



Н.В. Харченко, Н.Д. Опанасюк

Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П.Л. Шупика,
Киев

Особенности лечения больных с синдромом раздраженного кишечника с запорами

Ключевые слова

Синдром раздраженного кишечника, патогенез, лечение.

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании особенностей синдрома раздраженного кишечника (СРК), путей, приводящих к развитию его многочисленных симптомов. Однако, несмотря на это, сохраняются определенные трудности в постановке диагноза и назначении эффективного лечения. Термин СРК был предложен более 50 лет назад [8]. С тех пор опубликовано большое количество обзоров, подтверждающих высокую распространенность этой патологии. На 20-й Европейской гастроэнтерологической неделе N. Talley сообщил о результатах проведенного в 2012 г. метаанализа 80 исследований, согласно которому общая распространенность СРК в мире составляет 11 % [12]. Международное исследование, включавшее 40 тыс. лиц, подтвердило наличие СРК у 11,5 % жителей Европы [17]. J. Task, обследовав 1012 больных с СРК, обнаружил, что клинические проявления заболевания снижают качество жизни у 57 % и работоспособность у 39 % больных. Пациенты с СРК принимают в среднем 1,6 препарата (преимущественно спазмолитики, антидиарейные средства и анальгетики), 70 % из них испытывают облегчение от медикаментозной терапии. У женщин СРК встречается в 1,5 раза чаще, чем у мужчин, и обычно диагностируется у больных до 50-летнего возраста. Отмечено отсутствие влияния социо-экономического статуса на развитие и течение СРК. Несмотря на то, что термин «синдром раздраженного кишечника» и его клинические симптомы хорошо известны, частота постановки этого диагноза довольно низкая [12, 15].

Синдром раздраженного кишечника — это функциональное заболевание, при котором наблюдаются боль и неприятные ощущения в животе, особенностью которых является взаимосвязь с изменением частоты и характера стула или другими признаками нарушения опорожнения кишечника.

Согласно Римским критериям III (2006) диагноз СРК ставят в тех случаях, когда на протяжении 12 нед в течение последних 6 мес абдоминальный дискомфорт или боль сочетались с двумя из трех следующих симптомов: облегчением после дефекации, изменение частоты стула, изменение консистенции кала. В Американских национальных рекомендациях по СРК предлагается более простая формулировка: абдоминальная боль или дискомфорт в сочетании с нарушениями стула на протяжении не менее 3 мес [15]. Подразделение СРК на подтипы основывается не на частоте, а на консистенции кала (согласно Бристольской шкале), при этом выделяют СРК с диареей, СРК с запорами, смешанный тип СРК и неспецифический тип СРК [5]. Наряду с абдоминальными проявлениями могут наблюдаться также негастроэнтерологические симптомы, такие как психологические расстройства (тревожные состояния, депрессии), расстройства сна, учащенное мочеиспускание и др. [8].

Для дифференцирования СРК и воспалительных заболеваний кишечника используют тесты на лейкоцитарные протеины (кальпротектин, лактоферрин и полиморфноядерную эластазу). Показано, что уровень этих маркеров воспаления в кале больных с воспалительными заболеваниями кишечника выше, чем у больных с СРК [2, 13].

Хотя вопрос о причинах и механизме развития СРК остается дискуссионным, несомненным является нарушение нормального взаимодействия оси «головной мозг — кишечник», что сопровождается появлением висцеральной гиперчувствительности и нарушениями кишечной моторики. Согласно биопсихосоциальной гипотезе, при СРК нарушается регуляция между центральной и автономной энтеральной нервной системой, регулирующей моторику, абсорбцию и секрецию. В результате любые отклонения в функционировании кишечника вызывают активацию большого числа спинальных нейронов и приводят к синдрому спинальной гипервозбудимости, при котором обычный рефлекторный ответ воспринимается как болезненный [1]. При этом висцеральная гипералгезия может быть связана со снижением порога восприятия боли либо с более интенсивным ощущением боли при нормальном пороге ее восприятия. В развитии СРК имеют значение изменения серотонинергической системы. В серотонинергической системе головного мозга и желудочно-кишечном тракте определяются сходные типы серотониновых рецепторов. Это 5HT₃-рецепторы, связанные с G-белками. Активация катехоламинами 5HT₃-рецепторов энтерохромаффинных клеток приводит к усилению продукции серотонина и повышению уровня внутриклеточного кальция, что может вызвать усиление болевого синдрома со стимуляцией перистальтики и развитием висцеральной гиперчувствительности [2].

