

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

А. Сарсенбаева, доктор медицинских наук, профессор,

А. Смолягина,

К. Уфимцев, кандидат медицинских наук,

Е. Иванова

Южно-Уральский государственный медицинский университет,
Челябинск

E-mail: aiman-ss@yandex.ru

Авторами изучена экспрессия аллелей и генотипов основных цитокинов в патогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК), а также оценена эффективность лечения пациентов с СРК на фоне стандартной и комплексной терапии с включением препарата Закофальк.

Ключевые слова: гастроэнтерология, синдром раздраженного кишечника, цитокины, комплексное лечение, Закофальк.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное нарушение, при котором боль и дискомфорт в животе сопряжены с поносом, запором, качественными и количественными изменениями стула [1]. Данный термин был предложен De-Log в 1967 г.

Показатели распространенности СРК среди населения составляют, если диагноз основан на рекомендациях Римского консенсуса III, – 10–15% [2, 3], по данным других авторов – до 3–5% [4, 5]. Распространенность СРК в России неизвестна.

При выделении группы функциональных заболеваний обычно учитывают клинические симптомы болезни без явных органических и гистологических изменений. Вместе с тем появляется все больше исследований, в которых у пациентов установлены те или иные изменения структуры слизистой оболочки толстой кишки (утолщение базальной мембраны, дистрофия эпителиальных клеток, воспалительная инфильтрация в слизистой оболочке кишки, изменение состава микрофлоры), на основании чего определение СРК только как функционального заболевания представляется несколько неполным.

В установлении диагноза играет роль также неполное обследование пациентов. При этом следует учитывать, что формальное отношение к выставлению диагноза СРК нередко приводит к ошибкам. Под маской СРК могут скрываться лактазная недостаточность (ее частота у больных СРК составляет 58%, в контроле – 28%) [6], целиакия (при СРК антитела к глиадину обнаруживались в 5 раз чаще) [7], микроскопический колит (у 28% пациентов такие же симптомы, как при СРК) [8], неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, экзокринная недостаточность поджелудочной железы.

Таким образом, СРК должен оставаться диагнозом исключения, выставляемым только после полного обследования пациентов.

По мнению D. Drossman [9], СРК является биопсихосоциальным заболеванием, в развитии которого большую роль играют стрессовые факторы, что делает устранение стрессовой ситуации обязательным условием выздоровления больных. Факторами риска развития СРК являются склонность к истероидным реакциям, ипохондрии, возможны агрессивность и канцерофобия. Иногда таким образом проявляется маскированная депрессия. Результатом нарушения обмена серотонина в центральной нервной системе могут быть изменения в работе желудочно-кишечного тракта.

Многие авторы указывают на сочетание СРК и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) [10–15], а также формирование толстокишечного дисбиоза, что клинически проявляется вздутием живота [16]. При развитии дисбиоза очень часто страдает сахаролитическая микрофлора, которая отвечает за синтез короткоцепочечных жирных кислот (ацетат, пропионат, бутират – обычно в соотношении 60:25:10). Именно бутират (масляная кислота), в свою очередь, обеспечивает гомеостаз толстой кишки: он необходим для нормальной работы колоноцитов. Основными продуцентами бутирата являются *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Butyrivibrio* spp., *Megasphaera elsdenii*, *Mitsuokella multiacida* и др.

Масляная кислота является одним из основных энергетических субстратов и субстратом для синтеза липидов мембран колоноцитов. Сегодняшние представления о патофизиологии СРК также позволяют предположить роль в основе запуска или усиления патологического процесса комбинации факторов – недостаточной или избыточной активации иммунной системы и дисбиоза кишечника [2, 3].

