. Также мы представили схему терапии СРК, основанную на последних рекомендациях с учетом терапевтических мишеней, определенных Римскими критериями IV, и на собственном многолетнем опыте. Данная схема, на наш взгляд, позволяет оптимизировать лечение данной категории пациентов. Надеемся, что данное пособие станет полезным подспорьем в вашей практической работе.

Искренне ваши, авторы

НОВОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

В соответствии с новыми критериями СРК определяется как функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере 1 раз в неделю и ассоциированной с 2 или более признаками:

- связана с дефекацией;
- связана с изменением частоты стула;
- связана с изменением формы (внешнего вида) стула.

Эти признаки должны отмечаться у больного на протяжении последних 3 месяцев при общей продолжительности не менее 6 месяцев.

Изменения, внесенные в новое определение СРК, в сравнении с Римскими критериями III представлены на рис. 1.

Исключен термин «дискомфорт», который присутствовал в прежних критериях. Это обусловлено тем, что каждый пациент по-своему понимает слово «дискомфорт», описывая свои ощущения в животе. Кроме того, данный термин присутствует не во всех языках мира.

Рисунок 1.

Изменения, внесенные в Римских критериях IV в определение СРК, по сравнению с Римскими критериями III

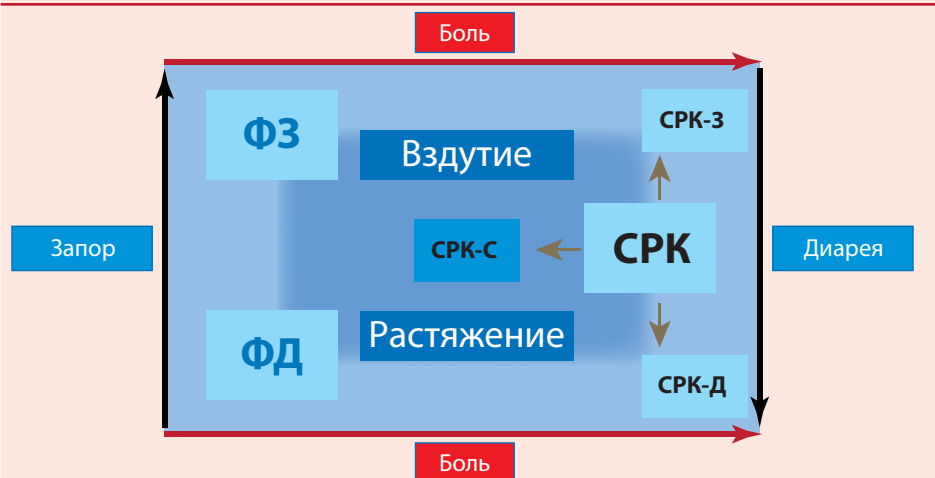
Рим III	Рим IV
Рецидивирующая боль или дискомфорт в животе, возникающие не менее чем на протяжении 3-х дней в месяц , при этом: – боль уменьшается после дефекации; – сочетается с изменением частоты стула; – сочетается с изменением консистенции стула.	Рецидивирующая боль или дискомфорт в животе, возникающая по меньшей мере 1 раз в неделю , характеризующаяся следующими признаками (двумя или более): – связана с дефекацией; – сочетается с изменением частоты стула; – сочетается с изменением консистенции стула.
Последние 3 месяца при общей продолжительности не менее 6 месяцев	Последние 3 месяца при общей продолжительности не менее 6 месяцев

Такая обязательная характеристика боли, как «боли уменьшаются после дефекации», заменена на «боли связаны с дефекацией». По мнению авторов новых критериев, необходимость такой замены связана с тем, что у части больных с СРК боли не уменьшаются после акта дефекации, а наоборот, усиливаются.

Частота возникновения болей в животе, необходимая для постановки диагноза СРК и определявшаяся Римскими критериями III как «не менее 3 дней в месяц», заменена на «не менее 1 раза в неделю».

Рисунок 2.

Концептуальный взгляд на диагностику функциональных нарушений кишечника (по Brian E. Lacy, 2016)



ФЗ – функциональный запор, ФД – функциональная диарея, СРК-З – СРК с запором, СРК-Д – СРК с диареей, СРК-С – СРК смешанный (с чередованием запоров и диареи).

Таким образом, **согласно новому пересмотру главный симптом СРК – это боль в животе, связанная с дефекацией в ассоциации с нарушением кишечной привычки**, а не дискомфорт, вздутие, растяжение или другие ощущения больного, и в этом главное отличие СРК от других функциональных нарушений кишечника. Концептуальная основа, объясняющая различия и общность функциональных нарушений кишечника в зависимости от преобладания симптомов, представлена на рисунке 2.

Данная модель как раз показывает, что пациенты с СРК (справа) будут испытывать боль в животе, связанную с запором (СРК-З) или диареей (СРК-Д), в отличие от пациентов с функциональным запором или функциональной диареей, которые не жалуются на боль в животе, имея только нарушения дефекации. Вздутие и чувство растяжения являются общими симптомами, которые часто отмечаются у пациентов с любым видом функциональных расстройств.

СРК является наиболее частой причиной, рецидивирующей хронической абдоминальной боли и ведущим симптомом, который вынуждает пациентов обратиться к врачу. У 70% пациентов с СРК абдоминальная боль – это основная причина, приводящая к снижению качества жизни.

КЛАССИФИКАЦИЯ СРК

Как и в прежних Римских критериях III, вариант течения СРК (с диареей, запорами, чередованием запоров и диареи, неспецифический) устанавливается с учетом частоты актов дефекации (>25%) с измененной консистенцией стула по Бристольской шкале оценки формы стула (Bristol Stool Form Scale). Бристольская шкала является очень удобным и простым методом определения подтипа СРК и других функциональных расстройств. 1-й и 2-й типы консистенции (а именно «отдельные твердые комочки кала в виде «орешков» и «кал нормальной формы, но с твердыми комочками») соответствуют запору, а 6-й и 7-й типы («комочки кала с неровными краями кашицеобразной консистенции» и «водянистый либо полностью жидкий кал без твердых комочков» – диарее (рис. 3).

При классификации синдрома раздраженного кишечника в зависимости от характера изменений стула (рис. 4), выделяют следующие виды СРК:

- **СРК с запором (СРК-З):** более чем в 25% дефекаций форма стула 1-2 по Бристольской шкале, менее чем в 25% дефекаций – 6-7 по Бристольской шкале либо пациент сообщает, что у него преимущественно запоры (тип 1-2 по Бристольской шкале);

Рисунок 3.

Бристольская шкала форм кала

Запор	тип 1		Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются
	тип 2		В форме колбаски, но комковатый
	тип 3		В форме колбаски, но с ребристой поверхностью
	тип 4		В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий
Диарея	тип 5		Маленькие мягкие шарики с ровными краями
	тип 6		Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул
	тип 7		Водянистый, без твердых частиц

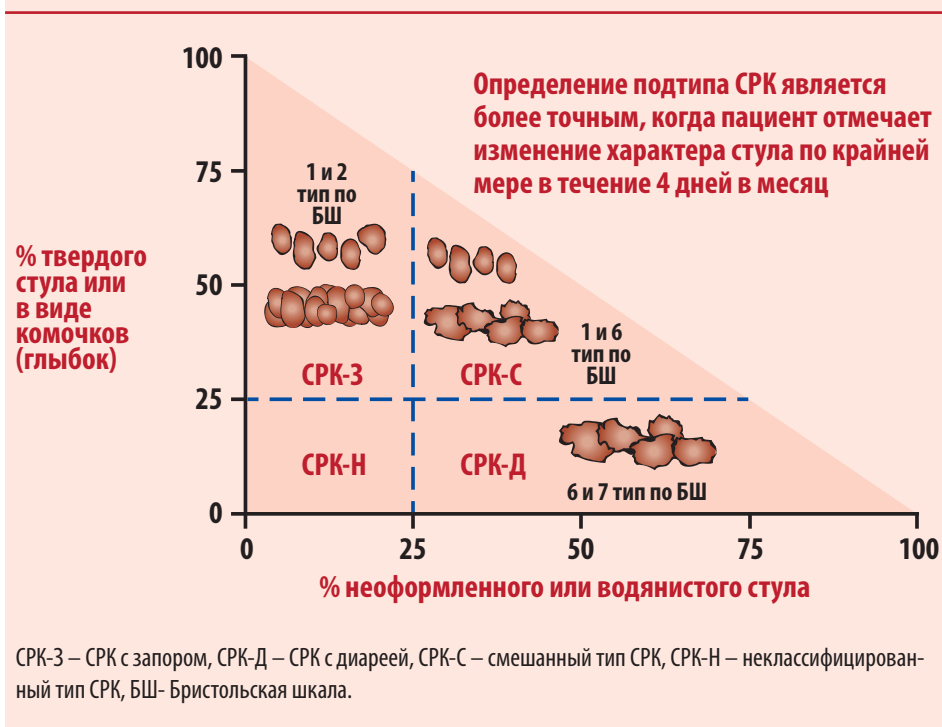
- **СРК с диареей (СРК-Д):** более чем в 25% дефекаций форма стула 6-7 по Бристольской шкале, менее чем в 25% дефекаций – 1-2 по Бристольской шкале либо пациент сообщает, что у него преимущественно диарея (тип 6-7 по Бристольской шкале);
- **Смешанный вариант СРК (СРК-С):** более чем в 25% дефекаций форма стула 1-2 по Бристольской шкале и более чем в 25% дефекаций – 6-7 по Бристольской шкале либо пациент сообщает, что у него возникает как запор (более чем в ¼ всех дефекаций), так и диарея (более чем в ¼ всех дефекаций). Соответственно, это типы 1-2 и 6-7 по Бристольской шкале;
- **Неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н):** жалобы пациента соответствуют диагностическим критериям СРК, но недостаточны для того, чтобы были диагностированы первые три варианта заболевания.

При определении варианта СРК рекомендуется пользоваться дневником, в котором больной фиксирует требуемые данные в течение не менее 2 недель. При этом подчеркивается важность

отказа от приема в этот период препаратов, устраняющих запоры или диарею.

Рисунок 4.

Классификация СРК. Субтипы по преобладающей форме стула



При формулировании диагноза необходимо указать тип преобладающих нарушений стула.

Возможны четыре формулировки диагноза:

1. Синдром раздраженного кишечника с диареей.
2. Синдром раздраженного кишечника с запором.
3. Синдром раздраженного кишечника, смешанный вариант.
4. Синдром раздраженного кишечника, неклассифицируемый вариант.

Кодирование по МКБ 10

K58.0 – Синдром раздраженного кишечника с диареей

K58.9 – Синдром раздраженного кишечника без диареи

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С СРК. ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Согласно концепции, предложенной экспертами Римского комитета, СРК определяется как расстройство, характеризующееся нарушением взаимодействия ЦНС (головной мозг) и периферического звена нервной системы, обеспечивающего деятельность кишечника (ось «головной мозг – кишечник»), которое реализуется на моторном, сенсорном и нейроэндокринном уровнях.

Также активно обсуждается проблема так называемого *low-grade inflammation*, т.е. минимального субклинического воспаления толстой кишки, изучение которого началось с анализа особенностей гистологической и цитологической картины у пациентов с постинфекционным СРК (ПИ-СРК). По данным ряда исследований, у 5-30% пациентов после перенесенного бактериального гастроэнтерита развивается СРК. Изучение биоптатов слизистой толстой (но не тонкой) кишки у пациентов с ПИ-СРК выявило умеренную инфильтрацию собственной пластинки лимфоцитами и плазматическими клетками на фоне ее отека, а также повышение количества энтерохромаффинных клеток, свидетельствующее о воспалительном процессе. Эндоскопические признаки дистального колита выявляются у 69% больных, морфологические признаки колита – у 94%, повышенный уровень кальпротектина – у 29% и повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-8 и IFN- γ у 45% и 90% больных соответственно (рис. 5).

Было показано, что воспаление и иммунная дисрегуляция лежат в основе не только ПИ-СРК, но и в основе СРК без предшествующей инфекции, особенно при СРК с диареей. Отмечено, что свой вклад в нарушение целостности слизистой оболочки (СО) вносит ишемия толстой кишки, которая встречается в 3,4-3,9 раза чаще у пациентов с СРК, чем в популяции. Полагают, что в основе большей частоты ишемии толстой кишки при СРК лежат гиперчувствительность сосу-

дов, повышенная реактивность автономной нервной системы и изменения чувствительности серотониновых рецепторов.

Рисунок 5.

Частота выявления признаков воспаления в слизистой оболочке толстой кишки у больных СРК, %



Важно отметить, что по результатам ряда работ отмечается корреляция между развитием минимального воспаления в слизистой оболочке и симптоматикой СРК, что указывает на возможную роль воспалительных и дисрегуляторных нарушений иммунной системы кишечника в качестве причины, характерной для СРК симптоматики.

