

Л.В. Журавлёва, Ю.О. Шеховцова

Харьковский национальный
медицинский университет

«СИНДРОМ ПЕРЕКРЕСТА» ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАХ: КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

Резюме

У статті наведено сучасні дані про частоту та особливості поєднання функціональних гастроінтестинальних розладів. «Overlap-синдром» розглядають як багатофакторне захворювання з різними патогенетичними механізмами і феноменом «взаємного обтяження». Різноманітність клінічних форм та варіантів їх коморбідності утруднює діагностику та підвищує вибірковість до терапії, що призначається. Описано основні групи лікарських препаратів для корекції функціональних гастроінтестинальних розладів.

Ключові слова

Функціональні захворювання органів травлення, «синдром перехреста», патогенез функціональних розладів травлення, лікування.

Хотя функциональные гастроинтестинальные симптомы известны уже на протяжении нескольких столетий, такое понятие, как функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР), появилось всего несколько десятилетий назад. В настоящее время ФГИР рассматриваются как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в основе которой лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные с нарушениями моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, висцеральной гиперчувствительностью, а также расстройствами со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Говоря об определении понятия ФГИР, следует подчеркнуть, что оно много раз менялось в зависимости от общественных взглядов на природу различных заболеваний, уровня развития научных знаний, имеющих научные доказательства, уровня подготовки и квалификации клиницистов. Римские критерии IV определяют ФГИР достаточно просто — как «расстройства взаимодействия «кишка — головной мозг» (disorders of gut-brain interaction) (рис. 1).

Согласно данным Всемирной гастроэнте-

© Л.В. Журавлёва, Ю.О. Шеховцова

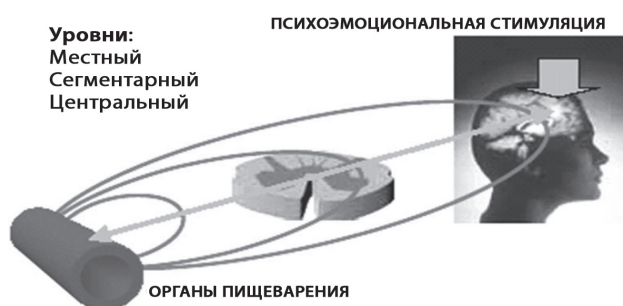


Рис. 1. Уровни регуляции взаимодействий «ЖКТ – ЦНС»

рологической организации, ФГИР встречаются практически у 30% взрослого населения Европы и признаны наиболее частой причиной абдоминального болевого синдрома [44].

Общая распространенность симптомов функциональной диспепсии (ФД) среди населения колеблется от 7 до 41% и составляет в среднем около 25% [17].

В США на диспепсические жалобы приходится около 10% всех консультаций врачей общей практики, а на лечение тратится не менее 1 миллиарда долларов в год. Почти 25% больных ФД обращаются к врачу более 4 раз в год.

Во всем мире до 20% взрослого населения имеют симптомы синдрома раздраженного ки-

шечника (СРК). Среднегодовые расходы в США на больных с СРК без диареи составляют 11 182 долларов; при этом более половины (53,7%) расходов приходится на амбулаторные услуги, остальные затраты обусловлены госпитализацией (21,8%) и обращениями за неотложной помощью (5,4%) [42].

В основе ФГИР лежат нарушения координации ЦНС с формированием висцеральной гиперчувствительности, моторных нарушений ЖКТ, изменений слизистого защитного барьера, системы иммунитета и состава кишечной микрофлоры (рис. 2) [17].

В Римских критериях 2016 г. сформулирована парадигма патогенеза ФГИР (табл. 1) как следствие стрессового воздействия с нарушениями связей по оси «мозг — кишечник», в том числе на уровне иммунной регуляции. Ось «головной мозг — кишечник» представляет собой двуправленную разветвленную коммуникационную сеть, которая посредством нейроиммунноэндокринных медиаторов осуществляет мониторинг и интеграцию функций кишечника, реализует связь эмоциональных и когнитивных центров с кишечными механизмами, координирует местные адаптивные реакции к стрессовым факторам любого рода. В свою очередь, висцеротопические афферентные воздействия воспринимаются головным мозгом и оказывают влияние на ощущение боли, настроение и поведение человека.

