



Т. Д. Звягінцева, С. В. Гріднева

Харківська медична академія післядипломної освіти

Синдром подразненого кишечника: сучасні аспекти патогенезу і тактика лікування

Висвітлено Римські критерії IV, представлені в травні 2016 р. на Digestive Diseases Week у м. Сан-Дієго (США), відмінності між Римськими критеріями III і IV, а також патогенетичні механізми формування синдрому подразненого кишечника (СПК), одним з яких є порушення вісцеральної гіперчутливості — основної причини розвитку абдомінального болю, що призводить до розвитку запалення в кишковій стінці та зміни складу кишкової мікрофлори. Розглянуто основні принципи лікування СПК відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій. Показано роль препарату «Спазмомен» в усуненні абдомінального болю у пацієнтів із СПК. Наведено дані метааналізів щодо ефективності препарату порівняно з іншими спазмолітиками в лікуванні функціональної патології кишечника.

Ключові слова: абдомінальний біль, вісцеральна гіперчутливість, синдром подразненого кишечника, спазмолітики, «Спазмомен».

Нині у світі функціональна патологія кишечника (ФПК) разом із запальними захворюваннями кишечника — актуальна проблема. Дані щодо поширеності ФПК досить суперечливі [2, 3].

Синдром подразненого кишечника (СПК) належить до функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГР) — патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ), в основі якої лежать поєднані морфологічні та фізіологічні відхилення внаслідок порушення моторики ШКТ, кишкового мікробіому, вісцеральної гіперчутливості і змін з боку центральної нервової системи, і вважається поліетіологічним захворюванням [7].

Серед функціональних захворювань кишечника СПК посідає провідні місця і привертає дедалі більшу увагу гастроентерологів. СПК має епідеміологічну, клінічну і соціальну значущість. Це найбільш поширена і вивчена патологія [4], тому вона — своєрідна модель для розуміння патогенетичної суті функціональних захворювань кишечника.

Не завжди правильне розуміння природи функціональних розладів та часте помилкове трактування їх як серйозного органічного захво-

рювання є причиною непотрібного проведення інструментальних досліджень і призначення посиленої недостатньо ефективної терапії, що свідчить про необхідність усебічного розгляду цієї проблеми з урахуванням нових даних щодо патогенезу СПК та ефективності застосування при його лікуванні сучасних лікарських препаратів [2, 3].

22 травня 2016 р. на симпозиумі у рамках 52-го Американського гастроентерологічного тижня (м. Сан-Дієго, США) відбулася офіційна презентація Римських критеріїв IV [7, 11, 19].

Згідно з Римськими критеріями IV, діагноз СПК вірогідний за наявності рецидивного болю в животі в середньому 1 день на тиждень упродовж останніх 3 міс, які поєднуються з 2 або більше наступними симптомами:

1. Зв'язок з дефекацією.
2. Асоціація зі зміною частоти випорожнення.
3. Асоціація зі зміною форми (зовнішнього вигляду) випорожнення.

Ці критерії дійсні, якщо спостерігаються протягом останніх 3 міс від моменту появи симптомів за 6 міс до встановлення діагнозу.

Відмінності між Римськими критеріями III і IV: • видалення з критеріїв поняття «дискомфорт». Головний діагностичний критерій СПК — біль;

- підвищення частоти епізодів болю — один раз на тиждень (Римські критерії IV), а не 3 рази на місяць (Римські критерії III);
- у критеріях відсутній зв'язок між виникненням болю та змінами випорожнення;
- заміна поняття «зменшення болю після дефекації» на «зв'язок болю з дефекацією»;
- при розподілі СПК на субтипи рекомендують враховувати лише пропорції змінених випорожнень (грудкуватий/твердий або неоформлений/рідкий), а не все випорожнення (включаючи нормальне) [7, 11, 19].

Поширеність СПК у популяції варіює в середньому від 10 до 25 % (за даними метааналізу, показник поширеності СПК у світі — 11,2 %), проте у зв'язку з тим, що критерії встановлення діагнозу СПК стали жорсткішими і включають лише наявність болю і виключають дискомфорт, загальна поширеність СПК у США, Канаді та Великій Британії знизилася до 5,7 % після прийняття Римських критеріїв IV порівняно з 10,7 % при Римських критеріях III [11, 23].