П.Я. Григорьевым у 68,8% больных выявлена избыточная микробная контаминация тонкой кишки и у 98,4% – дисбактериоз толстой кишки. При этом обнаружена гемолизующая флора, кишечная палочка со слабовыраженными ферментативными свойствами, энтеропатогенная кишечная палочка и другие изменения микрофлоры толстой кишки с преобладанием условно-патогенных микробов или их ассоциаций (стафилококки, протей, дрожжеподобные грибы, лактозонегативные или гемолитические эшерихии, синегнойная палочка, клебсиеллы и др.), т.е. те или иные дисбиотические изменения микрофлоры толстой кишки в сочетании с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке [4]. Участие цитокинов в патофизиологических процессах при СРК подтверждают данные лабораторных исследований (снижение экспрессии иммунорегуляторных цитокинов и повышение – провоспалительных). Из данных литературы известно, что микробиота кишечника оказывает трофическое обеспечение слизистой оболочки кишечника, в частности, ее эпителиального слоя, а также регулирует моторику кишечника. Наличие дисбактериоза – один из факторов развития иммунных нарушений, в том числе и при СРК. Так, установлено, что уровень отдельных противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ10, ИЛ12) при постинфекционном типе СРК ниже, чем у здоровых [5].

В патофизиологии СРК большую роль играет формирование висцеральной гиперчувствительности. У пациентов с СРК болевой порог при растяжении прямой кишки баллоном понижен [17]. Проявлением висцеральной гиперчувствительности служит дискомфорт в животе или боль, которые имеют хотя бы 2 из 3 следующих характеристик: а) уменьшение после дефекации; б) связь с изменением частоты стула; в) с изменением формы стула. Согласно Римским критериям III, симптомы должны продолжаться не

менее 6 мес, из них 3 мес – непрерывно. При этом психоэмоциональные нарушения могут и отсутствовать [18].

В соответствии с существующей классификацией выделяют 4 типа СРК: 1) СРК-С – вариант с запором (частота твердого/шероховатого стула >25% кишечного транзита и мягкого/водянистого – <25%); 2) СРК-D – вариант с диареей (частота мягкого/водянистого стула – >25% кишечного транзита и твердого/шероховатого – <25%); 3) СРК-M – смешанный вариант (частота твердого/шероховатого и мягкого/водянистого стула – >25% кишечного транзита); 4) СРК-U – перемежающийся (альтернирующий) вариант (имеющиеся расстройства консистенции стула недостаточны для применения критериев первых 3 вариантов СРК).

Некоторые исследователи выделяют ряд различных фенотипов СРК:

- постинфекционный – после перенесенной острой кишечной инфекции;
- сенсibilизация к глютену: при отсутствии антител к тканевой трансаминазе и атрофии слизистой оболочки присутствуют антитела к глиадину. На фоне безглютеновой диеты симптомы СРК купируются;
- СРК-подобная дивертикулярная болезнь: СРК с преобладанием диареи при локализации дивертикулов в левой половине толстой кишки или билатерально;
- повышение количества метансинтезирующих микроорганизмов: в частности, *Methanobrevibacter smithii*. Метан замедляет пропульсивную активность кишечника, а повышение газообразования вместе с повышенной висцеральной чувствительностью приводят к возникновению боли [20].

Традиционно для лечения СРК применяют спазмолитики, нормокинетики, пробиотики, кишечные антисептики, слабительные препараты, а также (по показаниям) – трициклические антидепрессанты.

Тем не менее несмотря на, казалось бы, довольно большой выбор лекарственных препаратов, зачастую не удается добиться полного купирования болевого синдрома и нормализации стула. Эффективность большинства применяемых лекарственных препаратов и схем не превышает 40% [20]. Эффективность лечения пациентов с СРК в России неизвестна [19–23]. Разработка новых препаратов для лечения СРК продолжается.

При этом пробиотики и симбиотики работают только во время их курсового приема и в течение нескольких дней после его окончания. Из-за особенности своего состава эта микрофлора не «приживается» в толстой кишке и не оказывает выраженного долгосрочного эффекта. В состав современных симбиотиков не входят микроорганизмы, наиболее активно продуцирующие бутират, о роли которого было сказано выше.

Интересным представляется использование пребиотиков, создающих хорошие условия для роста собственной микрофлоры кишечника, а также метаболитов – аналогов метаболитов кишечной микрофлоры.

К метаболитам относится препарат Закофальк, в состав которого входит бутират (в виде соли масляной кислоты – бутирата кальция) и инулин (пребиотик). Применение масляной кислоты в качестве лекарственного средства для снижения висцеральной чувствительности запатентовано с 2009 г. в Евросоюзе. Это позволяет рассматривать Закофальк в клинической практике как комплекс с противовоспалительным и снижающим висцеральную гиперчувствительность действием.

