

Синдром раздраженного кишечника – болезнь со многими неизвестными (некоторые терапевтические аспекты)

Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

синдром раздраженного кишечника, функциональные заболевания, серотониновые рецепторы, антидепрессанты, нейрелептики, спазмолитические препараты, пробиотики

Синдром раздраженного кишечника (СРК) функциональное заболевание, этиология которого до конца неизвестна, а в лечении его остается больше вопросов, чем ответов. СРК объединяет такие клинические состояния, как боли и/или дискомфорт в животе, которые облегчаются после дефекации и связаны с изменением частоты дефекации и/или формой фекалии [36]. СРК был даже определен как синдром «войны в Персидском заливе», когда много солдат, которые участвовали в войне в Персидском заливе 1991 г., страдали от этого заболевания [8].

Распространенность СРК в большинстве стран мира составляет в среднем 20%, варьируя от 9 до 48% в различных популяциях. Социальный и культурный уровень населения во многом определяет показатель обращаемости населения по поводу заболевания. Исследования, проведенные в США, показали, что СРК приводит к заметным финансовым потерям для работодателей. Распространенность СРК, например, в Турции — 7,4–19,1% и чаще встречается у женщин — от 64 до 69% [29, 62]. Аналогичные показатели были зарегистрированы в США и Европе в диапазоне от 6,2 до 25% [60, 80]. Многие пациенты с СРК не обращаются за помощью своевременно, а когда они это делают, диагноз может оказаться уже сложной задачей. Наличие СРК является тем заболеванием, которое встречается в популяции от 5 до 20%, что описывается в ряде обзоров [45, 48, 55]. Распространенность заболевания варьирует в зависимости от диагностических тестов, используемых для определения СРК, — критериев Мэннинга, которые не определяют минимальной временной продолжительности симптомов и приводят к более высокой распространенности заболевания, чем Римские критерии [10]. В целом, распространенность увеличивается у молодых людей, женщин и тех пациентов, у которых имеются другие функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [103].

В России за медицинской помощью обращаются не более 10% больных, страдающих СРК, поэтому сведения о частоте и распространенности заболевания нельзя считать достоверными. По данным обследования 2016 рабочих и служащих города Москвы, СРК выявлен у 25,8% человек. К тому же в России, в отличие от некоторых других стран, СРК среди врачей не является «излюбленным» диагнозом, и только в последнее время он становится более популярным. Подавляющее большинство — 55% пациентов — впервые обращаются к участковым

терапевтам, составляя 12% от всего количества больных. 25% пациентов впервые приходят к гастроэнтерологу, составляя 28% контингента больных, наблюдающихся у гастроэнтеролога. В структуре гастроэнтерологической патологии на СРК приходится 28–70% всех обращений за медицинской помощью. 50% рабочего времени врача-гастроэнтеролога уходит на лечение больных с СРК. Примерно 15% больных изначально обращаются к психиатру по поводу той или иной психопатологии, сопровождающей течение СРК. 5% больных попадают к врачам других специальностей — чаще всего к гинекологам, хирургам, эндокринологам [1]. Предикторы для обращаемости за медицинской помощью при СРК включают тяжелые симптомы (в частности, боль) и психологические проблемы (например, тревога, депрессия, насилие, болезни поведения, соматические атрибуты). Положительная характеристика СРК заключается в том, что при нем не увеличивается риск развития более серьезных заболеваний, таких как неспецифический язвенный колит и рак толстой кишки. С другой стороны, это расстройство раздражает (в лучшем случае) или становится изнурительным и тревожным (в худшем), и может быть трудным для диагностики и лечения, резко ухудшая качество жизни пациентов [64].

Триггеры СРК:

— обыкновенные события, такие как прием пищи и вздутие при газообразовании в толстой кишке, могут вызвать чрезмерную реакцию у человека с СРК;

— некоторые лекарства и пищевые продукты могут вызывать спазмы у некоторых людей. Иногда спазм тормозит транзит кишечного содержимого, что приводит к запорам;

— шоколад, молочные продукты или большое количество алкоголя зачастую являются «виновниками» развития или могут спровоцировать обострение СРК;

— кофеин может быть причиной жидкого стула у многих людей, но чаще является причиной диареи у больных СРК;

— женщины с СРК могут иметь больше симптомов во время менструации, т. к. гормональный стресс может усилить симптомы СРК.

СРК является хроническим рецидивирующим функциональным расстройством ЖКТ. В прошлом СРК рассматривался как диагноз исключения. Однако сегодня, по мнению ряда исследователей, он больше не выявляется методом исключения, а определяется с помощью определенного дифференциального ряда [59].

Наличие СРК определяется клиническими критериями, которые включают в себя наличие болей в животе или дискомфорт и изменения в кишечном статусе, в отсутствие «красных флагов» или тревожных симптомов, таких как потеря массы тела, анемия и ряда других симптомов. Первые из них, критерии Мэннинга, были описаны более 30 лет назад [100]. Впоследствии были разработаны критерии СРК в Риме в результате консенсуса мнений экспертов — в 1990 г. (Рим I), которые были пересмотрены на двух последующих консенсусах и упрощены с обновлениями в 1999 и 2006 гг. [19, 20, 21, 35, 36]. Основные симптомы этих критериев демонстрируют лишь небольшую долю реальных признаков для диагностики СРК [106]. Тем не менее, нет никаких точных биомаркеров для полноценной диагностики СРК [104]. Представляет интерес СРК-Дженнифер сайт (<http://www.ibsjennifer.com>) — интернет-система для подсчета очков (баллов), в которой используются все критерии: Круз, Мэннинга и Римские (I–III). Пациенты могут самостоятельно или с помощью специалиста выявить у себя эти критерии с учетом типа их стула. В результате, ряд международных организаций и исследователей рекомендуют использование данной диагностики при принятии положительного диагноза СРК, без необходимости проведения углубленных исследований [30, 41].

СРК часто сочетается с другими функциональными расстройствами, такими как фибромиалгия, синдром хронической усталости (в 50% случаев), патология височно-нижнечелюстного сустава (в 64% случаев), хроническая боль в малом тазу (в 51% случаев), при ряде других хронических болевых синдромов [94].

Причины СРК остаются до конца неясными и маловероятно, что единый патогенез определяет разнообразные проявления этого гетерогенного заболевания. Существует доказательство того, что воспалительные заболевания кишечника могут вызвать симптомы СРК. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно неспецифическим язвенным колитом, выявляются в стадии ремиссии выраженные симптомы, сходные с СРК [96]. Такая картина может наблюдаться из-за продолжающегося субклинического минимального воспаления [58]. Текущие поствоспалительные нарушения моторики были также продемонстрированы при воспалительных заболеваниях кишечника у пациентов в исследовании V. Loening-Baucke et al. [84]. Хорошо изучено развитие СРК-типа симптомов после острого бактериального или вирусного гастроэнтерита [97]. Данный вариант — постинфекционный СРК — обусловлен постоянным минимальным хроническим воспалением слизистой оболочки кишечника [1] или, возможно, постинфекционным нарушением абсорбции желчных кислот [79].

