



Т. Д. Звягинцева, С. В. Гриднева

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Синдром раздраженного кишечника: акцент на воспалительную природу заболевания и принципы современной терапии

Рассмотрены основные причины формирования синдрома раздраженного кишечника с диареей. Освещены патогенетические аспекты развития и новые взгляды на воспалительную природу синдрома. Показана целесообразность применения препарата «Асакол» у больных синдромом раздраженного кишечника с диареей в качестве этиопатогенетической терапии для устранения воспалительных явлений в кишечной стенке и клинических проявлений заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диарея, воспаление, «Асакол».

Проблема синдрома раздраженного кишечника (СРК) остается актуальной в гастроэнтерологии в связи со значительным ростом заболеваемости, длительным рецидивным, часто пожизненным течением, снижением работоспособности, несмотря на доброкачественный характер, отсутствие угрозы инвалидизации или смерти, и значительными затратами системы охраны здоровья [3].

По данным популяционных исследований, СРК встречается у 10–15 % населения развитых стран [3, 11].

Основные симптомы СРК характерны для органических заболеваний системы органов пищеварения, а именно толстого кишечника, а также ряда органических соматических и психических нарушений, что объясняет трудности с постановкой диагноза. Отсутствие рутинных методов, позволяющих объективно подтвердить диагноз СРК, кроме соответствия жалоб больных Римским критериям III, объясняет недостаточную регистрацию случаев СРК в Украине, поэтому распространенность заболевания, по статистическим данным, остается низкой. Так, в 2012 г. в Украине пролечено 29 846 больных, из них у 12 444 диагноз СРК был установлен впервые [3].

Основными причинами развития СРК являются висцеральная гипералгезия, генетическая предрасположенность, сенсорно-моторная дисфунк-

ция, нервно-эмоциональные нагрузки, нарушение питания и перенесенные кишечные инфекции.

СРК с преобладанием диареи имеет место в 7–33 % случаев после перенесенного острого инфекционного (вызванного чаще всего *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Entamoeba histolytica*, *Yersinia*, *Cryptosporidium*, *Legionella*) и вирусного гастроэнтерита. Причем перенесенные ранее инфекционные гастроэнтериты повышают риск развития СРК в 7,3 раза, а вирусные гастроэнтериты — в 11 раз [2].

D. K. Rex выявлено, что СРК развивается после перенесенного лямблиоза в 46 % случаев, в контрольной группе — в 14 % случаев [7].

Вероятность развития СРК с диареей увеличивается в 6 раз при наличии следующих факторов риска: молодой возраст, женский пол, диарея длительностью более 7 дней, наличие крови в кале, боль в животе, потеря массы тела на 4,5 кг, тревожное или депрессивное расстройство. У таких пациентов после перенесенной кишечной инфекции острые инфекционные симптомы — рвота и лихорадка — купируются через несколько дней с разрешением инфекции, однако дискомфорт в животе, вздутие живота и диарея сохраняются [15].

Сохраняющиеся жалобы объясняются остаточными воспалительными явлениями в стенке кишечника. У больных СРК повышена экспрессия провоспалительных (интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17,

ФНО- α) и снижена экспрессия противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), что способствует воспалительной инфильтрации слизистой оболочки толстой кишки [4]. По данным ряда исследований, у пациентов с СРК отмечается повышенная экспрессия ИЛ-1 β в ректальной слизистой оболочке через 3 мес после перенесенной инфекции в отличие от больных без СРК [18].

В биоптате слизистой оболочки толстой кишки отмечаются морфологические изменения эпителия: умеренно выраженный отек слизистой оболочки, увеличение диаметра капилляров, укорочение и расширение крипт, повышенное содержание в них слизи, увеличение количества бокаловидных клеток, эозинофилов, нейтрофилов, плазмочитов, фибробластов стромы. Уменьшается количество лаброцитов, продуцирующих гистамин, что приводит к отеку и дальнейшей инфильтрации соединительной ткани клеточными элементами. Наличие изменений в слизистой оболочке кишечника ассоциируется со снижением пролиферативной активности, увеличением апоптоза эпителиоцитов, что свидетельствует о роли воспаления в патогенезе СРК [1].