У формуванні СПК важливу роль відіграють генетична схильність, психосоціальні чинники, перенесені кишкові інфекції, недостатня соціальна підтримка. Поєднання цих чинників призводить до розвитку сенсорної дисфункції у вигляді вісцеральної гіперчутливості, що виявляється абдомінальним болем або дискомфортом, і нейром'язової дисфункції у вигляді дисмоторних порушень (закреп або діарея). Про наявність нейром'язової дисфункції свідчить збільшення рухової реакції кишечника у відповідь на внутрішньовенне введення кортикотропін-рилізінг-гормона у хворих на СПК порівняно зі здоровими особами. Разом із сенсорною і нейром'язовою дисфункціями як головними патогенетичними чинниками розвитку СПК для синдрому характерне виникнення і персистування помірно виражених запальних змін слизової оболонки кишечника, а також порушення якісного і кількісного складу кишкової мікрофлори [2, 4].

Підвищення вісцеральної чутливості кишки — головна причина виникнення абдомінального болю у хворих на СПК. Звичайні периферичні подразники, зумовлені фізіологічною перистальтикою кишечника, хворі на СПК на відміну від здорових осіб сприймають як больові відчуття. При СПК збільшується чутливість кишкових рецепторів до підвищення тиску в кишці та розтягування кишкової стінки [4].

Згідно з новим поясненням вісцеральної гіперчутливості больові відчуття при СПК можуть бути наслідком ушкодження ентеральної нервової системи при зміні складу бактерійної мікро-

флори кишечника на тлі перенесеної кишкової інфекції, що спричиняє запальну інфільтрацію слизової оболонки товстої кишки та підвищення експресії прозапальних цитокінів (інтерлейкін (ІЛ)-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, ІЛ-17, фактор некрозу пухлини α (ФНП- α)), які вивільнюються імунними клітинами внаслідок активації toll-like рецепторів TLR2 і TLR4, і зниження експресії протизапальних цитокінів (ІЛ-10). Для СПК характерне «імунне запалення» слизової оболонки кишечника низького ступеня активності (low-grade mucosal inflammation) [5].

Запалення і зміна складу кишкової мікрофлори при СПК призводять до надмірної дегрануляції опасистих клітин, прилеглих до ентеральних нервів, підвищення місцевої серотонінової та гістамінової активності, вивільнення простагландинів і триптази. Остання спричиняє дисрегуляцію тісних міжклітинних контактів слизової оболонки кишки та підвищення проникності кишкової стінки [5].

Деякі продукти життєдіяльності бактерій, які містяться в просвіті кишечника, також підвищують проникність кишкової стінки, впливаючи на рецептори, розташовані на апікальній мембрані епітеліальних клітин, унаслідок чого виникає скорочення їх цитоскелета. Підвищена проникність кишкової стінки призводить до порушення бар'єрної функції кишечника, що спричиняє проникнення бактерійних антигенів крізь стінку кишки і надмірний викид біологічно активних речовин, який в умовах цитокінового дисбалансу підтримує запальні зміни в кишкочній стінці [24].

Мікробіота при СПК пов'язана із запаленням за допомогою антифлагелінових антибактеріальних «автоантитіл», залучених в імунне запалення, а також активації прозапальної відповіді внаслідок підвищення рівня людського β -дефензину-2 [5].

Встановлено сильну кореляцію між інфільтрацією слизової оболонки опасистими клітинами, проникністю слизового бар'єра, вивільненням ФНП- α і клінічними симптомами СПК, зокрема з психоемоційними порушеннями [9].