Ряд других ученых предлагают считать этиологическим фактором в патогенезе СРК нарушения микробного пейзажа кишечника. Эти нарушения включают в себя как изменения в толстой кишке пула синантропных бактерий [33], так и наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке, определяемое с помощью водородного дыхательного теста в подгруппе пациентов с СРК. Такие симптомы, как вздутие живота, дискомфорт и диарея, являются общими для обоих синдромов — синдром избыточного бактериального роста и СРК часто сочетаются [92, 93]. На основании этих этиологических предпосылок, определенную нишу в лечении СРК занимает применение антибиотиков-энтеросептиков и пробиотиков.

Определенную роль в формировании СРК могут играть генетические факторы. В семьях пациентов с СРК почти в три раза чаще встречаются симптомы, сходные с СРК, чем у родственников, не страдающих этим заболеванием [32]. Является ли это генетической предрасположенностью или приобретенной формой семейного поведения, на сегодняшний день до конца не изучено. Исследования близнецов показывают, что существует большая согласованность СРК у монозиготных в отличие от гетерозиготных близнецов [56, 57]. Однако заболевание родителей СРК оказалось более сильным предиктором развития заболевания, чем наличие монозиготного близнеца с СРК [57]. Несмотря на эти наблюдения, результаты генетических исследований развития СРК весьма противоречивы [7, 31].

В последних исследованиях был выявлен каскад патофизиологических нарушений между ЖКТ и связанными с ним периферическим и центральным механизмами восприятия боли. Однако, возможно, что это вторичные осложнения, а не предикторы развития СРК. К ним относятся нарушения иммунной регуляции [3], повышение проницаемости кишечной стенки [52], изменения серотонинергической передачи в желудочно-кишечной трубке [4], нарушение моторики ЖКТ [73] и висцеральной гиперчувствительности [44].

СРК является следствием стрессового расстройства с нарушениями связи мозг — кишка, желудочно-кишечного гомеостаза и, опираясь на последние данные, низкой степенью воспаления и изменением микрофлоры. Иммунная система является важнейшим регулятором оси мозг — кишка. Toll-подобные рецепторы (TLRs) являются клетками распознавания чужеродных молекул, регулируя врожденный иммунитет. У пациентов с СРК была выявлена активация TLR8 в ответ на повышение уровня ряда цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8 и ФНО. Кроме того, у больных СРК были также обнаружены высокая активность TLR2 в ответ на повышение ФНО, TLR3-индукция при повышении уровня IL-8, TLR4-индукция при повышении уровня IL-1 β и ФНО, TLR5-индукция при повышении уровня IL-1 β и ФНО и TLR7-индукция при повышении уровня IL-8. Никаких различий в деятельности TLR1, TLR6 или TLR9 обнаружено не было. Кроме того, у пациентов с СРК были значительно повышены уровни кортизола плазмы, IL-6 и IL-8. Эти данные наглядно демонстрируют повышенный уровень цитокинов и ответную высокую активность TLRs на периферии пациентов с синдромом раздраженной толстой кишки, что указывает на некоторые иммунные нарушения регуляции больных СРК [5].

Психиатрическая коморбидность является общей у пациентов с СРК: примерно от 70 до 90% лиц, которые обращаются за медицинской помощью к гастроэнтерологам с СРК, имеют признаки психического расстройства. Это может быть паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальные фобии, посттравматическое стрессовое расстройство, а также большое депрессивное расстройство. И наоборот, люди с симптомами СРК, которые не обращаются за медицинской помощью, по оценкам, от 50 до 86% страдающих из населения, как правило, не обладают психиатрической симптоматикой [68, 81].

Хотя этиология СРК остается до конца неясной, существуют доказательства патофизиологической связи между центральной нервной системой и «кишечной нервной системой» (КНС) [70]. Стресс, как известно,

усугубляет кишечные симптомы у пациентов с СРК и здоровых испытуемых, а желудочно-кишечные симптомы, такие как тошнота, абдоминальная боль, прибавка/снижение массы тела, часто наблюдаются у пациентов с аффективными и тревожными расстройствами, указывая на общую этиологию у психиатрических и некоторых функциональных гастроэнтерологических расстройств [9, 25, 67]. СРК наблюдается у 27% пациентов с депрессией [69], у 59% пациентов с дистимиями, у 58% пациентов с биполярной депрессией [54]. G. D. Tollefson et al. [15] сообщили, что 37% больных с генерализованным тревожным расстройством соответствовали критериям СРК. В ряде исследований сообщили о корреляции между СРК и паническим расстройством [11, 61, 85]. Кроме того, S. Gupta et al. выявили СРК у 19% пациентов с шизофренией [87], а P. S. Masand et al. выявили, что СРК часто встречается среди пациентов, обращающихся за лечением от алкогольной зависимости [53]. Частые сопутствующие психические заболевания и отсутствие идентификации органических причин СРК повышают вероятность того, что расстройства настроения или тревоги могут быть причинно связаны с СРК, и что антидепрессанты и анксиолитики могут облегчить симптомы при этом заболевании.

Основными классами рецепторов, участвующих в регуляции моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, являются холинергические, адренергические, допаминергические, серотониновые, мотилиновые и холецистокининовые. Препараты, которые используются при депрессивных и тревожных расстройствах, панических атаках и других вегетативных дисфункциях, действуют на те же рецепторы, отвечающие за моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечной трубки. Рассмотрим основные рецепторы, воздействие на которые позволяет получать антидепрессивные и анксиолитические эффекты параллельно с нормализацией моторики ЖКТ у пациентов с СРК.

Серотонин обладает хорошо изученным воздействием на кишечную моторику, секрецию и чувствительность через центральные и периферические нейромедиаторные пути, что делает его ключевым фармацевтическим средством в лечении СРК [16]. Более 80% серотонина в организме человека сконцентрировано в энтерохромаффинных клетках ЖКТ [38]. Серотонин высвобождается из этих клеток в ответ на химическое или механическое раздражение слизистой оболочки [37] или в ответ при экспериментальных моделях стресса [77]. КНС состоит из полуавтономных эффекторных систем, которые связаны с центральной вегетативной системой. При освобождении серотонина из энтерохромаффинных клеток происходит инициация вагусных рефлексов — перистальтических, выделительных, сосудорасширяющих, ноцицептивных. Парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы образуют КНС через афферентные и эфферентные связи. Текущие двунаправленные отношения «дуга мозг — кишка» с участием 5-HT оказывают существенное влияние на эффекторные системы. Нарушенная 5-HT-трансмиссия может привести к возникновению как кишечных, так и внекишечных симптомов СРК [16].

Серотониновые рецепторы, в частности, 5-HT₃ и 5-HT₄, участвуют в сенсорных и рефлекторных реакциях на раздражители при гастроинтестинальных расстройствах, обуславливая такие проявления, как рвота, запор

или диарея, нарушения пищевого поведения, боли в животе, измененные сенсомоторные рефлексы [83]. Было высказано предположение, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) могут влиять на функцию 5-HT₃-рецепторов и могут улучшить симптоматику СРК и сопутствующей депрессии у пациентов. Трициклические антидепрессанты (ТЦА — amitриптилин, мелипрамин), антидепрессанты ряда СИОЗС, такие как флуоксетин, пароксетин, циталопрам, клопирамин, литоксетин, тразодон и ряда СИОЗСин (дулоксетин), улучшают симптомы СРК по ряду исследований и обзоров [27, 34, 51]. Долгосрочные побочные эффекты являются общими при лечении антидепрессантами и связаны с антихолинергическим, серотонинергическим, седативным, антигистаминным и α-адренергическим эффектами. Эти эффекты необходимо учитывать при выборе подхода к лечению, поскольку описанные выше антидепрессанты влияют на моторику кишечника пациента, функция также должна учитываться при выборе антидепрессантов [90] (Рис. 1).