В настоящее время выдвинута гипотеза о вовлечении в субклинический воспалительный процесс энтеральной нервной системы. По данным биопсии из тонкой кишки, у больных СРК с диареей и тяжелой рефрактерной симптоматикой выявлена чрезмерная инфильтрация нервных сплетений мышечной оболочки лимфоцитами и тучными клетками (мастоцитами) [10].

Преобладание в клеточном инфильтрате мастоцитов характерно для так называемого иммунного воспаления слизистой оболочки кишечника низкой степени активности (low-grade mucosal inflammation) [10].

Тучные клетки участвуют в иммунном ответе, высвобождая воспалительные медиаторы — гистамин и триптазу при их дегрануляции. Триптаза вызывает дисрегуляцию тесных межклеточных контактов слизистой оболочки кишки и повышение проницаемости кишечной стенки, которая играет важную роль в развитии СРК с диареей [12].

Некоторые продукты жизнедеятельности бактерий, содержащиеся в просвете кишечника, также повышают проницаемость кишечной стенки, воздействуя на рецепторы, расположенные на апикальной мембране эпителиальных клеток, вследствие чего их цитоскелет сокращается. Так, в надосадочной жидкости фекалий больных СРК с диареей обнаружена высокая концентрация серинпроtease, разрушающих белки плотных межклеточных контактов (окклюдина, молекулы адгезии, клаудины). При СРК с диареей выявлено значительное снижение экспрессии клаудинов 3 и 5 [14].

Повышенная проницаемость кишечной стенки приводит к нарушению барьерной функции кишечника, в результате отмечается проникновение бактериальных антигенов через стенку кишки и последующий избыточный выброс биологически активных веществ (гистамин, лейкотриены), который в условиях цитокинового дисбаланса приводит к поддержанию воспалительных изменений в кишечной стенке [12].

Важную роль в формировании СРК играют изменения серотонинергической системы. Увеличение на 25 % в ректальной зоне количества энтерохромаффинных клеток приводит к повышению уровня серотонина и диареи. У пациентов с «постинфекционным» СРК выявлено увеличение уровня постпрандиального серотонина в плазме по сравнению с пациентами с СРК с запорами и здоровыми добровольцами [8].

По данным некоторых исследований, у пациентов с СРК после перенесенной кишечной инфекции повышен синтез белков, участвующих в формировании структуры сигнальных рецепторов (toll-like receptor (TLR)), обеспечивающих взаимодействие организма человека с бактериальными клетками. Уровень синтеза данных протеинов зависит от качественного и количественного состояния кишечной микрофлоры, повышаясь при наличии избыточного бактериального роста, например, патогенной *E. coli*, вытесняющей преобладающие в норме в кишечнике сапрофитные микроорганизмы [16].

В исследовании, проведенном A. Villani и соавт. [17], выявлены три гена — TLR 9, CDH 1 и ИЛ-6, связанные с развитием СРК. Ген TLR 9 кодирует трансмембранный рецептор, являющийся важным компонентом иммунного ответа организма. Также обнаружена связь однонуклеотидной замены в промоторе гена CDH 1, кодирующего трансмембранный гликопротеин, регулирующий межклеточную адгезию, с развитием СРК.

Длительно протекающее воспаление в стенке кишечника обуславливает формирование повышенной чувствительности ноцицепторов — периферическую сенситизацию, выражающуюся в форме гипералгезии и аллодинии, усиление интенсивности электрического импульса, идущего от кишечной стенки к структурам центральной нервной системы и, как следствие, — формирование центральной сенситизации.

Лечение больных СРК в соответствии с современными международными рекомендациями является преимущественно симптоматическим и направлено на устранение или уменьшение симптомов заболевания. Эта терапия только частично оказывает влияние на патогенетические механизмы развития синдрома. Поэтому акту-

альным является проведение этиопатогенетической терапии, которая позволит полностью устранить проявления заболевания.

Наряду с назначением препаратов, устраняющих психосоматическую симптоматику и нормализующих функционирование ЦНС, спазмолитиков, пробиотиков, необходимо назначать терапию, направленную на устранение воспалительных явлений в кишечной стенке. С этой целью показано назначение препаратов 5-аминосалициловой кислоты, а именно «Асакола».