Нарушение моторики кишечника способствует развитию таких симптомов СРК, как абдоминальная боль, диарея, запор. У здоровых лиц, как и у пациентов с СРК, сильная эмоциональная реакция и экзогенный стресс могут приводить к нарушениям моторики через ось «головной мозг – кишечник». Однако у пациентов с СРК стрессорные факторы оказывают значительно более выраженное влияние на моторику ЖКТ, чем у здоровых лиц. В то же время моторные нарушения лишь частично коррелируют с клинической симптоматикой и их возникновением нельзя в полной

мере объяснить развитие хронической и рецидивирующей абдоминальной боли.

Согласно современным представлениям развитие болевого синдрома у пациентов СРК детерминировано феноменом висцеральной гиперчувствительности, связанного в первую очередь с воспалением слизистой оболочки толстой кишки.

Висцеральная гиперчувствительность (ВГЧ) – это повышенная чувствительность полых органов (в случае СРК – кишечника) к различным периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.) при сниженном пороге болевой чувствительности, проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений. 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, по данным которого, 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.

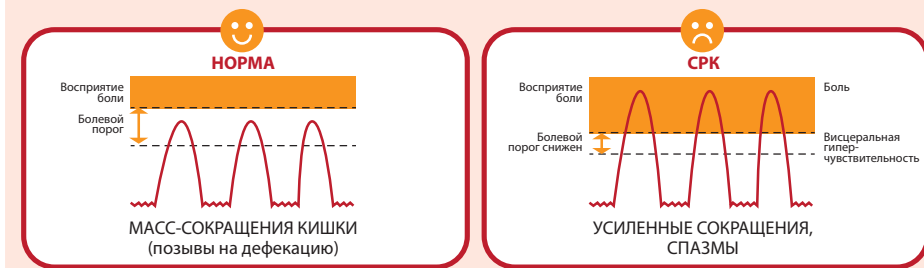
Видами ВГЧ являются:

- *гипералгезия* – снижен порог восприятия болевых импульсов (рис. 6);
- *аллодиния* – более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге восприятия;
- *гиперсенситивность* – повышенная болевая чувствительность к повторяющимся болевым и неболевым стимулам.

Таким образом, может быть более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге ее восприятия или снижение порога восприятия боли. К факторам, способствующим формированию висцеральной гиперчувствительности, относят психосоциальный стресс, хронические физические перегрузки, наследственность, кишечные инфекции и факторы воспаления (провоспалительные цитокины и др.).

Рисунок 6.

Снижение порога болевой чувствительности при СРК



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 большинство исследователей рассматривает ВГЧ в качестве биологического маркера СРК. В качестве «золотого стандарта» верификации и оценки действия лекарственных средств на ВГЧ предложен **баллонно-дилатационный тест (БДТ)**, специфичность и чувствительность которого в диагностике СРК составляет 95% и 70% соответственно (рис. 7).

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, соответствует 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.

Рисунок 7.

Балонно-дилатационный тест – «золотой стандарт» верификации и оценки действия лекарственных средств на ВГЧ

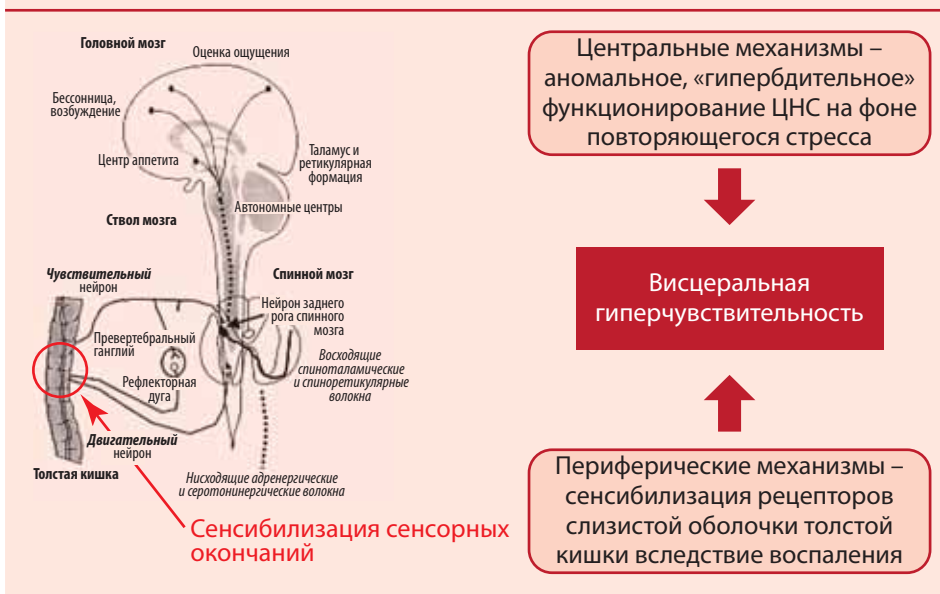


Причины формирования висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК продолжают активно изучать. Согласно современным представлениям, данный феномен базируется на нарушениях механизма передачи болевого импульса от органов ЖКТ в ЦНС (увеличение частоты передаваемых сигналов, амплификация нормального сигнала при прохождении через спинной мозг, амплификация сигнала в головном мозге).

Нарушение восприятия боли может происходить на различных уровнях оси «головной мозг – кишка». **Выделяют 2 основных механизма реализации ВГЧ: центральный и периферический** (рис. 8).

Рисунок 8.

Механизмы формирования висцеральной гиперчувствительности



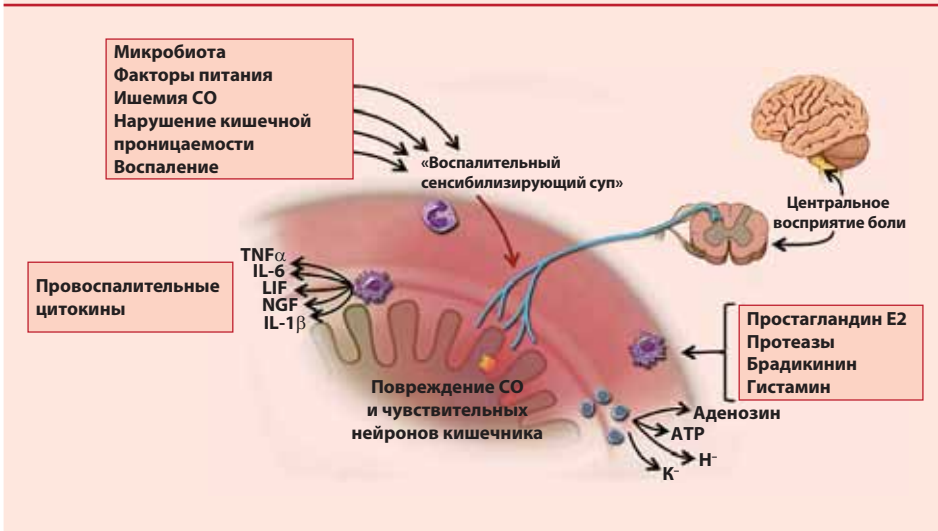
Центральный механизм связан с аномальным, т.н. гипербдительным функционированием ЦНС на фоне повторяющегося стресса, при котором структуры головного мозга неадекватно, гиперболизировано оценивают висцеральные сигналы. Снижение порогов восприятия висцеральной чувствительности может происходить на разных 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 централь-

ной норадренергической модуляцией. Исследования с использованием электростимуляции и оценки рефлекса нижних конечностей также подтверждают феномен повышенного висцерального восприятия при СРК. В качестве еще одного возможного компонента центрального нарушения восприятия боли рассматривается выработка кортикотропин-рилизинг-гормона, который может влиять на центральную обработку ноцицептивных сигналов. Известно, что у примерно 50% больных с СРК наблюдается тревожные состояния. Тревога индуцируется стрессовым ответом, опосредованным в первую очередь через высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона из гипоталамуса. Такой стрессовый ответ приводит к физиологическим изменениям, включая нарушения моторики ЖКТ и восприятия боли.

Пожалуй, наиболее изученным на сегодняшний день является *периферический механизм* формирования ВГЧ, который сводится к повышенной сенситизации и повреждению чувствительных нейронов слизистой толстой кишки вследствие субклинического воспаления (рис. 9).

Рисунок 9.

Механизмы, лежащие в основе нарушения периферической чувствительности при СРК (адаптировано из Vanner et al., 2016)



В пользу периферического механизма формирования ВГЧ говорит недавно открытый факт, что по сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с СРК независимо от типа нарушения стула обнаружено *значительное увеличение количества ноцицепторов* 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 сенситизацией 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 выявлена 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 сенситизации нервных окончаний с последующим формированием ВГЧ у этой группы больных. *Активация тучных клеток* и высвобождение факторов воспаления не ограничиваются только влиянием на ВГЧ, но также приводят к повреждению кишечного барьера и повышенной проницаемости кишечной стенки, нарушению транспорта воды и электролитов (диарея), развитию воспаления СО толстой кишки и расстройству регуляции сокращения миоцитов кишки (нарушение моторики).

Помимо тучных клеток в СО у пациентов с СРК отмечено значительное *увеличение энтерохромаффинных клеток (ЭХК)* и преобладание их в воспалительном инфильтрате. ЭХК продуцируют серотонин, который также повышает висцеральную чувствительность через 5-НТ3- и 5-НТ4-рецепторы, передающие деформированный антиноцицептивный сигнал из СО в мозговые центры восприятия боли.

Кроме того, в последние годы 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. На животных моделях показано, что центральную роль в иницировании и сохранении висцеральной гиперчувствительности, по всей видимости, играют TRPV1-каналы. У пациентов с СРК наблюдается *повышенная экспрессия TRPV1-каналов* в нейронах кишечника, что коррелирует с проявлениями висцеральной гиперчувствительности и абдоминальной болью.

Помимо этого, определенную роль в развитии висцеральной гиперчувствительности могут играть генетические факторы (полиморфизмы генов GNB3, TRPV1, SCN10A), однако, по-видимому, это характерно лишь для части популяции пациентов с СРК.

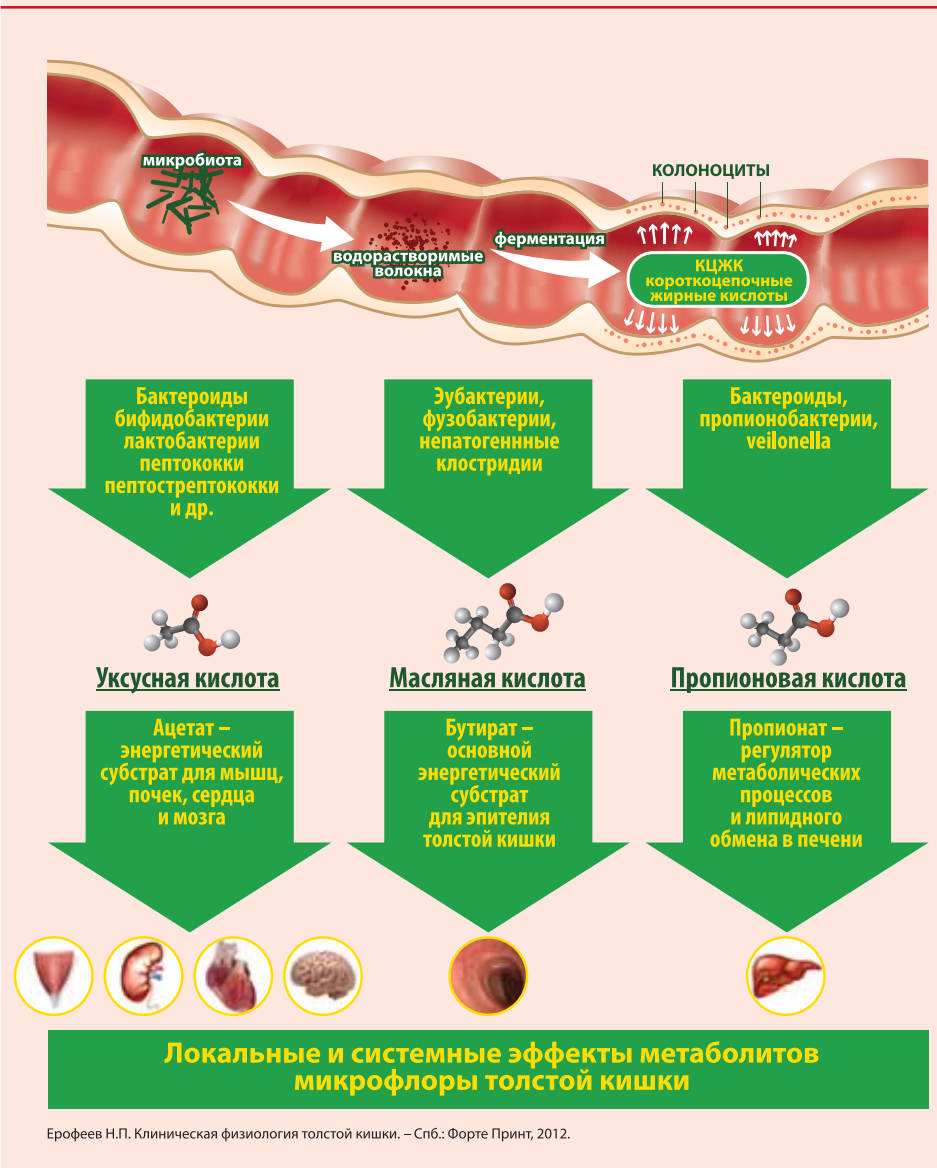
В последнее время большое внимание в генезе СРК уделяют *кишечной микробиоте*. Предложена концепция существования оси «микробиота ЖКТ – головной мозг», согласно которой количественные и качественные сдвиги микрофлоры ЖКТ рассматривают в качестве возможного иницирующего фактора в развитии симптоматики заболевания. В недавно проведенных молекулярно-генетических исследованиях кишечной микробиоты установлено, что у пациентов с СРК ее состав отличается от такового у лиц контрольной группы и зависит от превалирующего симптома. Было выявлено значительное *достоверное снижение количества бактерий, образующих масляную кислоту (бутират)*, 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 этой точки зрения представляет интерес изучение роли метаболитов микробиоты толстой кишки в возникновении симптомов СРК.