Тривалий перебіг запалення в стінці кишечника у пацієнтів із СПК призводить до формування патологічних вісцеральних стимулів з вивільненням медіаторів запалення (K^+ / H^+ -аденозинтрифосфату, 5-гідрокситриптаміну, брадикінінів і простагландинів), що зумовлює формування підвищеної чутливості ноцицепторів — периферичну сенситизацію у формі гіпералгезії та алодинії, посилення інтенсивності електричного імпульсу, який йде від кишкової стінки до структур центральної нервової системи (ЦНС) і, як наслідок, — центральної сенситизації [8, 18].

Основними молекулярними особливостями периферичної сенситизації є перехідний потенціал капсаїцинових (валіноїдних) рецепторів (TRPV) 1 і 4 та протеаз-активованих рецепторів 1 і 2 (PAR1 і PAR2) [22].

Капсаїцинові рецептори містяться в ноцицепторах капсаїцин-чутливих нервів, які є частиною первинних аферентних нейронів спінальних та черепномозкових гангліїв з немієлінованими волокнами С-типу і містять як трансмітери нейропептиди (субстанція Р, нейрокініни А і В, пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (CGRP), холецистокінін, соматостатин тощо), котрі, взаємодіючи зі специфічними рецепторами, спричиняють збільшення проникності і розширення судин, активують опасті та імунокомпетентні клітини, ініціюючи нейрогенне запалення і здійснюючи локальну еферентну функцію сенсорних нервів [22].

TRPV1 і TRPV4 — належать до великого сімейства TRPVканалів, які беруть участь у багатьох сенсорних функціях — від слуху до механо-сенсорної трансдукції. Рецептори TRPV1 відіграють важливу роль у механотрансдукції в шлунково-кишковому тракті, а також у розвитку і підтримці вісцеральної гіперчутливості. Активація рецептора TRPV1 спричиняє печіння та біль, що при супутньому вивільненні субстанції Р може призводити до нейрогенного запалення [8].

У хворих на СПК має місце підвищена експресія TRPV1-каналів у нейронах кишечника, яка корелює з виявами вісцеральної чутливості та абдомінального болю [25].

В експериментальних дослідженнях на щурах виявлено антагоністи рецептора TRPV1, які знижують вісцеральну гіперчутливість. Демонстровано зв'язок TRPV4, механотрансдуктивного, осмо-сенситивного каналу з вісцеральною гіперчутливістю [8, 22].

При аналізі біоптатів слизової оболонки обоюдої кишки із застосуванням тандемної мас-спектрометрії та рідинної хроматографії виявлено збільшення концентрації метаболітів, які активують TRPV4-рецептори у пацієнтів із СПК з переважанням діареї і наявністю вісцеральної гіперчутливості порівняно зі здоровими особами [16, 22].

Гіперсенситивність виникає при дії на TRPV капсаїцину, тепла, кислоти і медіаторів запалення, які містяться в сенсорних нейронах гангліїв м'язової оболонки кишечника по всій довжині кишки [22].

Установлено, що гістамін, чинячи стимулювальний вплив на TRPV1-рецептори, спричиняє больові відчуття. У пацієнтів із СПК гістамін, який вивільняється в кишечнику, призводить до

гіперчутливості TRPV1. Блокування рецепторів гістаміну HRH1 запобігає сенсibiliзуючій дії гістаміну на TRPV1 [15, 25].

Протеаз-активовані рецептори PAR1 і PAR2 виражені на спінальних аферентах і містять CGRP. PAR2-рецептори активуються триптазою опастистих клітин і G-протеїн-парними рецепторами, PAR1-рецептори — низкою медіаторів, зокрема тромбіном і трипсином, та виражені вздовж усього шлунково-кишкового тракту. У хворих на СПК з переважанням діареї виявлено, що величина співвідношення PAR1 та PAR2 підвищена порівняно зі здоровими особами. Виявлений тісний взаємозв'язок PAR2 з рецептором TRPV4 свідчить про роль цих молекулярних механізмів у виникненні вісцеральної гіпералгезії [24, 27].

Унаслідок центральної сенситизації в структурах ЦНС виникають вогнища патологічної електричної активності, які призводять до феномену «тривалого потенціювання» (ТП) [3].