Современная Римская классификация ФГИР (табл. 2) прежде всего основана на оценке симптомов, а не на физиологических критериях. Это имеет преимущество для применения в клинике, поскольку сразу позволяет ставить первичный диагноз. В некоторых случаях могут применяться и физиологические критерии, когда они позволяют уточнять диагноз, например, при аноректальных расстройствах. Кроме того, классификация построена по анатомическому принципу, позволяющему в большинстве случаев связать диагноз с определенным органом.

ФД — состояние здоровья пациента, которое существенно влияет на его обычную текущую деятельность и характеризуется одним или более из следующих симптомов: постпрандиальное ощущение переполнения, раннее насыщение, боль или жжение в эпигастральной области, которые не находят объяснения после рутинных клинических исследований.



Рис. 2. Схема патогенеза развития ФГИР

Патофизиология ФД сложна, мультифакторна и не до конца изучена. Ключевыми факторами считают моторную и сенсорную гастродуоденальную дисфункцию, ухудшение целостности слизистой оболочки, низкоинтенсивную иммунную активацию и воспаление, а также дисрегуляцию оси «ЖКТ — ЦНС» [17, 18, 42, 44].

В Римских критериях IV ФД рекомендовано рассматривать как широкое понятие, охватывающее:

- пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС), характеризующимся возникновением диспептической симптоматики, индуцированной приемом пищи;
- пациентов с эпигастральным болевым синдромом (ЭБС), при котором боль/жжение в области эпигастрия не возникают исключительно сразу после приема пищи, но и могут развиваться или даже уменьшаться во время еды;
- пациентов с «перекрестом» симптомов ПДС и ЭБС («overlap»), при котором отмечают как диспептические симптомы, индуцированные приемом пищи, так и эпигастральную боль и/или жжение [17, 42].

Таблица 1. Парадигма патогенеза ФГИР

| Ось «нейроэндокринная система — кишка» | | Ось «кишка — нейроэндокринная система» | |
|---|--|---|--|
| Центральная нервная система (кора головного мозга, лимбическая система, ядра таламуса, ретикулярная формация, спинной мозг) Парасимпатические и симпатические афферентные и эфферентные нервные пути Нейроэндокринная система кишечника Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (кортизол) | | Эпителиальные клетки Гладкие мышечные волокна Интерстициальные клетки Кахала Энтерохромаффинные клетки (серотонин 5-НТ, семейство хромогранинов) Иммунные клетки Микробиота | |
| Кортикотропин-релизинг-фактор (CRF) | | Активация энтеральной нервной системы | Изменение микробиоты |
| Активирует CRF-1-рецепторы — усиление моторики при стрессе Противовоспалительная активность — увеличение синтеза ИЛ-1 и ИЛ-2 Усиление ответа на эндотоксины Повышение уровня кортизола и адреналина Повышение сенситивности кишечных нервов | | Избыточное высвобождение нейротрансмиттеров — нарушение перистальтики Повышенная дегрануляция тучных клеток — нарушение серотонинового сигнального каскада Дисбаланс синтеза провоспалительных и воспалительных медиаторов Повышенная проницаемость кишечного барьера | Нарушение местного иммунитета Экспрессия синтеза нейротрансмиттеров (серотонин, ГАМК, гистамин, ацетилхолин, мелатонин и др.) Нарушение слизистого барьера и микробной биопленки Модуляция кишечной чувствительности афферентных волокон |