Основными метаболитами кишечной микробиоты являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – уксусная, пропионовая и масляная кислоты и их соли – ацетат, пропионат и бутират. В течение суток синтезируется более 300 ммоль/л КЦЖК. Максимальная концентрация КЦЖК в толстой кишке достигает 70-140 ммоль/л в проксимальных отделах (слепой и восходящей кишке), а в дистальных отделах (нисходящей, сигмовидной и прямой кишке) содержание КЦЖК снижается до 20-70 ммоль/л. Каждая КЦЖК продуцируется анаэробными бактериями определенного вида. Так, уксусную кислоту в основном образуют бифидо- и лактобактерии, а масляную – полезные представители других видов: эубактерии, пептококки, фузобактерии и непатогенные клостридии.

95% КЦЖК всасывается эпителием толстой кишки, далее уксусная и пропионовая кислоты по системе воротной вены попадают в печень, где пропионовая кислота участвует в регуляции метаболических процессов и липидного обмена в печени, а уксусная кислота поступает в системный кровоток и обеспечивает энергией различные органы и ткани (мышцы, почки, печень, сердце, мозг) (рис. 10).

Масляная кислота усваивается эпителиоцитами (колоноциты) толстой кишки, является для них основным источником энергии (обеспечивает 70% потребности в энергии) и играет ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов в кишечнике: контролирует рост и нормальное развитие клеток кишечника, регулирует обмен воды и электролитов, поддерживает целостность слизистого кишечного барьера, оказывает противовоспалительное действие, за счет регуляции pH (создает слабощелочную среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры (рис. 11).

Рисунок 10.
Образование и метаболизм КЦЖК в толстой кишке и организме



В условиях нарушенной микроэкологии толстой кишки у пациентов с СРК изменяется метаболическая активность микрофлоры, что приводит к изменениям содержания КЦЖК. Наши собственные исследования

продemonстрировали, что у пациентов с СРК снижена концентрация как отдельных, так и суммарных КЦЖК в толстой кишке. Причем эти изменения различны у пациентов с СРК с запором и СРК с диареей. Кроме того, изменяется бактериальный протеолиз, что влияет на слизеобразование. При СРК с запором увеличивается протеолиз, что приводит к ухудшению вязкости слизи и увеличению ее количества. При СРК с диареей снижается протеолиз, что лишает микрофлору кишечника пептидов. Возникают нарушения энергообеспечения слизистой оболочки толстой кишки, развивается гипоксия, нарушается трофика, отмечается изменение функции бокаловидных клеток и состава гликопротеинов, которые предохраняют слизистую оболочку от повреждения и влияют на порог чувствительности рецепторов.

Рисунок 11.
Физиологические эффекты масляной кислоты



В Римских критериях IV пересмотра в разделе, посвященном влиянию кишечного микробиома и факторов питания на развитие функциональных заболеваний ЖКТ, эксперты отмечают, что «несколько исследований подтверждают влияние КЦЖК на нервные рецепторы кишки у пациентов с функциональными нарушениями кишечника. Было показано снижение абдоминальной боли у пациентов СРК при применении бутирата натрия, который предположительно снижает гиперчувствительность кишечных механорецепторов».

и изменяет высвобождение нейромедиаторов, что приводит к снижению давления в просвете и / или перистальтики кишки. В других исследованиях выявлены высокие уровни уксусной и пропионовой кислоты, при этом высокий уровень уксусной кислоты был ассоциирован с большей частотой симптомов СРК».

На основании этих данных предполагается, что снижение метаболической активности микробиоты и связанный с этим дефицит масляной кислоты, регулирующей ключевые физиологические процессы в кишечнике, играют важную роль в развитии феномена ВГЧ.

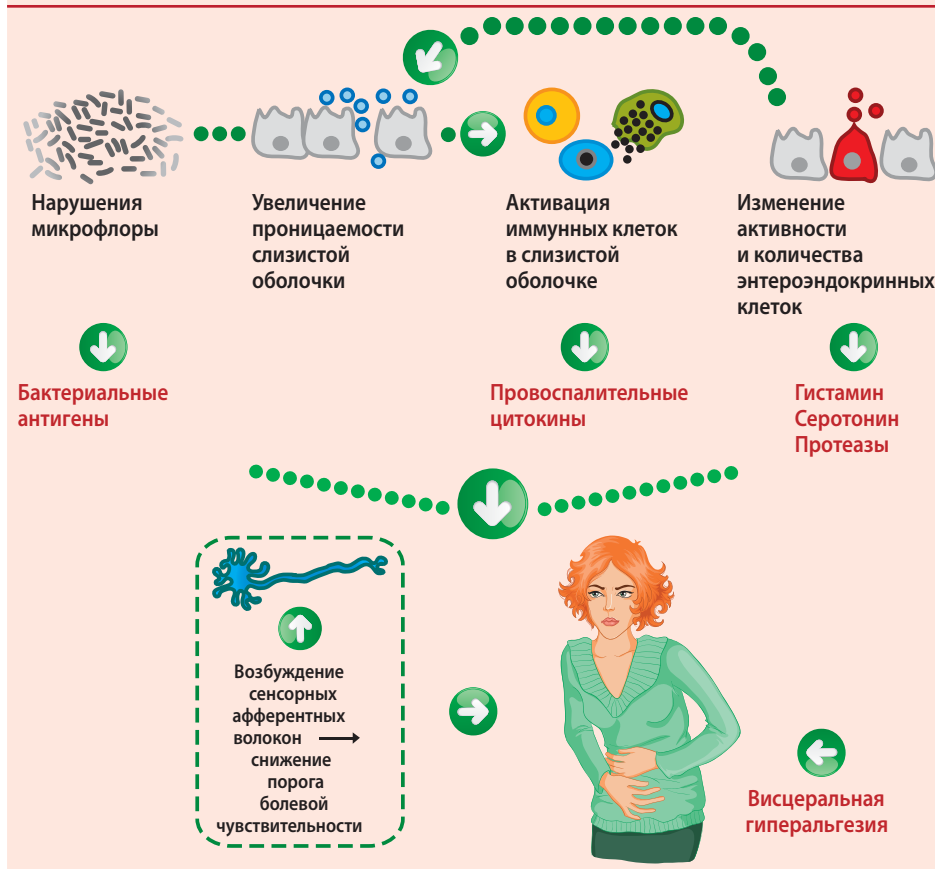
Таким образом, периферический механизм развития феномена ВГЧ индуцируется цепочкой событий, связанных с повышением проницаемости слизистой оболочки на фоне изменения микробиоты кишечника и ее метаболической активности и активацией ряда иммунокомпетентных клеток. Проникновение интралюминальных агентов в подслизистый слой ассоциируется с активацией тучных клеток и повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, развитием субклинического воспаления и повреждением энтеральной системы кишечника с нарушением чувствительности нервных окончаний слизистой оболочки (рис. 12).

В заключение хочется отметить, что 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 расстройства 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 на феномен ВГЧ.

Рисунок 12.

Механизм развития висцеральной гиперчувствительности при СРК



ДИАГНОСТИКА

По мнению экспертов Римских критериев IV, диагноз СРК должен основываться на 4 основных составляющих: *клиническом анамнезе, непосредственном обследовании пациента, минимальных лабораторных исследованиях и результатах колоноскопии (при наличии показаний)*.

Согласно последним российским рекомендациям, диагноз СРК является диагнозом «исключения» и устанавливается при со-

ответствии жалоб пациента Римским критериям IV, исключении органических заболеваний ЖКТ и отсутствии «симптомов тревоги».

Жалобы, предъявляемые больными СРК, условно можно разделить на три группы:

- кишечные;
- относящиеся к другим отделам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) например тошнота, изжога;
- негастроэнтерологические (диспареуния – болезненные ощущения при половом контакте у женщин, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, фибромиалгия, мигрень).

Наличие симптомов, относящихся к другим отделам ЖКТ, а также негастроэнтерологических проявлений заболевания делает диагноз функционального расстройства более вероятным.

При установлении диагноза СРК следует оценить наличие следующих характерных признаков:

1. *Боль в животе.*

Характер боли:

- неопределенная, жгучая, тупая, ноющая, кинжальная, выкручивающая, часто больные эмоционально описывают свои ощущения;
- более характерен преходящий, чем постоянный, характер боли.

Интенсивность:

- от незначительной до выраженной, **наиболее высокая у пациентов со смешанным типом СРК (чередование запоров и поносов).**

Локализация:

- преимущественно в подвздошных областях, чаще слева, но может мигрировать в течение дня.

Связь боли с внешними факторами и другими кишечными симптомами:

- провоцируется психоэмоциональным стрессом;
- обычно усиливается после приема пищи;
- уменьшается или усиливается после акта дефекации;

- уменьшается после отхождения газов, приема спазмолитических препаратов;
- у женщин боль усиливается во время менструаций.

Важной отличительной особенностью болевого синдрома при СРК считается отсутствие боли в ночные часы.

2. *Ощущение вздутия живота.*

Менее выражено в утренние часы, нарастает в течение дня, усиливается после приема пищи.

3. *Нарушения стула в виде запора, поноса или их чередования.*

Диарея возникает обычно утром, после завтрака, частота стула колеблется от 2 до 4 и более раз за короткий промежуток времени, часто сопровождается императивными позывами и чувством неполного опорожнения кишечника. Нередко при первом акте дефекации стул более плотный, чем при последующих, когда объем кишечного содержимого уменьшен, но консистенция более жидкая. Общая суточная масса кала не превышает 200 г. Диарея в ночные часы отсутствует. При запорах возможно выделение «овечьего» кала, каловых масс в виде «карандаша», а также пробкообразного стула (выделение плотных оформленных каловых масс в начале дефекации, затем кашицеобразного или даже водянистого кала). Стул не содержит примеси крови и гноя, однако достаточно часто отмечается примесь слизи в кале.

Перечисленные выше клинические симптомы нельзя считать специфичными для СРК, так как они могут встречаться и при других заболеваниях кишечника.

4. *Нарушения акта дефекации в виде императивных позывов на дефекацию или чувство неполного опорожнения кишечника.*

Важно выяснять правильность понимания пациентами терминов «запор» и «понос». Так, многие больные с СРК, жалующиеся на «диарею», имеют в виду частую дефекацию оформленным стулом, пациенты с «запором» могут предъявлять жалобы на дискомфорт в аноректальной области при дефекации, а не на редкое опорожнение кишечника или дефекацию плотными каловыми массами.

Также СРК могут сопровождать жалобы, не связанные с функционированием кишечника, а именно:

- Диспепсия (отмечается у 15-44,6% пациентов с СРК), тошнота, изжога, чувство раннего насыщения.
- Боли в поясничной области, другие мышечные и суставные боли, головная боль.
- Урологические симптомы (никтурия, учащенные и императивные позывы к мочеиспусканию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря).
- Диспареуния (появление боли при половом акте) у женщин.
- Нарушение ночного сна.

При обследовании больных СРК обращает на себя внимание несоответствие между большим количеством предъявляемых жалоб, длительным течением заболевания и удовлетворительным общим состоянием больного.

Симптомы тревоги

Приведенные ниже симптомы могут быть проявлением органического заболевания и должны служить показанием к углубленному обследованию.

Жалобы и анамнез:

- потеря массы тела;
- начало в пожилом возрасте;
- ночная симптоматика;
- рак толстой кишки, целиакия, язвенный колит и болезнь Крона у родственников;
- постоянные боли в животе как единственный и ведущий симптом поражения ЖКТ;
- прогрессирующее течение заболевания.

Непосредственное обследование:

- лихорадка;
- изменения со стороны внутренних органов (гепатомегалия, спленомегалия и др.).

Лабораторные показатели:

- снижение уровня гемоглобина;
- лейкоцитоз;
- повышение СОЭ;
- наличие скрытой крови в кале;
- изменения в биохимическом анализе крови;
- стеаторея и полифекалия.

Физикальное обследование

Физикальное обследование должно быть направлено на исключение органической патологии и в обязательном порядке включать в себя осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки.

Лабораторная диагностика

Диагностическим минимумом при наличии симптоматики, соответствующей СРК, является определение:

- общего анализа крови с определением СОЭ;
- уровня С-реактивного белка;
- общего анализа мочи;
- общего анализа кала и тест на скрытую кровь;
- антител IgA к тканевой трансглутаминазе.