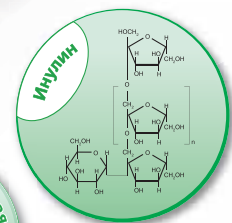
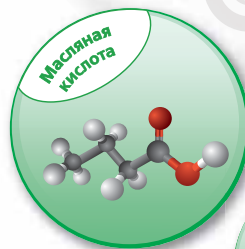
МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гиполипидемическим действием



- ✓ **уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псиллиум)**
- ✓ **лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью**

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMХ – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ **снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие**
- ✓ **непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы**

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru

Целью нашего исследования было установить особенности распределения аллелей и генотипов основных цитокинов (ИЛ1 α , 4, 1 β , 308, 863, фактора некроза опухоли- α – ФНО α , 1082, 819, 592, ИЛ10) при СРК в зависимости от степени выраженности дисбактериоза и провести оценку эффективности препарата Закофальк в комплексном лечении пациентов с СРК.

В исследовании участвовали пациенты с СРК (n=81), которые находились на обследовании и лечении в медицинском гастроэнтерологическом центре Челябинска в период с 2015 по 2016 г. Диагностика заболевания основывалась на Римских критериях III (2006). Распределение больных по полу такое: женщин было 58 (71,6%), мужчин – 23 (28,4%), что согласуется с литературными данными о преобладании женщин среди больных СРК. Средний возраст больных составил 41,9 \pm 1,3 года, время от начала заболевания – 32,8 \pm 1,4 года, длительность заболевания – чаще в пределах 3–10 лет.

У 60 больных при бактериологическом анализе кала был выявлен дисбактериоз толстой кишки (неспецифические изменения микрофлоры).

Степень выраженности дисбактериоза оценивали согласно отраслевому стандарту (ОСТ 91500.11.0004–2003); у 31 больного была II и у 28 – III степень микробиологических нарушений. Генетическое исследование включало следующие этапы:

- пробоподготовка – выделение ДНК из цельной крови с использованием наборов DIAAtom™ DNAPrep200 ООО «Лаборатория ИзоГен», ООО НПФ «Литех» Москва;
- полимеразная цепная реакция-амплификация с реактивами производства ИХБИФМ СО РАН (ИЛ1 α , 1 β , 4), ООО НПФ «Литех» (ИЛ10);
- инкубация с эндонуклеазами рестрикции (для определения генотипа SNPs в генах ИЛ1 β , ФНО α);
- детекция – электрофорез в 1,5% агарозном и 8% полиакриламидном гелях и гель-документирование.

Для оценки эффективности проводимой терапии в исследование методом случайной выборки были включены 60 пациентов с СРК в фазе обострения. Больные были в возрасте от 18 до 65 лет, женщин – 42 (70%), мужчин – 18 (30%). Преимущественный вариант – СРК с диареей (n=39), в основном тип 5–6 по Бристольской шкале. При этом в период проведения исследования у пациентов не было клинических проявлений другой сопутствующей патологии.

Все пациенты заполняли анкеты (до начала лечения, в процессе лечения и через 1 мес после курса), в которых учитывались характер стула, его кратность, степень выраженности болевого синдрома, вздутия живота, чувства неполного опорожнения кишечника, а также оценивалась удовлетворенность терапией.

Пациенты были разделены на 2 группы по 30 человек. Все пациенты получали стандартную терапию в соответствии

с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (препараты для купирования диареи или запора, препараты комбинированного действия, пробиотики). Пациенты 1-й, основной группы дополнительно к стандартной терапии получали препарат Закофальк (по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1 мес). В таблице представлены данные о распределении пациентов по преобладающему типу СРК и в зависимости от назначенной терапии.

Из таблицы видно, что преобладающим вариантом течения СРК был диарейный синдром (65%), на 2-м месте был СРК (28%), реже всего встречался смешанный вариант (7%).