Таблица 2. Классификация ФГИР согласно Римским критериям IV

| | | |
|------------------------------------|---|---|
| А. Эзофагеальные расстройства | А1. Функциональная загрудинная боль | |
| | А2. Функциональная изжога | |
| | А3. Рефлюксная гиперчувствительность | |
| | А4. Ком в горле | |
| | А5. Функциональная дисфагия | |
| В. Гастродуоденальные расстройства | В1. Функциональная диспепсия (ФД) | В1а. Постприандиальный дистресс-синдром (ПДС) |
| | | В1б. Эпигастральный болевой синдром (ЭБС) |
| | В2. Расстройства отрыгивания | В2а. Чрезмерная супрагастральная отрыжка |
| | | В2б. Чрезмерная желудочная отрыжка |
| | В3. Тошнотные и рвотные расстройства | В3а. Синдром хронической тошноты и рвоты |
| | | В3б. Циклический рвотный синдром |
| | | В3с. Синдром чрезмерной каннабионидной рвоты |
| С. Кишечные расстройства | В4. Руминационный синдром | |
| | С1. Синдром раздраженного кишечника (СРК) | СРК с преобладанием запора |
| | | СРК с преобладанием диареи |
| | | СРК смешанного типа |
| | | Неклассифицируемый СРК |
| | С2. Функциональный запор | |
| | С3. Функциональная диарея | |
| | С4. Функциональное абдоминальное вздутие/растяжение | |
| | С5. Неспецифический функциональный кишечный синдром | |
| | С6. Опиод-индуцированный запор | |

Диагностические критерии ФД включают наличие ≥ 1 из следующих симптомов: надоедливое ощущение переполнения после приема пищи; надоедливое ощущение раннего насыщения; надоедливая боль в области эпигастрия; надоедливое ощущение жжения в области эпигастрия; а также отсутствие доказательств наличия структурной патологии (в том числе при проведении верхней ЭГДС), позволяющей объяснить имеющиеся симптомы.

Диагностические критерии ПДС включают наличие ≥ 1 из следующих симптомов по меньшей мере 3 раза в неделю: надоедливое ощущение переполнения после приема пищи, влияющее на повседневную активность; надоедливое ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи); а также отсутствие доказательств наличия органических, системных или метаболических заболеваний, позволяющих объяснить симптомы при проведении традиционных диагностических тестов, включая ЭГДС. Поддерживающие признаки: постприандиальная боль или жжение в области эпигастрия, вздутие в области эпигастрия, могут иметь место чрезмерная отрыжка и тошнота; персистирующая рвота предполагает наличие других расстройств; изжога не является диспептическим симптомом, хотя часто присутствует; симптомы, уменьшающиеся после дефекации или отхождения газов, не рассматривают как часть диспепсии; другие симптомы, в частности характерные для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или СРК, часто могут сопутствовать ПДС.

Диагностические критерии ЭБС включают наличие ≥ 1 из следующих симптомов по меньшей мере 1 раз в неделю: надоедливая эпигастральная боль (влияющая на повседневную активность); и/или надоедливое ощущение жжения в области

эпигастрия (влияющее на повседневную активность); а также отсутствие доказательств наличия органических, системных или метаболических заболеваний, позволяющих объяснить симптомы при проведении традиционных диагностических тестов, включая ЭГДС. Поддерживающие признаки: боль может быть индуцирована приемом пищи, ее выраженность может уменьшаться во время приема пищи или отмечаться на всем протяжении приема пищи; могут также отмечаться

постприандиальное вздутие в области эпигастрия, отрыжка, тошнота; персистирующая рвота предполагает наличие других расстройств; изжога не является диспептическим симптомом, хотя часто присутствует; боль не отвечает критериям функциональной билиарной боли; симптомы, уменьшающиеся после дефекации или отхождения газов, не рассматривают как часть диспепсии; другие симптомы, в частности характерные для ГЭРБ или СРК, часто могут сопутствовать ЭБС.

СРК — функциональное расстройство кишечника, при котором рецидивирующая абдоминальная боль ассоциирована с актом дефекации и с изменением частоты или формы стула.

В Римских критериях IV постулируется, что главный симптом СРК — боль в животе, связанная с дефекацией, в ассоциации с нарушением кишечного опорожнения, а не дискомфорт, вздутие, растяжение или другие ощущения пациента. Пациенты должны иметь симптомы абдоминальной боли хотя бы 1 раз в неделю за последние 3 месяца.

В новой редакции Римских критериев при разделении на субтипы рекомендуется учитывать пропорцию измененного стула по Бристольской шкале (комковатый/твердый или неоформленный/жидкий) только в дни с по меньшей мере одним ненормальным кишечным выделением. Исследователи и практические врачи при постановке диагноза СРК и разделении больных на клинические варианты должны руководствоваться Бристольской шкалой формы стула и использовать типы 1 и 2 формы кала для идентификации запора и типы 6 и 7 выделяемых испражнений — для идентификации диареи. При этом следует руководствоваться правилом 25% (табл. 3).