Инструментальная диагностика

При отсутствии симптомов тревоги решение о проведении инструментального обследования принимается индивидуально с учетом анамнеза и наследственности.

Колоноскопию рекомендуется проводить лицам старше 50 лет при наличии «симптомов тревоги», наследственной предрасположенности к колоректальному раку, а также персистирующей диарее, рефрактерной к проводимой терапии. При хронической диарее может оказаться полезной не только колоноскопия, но и биопсия слизистой оболочки различных отделов толстой кишки для исключения микроскопического колита.

В рутинной практике исключение всех потенциальных органических патологий не является обоснованным при отсутствии характерных симптомов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится со следующими заболеваниями:

- **Целиакия (глютеновая энтеропатия)**, для которой характерно начало заболевания в детстве и которая может служить причиной замедленного развития ребенка. Необходимым скрининговым исследованием для исключения целиакии является определение антител IgA к тканевой трансглутаминазе.
- **Лактазная и дисахаридазная недостаточность**, при которых прослеживается связь симптомов с приемом определенных продуктов. Диагностика проводится при помощи дыхательного водородного теста с нагрузкой лактозой или фруктозой.
- **Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.**
- **Эндокринологические расстройства** (гипертиреоз, гормон-продуцирующие опухоли ЖКТ).
- **Воспалительные заболевания кишечника** (болезнь Крона и язвенный колит), при которых возможно наличие ректального кровотечения, длительной постоянной диареи, инфильтрата в брюшной полости, необъяснимой потери массы тела, анемии, а также перианальные поражения (свищи, трещины). При подозрении на указанные патологии больной должен быть направлен на илеоколоноскопию.
- **Лимфоцитарный или коллагенозный колит** (микроскопические колиты), как правило, протекающие без боли и являющиеся причиной 23-30% случаев хронической диареи у лиц старшего возраста. Для подтверждения диагноза необходимо проведение колоноскопии с биопсией слизистой оболочки ободочной кишки.
- **Радиационный (постлучевой) колит.**
- **Колит, ассоциированный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.**
- **Ишемическая болезнь органов пищеварения.**
- **Рак толстой кишки.**

- **Острая инфекционная диарея, антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит.**
- **Лямблиоз.**
- **Синдром избыточного бактериального роста (СИБР)** в тонкой кишке, для которого характерны диарея, вздутие живота и мальабсорбция. Диагностика осуществляется путем проведения дыхательного водородного теста для подтверждения избыточной колонизации тонкой кишки, хотя, по данным некоторых исследований, СИБР встречается у 84% больных с СРК и лишь у 20% лиц контрольной группы.
- **Дивертикулит**, при котором может отмечаться лихорадка, определяться инфильтрат в виде пальпируемого мягкого образования в левой подвздошной области, а боль носит локализованный характер (как правило, в левой подвздошной области).
- **Эндометриоз**, сопровождающийся циклической болью в нижних отделах живота, увеличением яичников или наличием ретроцервикальных узлов.
- **Воспалительные заболевания органов малого таза**, для которых характерно наличие неострых болей в нижних отделах живота, необъяснимой лихорадки, давящей боли с иррадиацией вверх при влагалищном исследовании придатков, а также набухание придатков.
- **Рак яичника**, являющийся обязательным для исключения диагнозом у женщин старше 40 лет.

К редким причинам СРК-подобных симптомов, в первую очередь диареи, относятся болезнь Уиппла, амилоидоз с поражением кишечника, а также вирусные поражения толстой кишки (цитомегаловирус, вирус простого герпеса).

Алгоритм диагностики синдрома раздраженного кишечника, согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, представлен на рис. 13.

Рисунок 13.

Диагностический алгоритм СРК согласно рекомендациям РГА



СРК-Д – СРК с диареей, СРК-С – СРК смешанный (с чередованием запоров и диареи)

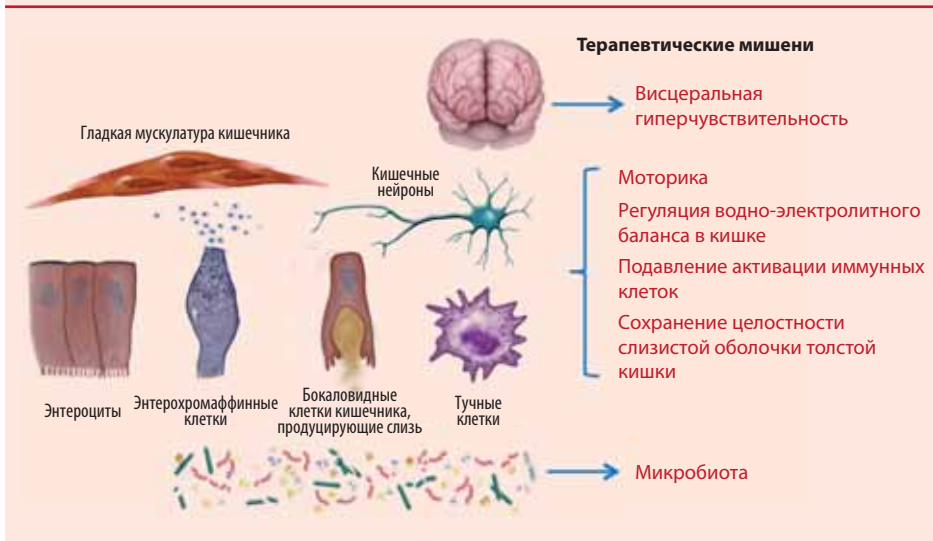
ЛЕЧЕНИЕ

С учетом новых патофизиологических механизмов в Римских критериях IV представлены терапевтические мишени, на которые требуется воздействовать при лечении СРК (рис. 14).

Однако в Римских критериях IV пересмотра, как и в Римских критериях III, предлагается симптоматический подход, основанный на применении лекарственных средств, воздействующих на превалирующие у пациента симптомы СРК. Это определяет комплексное лечение и комбинацию нескольких лекарственных средств.

Рисунок 14.

Терапевтические мишени в лечении СРК с позиций Римских критериев IV (no Camilleri et al., Gastroenterology, 2016, Vol. 150, №6)



Диета

Согласно рекомендациям Рим IV и РГА по лечению СРК пациентам следует:

1. Принимать пищу регулярно в специально отведенное для этого время, избегать приема пищи в спешке, в процессе работы.
2. Не пропускать приемы пищи и не допускать длительных перерывов между приемами пищи.
3. При диарейном и смешанном варианте СРК возможно назначение *диеты с низким содержанием FODMAPS* – олиго-, ди-, моносахаридов (лактозы, фруктозы, фруктанов, галактанов) и полиолов (сорбитола, ксилитола, маннитола), которые вызывают растяжение кишечного просвета. Растяжение кишечного просвета является следствием изменения объема его содержимого. Уровень жидкости в просвете зависит от количества присутствующих там осмотически активных частиц, так как осмотическое давление в просвете кишечника поддерживается в пределах физиологической нормы внутренней среды. Газ в дистальных отделах тонкой

и толстой кишки образуется из проглоченного воздуха, а также вследствие бактериальной ферментации основных углеводов. Компоненты пищи, которые достаточно малы, чтобы быть осмотически активными, но способны к быстрой бактериальной ферментации, представлены короткоцепочечными углеводами, которые плохо и/или медленно всасываются в тонком кишечнике. Такие молекулы, обычно присутствующие в большом количестве в диете, получили групповое название FODMAPs.

В нашем рационе присутствует несколько типов пищевых FODMAPs, которые вместе с наиболее частыми пищевыми источниками приведены в табл. 1.

Однако авторы Римских критериев IV достаточно сдержанно оценивают достоинства диеты с низким содержанием FODMAPs со ссылками на исследования, в которых не было найдено преимуществ указанной диеты по сравнению с традиционными диетическими рекомендациями при СРК.

4. При диарейном варианте СРК *аглютенная диета может улучшить состояние больных*, у которых отсутствуют серологические и морфологические признаки целиакии (так называемая непереносимость глютена без целиакии – non-celiac gluten hypersensitivity). Однако на сегодняшний день остается неясным, являются ли у данных пациентов СРК опосредованные глютеном эффекты основными (как, например, при целиакии) или дозозависимыми явлениями. Это имеет значение, поскольку строгая безглютеновая диета не может полностью удовлетворить все потребности в питании. Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют клинические доказательства того, что необходимо рекомендовать безглютеновую диету в качестве первой линии диетической терапии у пациентов с СРК.

5. Целесообразно рекомендовать пациенту ведение пищевого дневника для выявления продуктов, употребление которых приводит к усилению симптомов заболевания.

Таблица 1.

Наиболее частые пищевые источники и типы FODMAPs, ограничение которых рекомендуется у пациентов с СРК

Тип продуктов	Свободная фруктоза	Лактоза	Фруктаны	Галакто-олигосахариды	Полиолы
Фрукты	Яблоко, вишня, манго, груша, арбуз		Персик, хурма, арбуз		Яблоко, абрикос, груша, авокадо, вишня, нектарин, чернослив, ежевика
Овощи	Спаржа, артишок, горох		Артишок, красная свекла, брюссельская капуста, цикорий, фенхель, чеснок, лук, лук-порей, горох		Цветная капуста, грибы, стручковый горох
Зерновые			Пшеница, рожь, ячмень		
Орехи и семена			Фисташки		
Молоко и молочные продукты		Молоко, йогурт, мороженое, мягкие сыры, заварной крем			
Бобовые			Бобы, фасоль, нут	Бобы, фасоль, нут	
Другое	Мед, высокофруктозный кукурузный сироп		Напитки из цикория		Сорбит, маннит, мальтит, ксилит, изомальтит

Влияние гипоаллергенной диеты в отношении уменьшения симптомов заболевания не доказано. При подозрении на непереносимость конкретного продукта питания следует рекомендовать проведение иммунологических тестов (выявление антител IgG к определенным пищевым белкам), хотя сведения об эффективности диеты, подобранной на основании анализа уровня антител, остаются противоречивыми.

Препараты для купирования боли в животе

Препараты, рекомендованные Римскими критериями IV для купирования абдоминальной боли при СРК, представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Препараты, рекомендованные для купирования абдоминальной боли у пациентов СРК, согласно Римским критериям IV

Группы лекарственных препаратов	Комментарии
Гладкомышечные миорелаксанты: 1-4 раза в день	В РФ доступны для длительного применения: пинаверия бромид, гиосцина бутилбромид, тримебутин, альверина цитрат, мебеверин
Трициклические антидепрессанты: стартовая доза 10-50 мг, далее коррекция дозы	Антихолинергические побочные эффекты
Селективные блокаторы обратного захвата серотонина: начать с низких доз, затем повышать дозу по необходимости	Возможны побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота, рвота, диарея
Масло мяты перечной: <u>кишечнорастворимые капсулы</u> 250-750 мг 2-3 раза в день	Не зарегистрированы в РФ
Любипростон 8 мг 2 раза в сутки	Не зарегистрирован в РФ
Линаклотид 290 мг 1 раз в сутки	Не зарегистрирован в РФ
Алосетрон 0,5-1 мг 2 раза в сутки	Не зарегистрирован в РФ

Brian E. Lacy, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016;150:1393–1407

Спазмолитики

Как и в прежних Римских критериях, в критериях IV пересмотра при всех вариантах СРК для борьбы со спастическими болями в животе в качестве препаратов первой линии рекомендуются *спазмолитики*, а также *мятное масло* (по 250-750 мг 2-3 раза в сутки в капсулах с энтеральным покрытием), продемонстрировавшее способность устранять боли у пациентов с СРК (данный препарат не зарегистрирован в РФ).

Эффективность спазмолитиков у пациентов с СРК подтверждена в многочисленных исследованиях (УДД 1b, УУР А). На основании метаанализа 22 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, посвященных изучению эффективности таких спазмолитических средств, как циметропия бромид, гиосцина бу-

тилбромид, мебеверин, отилония бромид, пинаверия бромид, тримебутин, и в целом вся группа спазмолитиков для купирования абдоминальной боли у больных с СРК (в исследованиях участвовало 1778 пациентов), было показано, что **эффективность этой группы препаратов составляет 53-61% (эффективность плацебо 31-41%)**. Показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного) при применении спазмолитиков варьировал от 3,5 до 9. Согласно систематическому обзору Кохрейновского фонда, спазмолитические препараты также доказали свое преимущество по отношению к плацебо в купировании боли при СРК. Улучшение отметили 58% больных, принимавших спазмолитики, и 46% в группе плацебо: относительный риск 1,32, 95% ДИ 1,12-1,55, $p < 0,001$, число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) – 7. Снижение боли, выраженное в баллах, достигнуто у 37% пациентов в группе, принимавшей спазмолитики, и у 22% в группе, принимавшей плацебо: относительный риск 1,86, 95% ДИ 1,26-2,76, $p < 0,01$, ЧБНЛ – 3. К спазмолитикам с доказанной эффективностью в купировании боли и дискомфорта при СРК с точки зрения Американского колледжа гастроэнтерологии относятся гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, циметропия бромид.