Ключовим моментом розвитку ТП при СПК є клітинний обмін іонів кальцію, що призводить до запуску різних кальційзалежних процесів. При надмірному надходженні іонів кальцію всередину клітини активується фермент NO-синтаза і відбувається утворення оксиду азоту, який стимулює вивільнення субстанції Р. Остання зв'язується зі специфічними NK-1-рецепторами, активація яких призводить до посилення продукції c-fos — онкогенного протеїну, визнаного нині маркером патологічного болю.

C-fos-протеїн полегшує проведення больового імпульсу і його поширення у вищій відділі ЦНС (таламус), спричиняє значне розширення больового відчуття за межі локалізації первинного периферичного ураження [3].

У пацієнтів із СПК біль пов'язаний з особливостями функціонування ноцицепторного апарату кишки. Подразнення больових рецепторів (ноцицепторів) спричиняє виникнення «ноцицептивного» типу болю. Ноцицептори — це єдиний тип чутливих рецепторів, які не адаптуються і не десенсибилізуються під впливом сигналу, котрий триває або повторюється. У ноцицептивних нервових закінченнях має місце протилежне явище — сенсibiliзація больових рецепторів, яка виявляється зниженням порогу чутливості рецепторного апарату кишки, виникненням больових відчуттів, моторних і секреторних порушень у відповідь на допорогові стимули [1].

Шлях нейрональної передачі вісцерального болю у хворих на СПК не пошкоджений, але порушений процес низхідного пригнічення сприйняття болю (центральна антиноцицептивна дисфункція) [1].

Специфічними провідниками інформації від ноцицепторів є два типи нервових волокон: товсті мієлінізовані А δ -терміналі та тонкі немієлінізовані С-волокна. Збудження по аферентних шляхах проводиться переважно в дорзальні роги спинного мозку. У 2-му шарі клітин дорзальних рогів розташована желатинозна субстанція. Ця система відповідає за проведення імпульсів від периферичних аферентних волокон до таламуса через передавальні нейрони дорзальних рогів. Утруднення проведення імпульсів через желатинозну субстанцію зменшує потужність потоку імпульсів, який, пройшовши через таламус і досягнувши соматосенсорних полів кори головного мозку, формує відчуття болю [1].

Іншою причиною абдомінального болю при СПК є порушення моторики товстої кишки. Дисмоторні порушення у таких пацієнтів виявляються сильними («велетенськими») скороченнями кишки 1–3 рази на день, які сприяють просуванню хімусу по кишечнику і спричиняють спазм кишечника та біль. Також при СПК виявляються патологічні спалахи посиленої активності як з боку товстої кишки, так і з боку дванадцятипалої та порожньої кишок (дискретні кластерні скорочення) під час їди. Кластерні скорочення — це групи малих скорочень кишки, які поширюються, тривають близько 1 хв і виникають кожну 2-гу хвилину (так званий хвилиний ритм) [12].

Координація моторних скорочень досягається взаємодією багатьох чинників, з них найважливішими є імпульси, які надходять із симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Парасимпатичні імпульси активують скорочення товстої кишки. Це пов'язано з тим, що ацетилхолін спричиняє деполяризацію мембран м'язових клітин і при досягненні порогової величини потенціалу дії виникають повільні хвилі. Симпатична стимуляція і норадреналін, навпаки, спричиняють гіперполяризацію, що призводить до розслаблення м'язів [12].

Кінцевим механізмом у цьому процесі є іони кальцію, рух яких у клітину та з клітини крізь спеціалізовані мембранні канали зумовлює збалансовану роботу гладеньком'язового апарату кишкової стінки. Відкриття кальцієвих каналів призводить до збільшення концентрації іонів кальцію, утворення комплексу актин-міозин і скорочення гладеньких м'язів, а блокування каналів супроводжується зменшенням вмісту іонів кальцію в міоциті та його розслабленням. Кількість іонів кальцію та кінетика їх проникнення в цитозольний простір зумовлюють швидкість і силу скорочення міоцитів, а кінетика дисоціації

кальцію з регуляторними білками — швидкість розслаблення гладеньких м'язів кишкової стінки [1].