Рис. 1. Основные роли 5-HT-рецепторов в ЖКТ.

Так ТЦА, как изучалось в ряде исследований, уменьшают проявление симптомов СРК (боли и диареи) за счет выраженного антихолинергического и симпатомиметического эффектов, имеют хороший гипнотический эффект, показаны для больных с сочетанной экстракишечной патологией [17, 34, 91]. Последнее двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с СИОЗС циталопрамом показало хорошую эффективность при ряде симптомов СРК по сравнению с плацебо в группе пациентов с депрессией [49, 82]. Другие исследования с использованием СИОЗС (пароксетин, флуоксетин) для СРК показали преимущества улучшения психологических симптомов у пациентов с желудочно-кишечными симптомами [24, 78]. Заметным побочным эффектом СИОЗС является диарея, т. е. они могут быть полезны для пациентов с СРК с запорами (СРК-3) [40].

Таким образом, теоретические обоснования для использования препаратов центрального действия, таких как антидепрессанты, в лечении СРК сильны и включают анксиолитическое действие этих препаратов на центральные механизмы, положительное влияние на симптоматику СРК (бодрствование, симптомы тревоги, повышенное стресс-реагирование), антигипералгические эффекты и улучшение настроения пациентов. Использование малых доз ТЦА и полных доз СИОЗС у

отдельных пациентов (или групп пациентов) представляется перспективным, хотя индивидуальные дозировки и обучение пациентов необходимы, чтобы избежать побочных эффектов и для обеспечения лечения. Причины неэффективности антидепрессантов в подгруппах пациентов могут быть связаны с различиями в патофизиологии и, возможно, с различиями генетических полиморфизмов СРК у каждого конкретного пациента. Регулярное использование бензодиазепиновых анксиолитиков не рекомендуется из-за риска привыкания и формирования к ним зависимости [71].

Как указывалось ранее, 5-HT₁, 5-HT₂, и 5-HT₄ подтипы рецепторов играют важную роль в двигательных, чувствительных и секреторных функциях ЖКТ [37]. Препараты, непосредственно влияющие на 5-HT-рецепторы, в отличие от ТЦА и СИОЗС модулируют 5-гидрокситриптамин путем связывания с 5-HT-рецепторами. Кишечные функции 5-HT-рецепторов связаны с гладкими мышцами, увеличением количества дефекаций, а также со снижением кишечного транзитного времени [88, 101]. Блокада 5HT₂-рецепторов, в частности противорвотными средствами типа ондансетрона, приводит к запорам [43]. В течение последнего десятилетия были разработаны и испытаны блокаторы 5-HT₂-рецепторов — алосетрон и силансетрон при СРК с диареей (СРК-Д). В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе были выявлены 11 РКИ сравнений этих двух 5-HT₂-антагонистов с плацебо [26]. Тем не менее, ряд редких побочных эффектов, включая ишемический колит и тяжелые запоры, привел к тому, что производство алосетрона и исследования по силансетрону были приостановлены [39]. Алосетрон сегодня доступен только по строгим показаниям в США для пациенток с тяжелым резистентным СРК-Д, которые не смогли ответить на первую или вторую линии терапии.

Антидиарейный препарат лоперамид, который используется многими пациентами с СРК-З, облегчает симптомы заболевания за счет уменьшения частоты и улучшения консистенции стула. Лоперамид действует на опиоидные рецепторы мышечно-кишечного сплетения, в результате чего замедляется толстокишечный транзит и закрепляется стул. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях [6, 66] лоперамид не был более эффективным, чем плацебо при болях в животе или основных симптомах СРК, но был эффективен в улучшении согласованности и частоты стула у пациентов с диареей [28]. Другое исследование показало, что лоперамид улучшал согласованность и частоту стула и/или интенсивность боли примерно у одной трети пациентов [41]. Ряд ведущих руководств по лечению СРК рекомендуют использовать лоперамид при диарее, но не при боли в животе, а также предлагают использовать лоперамид курсом или по мере необходимости для облегчения симптомов без риска тахифилаксии после хронического применения [102].

Агонисты 5-HT₄-рецепторов были предложены для лечения СРК-З в связи с их прокинетиическими эффектами. Одним из таких препаратов является тегасерод — частичный агонист 5-HT₄-рецепторов. Систематический обзор и мета-анализ показал, что тегасерод превосходит плацебо при СРК-З. Большинство исследований, относящихся к тегасероду, проводились с участием женщин, и в результате препарат первоначально был одобрен для лечения СРК-З только у женщин. Тем не менее, маркетинг тегасерода был также приостановлен,

когда стали сообщать данные о возможном росте сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий на фоне приема препарата [13].

Достаточно хорошо изучен еще один препарат, направленный на борьбу с запорами при СРК, — лубипростон — производный простагландина, селективный активатор хлоридных каналов, облегчающий обратную диффузию хлоридов, натрия и воды в просвет кишечника. Лубипростон одобрен FDA для лечения хронического идиопатического запора у мужчин и женщин в дозе 24 мкг 2 раза в сутки и у женщин с СРК-З в дозе 8 мг 2 раза в сутки. В 2-й фазе клинических исследований применялись суточные дозы лубипростона от 16 до 48 мкг при СРК-З, что значительно улучшало симптомы СРК. Однако побочные эффекты также увеличивались при более высоких дозах [14]. В 3-й фазе испытаний применение лубипростона в дозе 8 мг 2 раза в сутки до 12 недель показало значительное преимущество по сравнению с плацебо у пациентов с СРК-З (в основном женщины) [6]. В исследованиях были продемонстрированы значительные улучшения при дискомфорте в животе и/или боли, вздутии живота, запорах и нормализация консистенции стула. Отмеченные побочные эффекты лубипростона включают тошноту, диарею и боли в животе, он противопоказан при желудочно-кишечных обструкциях и беременности [46].

Большой интерес в лечении моторно-эвакуаторных нарушений ЖКТ и психосоматических расстройств представляют препараты, селективно ингибирующие D₂-рецепторы (допаминовые). Одним из них является родоначальник группы бензамидов — сульпирид, синтезированный еще в 1966 г. Сульпирид селективно блокирует постсинаптические D₂-рецепторы, в результате чего замедляется нейрональная передача D₂ (антидофаминергическая активность) [76], не влияя на D₁-, D₄-дофаминовые рецепторы (лимбическая система), α-адренорецепторы, М-холинорецепторы, H₁-гистаминовые и 5-HT-серотониновые рецепторы, в отличие от традиционных нейролептических препаратов. Антипсихотический эффект терапевтических доз сульпирида сочетается с малой вероятностью развития экстрапирамидных симптомов [99], которые отмечаются лишь на фоне приема очень высоких доз сульпирида — в 2 раза превышающих средние терапевтические. Достаточно указать, что если клинически эффективная суточная доза препарата варьирует от 100 до 1800 мг, то рассматриваемое осложнение нейролептической терапии ассоциируется с дозировкой, превышающей 2000 мг/сут, в малых дозах (100–300 мг/сут) сульпирид обладает продофаминергической активностью [18]. Продофаминергическая активность сульпирида способствует его активирующему (антиастеническому), антидепрессивному (тимолептическому) действию и может содействовать улучшению когнитивных функций. При этом для сульпирида характерно благоприятное соматотропное действие, которое связывают как с центральным (подавление дофаминергических рецепторов в триггерном центре рвоты в головном мозге), так и периферическим (нормализация моторики желудка, тонкой и толстой кишки, желчного пузыря) влиянием нейролептика. Показано, в частности, что препарат обладает антиэметическим (противорвотным) и антидиспепсическим свойствами [65, 107]. Соматотропные эффекты сульпирида используют в кардиологии, пульмонологии, неврологии и особенно широко в