Статистическая обработка результатов включала определение критериев χ^2 , в том числе с поправкой Йетса, точного двустороннего критерия Фишера, отношения шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ). Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

В ходе анализа распределения аллелей и генотипов основных цитокинов были установлены статистически значимые изменения частоты встречаемости генотипов SNP -308 ФНО α : снижена частота гетерозиготного генотипа G/A, содержащего аллель гиперпродукции -308*A в группе со II степенью микробиологических нарушений (19,4 и 42,9%; $p=0,04$), на уровне тенденции повышена частота гомозиготного генотипа G/G (77,4 и 53,6%; $p=0,062$). Однако по критерию ОШ полученные различия оказались недостоверны для генотипа G/A – 0,32 (95% ДИ 0,097–1,05); G/G – 2,97 (95% ДИ 0,94–9,35).

Можно предположить, что носительство гетерозиготного генотипа G/A -308 ФНО α способствует развитию глубоких микробиологических нарушений. Анализ литературных данных указывает на связь между указанным полиморфизмом и тяжестью проявления инфекционного процесса. Установлено, что некоторые инфекции, вызванные внутриклеточными возбудителями (лепра, лейшмания и хламидия), ассоциированы с носительством G/A -308 ФНО α организма-хозяина.

В последнее время появляются работы, изучающие генетические особенности индивидов с дисбактериозом при различных патологиях кишечника. В частности, у больных с воспалительными заболеваниями кишечника установлена генетическая предрасположенность к нарушению микробиоценоза кишечника, связанная с изменением экспрессии Толл-подобных рецепторов (TLR3 и TLR4). Этот феномен требует более глубокого изучения с привлечением новых генов-кандидатов.

В соответствии с дизайном исследования была оценена клиническая эффективность проведенного лечения. В результате лечения у всех пациентов достигнуто клиническое улучшение – нормализация частоты (с 8–10 до 1–2 раз в сутки) и улучшение консистенции стула (до 3–4-го типа по Бристольской шкале).

На рис. 1–4 представлена динамика отдельных параметров, по которым была проведена оценка эффективности терапии пациентов с СРК в 2 группах.

Анализ динамики отдельных параметров при оценке эффективности терапии пациентов с СРК в 2 группах позволяет заключить, что на фоне комплексной терапии с Закофальком (1-я группа) достоверно уменьшилось число пациентов с абдоминальным болевым синдромом (до 16% по сравнению с 80% при стандартной терапии СРК; $p \leq 0,05$). Таким образом, включение Закофалька позволило добиться

Распределение пациентов в зависимости от формы СРК и назначенной терапии; n (%)

Тип СРК	1-я группа	2-я группа	Всего больных
С диареей	21 (70)	18 (60)	39 (65)
С запором	8 (27)	9 (30)	17 (28)
Смешанный	1 (3)	3 (10)	4 (7)
Всего	30	30	60

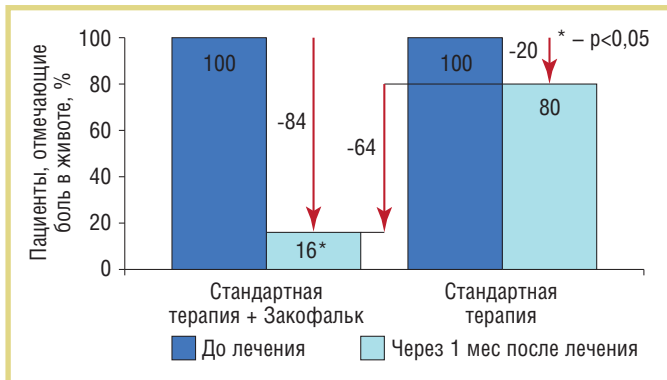


Рис. 1. Динамика болевого синдрома в исследуемых группах

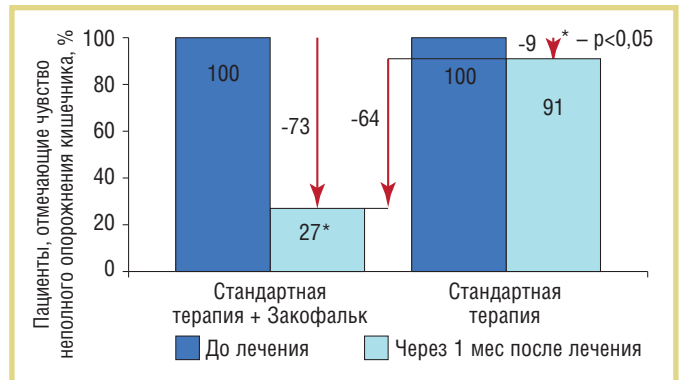


Рис. 3. Динамика уменьшения чувства неполного опорожнения кишечника в исследуемых группах