Также для лечения абдоминальной боли при СРК рекомендован *тримебутина малеат (тримедат, необутин)*, являющийся агонистом μ -, κ - и δ -опиоидных рецепторов, способный оказывать нормализующее влияние на моторику как верхних, так и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. За счет влияния на κ -опиоидные рецепторы тримебутин оказывает спазмолитический эффект, а действуя на μ -опиоидные рецепторы, способен выступать и как прокинетики. Свойство данного препарата улучшать опорожнение желудка делает оправданным его применение в качестве препарата выбора при сочетании СРК и функциональной диспепсии.

С точки зрения практикующего врача лечение абдоминальной боли у пациентов с СРК до сих пор остается трудной задачей, нередко бывает сложно добиться полного и стойкого купирования боли на базовой спазмолитической терапии (по данным разных исследова-

ний, у 63-80% пациентов не достигается полное купирование боли (0 по ВАШ боли) при назначении спазмолитиков).

Это диктует необходимость поиска новых терапевтических подходов с учетом открывающихся патофизиологических механизмов формирования болезни, позволяющих повысить эффективность лечения больных с СРК. Как указывалось выше, согласно современным представлениям развитие болевого синдрома у пациентов с СРК связано с феноменом висцеральной гиперчувствительности. Только релаксация кишечной стенки не всегда приводит к уменьшению боли, поэтому в лечении болевого синдрома у пациентов с СРК важно не просто текущее купирование боли, но и воздействие на ВГЧ.

Пути повышения эффективности спазмолитиков для купирования абдоминальной боли. Лекарственные препараты, воздействующие на висцеральную гиперчувствительность.

На сегодняшний день арсенал лекарственных средств, воздействующих на ВГЧ, крайне ограничен (таблица 3).

«Золотым стандартом», позволяющим оценить действие лекарственного препарата на ВГЧ при СРК, является *балонно-дилатационный тест*, который фиксирует уменьшение боли или повышение болевого порога чувствительности при раздувании балончика в прямой кишке.

Исследования, посвященные воздействию спазмолитиков на ВГЧ, ограничиваются экспериментальными работами на животных (альверин цитрат, отилония бромид, тримебутина малеат) и единичными клиническими исследованиями с небольшой выборкой пациентов (отилония бромид). На сегодняшний день в литературе отсутствуют данные о специально проведенных клинических исследованиях с применением методики балонно-дилатационного теста по данной группе препаратов.

Другие препараты, показавшие эффективность в отношении ВГЧ по данным БДТ, либо не зарегистрированы в России (5-НТЗ-антагонисты, федотозин), либо не нашли широкого применения из-за побочных эффектов (суматриптан, октреотид).

Таблица 3.

Препараты, воздействующие на висцеральную гиперчувствительность (по данным экспериментальных и клинических исследований)



Какие лекарственные средства действительно влияют на ВГЧ? (уменьшение боли или повышение болевого порога чувствительности по данным исследований с применением балонно-дилатационного теста – «золотого стандарта» оценки ВГЧ)

Лекарственные средства	Комментарии
Спазмолитики:	
– Альверина цитрат	В экспериментальных исследованиях на мышах в комбинации с симетиконом.
– Отилония бромид	2 исследования у пациентов с СРК (противоречивые результаты)
Тримебутин	В экспериментальном исследовании на крысах
ТЦА (амитриптилин)	Антихолинергические побочные эффекты
Фитопрепарат STW5	В нейрофизиологическом исследовании на крысах получено снижение ВГЧ в желудке и верхних отделах тонкой кишки , но не в толстой кишке. Именно поэтому рекомендован в Римских критериях IV для функциональной диспепсии, но не СРК
Бутират (масляная кислота)	Дозозависимый эффект у здоровых добровольцев, подтвержденный на пациентах с СРК в нескольких исследованиях, указанных в Римских критериях IV и оцененный с помощью БДТ. Патент в странах Евросоюза как «медикаментозное средство для снижения ВГЧ у пациентов с СРК»

Фитопрепарат STW5 (иберогаст) снижает чувствительность к раздражениям в верхних отделах ЖКТ, что было показано в нейрофизиологическом исследовании на крысах, у которых регистрировали величину нервного импульса чувствительных волокон проксимального отдела тонкой кишки в ответ на введение серотонина. Влияние STW5 на ВГЧ в толстой кишке методом балонно-дилатационного теста не изучено. При приеме STW5 препарат всасывается в верхних отделах ЖКТ, не достигая толстой кишки, поэтому мятное масло, входящее в состав препарата, обладающее спазмо-

литическим действием, оказывает эффект только на уровне желудка. Кроме того, суточная доза входящего в его состав мятного масла составляет всего 150 мг (рекомендованная в Римских критериях IV для купирования боли доза составляет 250-750 мг 2-3 раза в сутки). Именно поэтому STW5 рекомендован в Римских критериях IV для лечения функциональной диспепсии, но не для лечения СРК.

Препараты масляной кислоты

Наиболее перспективным медикаментозным средством для нормализации ВГЧ у пациентов с СРК представляется препарат масляной кислоты Закофальк. Как указывалось выше, 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.

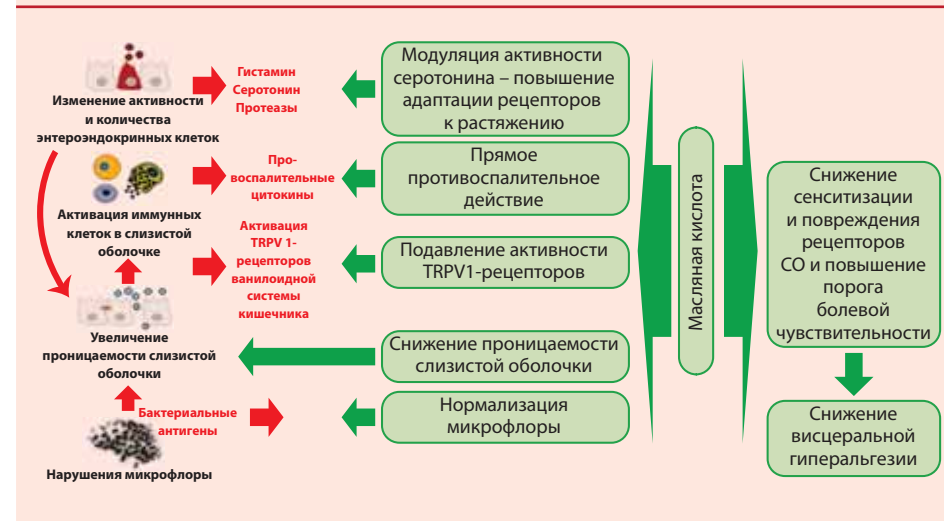
Масляная кислота оказывает плейотропный (влияет сразу на несколько основных механизмов) эффект в отношении периферического механизма развития ВГЧ (рис. 15):

- 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 предотвращению повреждению кишечных рецепторов, к повышению порога болевой чувствительности и, соответственно, к уменьшению висцеральной гипералгезии.

Рисунок 15.

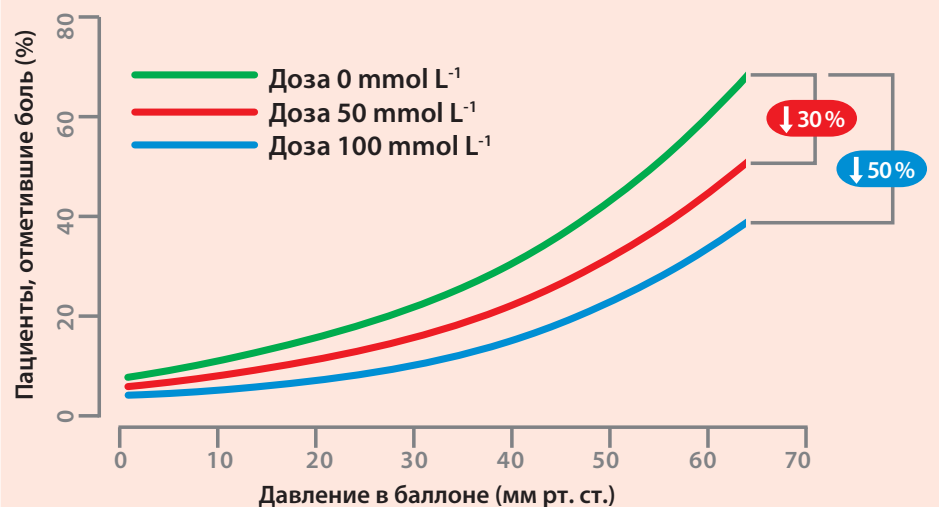
Механизмы влияния масляной кислоты на ВГЧ



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. (рис. 16) 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. Данный эффект был подтвержден и при проведении БДТ у пациентов с СРК с диареей. Масляная кислота запатентована в странах Евросоюза как «медикаментозное средство для снижения висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК».

Рисунок 16.

Дозозависимый эффект масляной кислоты в отношении висцеральной гиперчувствительности, подтвержденный с помощью балонно-дилатационного теста (по данным Vanhoutvin SA, et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. Neurogastroenterol Motil. 2009 Sep;21(9):952-e 76)



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 (рис. 17).

Комбинированная терапия Закофалька со спазмолитиками обеспечивает:

- достоверно большую частоту (в 2,4-2,6 раза) полного купирования (0 по ВАШ боли) абдоминальной боли;
- достоверно более быстрый эффект (уже на второй неделе) в отношении полного купирования боли (рис. 18);
- достоверно более выраженное снижение интенсивности абдоминальной боли с сильной (7,3 балла по ВАШ) до минимальной (1,94 балла по ВАШ) по сравнению с только стандартной терапией спазмолитиками (4,8 по ВАШ – слабая боль) (рис. 19).

Рисунок 17.

Динамика полного купирования боли у больных СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком по результатам клинических исследований со сходным дизайном (315 пациентов)

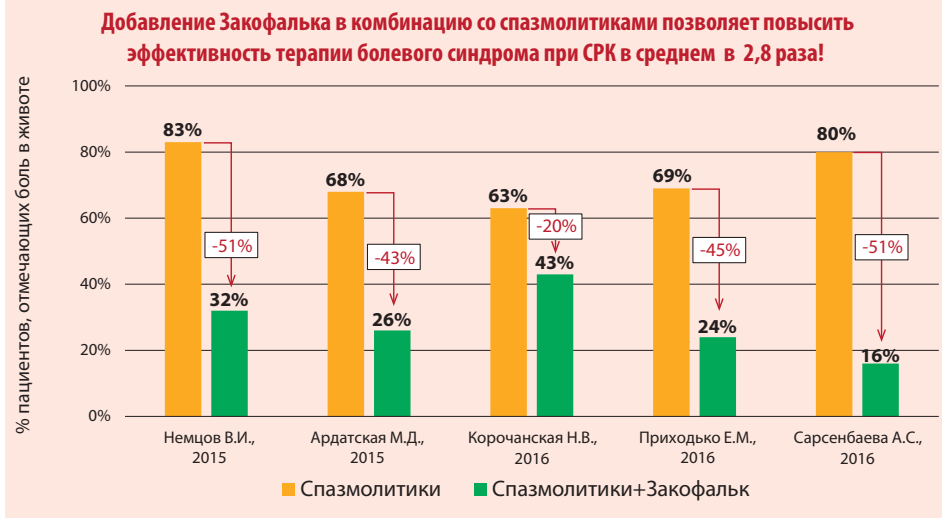


Рисунок 18.

