

Синдром раздраженного кишечника: современные представления о заболевании и перспективы терапии

И. Б. Хлынов*¹, доктор медицинских наук

Е. Б. Фрезе**, кандидат медицинских наук

О. А. Рябинина***

М. В. Чикунова*, кандидат медицинских наук

О. М. Хромцова*, доктор медицинских наук

Р. И. Акименко*

* *ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, Екатеринбург*

** *МЦ «Уральский», Екатеринбург*

*** *МУ ГКБ № 40, Екатеринбург*

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

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

Abstract. The conducted study demonstrated authentically best results of combined therapy efficiency in patients with irritated intestine syndrome, in application of butyric acid combined with inulin, as compared to monotherapy with spasmolytics, with no difference in safety.

Keywords: irritated intestine syndrome, pain syndrome, therapy, butyric acid, inulin.

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

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

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

Важнейшими общими характеристиками СРК являются, с одной стороны, отсутствие данных о связи патологии с повышенным риском развития колоректального рака или воспали-

тельных заболеваний кишечника [3]. С другой стороны, длительное персистирование заболевания и значительное снижение качества жизни пациентов заставляет их прибегать к повторным консультациям врача, многократным исследованиям и длительной, часто не имеющей доказательной базы терапии.

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

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

Исследования продемонстрировали влияние КЦЖК на выработку регуляторного пептида РYY, который, в свою

¹ Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru

очередь, замедляет моторику толстой и тонкой кишки, модулирует илеотолстокишечное торможение и колоподвздошный рефлюкс [8–10]. Функция масляной кислоты определяется ее взаимодействием с рецепторами на мембранах колоноцитов (GPR41, GPR43, 5-HT-4). Бутират, в отличие от других КЦЖК, также способен усиливать моторику кишки путем повышения ацетилирования Н3-гистонов в нейронах кишечника. Выявленные эффекты бутирата на моторику кишки, что особенно важно, являются дозозависимыми [9, 11–15].

Наиболее интересным и перспективным, в рамках терапевтического применения, безусловно, является выявленный феномен влияния масляной кислоты на висцеральную чувствительность у здоровых добровольцев. Данный эффект объясняется увеличением порога чувствительности висцеральных механорецепторов, увеличением высвобождения серотонина (5-HT), модификацией уровня продукции YY-гормона [16, 17].

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

Классификация СРК, в соответствии с Римскими критериями III, выделяет:

- 1) СРК с преобладанием запора (IBS-C);
- 2) СРК с преобладанием диареи (IBS-D);
- 3) смешанный СРК (IBS-M);
- 4) неклассифицируемый СРК (IBS-U).

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

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

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

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

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

В основу выбора лекарственной терапии СРК, согласно рекомендациям Римских критериев III, положена симптомати-

ческая терапия ведущего клинического синдрома. В частности, для купирования абдоминальной боли, с учетом зарегистрированных в Российской Федерации препаратов, предлагается назначать пациентам с СРК лекарственные средства из группы спазмолитиков, трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. При варианте СРК с диареей в терапию предлагается включать лоперамид, а при СРК с запором — слабительные препараты (псиллиум, лактулозу, макрогол).

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

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

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

Материалы и методы исследования

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

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

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

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

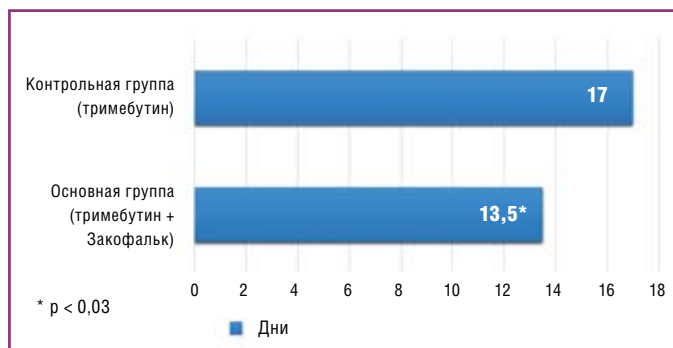


Рис. 1. Длительность болевого симптома у пациентов с СРК на фоне лечения



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

Результаты эффективности терапии больных СРК Таблица

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

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

- Показатель «Интенсивность болевого симптома до лечения» вычислялся как среднее значение баллов, набранных больным за 7-дневный период до начала терапии по десятибалльной визуально-аналоговой шкале.
- Показатель «Интенсивность болевого симптома после лечения» вычислялся как среднее значение баллов, набранных больным за 7-дневный период после терапии по десятибалльной визуально-аналоговой шкале.
- Показатель «Длительность вздутия живота» рассчитывался как количество дней, на протяжении которых пациент испытывал этот симптом на фоне терапии.

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

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

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

Результаты и их обсуждение

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

В основной группе, где пациентам назначалась комбинированная терапия, длительность болевого симптома составила 13,5 (8,0 ± 15,0) дней, вздутие живота и чувство неполного опорожнения кишечника фиксировались пациентами 5,0 (3,0 ± 14,0) и 9,0 (7,0 ± 14,0) дней соответственно. Интенсивность болевого симптома до лечения пациенты оценивали в 3,0 (2,6 ± 3,1) балла, а после курса терапии показатель снизился до 0,55 (0,3 ± 1,0) балла. Подтверждена положительная и достоверная динамика интенсивности болевого симптома после комбинированной терапии спазмолитиком и масляной кислотой с инулином ($p < 0,01$). Показатель «удовлетворенность терапией» у пациентов основной группы составил 67% (57 ± 72).

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

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует положительное влияние монотерапии спазмолитиком (тримебутин в дозе 200 мг

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

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

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

Литература

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

МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гиполипидемическим действием



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

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMX – 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