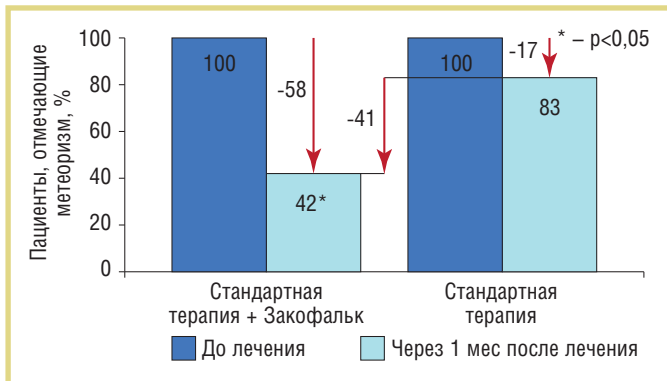


Рис. 2. Динамика симптома вздутия живота в исследуемых группах

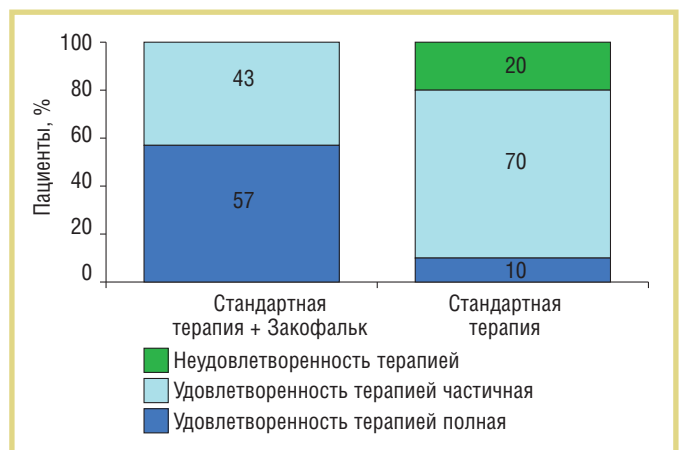


Рис. 4. Удовлетворенность (субъективная оценка) пациентами терапией в исследуемых группах

(дополнительно к спазмолитикам) купирования боли еще у 64% пациентов, что повысило эффективность лечения в 4 раза. По субъективной оценке эффекта пациентами, у которых сохранялся болевой синдром, интенсивность боли значительно уменьшилась и не оказывала значимого влияния на качество жизни. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными по применению Закофалька в комплексной терапии СРК [24].

Аналогичная картина наблюдалась при оценке вздутия живота. В группе Закофалька уже на 1-й неделе лечения 70% больных отметили значительное уменьшение вздутия живота. К концу курса комплексной терапии с Закофальком полное купирование симптома произошло у 15 (58%) пациентов, в то время как при стандартной схеме — у 5 (17%) больных ($p \leq 0,05$), т.е. эффективность терапии повысилась 2 раза.

Исчезновение чувства неполного опорожнения кишечника достигнуто у 11 пациентов в группе Закофалька и у 2 — при применении стандартной терапии ($p \leq 0,05$); положительный эффект пациенты отметили к концу 1-й недели лечения.

В группе комбинированной терапии с Закофальком полная или частичная удовлетворенность достигнута соответственно у 57 и 43% пациентов при стандартной терапии: полная — лишь у 20%, частичная — у 70% пациентов ($p \leq 0,05$; различия достоверны при наличии удовлетворенности терапией без учета ее характеристики), а 10% пациентов были не удовлетворены терапией.

Таким образом, анализ полученных данных (как по объективным, так и субъективным оценочным шкалам) позволяет сделать заключение о достоверной эффективности комплексной терапии, включающей стандартные препараты для лечения СРК и препарат Закофальк.