гастроэнтерологии. Так, в ходе сравнительного открытого исследования с участием 60 больных с СРК показано превосходство сульпирида в сопоставлении с традиционной (базисной) терапией СРК [2]. Установлено, в частности, что доля пациентов с полной/значительной редукцией синдрома среди пациентов, принимавших рассматриваемый нейрореплетик, достигает 85%. Тот же показатель у больных на базисной терапии составляет лишь 10%. Причем сульпирид эффективно воздействует как на проявления СРК (абдоминалгии, изменения стула), так и на сопутствующие им проявления соматизированной тревоги и депрессии. Достаточно широко сульпирид изучается в исследованиях, показывая сочетанные положительные эффекты при СРК с тревожно-депрессивными и другими дистимическими расстройствами [50, 89, 95]. В нашей практике лечения больных с СРК, мы назначаем сульпирид (Просульпин, пр-во ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.) по 50 мг 2–3 раза в сутки как основной психотропный препарат курсом до 3 месяцев или на 6–10 дней в начале курса приема препаратов группы СИОЗС для купирования симптомов серотонинового синдрома (тошнота, головокружение, анорексия, слабость, сонливость), который очень часто возникает в начале лечения до достижения уровня насыщения или «плато», т. е. выхода на терапевтический уровень.

Ведущий симптом СРК — боль, вызванная спазмом, в основе которого лежит непровольное сокращение гладких мышц кишечника, не сопровождающееся их немедленным расслаблением. Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE) выпустил новые рекомендации по диагностике и лечению СРК в системе первичной медицинской помощи. На основании тщательного анализа клинических данных было сделано заключение, что препаратами первого выбора для лечения больных с СРК следует считать спазмолитические средства — лекарственные препараты, устраняющие спазм гладкой мускулатуры внутренних органов [75]. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO Global Guideline IBS) по СРК от 2009 г. в качестве основной терапии болевого синдрома называют группу спазмолитиков, указывая при этом, что «доступность препаратов в огромной степени варьирует в различных регионах мира», тем самым давая определенную свободу в выборе спазмолитика в каждом отдельном государстве. В национальных практических руководствах (Guideline IBS) разных стран рекомендуются основные спазмолитики различных групп: *atropium*, *trimebutine*, *cimetropium*, *hyoscine*, *pinaverium*, *alverine*, *mebeverine*, в т. ч. и *peppermint* (масло перечной мяты). Все они показали значительное преимущество по сравнению с плацебо [75]. В клинической практике спазмолитики назначаются для купирования постпрандиальных симптомов за 30 минут до еды. В России при СРК отдается предпочтение высокоселективным миотропным спазмолитикам, таким как мебеверин и пинавериум.

Мебеверин (Дюспаталин, пр-во ЭББОТТ ПРОДАКТС ООО) является спазмолитиком, который успешно используется в лечении СРК на протяжении многих лет. Он оказывает спазмолитическое действие, нормализуя моторную функцию кишечника [22]. В терапевтических дозах мебеверин обладает прямым блокирующим эффектом на натриевые каналы, что ограничивает приток

Na^+ и предотвращает последовательность событий, приводящих к мышечному спазму. Кроме мускариновых рецепторов, клетки гладкой мускулатуры в стенке ЖКТ также имеют α_1 -адренорецепторы, ассоциированные с депо Ca^{2+} . Это депо, находящееся на клеточной мембране, постоянно восстанавливает уровень Ca^{2+} из внеклеточной среды. Стимуляция рецептора норадреналином приводит к мобилизации Ca^{2+} из этого депо во внутриклеточное пространство — процесс, обуславливающий открытие канала для K^+ , что приводит к гиперполяризации и снижению тонуса. Мебеверин блокирует наполнение депо внеклеточным Ca^{2+} . Таким образом, если α_1 -адренорецептор активируется в присутствии препарата, депо опустошается, но заполниться снова не может. Соответственно, отток K^+ кратковременен и постоянной релаксации или гипотонии не возникает. Во время приема внутрь в дозе 135–270 мг 3 раза в сутки он не вызывает типичных антихолинергических побочных эффектов, таких как сухость во рту, ухудшение зрения и нарушение мочеиспускания. Частота побочных эффектов, вызванных мебеверином, была не выше, чем плацебо. Этот препарат сейчас продается примерно в 56 странах, а его эффективность и переносимость были продемонстрированы в 10 контролируемых и во многих открытых клинических исследованиях [74, 98]. Назначается Дюспаталин при СРК по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в сутки, принимать за 20 минут до еды.

Дицетел® (пр-во ЭББОТТ ПРОДАКТС ООО), основным действующим веществом которого является пинавериум бромид, представляет собой спазмолитик миотропного действия — антагонист кальция для лечения нарушений перистальтики кишечника [105]. Он избирательно блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы гладкой мускулатуры кишечника и препятствует избыточному поступлению кальция внутрь клетки. В отличие от других антагонистов кальция, Дицетел® проявляет одинаковое сродство к каналам в доступном и инактивированном состоянии, что обуславливает его высокую эффективность и отсутствие привыкания [72]. Сбалансированная работа гладкомышечного аппарата ЖКТ зависит от концентрации кальция в цитоплазме миоцита и его перемещений через клеточную мембрану. Ионы кальция играют роль не только в связке «возбуждение — сокращение», но и в связке «возбуждение — расслабление». Кальциевые каналы L-типа гладкомышечных клеток ЖКТ активируются 2 путями:

— первый, наиболее полно изученный, характеризуется деполяризацией клеточной мембраны посредством воздействия нервного импульса, с последующим сокращением гладкомышечной клетки;

— второй способ включает активацию кальциевого канала пищеварительными гормонами и медиаторами, такими как холецистокинин, гастрин или субстанция P. Связываясь со специфическими рецепторами, они активируют рецептор-управляемые Ca^{2+} каналы, что вызывает деполяризацию клеточной мембраны и приводит к открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов. В случае если кальциевые каналы заблокированы молекулами пинаверия бромида, действие вышеуказанных пищеварительных гормонов и медиаторов не может быть реализовано.

Таким образом, пинаверия бромид ингибирует не только гипермоторику кишечника, но и путь, вовлеченный в висцеральную гиперчувствительность, — второй признак

синдрома раздраженной толстой кишки. Кроме того, в мембранах гладкомышечных клеток кишечника человека недавно были открыты кальциевые каналы, чувствительные к механическим воздействиям. По-видимому, они являются зоной взаимодействия между гладкомышечными клетками и интерстициальными клетками Кайала, пейсмейкерными клетками кишечника. Существование такого типа кальциевых каналов может изменить представление о желудочно-кишечной гладкой мускулатуре как о «сугубо двигательном органе», обладающем как двигательной, так и сенсорной функцией.