Результатом гіперкінетичних моторних розладів циркулярного шару гладеньких м'язів кишкової стінки є підвищення тонусу кишки з розвитком гладеньком'язового спазму, наслідком чого є біль спастичного або атонічного характеру за рахунок перерозтягнення органа підвищеним внутрішньопроектним тиском [1].

Поліетиологічність, поліпатогенетичність і багатосимптомність клінічних виявів СПК зумовлюють труднощі як зі встановленням правильного діагнозу, так і з вибором оптимального способу лікування таких хворих.

Лікування хворих на СПК відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій має передбачати усунення больового синдрому, відновлення еубіозу кишечника, нормалізацію моторики шлунково-кишкового тракту.

З огляду на те, що абдомінальний біль є головним діагностичним критерієм СПК (згідно з Римськими критеріями IV), основною групою препаратів для лікування СПК є спазмолітики, серед яких виділяють антихолінергічні препарати і міотропні спазмолітики. Антихолінергічні препарати володіють атропіноподібними побічними ефектами, що обмежує їх клінічне застосування.

Серед міотропних спазмолітиків виділяють три основні групи з різним механізмом дії. Перша група — це неселективні спазмолітики (папаверин і дротаверин), які є блокаторами фосфодіестерази цАМФ і цГМФ, друга — це селективні блокатори кальцієвих каналів: отилонію бромід і пінаверію бромід, які вибірково впливають на гладенькі м'язи шлунково-кишкового тракту, третя — селективні блокатори натрієвих каналів гладеньких м'язів шлунково-кишкового тракту (мебеверин) [6]. Кінцевий етап дії будь-якого з цих спазмолітиків — зменшення концентрації іонів кальцію в міоциті і гладеньком'язова релаксація [13]. Вони виявляють свою ефективність щодо симптомів СПК за допомогою зниження скоротливої активності або спазмів шлунково-кишкового тракту, які асоціюються з болем. Для пацієнтів із СПК характерне посилене скорочення кишечника (насамперед сигмоподібної кишки) у відповідь на їжу або стрес, що може пояснити постпрандіальний дискомфорт та імперативні позиви до дефекації.

Препарати із селективною дією на гладеньку мускулатуру шлунково-кишкового тракту, прийнятніші, оскільки позбавлені побічних ефектів холінолітиків (відчуття сухості у роті, порушення зору, затримка сечовипускання, рефлекторна гіпо-

тонія кишечника) і системної вазодилатувальної дії, притаманних дротаверину і папаверину [6].

У зв'язку з цим антихолінергічні препарати і неселективні спазмолітики нині в лікуванні СПК застосовують дедалі рідше, тоді як селективні спазмолітики, як і раніше, широко використовують [6].

«Спазмомен» (отилонію бромід) — високоселективний спазмолітик міотропної дії, четвертинна амонієва сполука. Механізм дії «Спазмомену» пов'язаний з регуляцією рівня внутрішньоклітинного кальцію: він перешкоджає потраплянню іонів кальцію з позаклітинного простору і блокує їх мобілізацію з депо. Цей механізм має найбільше значення для скорочень товстої кишки. При цьому «Спазмомен» зменшує як амплітуду, так і частоту скорочень кишки. Препарат практично не абсорбується після вживання внутрішньо. Абсорбції піддається не більше 3% препарату, тому він практично у незмінному виді крізь жовчовивідні шляхи екскретується в шлунково-кишковому тракті [6]. У зв'язку з цим «Спазмомен» діє виключно місцево (у кишечнику) і не спричиняє жодних системних ефектів, зокрема побічних. Завдяки механізму дії препарат є найбільш ефективним при підвищеній моторній активності товстої кишки, що частіше спостерігається при СПК з діареєю. Крім того, завдяки блокаді тахікінінових рецепторів аферентних нервових клітин «Спазмомен» знижує вісцеральну чутливість, яка у хворих на СПК, як відомо, часто підвищена [13].

Препарат випускають у пігулках (разова доза — 40 мг). Призначають по 40 мг тричі на добу до їди, курс лікування — 2 тиж.