Литература

- Drossman D., Corraziari E., Delvaux M. et al. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. 3rd ed. / McLean, VA: Degnon Associates, 2006; 374–81.
- Hungin A., Whorwell P., Tack J. et al. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40 000 subjects // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2003; 17: 643–50.
- Quigley E., Bytzer P., Jones R. et al. Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe // *Dig. Liver Dis.* – 2006; 38: 717–23.
- Sperber A., Shvartzman P., Friger M. et al. A comparative reappraisal of the Rome II and Rome III diagnostic criteria: are we getting closer to the 'true' prevalence of irritable bowel syndrome? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007; 19: 441–7.
- Sperber A., Shvartzman P., Friger M. et al. Unexpectedly low prevalence rates of IBS among adult Israeli Jews // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2005; 17: 207–11.
- Fox M., Yang J., Zhu Y. et al. Mechanism of lactose intolerance in irritable bowel syndrome: role of anxiety, mucosal immunity and visceral hypersensitivity. 21.UEGW. Abstracts // *UEGJournal.* – 2013; 1 (Suppl. 1): 110.
- Brandt L., Chey W., Foxx-Orenstein A. et al. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009; 104 (Suppl. 1): 8–34.
- Madisich A., Miehke S., Bethke B. et al. Is there any association of microscopic colitis and irritable bowel syndrome // *Gut.* – 2004; 51 (Suppl. 6): 134.
- Bennet E., Kellow E. Relations between chronic stress and bowel symptoms. Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. Ed. Camilleri M., Spiller M.C. / London: W.B. Saunders, 2002; p. 27–36.

10. Lin H. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome // JAMA. – 2004; 292: 852–8.
11. Pimentel M., Chow E., Lin H. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. – 2000; 95: 3503–6.
12. Lupascu A., Gabrielli M., Lauritano E. et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005; 22: 1157–60.
13. Nucera G., Gabrielli M., Lupascu A. et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005; 21: 1391–5.
14. Pimentel M., Chow E., Lin H. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. – 2003; 98: 412–9.
15. Pimentel M., Chow E., Lin H. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. – 2000; 95: 3503–6.
16. Ringel Y., Williams R., Kalilani L. et al. Prevalence, characteristics, and impact of bloating symptoms in patients with irritable bowel syndrome // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009; 7: 68–72.
17. Delgado-Aros S., Camilleri M. Visceral hypersensitivity 2 // J. Clin. Gastroenterol. – 2005; 39: 194–20.
18. Longstreth G., Thompson W., Chey W. et al. Functional bowel disorders // Gastroenterology. – 2006; 130: 1480–91.
19. Ortiz-Lucas M. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines / M. Ortiz-Lucas, P. Saz-Peiro, J. Sebastian-Domingo // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2010; 102: 711–7.
20. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Эффективность лечения пациентов с функциональными расстройствами в России. Результаты наблюдательного исследования с участием 500 больных, страдающих синдромом раздраженного кишечника (СРК) и СРК в сочетании с функциональной диспепсией (ФД). 93-я Международная весенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА, М., 2016.
21. Немцов В.И. Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении // Лечащий врач. – 2015; 6: 60.
22. Клинические рекомендации по ведению больных с синдромом раздраженного кишечника. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации // РЖГГК. – 2014; 2.
23. Сташкевич Д.С., Иванова Е.Л., Бурмистрова А.Л. Вклад полиморфизма генов цитокинов IL-1RA, IL-1B, TNF α , IL-10 в вариабельность течения синдрома раздраженного кишечника // Вестник ЧелГУ. Биология. – 2013; 7 (298): 18–20.
24. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Лощина Ю.Н. и др. Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки // Лечащий врач. – 2015; 12: 79.

IRRITABLE BOWEL SYNDROME: SOME ASPECTS OF PATHOGENESIS AND COMBINATION THERAPY

Professor A. Sarsenbaeva, MD; A. Smolyagina, K. Ufimtsev, Candidate of Medical Sciences; E. Ivanova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

The authors have studied the expression of alleles and genotypes of key cytokines in the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS) and evaluated the efficiency of treatment in patients with IBS during standard and combination therapy using Zakofalk.

Key words: irritable bowel syndrome, cytokines, combination treatment, Zakofalk.