Об эффективности применения Дицетела® у больных СРК всех типов свидетельствует большое количество исследований как в нашей стране, так и за рубежом [12, 23, 42, 74, 86]. Большинство исследователей показывают хорошие и очень хорошие результаты по полному купированию и уменьшению интенсивности боли при СРК на фоне приема Дицетела® в качестве монотерапии в стандартной дозировке (на уровне более 60%). Причем у части больных СРК-3 (преимущественно пациенты с легким и умеренно выраженным болевым синдромом) на фоне приема Дицетела®, кроме купирования боли, появляется самостоятельный стул. Обнаруживается также и уменьшение времени кишечного транзита в основном за счет ускорения его скорости по дистальным отделам кишечника. Дицетел® в основном действует на уровне толстой кишки и имеет опосредованные эффекты, связанные с уменьшением внутрипросветного давления, что облегчает пассаж желчи и косвенно влияет на моторную активность кишечника, стимулируя ее при запорах функционального характера, в т. ч. и при СРК с явлениями запора.

Дицетел® в остром периоде (3–6 дней) назначается по 100 мг 2–3 раза в сутки во время еды. После стихания обострения поддерживающей дозировкой пинавериума бромида является стандартная доза — 50 мг 3–4 раза в сутки, назначаемая на курс от 2 до 6 недель и более. Действуя селективно на кишечник, Дицетел® не имеет побочных антихолинергических эффектов, поэтому его можно без опасений назначать пациентам с глаукомой и гипертрофией предстательной железы.

Другие методы лечения СРК, включая психологические (World Gastroenterology Organization, 2009).

Общие нефармакологические рекомендации:

— обсуждение с пациентом его тревог помогает уменьшению жалоб и направлено на снижение ненужного беспокойства;

— уменьшение нежелания получать лечение. Пациенты могут избегать активности, которая, по их мнению, вызывает появление симптоматики, но «протест» против лечения отрицательно влияет на прогноз;

— обсуждение канцерофобии;

— обсуждение и попытка разрешить стрессовые факторы;

— регулярный прием пищи, потребление достаточного количества жидкости и соответствующая физическая активность могут приносить общий благоприятный эффект, но доказательств этому при СРК нет.

Кроме общих подходов, описанных выше, необходимо установление доверительных отношений врача и пациента с СРК, более формальное психологическое

вмешательство может быть применено при определенных обстоятельствах и зависит от его доступности в соответствующей обстановке и наличия опыта у врача. Такие подходы могут включать: когнитивную/поведенческую терапию, как групповую, так и индивидуальную; поведенческие технологии, нацеленные на модификацию дисфункциональных поведенческих реакций.

Гипнотерапия (использование лечебных свойств обычной гипнотерапии для контроля функций кишечника, чтобы помочь уменьшить симптомы) изучалась для лечения СРК и ставит своей целью успокоить пациента, сосредоточить его внимание на улучшении кишечной симптоматики. В Кокрановском обзоре, опубликованном в 2007 г., четыре исследования продемонстрировали высокую эффективность гипнотерапии в уменьшении болей в животе и других симптомов СРК по сравнению с обычным медикаментозным лечением [47]. Таким образом, психологические или поведенческие методы лечения могут быть эффективны в лечении СРК и могут быть использованы отдельно или в сочетании с фармакологической терапией. Остается ряд проблем у интерниста для реализации поведенческой или психологической терапии — мотивация пациента, его интерес к лечению, отсутствие опытного психотерапевта или медицинского психолога (в идеальном варианте — хорошо знающих гастроэнтерологические аспекты СРК) и высокая стоимость такого лечения.

При СРК также используются разнообразные дополнительные лечебные процедуры: лечебная физкультура, физиотерапия, методы, основанные на принципе биологической обратной связи.

Критерии эффективности терапии СРК:

— прекращение симптомов болезни или уменьшение их интенсивности;

— купирование болевого и диспепсического синдромов, нормализация стула и лабораторных показателей (ремиссия);

— улучшение самочувствия без существенной положительной динамики объективных данных (частичная ремиссия).

СРК является распространенным хроническим и рецидивирующим заболеванием, которое существенно влияет на качество жизни пациентов и связано с большим медицинским и экономическим бременем. Хотя надежные биомаркеры для диагностики СРК до сих пор не найдены, определение симптомов на основе стандартизированных диагностических критериев позволило объединить патофизиологические принципы лечения пациентов в более однородных группах и отойти от СРК как диагноза исключения.

Для больных с СРК сегодня доступны различные варианты лечения, хотя большинство из них не эффективны у всех пациентов даже в рамках конкретного подтипа. Учитывая сложный и многофакторный характер СРК, оптимальное лечение должно быть индивидуально и ориентировано на пациента. В настоящее время исследуется ряд лекарственных препаратов с новыми механизмами действия при СРК. Будущие исследования патофизиологии СРК сделают более доступными новые эффективные диагностические и терапевтические стратегии (Табл. 1) [63].

«Будущее» терапии СРК

Класс препаратов	Название	Механизм действия
СРК-3		
Ингибиторы всасывания желчных кислот в подвздошной кишке	A3309	Частично блокирует реабсорбцию желчных кислот в подвздошной кишке, ведущую к повышению их содержания в толстой кишке. Это действие препаратов улучшает секрецию и перистальтику.
Агонисты рецепторов гуанилатциклазы С	Линаклотид	Увеличивает секрецию хлоридов и бикарбонатов в просвет кишечника.
Антагонисты опиоидных рецепторов	Налоксон, налтрексон	Уменьшают всасывание воды в кишечнике, в результате уменьшается степень торможения перистальтики и секреции.
Агонисты 5-HT ₄ -рецепторов	Прукалоприд	Улучшает моторику кишечника.
Желчные кислоты	Хенодезоксихолат натрия	Стимулирует секрецию электролитов и ускоряет кишечный транзит.
СРК-Д		
Агонисты κ-опиоидных рецепторов	Азимадолин	Активирует опиоидные рецепторы, что приводит к снижению висцеральной чувствительности.
Углеродные адсорбенты	AST-120	Адсорбирует некоторые компоненты кишечного содержимого, в т.ч. серотонин и желчные кислоты.
Антагонисты CRF	Пексасерфонт, GW876008	Блокируют CRF ₁ -рецепторы, потенциальным результатом чего является снижение желудочно-кишечной моторики и висцеральной чувствительности.
Проантоцианидины	Крофелемер	Сокращает секрецию ионов хлорида через каналы трансмембранного регулятора муковисцидоза.
Регуляторы 2,3-бензодиазепаина	Декстофисопам	Регулирует реакцию со стороны вегетативной нервной системы.
СИОЗСин	DDP-225	Может повысить синаптический уровень норадреналина, что приводит к уменьшению висцеральной боли; вызывает торможение внутренних холинергических нейронов.
Ингибиторы синтеза серотонина	LX1031	Снижает уровень серотонина в пищеварительном тракте.
Антагонисты 5-HT ₂ -рецепторов	Рамосетрон	Блокирует 5-HT ₂ -рецепторы, что способствует замедлению желудочно-кишечного транзита; снижает висцеральную чувствительность.
Боль и/или дискомфорт		
СИОЗС и СИОЗСин	Антидепрессанты	Блокируют обратный захват серотонина (СИОЗС, СИОЗСин) и норадреналина (СИОЗСин)
Аналоги глюкагоноподобного пептида-1	ROSE-010	Тормозит моторику тонкой кишки.