За даними багатьох контрольованих досліджень, ефективність і безпечність «Спазмомену» достовірно високі порівняно з іншими спазмолітиками. У подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні [10], проведеному у 315 хворих на СПК, 160 з яких упродовж 15 тиж приймали отилонію бромід по 40 мг тричі на добу до їди, а 155 — плацебо, було показано статистично значуще зменшення частоти та інтенсивності больового синдрому, виражене поліпшення якості життя і статистично значущо велику частоту відповіді на лікування порівняно з плацебо. Так, за оцінками пацієнтів, які отримували «Спазмомен», через 15 тиж лікування зниження частоти больових епізодів відзначено в 55,3% випадків (у групі плацебо — у 39,8%; $p < 0,05$), зниження інтенсивності болю — відповідно у 42,4 та 34,0% ($p < 0,05$), зменшення здуття живота — у 42,0 і 30,2% ($p < 0,05$), зменшення або зникнення пальпаторної болючості сигмопо-

дібної кишки — у 42,0 і 30,2% ($p < 0,05$). За оцінками дослідників, лікування в досліджуваній групі було ефективним у 65,2% хворих (у групі плацебо — у 49,6%; $p < 0,01$).

У дослідженні L. Capurso і співавт. порівнювали ефективність отилонію броміду і мебеверину. Інтенсивність болю і частота випорожнення в обох групах статистично значущо не відрізнялися, хоча серед пацієнтів, які отримували отилонію бромід, було більше хороших результатів щодо зменшення больового синдрому (34,5% проти 29,0%), порушень випорожнення (18% проти 9%). У групі хворих, які приймали «Спазмомен», побічних ефектів не спостерігали, тоді як серед пацієнтів, котрі отримували мебеверин, їх зафіксували в 3 випадках (сухість у роті, тахікардія, цефалгія) [14].

При порівнянні ефективності отилонію броміду і пінаверію броміду через 15 днів лікування кожним препаратом [17] виявилось, що прийом отилонію броміду достовірно рідше супроводжувався виникненням больових нападів (у середньому 11,7 нападів впродовж 15 днів) порівняно з прийомом пінаверію броміду (14,9 нападів; $p < 0,05$), хоча інші показники у групах статистично значущо не відрізнялися. При порівнянні ефективності лікування обома препаратами більшість пацієнтів (55,2%) віддали перевагу отилонію броміду.

У метааналізі, проведеному T. Roynard і співавт., яке включало дані 23 рандомізованих подвійних сліпих контрольованих досліджень, вивчено ефективність різних спазмолітиків: отилонію броміду, циметоприму, гіосцину, мебеверину, пінаверію броміду і тримебутину у 1888 хворих на СПК. При цьому ефективність активного препарату досліджено у 943 хворих, ефективність плацебо — у 945. Результати метааналізу показали, що при СПК найбільшою ефективністю щодо зменшення больового синдрому порівняно з плацебо володіє отилонію бромід (47% проти 29% у групі плацебо). За зменшенням ефективності препарати можна розташувати так: пінаверію бромід, мебеверин, тримебутин і гіосцин [26].

У метааналізі S. Evangelista порівняв ефективність «Спазмомену» і гіосцину (n-бутилскополаміну бромід) з плацебо щодо зменшення хронічного болю при СПК. Установлено, що «Спазмомен» достовірно ефективніше за гіосцин і плацебо [20].

У дослідженні D. Jackson і співавт. [21] установлено, що ефективність отилонію броміду є порівнянною з такою трициклічних антидепресантів.

Дослідження G. Villagrassa показало значне ($p < 0,01$) зменшення болю і метеоризму при

прийомі отилонію броміду порівняно з дієтою з високим вмістом харчових волокон [28].

Таким чином, отилонію бромід («Спазмомен») нині розглядають як один з найефективніших і безпечних спазмолітиків у лікуванні СПК як при короткостроковому (2–3 тиж), так і при довгостроковому (до 2 років) застосуванні. Його безперечними перевагами є локальна дія, порівнянні з плацебо безпечність та переносність, відсутність системних побічних ефектів, завдяки чому він практично не має протипоказань і на відміну від інших спазмолітиків може застосовуватися в періоди вагітності та лактації (за наявності прямих показань і під контролем лікаря), а також у пацієнтів із супутніми кардіоваскулярними захворюваннями, хворобами печінки та нирок.