Сроки наступления полного купирования боли у больных СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком (по данным Ардатская М.Д. и соавт., Лечащий Врач, №12, 2015)

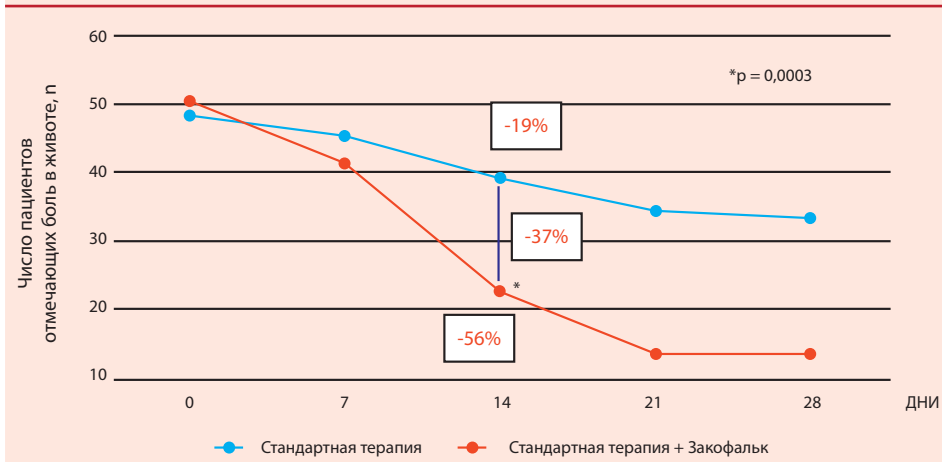
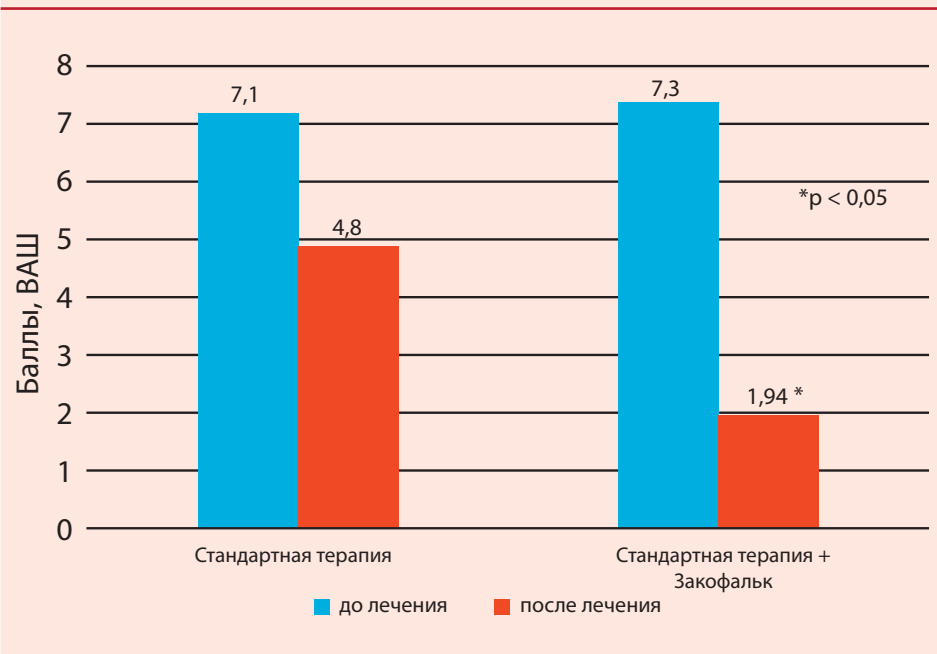


Рисунок 19.

Динамика интенсивности абдоминальной боли по ВАШ у больных СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком (по данным Ардатская М.Д. и соавт., Лечащий Врач, №12, 2015)



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. 20).

Наиболее целесообразным является 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);
- для более быстрого (к концу 1-2-й недели терапии) купирования боли независимо от ее интенсивности;
- у пациентов с СРК с диареей.

Рисунок 20.

Масляная кислота позволяет повысить эффективность спазмолитиков в купировании абдоминальной боли у пациентов СРК за счет снижения висцеральной гиперчувствительности



В качестве усиления терапии Закофальк добавляется в схему лечения при неэффективности одних спазмолитиков (недостижение полного купирования боли) (таблица 4).

Таблица 4.

Применение Закофалька при СРК для купирования боли в животе

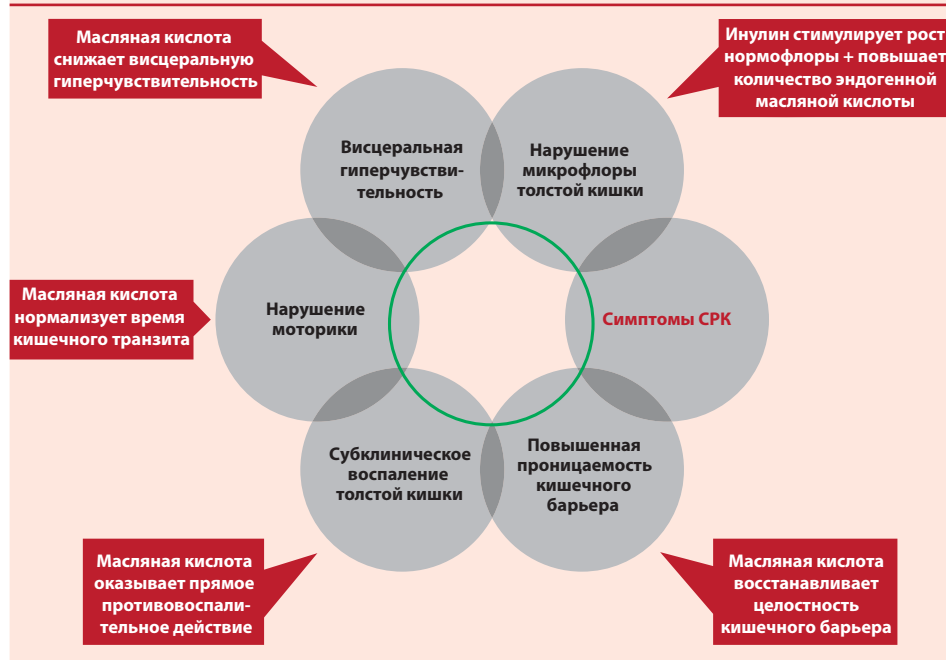
Пациент с СРК	1 линия	2 линия
Терапия только спазмолитиками неэффективна/недостаточно эффективна (нет полного купирования боли)	Спазмолитики	Спазмолитики + Закофальк
Пациент жалуется на выраженную по его ощущениям боль	Спазмолитики + Закофальк	Месалазин (гранулы Салофальк), ТЦА
Независимо от интенсивности для более быстрого (к концу 1-2 недели терапии) купирования боли	Спазмолитики + Закофальк	Месалазин (гранулы Салофальк), ТЦА

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.

С учетом многочисленных физиологических эффектов масляной кислоты Закофальк оказывает воздействие на различные патогенетические звенья при СРК, что позволяет оптимизировать лечение таких пациентов (рис. 21).

Рисунок 21.

Влияние масляной кислоты (Закофалька) на различные патогенетические механизмы синдрома раздраженного кишечника



Закофальк при СРК применяется по 3-4 таблетки в день до еды в течение не менее 30 дней. При достижении эффекта возможна длительная (6-10 месяцев) поддерживающая терапия, заключающаяся в приеме двух таблеток отдельно или однократно в день.

Антидепрессанты

В качестве препаратов второй линии для устранения болей и коррекции эмоциональных нарушений у пациентов с СРК предлагаются трициклические антидепрессанты (ТЦА) (дезипрамин по 25-100 мг в сутки, амитриптилин по 10-50 мг в сутки), особенно эффективные при диарейном варианте заболевания. Механизм терапевтического действия ТЦА при СРК не ясен. Возможно, антидепрессанты некоторым образом изменяют физиологию кишечника, влияя на интрамуральные нервные сплетения в его стенке. Показано их влияние на снижение ВГЧ, подтвержденное с помощью БДТ. Следует помнить, что способность ТЦА блокировать мускариновые и гистаминовые адренергические постсинаптические рецепторы может обуславливать многочисленные побочные эффекты (седацию, сухость во рту, нарушения зрения, запоры, задержку мочеиспускания, дисфункцию памяти, увеличение массы тела, ортостатическую гипотензию, рефлекторную тахикардию и др).

Метааналитические исследования подтвердили также целесообразность назначения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (пароксетина по 10-40 мг 4 раза в сутки, сертралина по 25-100 мг 4 раза в сутки, циталопрама по 10-40 мг 4 раза в сутки). Побочные эффекты при применении этой группы препаратов регистрируются реже, чем при приеме ТЦА. Однако следует отметить, что эффективность этой группы препаратов на сегодняшний день подвергается сомнению и Американская гастроэнтерологическая ассоциация (АГА) с 2014 г. уже не рекомендует ее использование.

Также при назначении психотропных средств следует учитывать, что приверженность больных к лечению данными препаратами низкая и 28% пациентов самостоятельно прекращают их прием, что сказывается на эффективности лечения. Больные СРК обычно негативно реагируют на назначение антидепрессантов и других психотропных средств, так как считают это подтверждением наличия у них депрессии или психического расстройства. В связи с этим следует детально объяснить больному, с какой целью ему назначены антидепрессанты. Следует подчеркнуть, что они применяются в значительно меньших дозах, чем для лечения депрессии.

Месалазин

В последние годы особое внимание исследователей привлекает использование месалазина у пациентов с СРК. Поскольку в патогенезе всех форм СРК определенную роль играет наличие элементов воспаления в кишечнике, их ликвидация, возможно, является ключевым аспектом в патогенетической терапии этих пациентов. Месалазин угнетает продукцию лейкотриена В₄, блокируя липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты. Таким образом, месалазин уменьшает воспаление, снижая уровень активного хемотаксического продукта. Возможными дополнительными механизмами действия являются элиминация свободных радикалов и угнетение интерлейкина 1В.

По данным одного из исследований, месалазин достоверно снижает количество тучных клеток в слизистой оболочке кишечника у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Отмечается, что тучные клетки могут играть важную роль в развитии абдоминальной боли при СРК (Corinaldesi, 2009). Роль месалазина в лечении СРК в настоящий момент активно изучается. Так, опубликованы данные слепого контролируемого рандомизированного сравнительного исследования у 360 пациентов с различными подтипами течения СРК (с диарей, с запором, смешанный и недифференцированный).

120 пациентов получали препарат месалазина (таблетки Салофальк® 500 мг) в дозе 2 г в сутки 4 раза в день, 240 пациентов получали стандартную терапию в течение 28 дней (Dorofeev et al., 2011). Месалазин достоверно более выраженно уменьшал интенсивность болей, кроме того, достоверно снижалась длительность болевого периода (рис. 22).

На фоне терапии месалазином у больных отмечалась тенденция к нормализации стула и уменьшению выраженности метеоризма, сравнивая с контрольной группой вне зависимости от вида нарушений стула (рис. 23).

Рисунок 22.

Эффективность месалазина (Салофальк) в отношении интенсивности и длительности болевого синдрома по сравнению со стандартной терапией

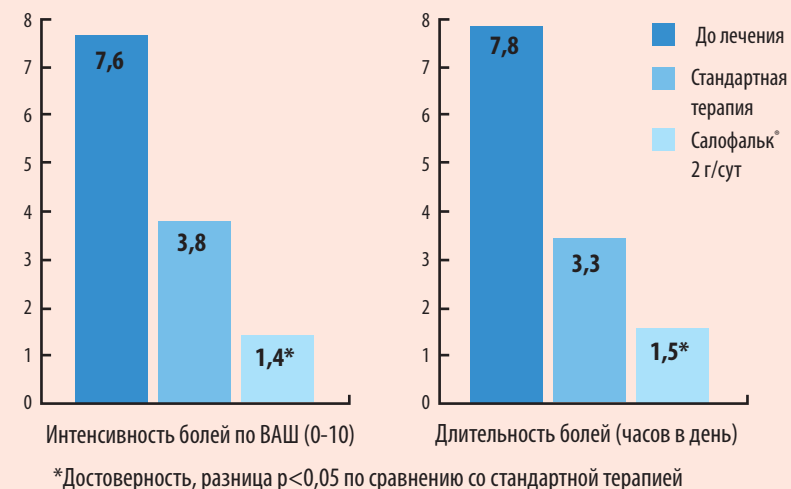
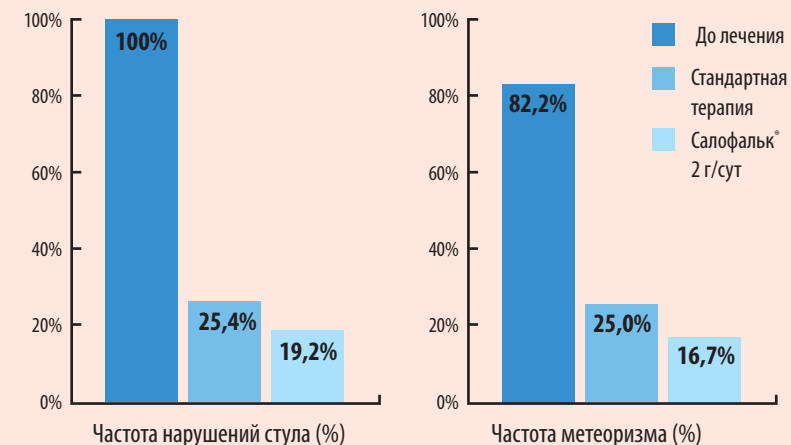


Рисунок 23.

Эффективность месалазина (Салофальк) в отношении нормализации стула и купирования метеоризма по сравнению со стандартной терапией



В исследовании Aron J. et al (2012) у пациентов СРК с диареей оценивалась эффективность гранул Салофальк 1,5 г в сутки и плацебо в отношении абдоминальной боли и консистенции стула. Следует отметить, что Салофальк в форме гранул обеспечивает равномерное высвобождение месалазина по всей толстой кишке, создавая высокую концентрацию активного вещества в дистальных отделах, где наиболее часто выявлялись воспалительные изменения слизистой у пациентов СРК. Через 12 недель Салофальк в гранулах продемонстрировал значительное уменьшение абдоминальной боли и нормализацию консистенции стула по сравнению с плацебо (47,1% vs 28%, $p=0,0432$).

На основании этих данных было сделано заключение, что месалазин вне зависимости от подтипа СРК эффективно уменьшает выраженность и продолжительность болевого синдрома. Месалазин проявляет свою активность при местном контакте со слизистой оболочкой кишечника, так как его терапевтическая эффективность напрямую связана с адекватной концентрацией в просвете кишечника. Поэтому для терапии заболеваний, связанных с преимущественным поражением толстой кишки, таких как СРК, более целесообразно применять препараты месалазина с кишечнорастворимой оболочкой (Салофальк®).