Примечание: СРК-3 — СРК с запорами; СРК-Д — СРК с диареей; CRF — кортикотропин-рилизинг фактор; СИОЗСин — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника / А. В. Яковенко, А. Н. Иванов, А. С. Прянишников [и др.] // Лечащий врач. — 2001. — № 7.
2. Смулевич А. Б. Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты Эглонила (сульпирида) / А. Б. Смулевич, С. В. Иванов // Психиатрия и психофармакотер. — 2000. — № 3.
3. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome / V. Chadwick, W. Chen, D. Shu [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 1778–1783.
4. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome / W. Atkinson, S. Lockhart, P. J. Whorwell [et al.] // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 34–43.
5. Altered peripheral toll-like receptor responses in the irritable bowel syndrome / D. P. McKernan, G. Gaszner, E. M. Quigley [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 33, No 9. — P. 1045–1052.
6. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome / American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome ; L. J. Brandt, W. D. Chey, A. E. Foxx-Orenstein [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104, Suppl. 1. — P. S1–S35.
7. Association of the -1438G/A and 102T/C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene with irritable bowel syndrome 5-HT_{2A} gene polymorphism in irritable bowel syndrome / C. Pata, E. Erdal, K. Yazıcı [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 38. — P. 561–566.
8. Bolen B. B. IBS Management Guidelines 2009. What Your Doctor Knows About Treating IBS : [электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://ibs.about.com/od/treatmentofibs/a/IBSManagement.htm>
9. Bowel patterns among subjects not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction / D. A. Drossman, R. S. Sandler, D. C. McKee, A. J. Lovitz // Gastroenterology. — 1982. — Vol. 83, No 3. — P. 529–534.
10. Boyce P. M. Irritable bowel syndrome according to varying diagnostic criteria: are the new Rome II criteria unnecessarily restrictive for research and practice? / P. M. Boyce, N. A. Koloski, N. J. Talley // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 3176–3183.
11. Can panic disorder present as irritable bowel syndrome? / R. B. Lydiard, M. T. Laraia, E. F. Howell, J. C. Ballenger // J. Clin. Psychiatry. — 1986. — Vol. 47, No 9. — P. 470–473.
12. Christen M. O. Action of pinaverium bromide, a calcium-antagonist, on gastrointestinal motility disorders / M. O. Christen // General Pharmacology: The Vascular System. — 1990. — Vol. 21, No 6. — P. 821–825.
13. Clinical trial : phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation / J. F. Johanson, D. A. Drossman, R. Panas [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 27. — P. 685–696.

14. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome : results of two randomized, placebo-controlled studies / D. A. Drossman, W. D. Chey, J. F. Johanson [et al.] // *Aliment. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 29. — P. 329–341.

15. Comorbid irritable bowel syndrome in patients with generalized anxiety and major depression / G. D. Tollefson, S. L. Tollefson, M. Pederson [et al.] // *Ann. Clin. Psychiatry.* — 1991. — Vol. 3. — P. 215–222.

16. Crowell M. D. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome / M. D. Crowell // *Br. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 141. — P. 1285–1293.

17. Differential effects of amitriptyline on perception of somatic and visceral stimulation in healthy humans / A. B. Gorelick, S. S. Koshy, F. G. Hooper [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275. — P. G460–466.

18. Dopamine modulates synaptic transmission in the nucleus of the solitary tract / D. D. Kline, K. N. Takacs, E. Ficker, D. L. Kunze // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2000. — Vol. 10, No 6. — P. 437–442.

19. Drossman D. A. Identification of sub-groups of functional gastrointestinal disorders / D. A. Drossman, W. G. Thompson, N. J. Talley // *Gastroenterology.* — 1990. — Intl. 3. — P. 159–172.

20. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process / D. A. Drossman // *Gut.* — 1999. — Vol. 45, Suppl. 2. — P. II1–II5.

21. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D. A. Drossman // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.

22. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome : systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, N. J. Talley, B. M. R. Spiegel [et al.] // *BMJ.* — 2008. — Vol. 337. — P. 1388–1392.

23. Effectiveness of pinaverium bromide therapy on colonic motility disorders in irritable bowel syndrome / T. Wiltmann, A. Fehér, A. Roszłóczy, J. János / *Orv. Hetil.* — 1999. — Vol. 140, No 9. — P. 469–473.

24. The effects of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome : a double-blind randomized-controlled study / H. Vahedi, S. Merat, A. Rashidioon [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 381–385.

25. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction / W. E. Whitehead, M. D. Crowell, J. C. Robinson [et al.] // *Gut.* — 1992. — Vol. 33, No 6. — P. 825–830.

26. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome : systematic review and metaanalysis / A. C. Ford, L. J. Brandt, C. Young [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 1831–1843.

27. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome : systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, N. J. Talley, P. S. Schoenfeld [et al.] // *Gut.* — 2009. — Vol. 58, No 3. — P. 367–378.

28. Efskind, P. S. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome / P. S. Efskind, T. Bemklev, M. H. Valtn // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 31. — P. 463–468.

29. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society / S. Celebi, Y. Acik, S. E. Deveci [et al.] // *Journal of gastroenterology and hepatology.* — 2004. — Vol. 19, No 7. — P. 738–743.

30. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome / L. J. Brandt, W. D. Chey, A. E. Foxx-Orenstein [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, Suppl. 1. — P. S8–S35.

31. An exploratory study of the association of adrenergic and serotonergic genotype and gastrointestinal motor functions / A. B. Grudell, M. Camilleri, P. Carlson [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2008. — Vol. 20. — P. 213–219.

32. Familial aggregation of irritable bowel syndrome : a prospective study / J. S. Kalantar, G. R. Locke, A. R. Zinsmeister [et al.] // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 1703–1707.

33. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects / A. Kassinen, L. Krogius-Kurikka, H. Makivuokko [et al.] // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 133. — P. 24–33.

34. Friedrich M. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression / M. Friedrich, S. E. Grady, G. C. Wall // *Clin. Ther.* — 2010. — Vol. 32, No 7. — P. 1221–1233.

35. Functional bowel disorders / G. F. Longstreth, W. G. Thompson, W. D. Chey [et al.] // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1480–1491.

36. Functional bowel disorders and functional abdominal pain / W. G. Thompson, G. F. Longstreth, D. A. Drossman [et al.] // *Gut.* — 1999. — Vol. 45, Suppl. 2. — P. II43–47.

37. Gershon M. D. Plasticity in serotonin control mechanisms in the gut / M. D. Gershon // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 600–607.

38. Gershon M. D. Review article : serotonin receptors and transporters — roles in normal and abnormal gastrointestinal motility / M. D. Gershon // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 3–14.

39. Glaxo Wellcome withdraws irritable bowel syndrome medication // *FDA Consum.* — 2001. — Vol. 35, No 1. — P. 3.

40. Grover M. Psychotropic agents in functional gastrointestinal disorders / M. Grover, D. A. Drossman // *Curr. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 715–723.

41. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management / R. Spiller, Q. Aziz, F. E. A. Creed [et al.] // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1770–1798.

42. Guslandi M. The clinical pharmacological profile of pinaverium bromide / M. Guslandi // *Minerva Med.* — 1994. — Vol. 85, No 4. — P. 179–185.