Нами проліковані 250 хворих на СПК з болем, з них 178 жінок і 72 чоловіки віком від 20 до 45 років. Діагноз підтверджено виключенням органічної патології і відповідністю Римським критеріям III. Критеріями виключення були: прийом інших препаратів, які впливають на моторну функцію кишечника, онкологічні захворювання, ректальна кровотеча, не пов'язана з гемороєм, зловживання алкоголем, декомпенсовані або не-

стабільні соматичні захворювання, котрі потребують додаткової терапії і/або ускладнюють оцінку ефективності лікування, вагітність та лактація, непереносність досліджуваного препарату.

Усім пацієнтам проводили клінічні аналізи крові, сечі, калу, біохімічне дослідження крові, аналіз калу на дисбактеріоз, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ректороманоскопію. Колоноскопію та іригоскопію виконували за показаннями.

До початку лікування всіх хворих турбував біль по ходу кишечника. Випорожнення відбувалося 1–2 рази на добу без патологічних домішок. У комплексній терапії СПК усім хворим призначали «Спазмомен» по 40 мг тричі на добу до їди впродовж 2 тиж. Через 3 дні після початку прийому препарату самопочуття хворих поліпшилося (у 230 пацієнтів відзначено зменшення больового синдрому), через 2 тиж у всіх пацієнтів больовий синдром зник.

Таким чином, «Спазмомен» є високоефективним препаратом, який застосовують при лікуванні СПК із болем. Його призначення забезпечує стійку ремісію у більшості пацієнтів, зниження ризику розвитку рецидивів та підвищення якості життя хворих.

Статтю опубліковано за підтримки представництва «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту – Т. З.; збір та обробка матеріалу – С. Г.; написання тексту – Т. З., С. Г.

Список літератури

1. Буторова Л.И., Калинин А.В. Синдром раздраженного кишечника: патогенетические подходы к лечению абдоминальной боли // Фарматека. — 2011. — № 12. — С. 8–10.
2. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Эндотелиальная дисфункция у больных с синдромом раздраженного кишечника с запорами // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерол. — 2013. — С. 9–10.
3. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2015. — № 1. — С. 4–16.
4. Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2013. — № 1. — С. 57–65.
5. Ситкин С.И. Воспаление, микробиота, висцеральная гиперчувствительность — новые и «старые» терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2014. — № 3. — С. 43–52.
6. Ткач С.М. Сравнительная эффективность различных спазмолитиков при синдроме раздраженного кишечника // Здоров'я України. — 2006. — № 17. — С. 3–4.
7. Ткач С.М. Самое ожидаемое событие года в гастроэнтерологии: Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств // Здоров'я України. — 2016. — № 2 (40). — С. 24–26.
8. Adam D.F., Qasim A. Gut pain and visceral hypersensitivity // Br. J. Pain. — 2013. — N 7 (1). — P. 39–47.
9. Barbara G., Cremon C. et al. The immune system in irritable bowel syndrome // J. Neurogastroenterol. Motil. — 2011. — N 17 (4). — P. 349–359.
10. Battaglia G. et al. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1998. — N 12. — P. 1003–1010.
11. Brian E.L. Perspective: An easier diagnosis // Nature. — 2016. — N 533. — P. S107.
12. Burke C. Understanding IBS. — McMahon Publishing Group, NY, 2005. — 112 p.
13. Camillieri M. Management of irritable bowel syndrome // Gastroenterol. — 2001. — N 120. — P. 652–668.
14. Capurso L. et al. The irritable bowel syndrome: a cross-over study of otilonium bromide, mebeverine and placebo // Clin. Trials J. — 1984. — Vol. 21. — P. 285–291.
15. Cenac N., Altier C., Motta J.-P. et al. Potentiation of TRPV 4 signalling by histamine and serotonin. — P. an important mechanism for visceral hypersensitivity // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 481–488.
16. Cenac N., Bautzova T., Le Faouder P. et al. Quantification and potential functions of endogenous agonists of transient receptor potential channels in patients with irritable bowel syndrome // Gastroenterol. — 2015. — Vol. 149. — P. 433–444.
17. Defrance P., Casini A. A comparison of the action of otilonium bromide and pinaverium bromide: study conducted under clinical control // Ital. J. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 23. — P. 64–66.
18. Dothel G., Barbaro M.R., Boudin H. et al. Nerve fiber outgrowth is increased in the intestinal mucosa of patients with