В случаях упорного течения заболевания и отсутствия полноценного клинического ответа на проводимую терапию мы рекомендуем добавлять к лечению Салофальк в гранулах в дозе 1,5-2,0 г/сут на 2-4 недели. Данная лекарственная форма Салофальк является предпочтительной, поскольку из гранул месалазин высвобождается на всем протяжении толстой кишки вплоть до дистальных отделов, где как раз и выявляется воспаление у пациентов с СРК. Применение препаратов с замедленным высвобождением месалазина (Пентаса) при СРК в 2 рандомизированных исследованиях не показало существенной эффективности по сравнению с плацебо. По-видимому, это связано с тем, что при приеме препаратов месалазина с замедленным высвобождением примерно 30-50% действующего вещества адсорбируется и инактивируется в тонкой кишке, в связи с чем создается недостаточная концентрация активного вещества

в толстой кишке. По другим препаратам месалазина рандомизированных исследований у пациентов СРК не проводилось.

В Римских критериях IV месалазин не включен в рекомендованный перечень препаратов и на сегодняшний день может быть рассмотрен как препарат резерва при лечении не только постинфекционного СРК, но и СРК с диареей, рефрактерного к традиционной терапии. Роль месалазина в лечении СРК требует дальнейшего изучения и подтверждения результатами клинических исследований с учетом фармакокинетических особенностей высвобождения у разных препаратов месалазина.

Препараты для купирования диареи

Препараты, рекомендованные Римскими критериями IV для купирования диареи при СРК, представлены в таблице 5.

Лоперамид

Для лечения диарейного варианта СРК в качестве препарата первого выбора рекомендуется лоперамид (в дозе 2-4 мг в сутки с етитрованием в случае необходимости). Снижая тонус и моторику гладкой мускулатуры ЖКТ, лоперамида гидрохлорид улучшает консистенцию стула, уменьшает количество позывов на дефекацию, однако не оказывает существенного влияния на другие симптомы СРК, в том числе на абдоминальную боль. *Данный препарат подходит только для кратковременного и эпизодического применения!!!*

Секвестранты желчных кислот

С учетом обнаруженного в последние годы у части больных с диарейным вариантом СРК нарушения всасывания желчных кислот возможно назначение *препаратов, связывающих желчные кислоты* (колестирамина по 9 мг 2-3 раза в день, колестипола по 2 мг 2-4 раза в день и др.). На сегодняшний день данные препараты недоступны в России. *В качестве альтернативного лечения можно использовать псиллиум 10 г в сутки (Мукофальк 2-3 пакета в день) как секвестрант желчных кислот.* Механизм антидиарейного действия псиллиума может быть представлен следующим образом: гель-формирующая фракция связывает воду, конечные токсиче-

ские продукты обмена и канцерогены, быстроферментируемая фракция оказывает пребиотический эффект, кроме того, эти же фракции оказывают цитопротективное и противовоспалительное действие (рис. 24).

Таблица 5.

Препараты, рекомендованные для купирования диареи у пациентов с СРК, согласно Римским критериям IV

Терапия	Доза	Комментарии
Лоперамид	2-4 мг по требованию, максимум до 16 мг/сут	Снижает частоту стула, не влияет на симптомы СРК, нельзя принимать длительно, ситуационный прием
Диета	С низким содержанием глютена или безглютеновая, с низким содержанием FODMAP-углеводов	
Секвестранты желчных кислот: - Холестирамин - Колестипол - Колесевелам	9 г 2-3 р в сутки 2 г 1-2 р в сутки 625 мг 1-2 р в сутки	Недоступны в РФ сегодня (холестирамин ранее был зарегистрирован). В качестве альтернативного лечения псиллиум 10 г/сут
Пробиотики, содержащие отдельные штаммы микроорганизмов или их комбинацию	Согласно инструкции	Исследованные штаммы не зарегистрированы в РФ
Рифаксимин	550 мг 3 р в сутки, курс 14 дней	С осторожностью – антибиотикорезистентность!
Антагонисты 5-HT ₃ -серотониновых рецепторов: - Алосетрон - Ондасетрон - Рамосетрон	0,5-1 мг 2 р в сутки 4-8 мг 3 раза в сутки 5 мг 1 р в сутки	Не зарегистрированы в РФ. Назначение возможно только врачами, аккредитованными в специальной программе
Элюксадолин (комбинированный агонист μ -опиоидных рецепторов/антагонист δ -опиоидных рецепторов)	100 мг 2 раза в день	Не зарегистрирован в РФ

Мукофальк принимается по 1-3 пакетика в день до нормализации стула, затем в пребиотической дозе 1 пакетик в день не менее 30 дней.

Рисунок 24.

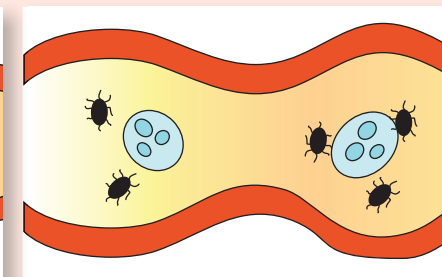
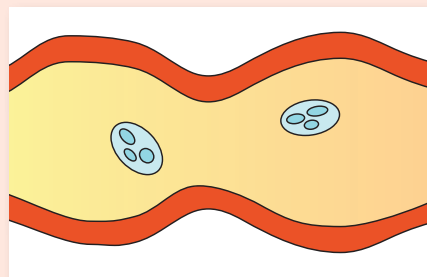
Механизм действия псиллиума (Мукофальк) при диарее

Мукофальк[®] при диарее:

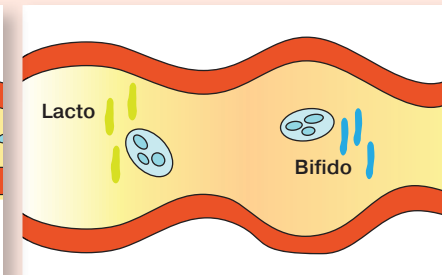
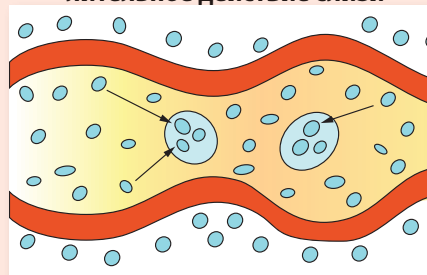
- **Натуральная физиологическая энтеросорбция**
- **Нормализация микрофлоры тонкой и толстой кишки**
- **Хорошая переносимость и приятный вкус**



1-3 пакетика в день до нормализации стула, далее – в пребиотической дозе – 1 пакетик в день



Цитопротективное/противовоспалительное действие слизи



Абсорбция излишков воды

Пребиотическое действие

Пробиотики

Кроме того, указана целесообразность применения пробиотиков, эффективно устраняющих различные симптомы СРК (боль, диарею, метеоризм). При этом авторы не дают характеристику отдельных пробиотиков, ограничиваясь ремаркой, что в настоящее время «доступны многие препараты» (multiple products available). Следует отметить, что ни один штамм, прошедший в западных странах научную оценку возможности применения при СРК, не заре-

гистрирован в РФ. **Согласно международным рекомендациям, посвященным применению пробиотиков, каждый приписываемый пробиотику эффект необходимо связать с конкретным штаммом, входящим в его состав. Эффекты, свойственные определенному штамму, не должны переноситься на другие штаммы этого же вида.** Поэтому неправомерно экстраполировать эффективность конкретных пробиотиков в отношении симптомов СРК на какие-либо пробиотические препараты, представленные в России.

Рифаксимин

У больных с диарейным и смешанным вариантами СРК рекомендовано также проведение курсов (в том числе повторных) приема не всасывающегося антибиотика *рифаксимины* (по 550 мг 3 раза в сутки 14 дней, в России рекомендованные дозы 400 мг 2-3 раза в день не более 7 дней). Повторный курс рекомендуется проводить не ранее, чем через 20-40 дней. Рифаксимин существенно снижает выраженность вздутия, очевидно, влияя на синдром избыточного бактериального роста, который встречается, по данным исследований, у 84% пациентов с СРК по сравнению с 20% у группы контроля. По данным метаанализа 18 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включающих 1803 пациента с СРК с диареей, рифаксимин эффективен в отношении уменьшения вздутия живота, а также диареи и боли. Данные водородного дыхательного теста показали, что рифаксимин приводил к редукции СИБР у 84% пациентов с СРК. Однако стоит отметить, что согласно рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА) не всасывающиеся кишечные антибиотики должны применяться с осторожностью из-за опасений развития антибиотикорезистентности вследствие потенциально возможного необоснованно частого их назначения.

Резервные препараты для лечения диареи

Резервным препаратом, который (с рядом ограничений) применяется в США для лечения тяжелых форм диарейного варианта СРК у женщин, назван антагонист 5-HT₃-рецепторов *алосетрон* (стартовая доза 0,5 мг 2 раза в сутки) с упоминанием о возможно-

сти развития в редких случаях на фоне его приема ишемического колита. Эффективными могут быть и другие препараты этой группы: *ондансетрон* (4-8 мг 3 раза в сутки) и *рамосетрон* (5 мкг 4 раза в сутки). При диарейном варианте СРК предложен новый препарат с комбинированным механизмом действия – *элюксадолин* (по 100 мг 2 раза в сутки), который является одновременно агонистом μ -опиоидных рецепторов и антагонистом δ -опиоидных рецепторов. При этом указывается на сравнительно высокую частоту его побочных эффектов – тошноты (8%), запоров (8%), болей в животе (5%), а также на возможность развития дисфункции сфинктера Одди и панкреатита у лиц, перенесших холецистэктомию и злоупотребляющих алкоголем. Все вышеуказанные препараты не зарегистрированы в России.

Препараты для лечения запора

Препараты, рекомендованные Римскими критериями IV для лечения запора при СРК, представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Препараты, рекомендованные для лечения запора у пациентов с СРК, согласно Римским критериям IV

Терапия	Доза	Комментарии
Псиллиум	Максимально до 30 г в день, отдельный прием	Доступен в РФ. Эффективность отмечена в РКИ и метаанализе. Рекомендованная стартовая доза 10 г в сутки
Полиэтиленгликоль	17-34 г/сутки	Возможно уменьшение дозы в 2 раза при хорошем эффекте. Предполагается эффект последствия (т.н. обучения кишки) после курсового лечения
Любипростон	8 мг 2 раза в сутки	Не зарегистрирован в РФ
Линаклотид	290 мг 1 раз в сутки	Не зарегистрирован в РФ

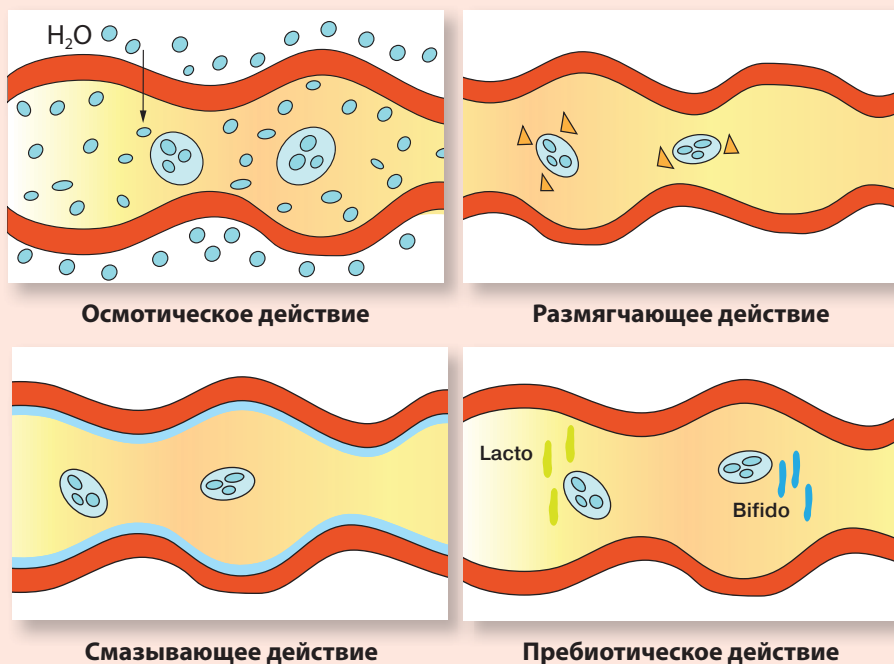
В отличие от рекомендаций предыдущего пересмотра (РИМ III), в обновленный список препаратов не вошла лактулоза в связи с плохой переносимостью ее пациентами с СРК (усиление вздутия и болевого синдрома).

Псиллиум

Псиллиум (*Мукофальк*) относят к категории слабительных, увеличивающих объем кишечного содержимого: волокна семян подорожника интенсивно всасывают воду, увеличиваясь в объеме, что вызывает рефлекторное усиление моторики. Кроме того, образующийся слизистый гель облегчает продвижение стула по кишечнику за счет смазывающего действия. Пребиотический эффект препарата также оказывает нормализующее действие на моторику кишечника (рис. 25).