43. Haus U. Spectrum of use and tolerability of 5-HT₂ receptor antagonists / U. Haus, M. Spath, L. Farber // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* — 2004. — Vol. 119. — P. 12–18.

44. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity / K. C. Trimble, R. Farouk, A. Pryde [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 1607–1613.

45. Hillila M. T. Prevalence of irritable bowel syndrome according to different diagnostic criteria in a non-selected adult population / M. T. Hillila, M. A. Farkkila // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 339–345.

46. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome / N. Hovdenak // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* — 1987. — Vol. 130. — P. 81–84.

47. Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome / A. N. Webb, R. H. Kukuruzovic, A. G. Catto-Smith, S. M. Sawyer // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — Vol. 4. — CD005110.

48. Identifying dyspepsia and irritable bowel syndrome: the value of pain or discomfort, and bowel habit descriptors / L. Agreus, N. J. Talley, K. Svardsudd [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 142–151.

49. Influence of acute serotonin reuptake inhibition on colonic sensorimotor function in man / J. Tack, D. Broekaert, M. Corsetti [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 265–274.

50. Inhibition of postprandial colonic motility by sulpiride in patients with irritable colon / G. A. Lanfranchi, G. Bazzocchi, L. Marzio [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1983. — Vol. 24, No 6. — P. 769–772.

51. The interaction of antidepressant drugs with central and peripheral (enteric) 5-HT₂ and 5-HT₁ receptors / A. Lucchelli, M. G. Santagostino-Barbone, A. Barbieri [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 114, No 5. — P. 1017–1025.

52. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario / J. K. Marshall, M. Thabane, A. X. Garg [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 1317–1322.

53. Irritable bowel syndrome (IBS) and alcohol abuse or dependence / P. S. Masand, A. J. Sousou, S. Gupta, D. S. Kaplan // *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* — 1998. — Vol. 24, No 3. — P. 513–521.

54. Irritable bowel syndrome and dysthymia. Is there a relationship? / P. S. Masand, D. S. Kaplan, S. Gupta, A. N. Bhandary // *Psychosomatics*. — 1997. — Vol. 38, No 1. — P. 63–69.
55. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact / A. P. Hungin, L. Chang, G. R. Locke [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 1365–1375.
56. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment / M. B. Bengtson, T. Ronning, M. H. Vatn, J. R. Harris // *Gut*. — 2006. — Vol. 55. — P. 1754–1759.
57. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology / R. L. Levy, K. R. Jones, W. E. Whitehead [et al.] // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 121. — P. 799–804.
58. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation / J. Keohane, C. O'Mahony, L. O'Mahony [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, No 8. — P. 1788–1795.
59. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion? : a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts / B. M. Spiegel, M. Farid, E. Esralian [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, No 4. — P. 848–858.
60. Jones R. Investigating lower bowel symptoms in general practice / R. Jones // *BMJ*. — 1992. — Vol. 304, No 6841. — P. 1521–1522.
61. Kaplan D. S. The relationship of irritable bowel syndrome (IBS) and panic disorder / D. S. Kaplan, P. S. Masand, S. Gupta // *Ann. Clin. Psychiatry*. — 1996. — Vol. 8, No 2. — P. 81–88.
62. Karaman N. Irritable bowel syndrome prevalence in city center of Sivas / N. Karaman, C. Turkay, O. Yonem // *Turk. J. Gastroenterology*. — 2003. — Vol. 14, No 2. — P. 128–131.
63. Khan S. Irritable bowel syndrome (IBS): diagnosis and management / S. Khan // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 7, No 10. — P. 565–581.
64. Koloski N. A. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia : a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors / N. A. Koloski, N. J. Talley, P. M. Boyce // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 1340–1349.
65. Komarov F. I. Sulpiride treatment of irritable colon syndrome / F. I. Komarov, S. I. Rapoport, S. V. Ivanov // *Clin. Med.* — 2000. — Vol. 78, No 7. — P. 22–26.
66. Lavo B. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome : a double-blind placebo controlled study / B. Lavo, M. Stenstam, A. L. Nielsen // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* — 1987. — Vol. 130. — P. 77–80.
67. Lydiard R. B. Experience with anxiety and depression treatment studies: implications for designing irritable bowel syndrome clinical trials / R. B. Lydiard, S. A. Falsetti // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 107, No 5A. — P. 655–735.
68. Lynn R. B. Irritable bowel syndrome / R. B. Lynn, L. S. Friedman // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329, No 26. — P. 1940–1945.
69. Major depression and irritable bowel syndrome: is there a relationship? / P. S. Masand, D. S. Kaplan, S. Gupta [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. — 1995. — Vol. 56, No 8. — P. 363–367.
70. Mayer E. A. Emerging disease model for functional gastrointestinal disorders / E. A. Mayer // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 107, No 5A. — P. 12S–19S.
71. Mayer E. A. Modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease / E. A. Mayer, K. Tillisch, S. Bradesi // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24, No 6. — P. 919–933.
72. McCallum R. W. The role of calcium and calcium antagonism in motility disorders of the gastrointestinal tract / R. W. McCallum // *Calcium antagonism & gastrointestinal motility*. *Experta Medica*, 1989. — P. 28–31.
73. McKee D. P. Intestinal motility in irritable bowel syndrome: is IBS a motility disorder? Definition of IBS and colonic motility / D. P. McKee, E. M. Quigley // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38. — P. 1761–1762.
74. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome / T. Poynard, S. Naveau, B. Mory, J. C. Chaput // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1994. — Vol. 8, No 5. — P. 499–510.
75. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care // *NICE Clinical Guidelines*. — No 61. — London ; Royal College of Nursing (UK), 2008. — 881 p.
76. O'Connor S. E. The pharmacology of sulpiride—a dopamine receptor antagonist / S. E. O'Connor, R. A. Brown // *Gen. Pharmacol.* — 1982. — Vol. 13. — P. 185–193.
77. Orlicz-Szczeszna G. The effect of stress induced experimental gastric ulcers on enterochromaffin cells and on serotonin and 5-hydroxyindolacetic acid levels in stomach and duodenum of the white rat / G. Orlicz-Szczeszna, M. Zabel, J. Jaroszewski // *Z. Mikrosk. Anal. Forsch.* — 1989. — Vol. 103. — P. 504–514.
78. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet : a double-blind, placebo-controlled trial / G. Tabas, M. Beaves, J. Wang [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 914–920.
79. Postinfective diarrhoea and bile acid malabsorption / S. K. Niaz, K. Sandrasegaran, F. H. Renny, B. J. Jones // *JR Coll. Physicians Lond.* — 1997. — Vol. 31. — P. 53–56.
80. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome : an international survey of 40,000 subjects / A. P. Hungin, P. J. Whorwell, J. Tack, F. Mearin // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17, No 5. — P. 643–650.
81. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome / D. A. Drossman, D. C. McKee, R. S. Sandler [et al.] // *Gastroenterology*. — 1988. — Vol. 95, No 3. — P. 701–708.
82. A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation / J. Tack, S. Muller-Lissner, P. Bytzer [et al.] // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 1707–1713.
83. Read N. W. The importance of 5-hydroxytryptamine receptors in the gut / N. W. Read, K. A. Gwee // *Pharmacol. Ther.* — 1994. — Vol. 62, No 1–2. — P. 159–173.
84. Rectosigmoid motility in patients with quiescent and active ulcerative colitis / V. Loening-Baucke, A. M. Metcalfe, S. Shirazi // *Am. J. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 84. — P. 34–39.
85. Reduction of gastrointestinal symptoms following treatment for panic disorder / R. Jr. Noyes, B. Cook, M. Garvey, R. Summers // *Psychosomatics*. — 1990. — Vol. 31, No 1. — P. 75–79.
86. Reduction of post-prandial motility by pinaverium bromide a calcium channel blocker acting selectively on the gastrointestinal tract in patients with irritable bowel syndrome / R. A. Awad, V. H. Cordova, M. Dibildox [et al.] // *Acta Gastroenterol. Latinoam.* — 1997. — Vol. 27, No 4. — P. 247–251.
87. The relationship between schizophrenia and irritable bowel syndrome (IBS) / S. Gupta, P. S. Masand, D. Kaplan [et al.] // *Schizophr. Res.* — 1997. — Vol. 23, No 3. — P. 265–268.
88. Ruckebusch Y. Involvement of serotonergic mechanisms in initiation of small intestine cyclic motor events / Y. Ruckebusch, T. Bardon // *Dig. Dis. Sci.* — 1984. — Vol. 29. — P. 520–527.
89. Sato M. Treatment for irritable bowel syndrome — psychotropic drugs, antidepressants and so on / M. Sato, M. Murakami // *Nihon Rinsho*. — 2006. — Vol. 64, No 8. — P. 1495–1500.
90. Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health / H. J. Chial, M. Camilleri, D. Burton [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. G130–G137.
91. The sleep-improving effects of doxepin are paralleled by a normalized plasma cortisol secretion in primary insomnia / A. Rodenbeck, S. Cohrs, W. Jordan [et al.] // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2003. — Vol. 170. — P. 423–428.
92. Small intestinal bacterial overgrowth and the irritable bowel syndrome / S. M. Riordan, C. J. McIver, V. M. Duncombe [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2506–2508.
93. Small intestinal bacterial over-growth in irritable bowel syndrome : systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, B. M. R. Spiegel, N. J. Talley, P. Moayyedi // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 1279–1286.

94. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome : a systematic analysis / A. Riedl, M. Schmidtmann, A. Stengel [et al.] // *J. Psychosom. Res.* — 2008. — Vol. 64. — P. 573–582.

95. Sulpiride treatment of irritable colon syndrome / F. I. Kamarov, S. I. Rapoport, S. V. Ivanov [et al.] // *Clin. Med. (Mosk).* — 2000. — Vol. 78, No 7. — P. 22–26.

96. Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission / B. Isgar, M. Harman, M. D. Kaye, P. J. Whorwell // *Gut.* — 1983. — Vol. 24. — P. 190–192.

97. Systematic review and meta-analysis : incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome / M. Thabane, D. Kottachchi, J. K. Marshall // *Alliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26. — P. 535–544.

98. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome / M. Darvish-Damavandi, S. Nikfar, M. Abdollahi // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, No 5. — P. 547–553.

99. Tardive dyskinesias and antipsychotics : a review / P. M. Llorca, I. Chereau, F. J. Bayle, C. Lancon // *Eur. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 17, No 3. — P. 129–138.

100. Towards positive diagnosis of the irritable bowel / A. P. Manning, W. G. Thompson, K. W. Heaton, A. E. Morris // *Br. Med. J.* — 1978. — Vol. 277. — P. 653–654.

101. Turvill J. L. The inhibition of cholera toxin-induced 5-HT release by the 5-HT₃ receptor antagonist, granisetron, in the rat /

J. L. Turvill, P. Connor, M. J. Farthing // *Br. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 130. — P. 1031–1036.

102. U.S. Food and Drug Administration, Public Health Advisory: Tegaserod maleate (marketed as Zelnorm) : [электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm051284.htm>

103. US household survey of functional gastrointestinal disorders: prevalence, sociodemography, and health impact / D. A. Drossman, Z. Li, E. Andruzzi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38. — P. 1569–1580.

104. Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome / A. J. Lembo, B. Neri, J. Talley [et al.] // *Alliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29. — P. 834–842.

105. Wesdorp I. C. E. The central role of Ca⁺⁺ as mediator of gastrointestinal motility / I. C. E. Wesdorp // *Calcium antagonism & gastrointestinal motility. Experta Medica*, 1989. — P. 20–27.

106. Will the history and physical examination help establish that irritable bowel syndrome is causing this patient's lower gastrointestinal tract symptoms? / A. C. Ford, N. J. Talley, S. J. Veldhuyzen Van Zanten [et al.] // *JAMA.* — 2008. — Vol. 300. — P. 1793–1805.

107. Yoshida K. Treatment strategy for women with puerperal psychiatric disorders — psychopharmacotherapy and its impact on fetus and breast-fed infants / K. Yoshida, H. Yamashita // *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* — 2003. — Vol. 105, No 9. — P. 1136–1144.

УДК 616.34-002-008.6-08

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА – БОЛЕЗНЬ СО МНОГИМИ НЕИЗВЕСТНЫМИ (НЕКОТОРЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональные заболевания, серотониновые рецепторы, антидепрессанты, нейролептики, спазмолитические препараты, пробиотики

Настоящий обзор посвящен синдрому раздраженного кишечника. В нем представлены вопросы эпидемиологии, патофизиологии, клиники и лечения данного заболевания. Также рассматриваются исторические вопросы становления этапов понимания функциональных заболеваний органов пищеварения, которые отвечали на представления этой проблемы в каждый период развития медицины. Большое внимание уделено психосоматической составляющей синдрома раздраженного кишечника. Описаны разные этиологические варианты данного заболевания и основные схемы их лечения.

УДК 616.34-002-008.6-08

СИНДРОМ ПОДРАЗНЕННОГО КИШЕЧНИКА – ХВОРОБА З БАГАТЬМА НЕВІДОМИМИ (ДЕЯКІ ТЕРАПЕВТИЧНІ АСПЕКТИ)

К. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, О. Н. Баранова

Кемерівська державна медична академія, Кемерово, Росія

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, функціональні захворювання, серотонінові рецептори, антидепресанти, нейролептики, спазмолітичні препарати, пробіотики
Даний огляд присвячений синдрому подразненого кишечника. У ньому представлені питання епідеміології, патофізіології, клініки та лікування цього захворювання. Також розглядаються історичні питання становлення етапів розуміння функціональних захворювань органів травлення, які відповідали на уявлення про цю проблему у кожен період розвитку медицини. Велику увагу приділено психосоматичній складовій синдрому подразненого кишечника. Описано різні етіологічні варіанти даного захворювання та основні схеми їх лікування.

IRRITABLE BOWEL SYNDROME – A DISEASE WITH MANY UNKNOWN VARIABLES (SOME THERAPEUTIC ASPECTS)

E. Y. Plotnikova, M. V. Krasnova, Y. N. Baranova
Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

Key words: irritable bowel syndrome, functional diseases, serotonin receptors, antidepressants, antipsychotics, antispasmodics, probiotics
The present review focuses on irritable bowel syndrome, presenting the epidemiology, pathophysiology, clinical course and treatment of this disease. It also discusses the historical issues of forming stages of understanding of the digestive system functional disorders, which responded to the view of problem in each period of the medicine development. Special attention is paid to the psychosomatic component of irritable bowel syndrome. Different etiological variants of the disease and the basic schemes of its treatment are described.