- irritable bowel syndrome // *Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 148. — P. 1002–1011.
19. Douglas A. D., Hasler W. L. Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of gut-brain interaction // *Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 150, N 6. — P. 1257–1261.
 20. Evangelista S. The Evaluation of otilonium bromide treatment in asian patients with irritable bowel syndrome // *Curr. Pharm. Des.* — 2004. — N 10. — P. 3561–3568.
 21. Jackson D. et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis // *Am. J. Med.* — 2000. — Vol. 108 (1). — P. 65–72.
 22. Kenneth B., Staller K. New pathways, new targets: Visceral hypersensitivity pathogenesis in irritable bowel syndrome // *Clin. Transl. Gastroenterol.* — 2016. — N 7 (2). — P. 146.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Mira M. W., Sander Van Wanrooy D. et al. Histamine receptor H1-mediated sensitization of TRPV 1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 150, N 4. — P. 875–887.
 26. Poynard T. et al. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15. — P. 355–361.
 27. Valdez-Morales E. E., Overington J., Guerrero-Alba R. et al. Sensitization of peripheral sensory nerves by mediators from colonic biopsies of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients: a role for PAR 2 // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 1634–1643.
 28. Villagrasa G. Aleatory clinical study comparing otilonium bromide with a fiber-rich diet in the treatment of irritable bowel syndrome // *Ital. J. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 23. — P. 67–70.

Т. Д. Звягинцева, С. В. Гриднева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Синдром раздраженного кишечника: современные аспекты патогенеза и тактика лечения

Освещены Римские критерии IV, представленные в мае 2016 г. на Digestive Diseases Week в г. Сан-Диего (США), отличия между Римскими критериями III и IV, а также патогенетические механизмы формирования синдрома раздраженного кишечника (СРК), одним из которых является нарушение висцеральной гиперчувствительности — основной причины развития абдоминальной боли, приводящей к развитию воспаления в кишечной стенке и изменению состава кишечной микрофлоры. Рассмотрены основные принципы лечения СРК в соответствии с современными международными рекомендациями. Показана роль препарата «Спазмомен» в устранении абдоминальной боли у пациентов с СРК. Приведены данные метаанализов об эффективности препарата по сравнению с другими спазмолитиками в лечении функциональной патологии кишечника.

Ключевые слова: абдоминальная боль, висцеральная гиперчувствительность, синдром раздраженного кишечника, спазмолитики, «Спазмомен».

T. D. Zvyagintseva, S. V. Gridnieva

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Irritable bowel syndrome: the modern aspects of the pathogenesis and treatment strategy

The authors presented the Rome criteria IV, presented at the Digestive Diseases Week in San Diego (USA) in May, 2016. The differences between the Rome criteria III and IV have been considered, as well as pathogenic mechanisms of irritable bowel syndrome, one of which is violation of visceral hypersensitivity, the basic cause of abdominal pain, resulting in the development of inflammation in the intestinal wall and changes in composition of the intestinal microflora. The basic principles of treatment of irritable bowel syndrome, according to current international recommendations have been outlined. The role of *Spazmomen* in eliminating abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome was shown, and data of meta-analysis of *Spazmomen* effectiveness, in comparison to other antispasmodics in the treatment of functional bowel disease were presented.

Key words: abdominal pain, visceral hypersensitivity, irritable bowel syndrome, antispasmodics, *Spazmomen*. □

Контактна інформація

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

Стаття надійшла до редакції 12 вересня 2016 р.