«Асакол» — препарат месалазина, ингибирует активность липооксигеназы и синтез метаболитов арахидоновой кислоты (простагландин и лейкотриенов), являющихся медиаторами воспаления, тормозит миграцию, дегрануляцию и фагоцитоз нейтрофильных гранулоцитов, снижает синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α), а также секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами, обладает антиоксидантным свойством [9]. В зависимости от способа применения высвобождение месалазина происходит в прямой или ободочной кишке (клизмы и свечи) или терминальном отделе тонкой и в толстой кишке (таблетки). После всасывания в слизистой оболочке терминального отдела подвздошной кишки месалазин поступает в печень и метаболизируется в N-ацетил-5-аминосалициловую кислоту.

Доказана противовоспалительная активность месалазина при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника как в период острых атак, так и для поддержания ремиссии [13].

Изучено применение месалазина у больных СРК. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, проведенном R. Corinaldesi и соавт. (2009), оценивалась эффективность месалазина у больных СРК [6]. На фоне лечения значительно уменьшилось количество тучных клеток в слизистой оболочке кишки, улучшилось общее самочувствие больных, что подтверждается другими авторами [1]. Показана эффективность применения месалазина в дозе 1200 мг/сут в течение 14 дней у пациентов с СРК, о чем свидетельствовало улучшение клинической картины заболевания, исчезновение метеоризма и болевого синдрома, нормализация стула по сравнению с пациентами с СРК, получавшими стандартную терапию.

В пилотном исследовании месалазина у больных с диарейным вариантом СРК отмечено улучшение состава кишечной микрофлоры в 46 % случаев [5].

Обычно используют таблетированные формы «Асакола» с содержанием 400 и 800 мг активного вещества. Месалазин хорошо переносится (так как отсутствует токсическое действие сульфами-

ридина). Частота побочных эффектов при длительном лечении не превышает 8–12 %.

Эффективность «Асакола» обусловлена тем, что его оболочка специально разработана для доставки месалазина в терминальный отдел подвздошной кишки и далее. Благодаря кислотоустойчивости ее разрушение начинается при pH более 7,0, который достигается в просвете терминального отдела подвздошной кишки. При этом месалазин медленно высвобождается на протяжении всего пассажа по толстому кишечнику, где оказывает локальное противовоспалительное действие. После перорального приема «Асакола» 74 % месалазина достигает терминального отдела подвздошной кишки (по сравнению с 55 % для средств, покрытых оболочкой из эудрагита-L, и 66 % — для средств, покрытых оболочкой из этилцеллюлозы), то есть в очаге воспаления создается более высокая его концентрация, что способствует повышению эффективности терапии и делает возможным применение более низких доз препарата по сравнению с другими лекарственными средствами, активным действующим веществом которых является месалазин [13]. По данным зарубежных авторов, при применении «Асакола» наиболее высокая концентрация месалазина достигается в слизистой оболочке на всем протяжении толстого кишечника — 299 нг/мг, а высокие концентрации месалазина — в слизистой оболочке кишечника во всех его отделах (от подвздошной до прямой кишки), они значительно превышают таковые для препаратов с оболочкой из эудрагита-L и этилцеллюлозы.

Нами пролечен 21 больной СРК с диареей. У 12 из них в анамнезе имелась перенесенная кишечная инфекция, остальные кишечную инфекцию отрицали. В связи с неэффективностью стандартной комплексной терапии СРК, включающей спазмолитики, пробиотики, ферментные препараты (у пациентов сохранялся жидкий стул до 4–5 раз в сутки, что свидетельствовало о возможном сохранении воспалительного процесса в стенке кишки), всем больным был назначен «Асакол» в дозе 3,2 г/сут в течение 2 нед с постепенным снижением дозы. Через 7 дней 17 пациентов отметили снижение количества дефекаций до 1–2 раза в сутки. Через 14 дней от начала приема «Асакола» стул нормализовался у всех больных.

Таким образом, «Асакол» является высокоэффективным препаратом, имеющим патогенетическую направленность действия (устранение воспалительных явлений в кишке) при лечении СРК с диареей. Активное его назначение обеспечивает индукцию ремиссии у большинства пациентов, снижение риска развития рецидивов и повышение качества жизни больных.