СРК ассоциируется с повышением проницаемости стенок тонкой и ободочной кишки независимо от подтипа расстройства [22, 24]. Считается, что повышенная проницаемость обуславливает проявление микровоспалительного процесса в стенках кишечника, что подтверждается результатами биопсии, и чаще всего сопровождается повышением содержания тучных клеток, Т-лимфоцитов и провоспалительных цитокинов в слизистых оболочках [25]. Активация тучных клеток способствует сенсibilизации механорецепторов чувствительных нервных окончаний и появлению абдоминальной боли. Причинами повышения проницаемости считают стресс и воздействие некоторых медиаторов, в частности, триптазы, выделяемой тучными клетками. Показано также, что ключевую роль в патогенезе СРК может играть медиатор стресса — кортикотропин-релизинг-фактор. Периферические механизмы, зависящие от этого нейроэндокринного регуляторного пептида, способствуют изменению функционирования слизистых оболочек кишечника [7, 20].

Клетки эпителия тонкой и ободочной кишки соединяются между собой с помощью плотных контактов, образованных трансмембранными белками (окклюдин, клаудин). Эти белки представляют собой молекулярный фильтр и связаны с цитоскелетом эпителиальных клеток, в том числе с окружающей актомиозиновой системой, белками плотного контакта (зонулин 1, 2 и 3) [16]. В физиологических условиях проникновение молекул через них ограничено массой 1 кДа, однако при расширении этих соединений становится возможным проникновение веществ с большей молекулярной массой (40 кДа) или бактериальная транслокация. Этот процесс начинается с активации мембранных рецепторов, запускающих каскад внутриклеточных сигнальных путей, следствием чего является активация киназы легких цепей миозина, деформация фильтра, образованного белками плотного контакта, вследствие сокращения филамент актомиозина, и увеличение межклеточного пространства. Считается, что данный процесс обуславливает развитие многих желудочно-кишечных заболеваний, в том числе и СРК [23, 24, 27].

Предпринимаются попытки выяснить роль генетических факторов в развитии СРК. При этом особое внимание обращают на гены, контролируемые состояние «плотных контактов» в слизистой оболочке кишечника, а также на гены, осуществляющие контроль реакции кишечника на воспаление. По данным, полученным в разных странах, с СРК ассоциируются следующие гены: IL10, SLC6A4, TLR9+, ADRA2A, IL6, CDH1, GNβ3 (Канада); SLC6A4, GNβ3, ADRA2A, COMT, BDNF, OPRM1, FAAH, SCN5A, TNFα, IL6, IL1β (США); в хромосомах 4 и 10 (Австралия); IL10 (Великобритания, Нидерланды); HTR3A, HTR3E (Германия); CCK1R, CNR1 (Корея); IL6, ADRA2A, TNFα (Индия); IL6, TNFα. При исследовании 12 700 близнецов обнаружено, что СРК чаще развивается у монозигот (22 %), чем у гетерозигот (9 %), наследование по материнской линии составляло 48 %. Масса тела при рождении менее 1500 г способствовал развитию СРК, который появлялся на 7,7 года раньше, чем у детей с более высокой массой тела при рождении [12, 21, 26].

В последние годы появилось большое количество сообщений, указывающих на связь СРК с перенесенной ранее острой кишечной инфекцией или с изменением кишечного микробиоценоза [10, 19, 22]. В 7 рандомизированных клинических исследованиях установлено, что перенесенные инфекционные гастроэнтериты повышают риск развития СРК в 7,3 раза, а вирусные гастроэнтериты — в 11 раз [9]. Некоторые вещества, со-

держаться в просвете кишечника и являющиеся продуктами жизнедеятельности бактерий, способны воздействовать на рецепторы, расположенные на апикальной мембране эпителиальных клеток, в результате чего возникает сокращение цитоскелета этих клеток и повышение проницаемости. Так, в надосадочной жидкости фекалий больных с СРК с преобладанием диареи обнаружена очень высокая концентрация серинпротеаз [24]. Под действием микробных протеаз может происходить разрушение белков плотных контактов, в частности окклюдина [14]. Повышение проницаемости кишечной стенки под влиянием продуктов метаболизма условно-патогенной флоры, возбудителей кишечных инфекций, воспалительных медиаторов и нейротрансмиттеров, стойкие нейроиммунные повреждения, вызванные инфекционными заболеваниями кишечника, могут приводить к формированию сенсомоторных дисфункций, характерных для СРК [9]. Гистологически постинфекционный СРК характеризуется наличием повышенного количества воспалительных клеток в кишечной стенке, в том числе тучных клеток, Т-лимфоцитов и макрофагов. У этой категории больных отмечается повышенная экспрессия интерлейкина-1 β в ректальной слизистой оболочке через 3 мес после перенесенной инфекции в отличие от больных без СРК [19, 23].