Рисунок 25.

Механизм действия псиллиума (*Мукофальк*) при запоре



Псиллиум не оказывает раздражающего действия на кишку, не всасывается, не вызывает привыкания. По данным одного из последних метаанализов, из всех пищевых волокон только псиллиум (*исфагула*) оказывает положительное действие при СРК-3, тогда как нерастворимые пищевые волокна (*отруби*) недостаточны эффективны в этих случаях и не рекомендованы пациентам СРК.

Согласно рекомендациям РГА по лечению СРК псиллиум (*Мукофальк*) является препаратом первой линии в лечении запоров и его следует назначать в дозе 3-4 г 2 раза в день (3 пакета *Мукофалька* в сутки) с последующим увеличением дозы при необходимости (до 6 пакетов в сутки).

Полиэтиленгликоль

Препараты *полиэтиленгликоля* (*форлакс*) относятся к осмотическим слабительным, которые согласно рекомендациям РГА по лечению запора назначаются при неэффективности диеты, изменения образа жизни и псиллиума. Не метаболизируется в ЖКТ, не вызывает структурных изменений толстой кишки и привыкания, способствует восстановлению естественных позывов на дефекацию. Эффективность *полиэтиленгликоля* была доказана в плацебо-контролируемых исследованиях, включая длительное применение (12 месяцев) и использование в педиатрии. Увеличение частоты и улучшение консистенции стула через три месяца от начала лечения отмечалось у 52% больных СРК с преобладанием запоров на фоне приема ПЭГ и лишь у 11% пациентов, принимавших плацебо. В международных клинических исследованиях была показана возможность длительного применения ПЭГ (до 17 месяцев).

Представленные в Римских критериях IV новые препараты для лечения запора – селективный активатор хлоридных каналов 2-го типа *любирпростон* (8 мкг 2 раза в сутки) и агонист гуанилатциклазы С *линаклотид* (290 мкг 4 раза в день) не зарегистрированы в России.

Несмотря на открытие новых терапевтических мишеней, лечение больных СРК до сих пор остается трудной задачей, нередко бывает сложно добиться полного и стойкого купирования симптомов. Назначение длительной терапии, эффективность которой снижается в ходе лечения, 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.

С точки зрения реальной клинической практики в лечении больных СРК следует придерживаться следующих принципов:

- терапия должна быть эффективной, важно добиваться не только уменьшения выраженности, но полного купирования симптомов;
- назначаемые препараты, поскольку лечение проводится длительно, должны обладать хорошим профилем безопасности (низкий уровень побочных эффектов);
- терапия должна быть оптимальной с точки зрения количества назначаемых препаратов, чтобы с одной стороны избежать полипрагмазии, с другой подобрать такую комбинацию лекарственных средств, которые бы позволили комплексно воздействовать на симптомы СРК;
- создание терапевтического союза между врачом и пациентом, который включает в себя общий для врача и пациента взгляд на природу

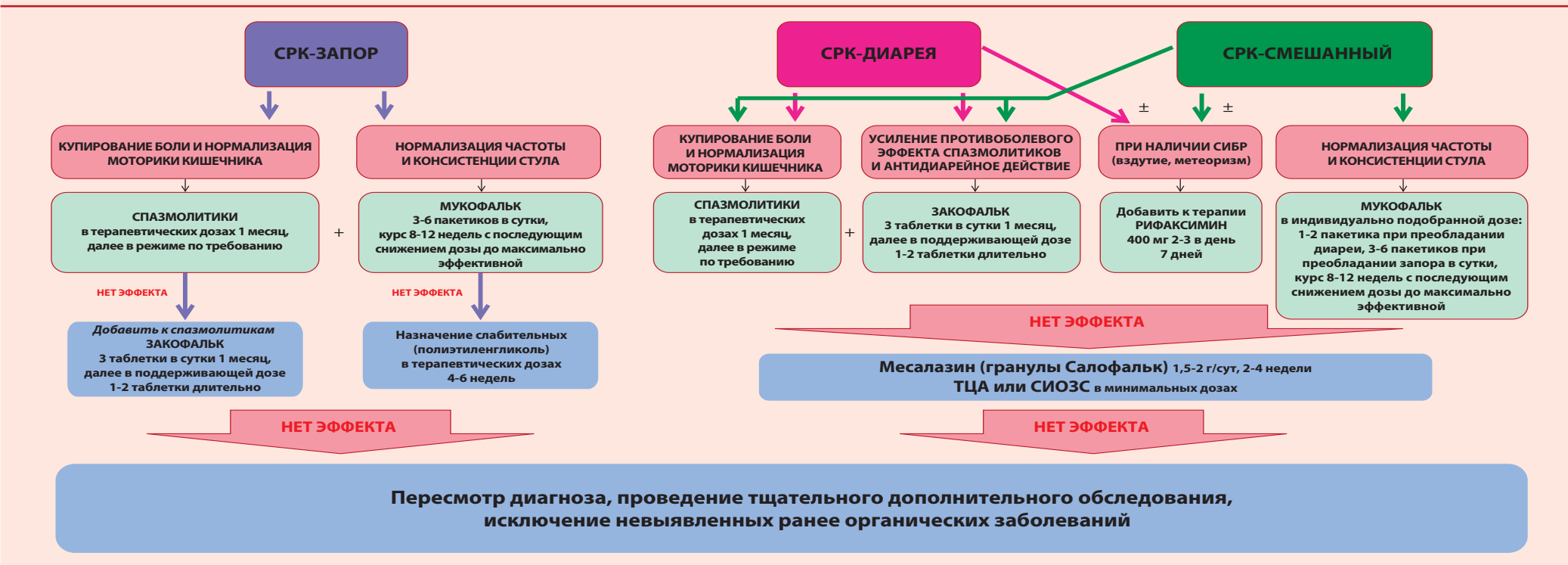
симптомов заболевания и диагноз, соглашение в отношении лечебной стратегии (выбор препарата, ожидание формирования эффекта, терпение при смене лекарств, адаптация к нежелательным эффектам), соглашение в отношении границы терапевтических ресурсов;

- все случаи отсутствия эффекта от лечения должны быть подвергнуты тщательному анализу, начиная с правильности установленного диагноза и заканчивая правильностью назначенных схем терапии, а также контролем приверженности пациента к выполнению назначений.

Конечно, идеальной схемы лечения пациентов СРК не существует. Нами разработан алгоритм лечения СРК в зависимости от типа СРК, основанный на современных рекомендациях, доступности препаратов на российском фармацевтическом рынке и нашего многолетнего опыта ведения таких больных (рис. 26).

Рисунок 26.

Алгоритм фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника в зависимости от варианта заболевания



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ – антитела

БДТ – балонно-дилатационный тест

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВГЧ – висцеральная гиперчувствительность

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

ПИ-СРК – постинфекционный СРК

РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СО – слизистая оболочка

СРК – синдром раздраженного кишечника

СРК-Д – СРК с преобладанием диареи

СРК-З – СРК с преобладанием запоров

СРК-Н – СРК неклассифицируемый

СРК-С – СРК смешанного типа

ТТГ – тканевая транскламиназа

ТЦА – трициклические антидепрессанты

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭХК – энтерохромоаффинные клетки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akbar A., Yiangou Y., Facer P. et al. Increased capsaicin receptor TRPV1 expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain // Gut.–2008.– Vol. 57.– P. 923-929.
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. Aron Jeffrey, 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.
4. Barbara G, Cremon C, Carini G, Bellacosa L, Zecchi L, De Giorgio R, Corinaldesi R, Stanghellini V. The immune system in irritable bowel syndrome. J Neurogastroenterol Motil. 2011 Oct; 17(4): 349-59.
5. 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.
6. Brian E. Lacy, Fermín Mearin, Lin Chang, William D. Chey, Anthony J. Lembo, Magnus Simren, and Robin Spiller. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1393-1407.
7. Camilleri M, B Coulie, J F Tack. Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges. Gut 2001; 48: 125-131.
8. Dorofeyev A.E., 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.
9. Dothel 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.
10. 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.
11. Giovanni Barbara, et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1305-1318.
12. Guy Boeckstaens, et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/Motility – Sensation. Gastroenterology 2016; 150: 1292-1304.

13. <http://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf>. (Патент от 23.12.2009 «Бутират – лекарственное средство для снижения висцеральной чувствительности»).
14. 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.
15. Lazebnik L., Sitkin S., Tkachenko E. New pathophysiological data on IBS and therapeutic implications // *IBS Forum.* – 2014. – No. 18. – P. 5-7.
16. 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.
17. Liu C., Kreis M., Glatze J., et al. The herbal preparation STW 5 (Iberogast) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16.
18. 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.
19. Michael Camilleri, et al. Pharmacologic, Pharmacokinetic, and Pharmacogenomic Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1319-1331.
20. Motoyori Kanazawa et al/. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 26 (2011) Suppl. 3; 119-121.
21. 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.
22. Pozuelo, M. et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci. Rep.* 5, 12693; doi: 10.1038/srep12693, 2015.
23. Pradeep Kannampalli, Reza Shaker, Jyoti N. Sengupta. Colonic Butyrate-algesic or analgesic? // *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23 (11): 975-979.
24. Ritchie James. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut*, 1973, 14, 125-132.
25. 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.
26. Stephen J. Vanner, et al. *Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science.* *Gastroenterology* 2016; 150: 1280-1291.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Whitehead W.E., Holtkotter B., Enck P. et al. Tolerance for rectosigmoid distension in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 98. – P. 1187-1192.
31. Winston J., Shenoy M., Medley D. et al. The vanilloid receptor initiates and maintains colonic hypersensitivity induced by neonatal colon irritation in rats // *Gastroenterology.*– 2007.– Vol. 132.– P. 615-627.
32. 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.
33. Агафонова Н.А. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. Пособие для врачей. – М.: Форте принт, 2013. – 52 с.
34. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии.* 2017; 27(1): 4-11 DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11.
35. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения. – М.: Прима Принт, 2016. – 72 с.: ил. – ISBN 978-5-9907558-2-6.
36. Ардатская М.Д. Диагностическое значение содержания короткоцепочечных жирных кислот при синдроме раздраженного кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии.* 2000; X (3): 36-41.

37. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Диссертация д-ра мед. наук. – М., 2003.
38. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Лоцинина Ю.Н, Калашникова М.А. Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки // Лечащий врач, №12, 2015.
39. Ивашкин В.Т., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии. 2016; 25(4): 71-80.
40. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии. 2014; 24(2): 92-101.
41. Корниенко Е.А., Типикина М.Ю. Результаты исследования эффективности пробиотиков и коррекции моторики кишечника у детей // Фарматека №2, 2014, с 33-37.
42. Корочанская Н.В., Серикова С.Н., Васькова Е.А. Комплексная медикаментозная терапия пациентов с разными типами синдрома раздраженной кишки // Врач, 6'2016.
43. Лоранская И.Д., Лаврентьева О.А. Синдром раздраженного кишечника: учеб. Пособие [для врачей-гастроэнтерологов и терапевтов поликлиник, стационаров и диагност. центров. – М.: Форте принт, 2011.– 40 с.
44. 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, №5, 2015.
45. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. – М.: Прима Принт, 2016. – 64 с.: ил., табл. – ISBN 978-5-9907558-3-3.
46. Немцов В.И. Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении // Лечащий врач, июнь 2015, №6.
47. Павленко В.В., Павленко А.Ф., Халиф И.Л. Масляная кислота в комбинированной терапии синдрома раздраженного кишечника // Врач, 3'2016.
48. Приходько Е.М., Цурцумия Д.Б., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В. Г. Возможности современной терапии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника // Лечащий врач, август 2016, №8.
49. Сарсенбаева А., Смолягина А., Уфимцев К., Иванова Е. Синдром раздраженного кишечника: некоторые аспекты патогенеза и комплексной терапии // Врач, 10-2016.
50. Ткач С.М., Сизенко А.К. Модификация диеты как одна из ключевых стратегий ведения больных с синдромом раздраженной кишки // сучасна гастроентерологія №2 (70), 2013.
51. Топчий Т.Б., Ардатская М.Д. Клиническое значение висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК // 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.
52. Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е. Синдром избыточного бактериального роста в клинической практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология | выпуск 139 | № 3 2017.
53. Хлынов И.Б., Фрезе Е.Б., Рябинина О.А., Чикунова М.В., Хромцова О.М., Акименко Р.И. Синдром раздраженного кишечника: современные представления о заболевании и перспективы терапии // Лечащий врач, март 2016, №3.
54. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(5): 99-103.

Ардатская М.Д., Топчий Т.Б.

Абдоминальная боль
и висцеральная
гиперчувствительность
у пациентов С синдромом
раздраженного кишечника.

Римские критерии IV
и клиническая практика

Сдано в набор 09.06.2017.

Подписано в печать 26.06.2017.

Формат 60x90^{1/16}. Бумага мелованная, 115 г .

Гарнитура Mugiad Pro. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 2,25. Уч.-изд. л. 2,5.

Тираж 10 000 экз. Заказ ДФ163.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