В Римских критериях IV впервые официально утвержден термин «синдром перекреста функци-

ональных нарушений» — синхронное течение нескольких функциональных состояний или переход из одного в другое. При этом подчеркивается, что у пациентов с исходно низким общим качеством жизни и повышенным уровнем жизненных стрессоров чаще остальных возникает «перекрест» клинической симптоматики функциональных гастроинтестинальных расстройств взаимодействия ЖКТ — ЦНС (табл. 4).

«Синдром перекреста» («overlap-syndrome») — сочетание заболеваний одного или нескольких органов с общими механизмами патогенеза (доказанными или предполагаемыми). Применение патогенетического средства в разной степени способно повлиять на течение всех заболеваний «перекреста».

Частота встречаемости «синдромов перекреста» ЖКТ:

- Сочетание ФД+СРК выявляют у 15-44,6% больных ФГИР.
- Частота выявления симптомов СРК у пациентов с диспепсией составляет в среднем 37%.
- Частота сопутствующей ФД у больных с СРК варьирует от 23 до 87%.
- «Overlap» ФД+СРК ассоциируется с более тяжелыми клиническими проявлениями.
- Достижение стойкой ремиссии при естественном течении ФД+СРК-«перекреста» при длительном (10-летнем) наблюдении отмечается только у 12% пациентов.

Лечение больных с ФГИР включает общие мероприятия по нормализации образа жизни и питания, применение лекарственных препаратов и психотерапевтических методов лечения.

Медикаментозная терапия ФГИР строится, с одной стороны, на универсальном подходе (ку-

пирование болевого синдрома как ведущего симптома), с другой — на дифференцированном лечении разных вариантов синдрома в зависимости от типа нарушений.

В качестве средств медикаментозной терапии ФГИР используются спазмолитические средства, препараты, купирующие диарею/запор, прокинетики, антидепрессанты, агонисты 5-HT₄-рецепторов, агонисты опиоидных рецепторов, ингибиторы протонной помпы (ИПП) и др. [2].

При планировании терапии рекомендуется выделять больных с легким, среднетяжелым и тяжелым течением ФГИР.

Легкое течение. Пациенты с легкими и нечастыми симптомами составляют примерно 40% всех больных. Они чаще обращаются к врачу первичного звена, чем к гастроэнтерологу, обычно не имеют ухудшения функций или психологического дистресса. Симптоматика часто связана с гастроинтестинальной дисфункцией (тошнота, диарея, запор), боль носит минимальный или легкий характер, у пациентов нет доминирующей психопатологической симптоматики, а качество их жизни обычно не страдает или меняется незначительно. Такие пациенты редко обращаются к врачу и ведут обычный образ жизни без каких-либо ограничений. В таких случаях рекомендуется подробно объяснять пациентам сущность симптомов, рассказывать, как с ними бороться немедикаментозными методами, обычно с помощью модификации диеты (ограничение или исключение некоторых пищевых субстанций — глютена, лактозы, FODMAPs, жирной пищи, алкоголя).

Течение средней тяжести. Таких пациентов несколько меньше — около 30-35%. Они чаще наблюдаются у гастроэнтерологов, отмечают ухудшение качества жизни, повседневной активности, обычно испытывают боль умеренной интенсивности и отмечают психологический стресс, могут иметь сопутствующие заболевания, включая психопатологию, всегда нуждаются в назначении медикаментозного лечения, проводимого в зависимости от преобладающих симптомов. Пациентам рекомендуется ежедневный мониторинг симптомов в течение 2 недель с целью идентификации возможных провоцирующих факторов и последующего воздействия на них.