Типичными для больных с СРК являются нарушение моторики тонкой и толстой кишки, включая изменения сократимости и извращенную двигательную реакцию на пищу, стресс и другие факторы. 34 % всех случаев СРК приходится на подтип с запорами [8].

При СРК с диареей и смешанном типе СРК рекомендуют проведение тестов на целиакию. Тесты на антитела к нативным пептидам глиадина (рутинный тест на антитела к глиадину) не следует использовать для диагностики целиакии. Определение антител к тканевой трансглутаминазе-2 (ТГ-2) в сыворотке крови является предпочтительным начальным этапом диагностики целиакии. Результаты лабораторных тестов на антитела к тканевой трансглутаминазе-2 (анти-ТГ-2) и антитела к дезаминированным пептидам глиадина (анти-ДПГ) должны выражаться в цифрах. Недостаточно констатировать только положительный или отрицательный результат. При отсутствии анти-ТГ-2 и эндомизиальных антител (ЭМА) диагноз целиакии маловероятен. Типирование HLA-DQ2 и HLA-DQ8 гетеродимеров является полезным для исключения целиакии в случае отрицательного результата на наличие обоих маркеров (анти-ДПГ и анти-ТГ-2) [11].

В лечении больных с СРК с запорами используют препараты, оказывающие непосредственное влияние на гладкие мышцы кишечника, модулирующие моторику желудочно-кишечного тракта, и препараты, воздействующие на прохождение содержимого через кишечник, то есть слабительные средства, которые подразделяют на следующие группы:

1. Вызывающие химическое раздражение рецепторов слизистой оболочки толстой кишки (группа антрахинонов: корень ревеня, кора крушины, лист сенны, «Кафиол», «Бисакодил», касторовое масло).

2. Обладающие осмотическими свойствами — солевые слабительные (магния сульфат, натрия сульфат, препараты лактулозы).

3. Увеличивающие объем содержимого кишечника (агар-агар, целлюлоза, метилцеллюлоза, препараты из семян подорожника блошиного, поливинилпирролидон).

4. Способствующие размягчению каловых масс (вазелиновое масло, парафиновое масло) [3].

«Трансулоза» (лаборатория «Майоли Спидлер», Франция) представляет собой слабительное средство в виде геля для перорального применения. Послабляющее действие этого препарата связано с двойным эффектом благодаря наличию в его составе двух компонентов: порошка безводной микронизированной лактулозы и особо обработанного парафинового масла с высоким коэффициентом вязкости. Лактулоза представляет собой осмотическое слабительное, она расщепляется под действием кишечной микрофлоры на низкомолекулярные органические кислоты (молочную, уксусную, муравьиную), что приводит к понижению рН в просвете толстой кишки, стимулирует размножение молочнокислых бактерий и улучшает кишечный микробиоценоз. Это свойство лактулозы имеет особое значение при лечении больных с постинфекционным СРК с запорами. Дегидрогенизация и микронизация лактулозы усиливают ее осмотическое действие, предотвращающее уплотнение каловых масс, и способствуют уменьшению ее количества, необходимого для достижения терапевтического воздействия. За счет этого устраняется такой нежелательный побочный эффект, как вздутие и боли в животе, нередко сопровождающие прием больших доз лактулозы.

Комбинация лактулозы с парафиновым маслом повышает слабительный эффект препарата «Трансулоза». После его применения стул обычно отмечали через 7–8 ч. Особенностью препарата является негидрофильная лекар-

ственная форма, которая не требует запивания водой. Жидкий парафин, который покрывает микрочастички лактулозы, не всасывается в кишечнике, он является механическим послабляющим средством, которое обволакивает слизистую оболочку, размягчает каловые массы, снижает количество всасываемой воды, позволяет поддерживать осмотический потенциал лактулозы, обеспечивает эффект скольжения, способствуя более легкой и мягкой дефекации [18]. Можно также предположить, что за счет обволакивающего эффекта жидкого парафина уменьшается контакт рецепторов слизистой оболочки кишечника со специфическими протеазами, нарушающими плотные контакты, что может способствовать нормализации проницаемости кишечной стенки и уменьшению клинических проявлений СРК. Поскольку у больных с СРК нередко наблюдается нарушение функциональной способности желчевыведительной системы, в частности гипотония желчного пузыря, способствующая запорам, важным является такой механизм действия парафинового масла, как повышение секреции холецистокинина, стимулирующего сократительную активность желчного пузыря и кишечника и тем самым способствующего нормализации стула [4, 6].