Список літератури

1. Дорофеев А.Э., Рассохина О.А., Коваленко-Ратушняк С.В. Синдром раздраженного кишечника — современный взгляд на проблему // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 358. — С. 10—21.
2. Фадеев Г.Д., Чирва О.В. Синдром раздраженного кишечника и возможности его коррекции // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 2 (70). — С. 39—44.
3. Харченко Н.В., Лопух І.Я. Оптиміальні підходи до лікування болю при синдромі подразненого кишечника // Сучасна гастроентерол. — 2014. — № 3 (77). — С. 43—48.
4. Akiho H., Ihara E., Nakamura K. Lowgrade inflammation plays a pivotal in gastrointestinal dysfunction in irritable bowel syndrome // World. J. Gastrointest. Pathophysiol. — 2010. — N 1 (3). — P. 97—105.
5. Andrews C.N. et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 34 (3). — P. 374—383.
6. Corinaldesi R. et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 30 (3). — P. 245—252.
7. Douglas K. Rex. Add Parasites to the causes of postinfectious irritable bowel syndrome // Gut. — 2012. — Vol. 61. — P. 214.
8. Dunlop S.P., Coleman N.S., Blackshaw E. et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — N 3. — P. 349—357.
9. Gasche C., Goel A., Boland C.R. 5-aminosalicylic acid (5-ASA) but not acetylsalicylic acid (Aspirin) reduces the spontaneous mutation rate at a (CA)₁₃ microsatellite (MS) // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. A651.
10. Lee H., Park H. et al. Mucosal mast cell count is associated with intestinal permeability in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome // J. Neurogastroenterol. Motil. — 2013. — Vol. 19 (2). — P. 244—250.
11. Lowel R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 10. — P. 712—721.
12. Martinez C. et al. The jejunum of diarrhea predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations // Am. J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 107 (5). — P. 736—746.
13. Shinsky C., Cort D., Shanahan F. et al. Oral mesalazine (Asacol) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multicenter study // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 115. — P. 350—355.
14. Spiller R.C. 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. — Vol. 47. — P. 804—811.
15. Thabane M., Kottachchi D.T., Marshall J.K. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 15. — P. 535—544.
16. Turco E., Cirillo C. et al. Human derived enteroglial cells express toll-like receptors mRNA and respond to pathogen and probiotic bacteria // Gut. — 2010. — Vol. 59 (suppl. II). — P. A51.
17. Villani A., Lemire M., Thabane M. Genetic risk factors for post-infectious IBS in the E. coli O157:H7 outbreak in Walkerton (Canada) in 2000 // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — P. A122.
18. Wang L.H., Fang X.C., Pan G.Z. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1096—1101.

Т.Д. Звягінцева, С.В. Гріднева

Харківська медична академія післядипломної освіти

Синдром подразненого кишечника: акцент на запальну природу захворювання та принципи сучасної терапії

Розглянуто основні причини формування синдрому подразненого кишечника з діареєю. Висвітлено патогенетичні аспекти розвитку і нові погляди на запальну природу синдрому. Показано доцільність застосування препарату «Асакол» у хворих на синдром подразненого кишечника з діареєю як етіопатогенетичної терапії для усунення запальних явищ у стінці кишки і клінічних виявів захворювання.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, діарея, запалення, «Асакол».

T. D. Zvyagintseva, S. V. Gridneva

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Irritable bowel syndrome: focus on the inflammatory nature of the disease and the principles of modern therapy

The authors consider the main reasons for the formation of irritable bowel syndrome with diarrhea. The pathogenetic aspects of development and new concepts off the inflammatory nature of the syndrome have been highlighted. The advisability has been shown for the administration of the *Asacol* preparation to the patients with irritable bowel syndrome with diarrhea as an etio-pathogenetic therapy to eliminate the inflammation in the intestinal wall and the clinical manifestations of the disease.

Key words: irritable bowel syndrome, diarrhea, inflammatory, *Asacol*. □

Контактна інформація

Звягінцева Тетяна Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58. Тел. (57) 738-71-96

Стаття надійшла до редакції 8 жовтня 2014 р.