Таблица 3. Диагностические критерии клинических вариантов СРК

| Преобладающая форма стула по Бристольской шкале формы кала в дни с по меньшей мере однократным ненормальным опорожнением кишечника | | |
|--|----------------------------|--|
| 1 | СРК с преобладанием запора | ≥ 25% испражнений 1-го или 2-го типа по Бристольской шкале и ≤ 25% испражнений 6-го или 7-го типов по Бристольской шкале |
| 2 | СРК с преобладанием диареи | ≥ 25% испражнений 6-го или 7-го типа по Бристольской шкале и ≤ 25% испражнений 1-го или 2-го типов по Бристольской шкале |
| 3 | Смешанный СРК | ≥ 25% испражнений 1-го или 2-го типа по Бристольской шкале и ≥ 25% испражнений 6-го или 7-го типов по Бристольской шкале |
| 4 | Неклассифицируемый СРК | Пациенты, отвечающие диагностическим критериям СРК, но патологическая консистенция кала не соответствует критериям 1-го, 2-го, 3-го субтипов |
| | | Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики — сообщение пациента о нарушении стула с преобладанием запора (тип 1, 2) |
| | | Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики — сообщение пациента о нарушении стула с преобладанием диареи (тип 6, 7) |
| | | Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики — сообщение пациента о нарушении стула по типу запора и диареи |
| | | Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики — сообщение пациента о частой смене формы кала |

Таблица 4. «Перекрест» заболеваний пищеварительного тракта

| Возможные варианты | Общие патогенетические механизмы | Внепищеварительные проявления |
|--|--|---|
| ФД + СРК ФД + ГЭРБ ГЭРБ + ФД СРК + ФД ГЭРБ + СРК СРК + ГЭРБ СРК + ГЭРБ + ФД Функциональная изжога + СРК | Минимальное воспаление Моторно-эвакуаторные нарушения Висцеральная гиперчувствительность | Головная боль Боль в нижней части спины Депрессия Тревога Фибромиалгия Синдром хронической усталости Бессонница Интерстициальный цистит, гиперактивный мочевого пузыря |

Кроме того, таким больным рекомендуется психологическое лечение, включая когнитивно-поведенческую терапию, релаксацию, гипноз и др.

Тяжелое течение. Около 20-25% больных имеют выраженные и нередко — рефрактерные симптомы. У них часто имеется и нередко доминирует психопатологическая симптоматика, существенно ухудшается качество жизни, они часто обращаются ко многим врачам и проводят множество ненужных диагностических исследований, ставят перед собой нереальные цели лечения. В таких случаях врач должен назначать дополнительные исследования в соответствии с объективными данными, а не по требованию больного, ставить реальные цели лечения (например, улучшение качества жизни, а не полное избавление от боли), усиливать ответственность больного за лечение и выполнение врачебных рекомендаций. Кроме того, обычно проводится психологическое лечение и назначаются антидепрессанты (трициклические или ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина). Наибольший эффект оказывает мультидисциплинарный подход к ведению таких больных.

При ПДС в качестве препаратов 1-й линии рекомендуют применять прокинетики — препараты, на разных уровнях и с помощью различных механизмов меняющие пропульсивную активность ЖКТ и ускоряющие транзит пищевого болюса. Если ранее наиболее широко применяли метоклопрамид и домперидон, то в настоящее время — итоприда гидрохлорид и мосаприд, значительно реже — пруклоприд, антагонисты 5-HT₃-рецепторов, антагонисты опиатных рецепторов и рецепторов холецистокинина (рис. 3) [33, 42, 44].

ИПП рассматривают как эффективные средства для лечения ФД, в первую очередь ЭБС. Их эффективность превышает таковую плацебо на 10-15%,

что показано в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Не исключено, что их эффективность может быть связана с недиагностированной ГЭРБ или «перекрестом» симптомов ФД и ГЭРБ. Как правило, ИПП при ПДС неэффективны [10, 33, 41].