Цель работы — изучить эффективность и безопасность препарата «Трансулоза» у больных с синдромом раздраженного кишечника с запором.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 29 больных (19 женщин и 10 мужчин) с установленным диагнозом «СРК с запорами», подтвержденным исключением органической патологии и соответствии Римским критериям III. Критериями исключения были: прием других препаратов, влияющих на моторную функцию кишечника, онкологические заболевания, ректальное кровотечение, не связанное с геморроем, злоупотребление алкоголем, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания, требующие дополнительной терапии и/или усложняющие оценку эффективности лечения, беременность и лактация, непереносимость исследуемого препарата. Средний возраст пациентов составлял ($35,4 \pm 11,2$) года. До начала лечения всех больных беспокоили запоры, стул имел место 1 раз в 3–4 дня, при этом испражнения носили твердый характер у 20, фрагментированный характер — у 9 человек.

Всем пациентам проводили клинические анализы крови, мочи, кала, биохимическое исследование крови с определением уровня билирубина,

трансаминаз, мочевины, креатинина, анализ кала на дисбиоз, УЗИ органов брюшной полости, ректороманоскопию. Колоноскопию и ирригоскопию проводили по показаниям.

Все обследованные больные получали диету, обогащенную пищевыми волокнами. Препарат «Трансулоза» назначали в суточной дозе 3 мерные ложки на ночь (1 мерная ложка (5 мл) содержит 1,75 г лактулозы и 3,2 г парафина мягкого белого и парафина жидкого) в течение 8 дней. После проведенного курса лечения делали 2-недельный перерыв для предотвращения нарушения всасывания жирорастворимых витаминов. В последующем при необходимости назначали поддерживающую терапию по 1–2 мерные ложки на ночь в течение 2 недель.

Пациенты вели карту самооценки, в которой ежедневно отмечали принятую дозу препарата, количество актов дефекации в сутки и характер стула (твердый, фрагментированный, мягкий, жидкий), а также общее самочувствие. Выраженность таких симптомов как метеоризм, вздутие живота, абдоминальная боль позволяли оценить безопасность препарата и оценивались по 4-балльной системе: 0 — симптом отсутствует, 1 балл — слабо выражен, 2 балла — умеренно выражен, 3 балла — значительно выражен. Со слов больного проводили оценку эффективности лечения с учетом количества актов дефекации и характера стула по 4-балльной шкале (очень хорошая, хорошая, средняя, отсутствует).

Результаты и обсуждение

Согласно анкетам самооценки после проведенного лечения положительный эффект отмечен у 22 (75,8 %) больных: у 10 (34,5 %) — очень хороший результат (стул имел место ежедневно), у остальных — хороший (стул 1 раз в 1–2 дня). У 7 (24,2 %) пациентов не удалось добиться регулярного стула. Использование «Трансулозы» способствовало улучшению консистенции кала у 20 (68 %) обследованных, у 18 (62,1 %) исчезло ощущение неполного опорожнения кишечника. У 2 больных прием на ночь трех мерных ложек препарата сопровождался появлением диареи, в связи с чем им была уменьшена доза до двух мерных ложек. Такие симптомы как метеоризм, вздутие живота, абдоминальная боль после лечения сохранялись только у 4 (13,8 %) человек, однако интенсивность их уменьшилась. Этим пациентам был дополнительно назначен «Метеоспазмил».

При анализе причин неудовлетворительных результатов лечения отмечено, что у 4 человек сохранялась хроническая психологическая

стрессовая ситуация, у 2 пациентов, отмечавших появление чередования запоров с диареей, в анамнезе имелся острый инфекционный гастроэнтерит, у 1 больного выявить причину не удалось.

Выводы

Таким образом, «Трансулоза» является достаточно эффективным и безопасным препаратом, который можно использовать в лечении больных с СРК с запорами.

Список литературы

1. Бархатова В.П., Завалишин И.А. Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного и спинного мозга в норме и патологии // Журн. невропатол. и психиатрии.— 2004.— № 8.— С. 77—80.
2. Дорофеев А.Э., Рассохина О.А. Синдром раздраженного кишечника — современный взгляд на проблему // Новости медицины и фармации.— 2011.— № 358.— С. 10—21.
3. Звягинцева Т.Д., Сергиенко Е.И., Мирзоева Л.А. Запор: Метод. рекомендации.— Харьков, 2009.— 20 с.
4. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной.— М.: Гэотар-Медиа, 2011.— С. 409—413.
5. Маев И.В., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III // Приложение к Consilium medicum.— 2007.— Т. 9, № 1.— С. 11.
6. Маев И., Дичева Д., Андреев Д. Новые возможности лечения хронического запора // Врач.— 2012.— № 3.— С. 45—48.
7. Степанов Ю.М., Будзак І.Я. Нові погляди на механізми розвитку синдрому подразненого кишечника та реальність їх корекції // Сучасна гастроентерол.— 2012.— № 5 (67).— С. 61—66.
8. Ткач С.М. Синдром раздраженного кишечника: к вопросу этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения // Здоров'я України.— 2010.— № 4.— С. 20—22.
9. Ткач С.М. Современные подходы к диагностике и лечению гастроэнтерологических заболеваний // Здоров'я України.— 2012.— № 2 (24).— С. 26—29.
10. Харченко Н.В. Ведение пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника // Здоров'я України.— 2010.— № 4.— С. 23.
11. Харченко Н.В., Дорофеев А.Э., Опанасюк Н.Д. и др. Новости XIX Объединенной европейской гастроэнтерологической недели // Здоров'я України.— 2011.— № 2 (22).— С. 8—11.
12. Харченко Н.В., Опанасюк Н.Д., Лопух И.Я. и др. Информация о 20-й Европейской гастроэнтерологической неделе 2012 // Здоров'я України.— 2012.— № 4.— С. 8—12.
13. Чернявський В.В., Козлов В.О. Оптимізація підходів до лікування синдрому подразненого кишечника із закрепамми // Новости медицины и фармации.— 2011.— № 358.— С. 29—31.
14. Coeffier M., Gloro R., Boukhattala N. et al. Increased protease-mediated degradation of occluding in irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol.— 2010.— N 105 (5).— P 1181—1188.
15. An evidence based position statement on the management of irritable bowel syndrome American College of Gastroenterology Task Force on IBS // Am. J. Gastroenterol.— 2009.— Vol. 104, suppl. 1.— P. 1—35.
16. Hossain Z., Hirata T. Molecular mechanisms of intestinal permeability: interaction of tight junctions // Biosyst.— 2008.— N 4.— P. 1181—1185.
17. Hungin APS, Whorlwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40000 subjects // Alim. Pharmacol. Therap. 2003.— N 17 (5).— P. 643—650.
18. Gordin J., Berger M., Blatrix C. et al. The treatment of constipation in adults with lactulose + paraffin (Transulose registered) versus lactulose solution 50 % // Med. Chir. Dig.— 1997.— N 26.— P. 91—95.
19. Gwee K.A., Collins S.M., Read N.W. et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin — 1β in recently acquired post — infectious irritable bowel syndrome // Gut.— 2003.— N 52.— P. 523—526.
20. Kanazawa M., Hongo M., Fukudo S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2011.— Vol. 26, suppl. 3.— P. 119—121.
21. Levy R.L., Jones K.R., Whitehead W.E. et al. Irritable bowel syndrome in tweens: heredity and social learning both contribute to etiology // Gastroenterol.— 2001.— 121.— P. 799—804.
22. Marshall J.K. Post-infectious irritable bowel syndrome following water contamination // Kidney Int. Suppl.— 2009.— N 112.— P. 42—43.
23. Ohman L., Simren M. New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome // World Gastroenterol.— 2008.— N 14.— P. 6636—6640.
24. Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P. et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T-lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome // Gut.— 2000.— N 47.— P. 804—811.
25. Piche T., Barbara G., Aubert P. et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndromes // Am. J. Gastroenterol.— 2006.— N 101.— P. 1288—1294.
26. Talley N.J. Conquering irritable bowel syndrome.— 2-nd ed.— USA, Shelton, Connecticut: People's Medical Publishing House, 2012.— 175 p.
27. Torii A. Pathophysiology of irritable bowel syndrome // Nippon Rinsho.— 2006.— Vol. 64 (8).— P. 1452—1455.

Н.В. Харченко, Н.Д. Опанасюк

Особливості лікування хворих із синдромом подразненого кишечника із закрепамми

Розглянуто основні механізми розвитку синдрому подразненого кишечника. Наведено результати дослідження дії препарату «Трансулоза» у хворих із синдромом подразненого кишечника із закрепамми. Доведено ефективність та безпечність його застосування у цих хворих.

N.V. Kharchenko, N.D. Opanasyuk

Peculiarities of treatment of patients with irritable bowel syndrome with constipation

The main mechanisms of irritable bowel syndrome pathogenesis have been considered. The authors present the results of own studies, demonstrating the efficacy and safety of *Transulosa* in patients with irritable bowel syndrome with constipation. □

Контактна інформація

Харченко Наталія Вячеславівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8, КМКІ № 8

Стаття надійшла до редакції 9 січня 2013 р.