На современном этапе в клинической практике используются следующие представители группы ИПП: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол. В настоящее время перспективным ИПП является препарат эзомепразола — Эзонекса (Фармак, Украина). Особенностью и уникальностью эзомепразола является то, что это чистый оптический изомер среди ИПП, благодаря этому достигается улучшение фармакокинетического профиля и значительное повышение биодоступности препарата, что обеспечивает лучшее подавление продукции соляной кислоты париетальными клетками желудка. По литературным данным, эзомепразол, в сравнении с ИПП — рацематами, обладает определенными фармакокинетическими особенностями [1, 3]. В рамках феномена стереоселективности метаболизм эзомепразола печеночным ферментом цитохромом P450 (CYP), в частности его изоформами CYP3A4 и преимущественно CYP2C19 (S-мефенитоин гидроксилаза), протекает в 3 раза медленнее, чем метаболизм его рацемата (омепразола). При этом происходит увеличение такого показателя, как площадь под кривой «концентрация в плазме — время» (AUC), что определяет более высокую биодоступность эзомепразола, то есть большее количество изомеров в кровотоке достигает париетальных клеток [1, 3]. Это позволило предположить, что эзомепразол обладает способностью более мощно подавлять желудочную секрецию [6]. Так, в своем исследовании Т. Andersson и соавт. сравнивали действие 20 мг эзомепразола и 20 мг омепразола на кислотную

продукцию, стимулированную пентагастроном, у здоровых добровольцев и отметили, что уже в первый день приема эзомепразола было достигнуто подавление кислотной продукции на 46%, а при приеме омепразола — только на 35% [6].

Также в одном из исследований оценивалась эффективность эзомепразола по влиянию на клиническое течение ФД [36]. В этом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было выявлено, что при приеме эзомепразола в дозе 40 мг 1 раз в сутки через 8 недель лечения не было достоверного различия по количеству паци-

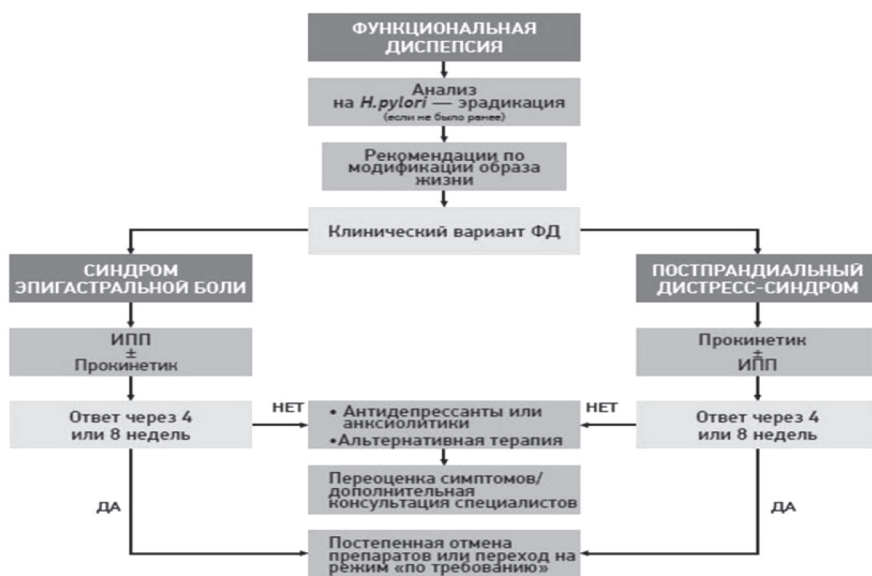


Рис. 3. Алгоритм лечения ФД

ентов, у которых симптомы полностью разрешились, между основной (n=109) группой (55,1%) и группой контроля (n=115), получавшей плацебо (46,1%). В то же время авторы исследования отмечали, что значительно большее число пациентов достигали купирования симптомов на 4-й неделе лечения в основной группе по сравнению с плацебо: 50,5% по сравнению с 32,2%.

В другом, небольшом по численности пациентов рандомизированном исследовании, показана эффективность краткосрочного (7 дней) курса лечения эзомепразолом 40 мг 1 раз в сутки в отношении купирования симптомов функциональной диспепсии [36]. Полное купирование симптомов достигнуто в контрольные сроки у 12 из 15 больных, лечившихся эзомепразолом, в то время как в группе плацебо лишь у 2 из 16 пациентов ($p < 0,001$).

Среди всех проявлений СРК абдоминальная боль является наиболее беспокоящим симптомом и существенно снижает качество жизни более чем у 29% пациентов [25]. К средствам, рекомендованным для терапии боли при ФГИР, относятся спазмолитические препараты — мебеверин, пинаверия бромид, тримебутин.

Особый интерес в настоящее время представляет препарат Спарк (Фармак, Украина) — капсулы мебеверина в кислотоустойчивой оболочке — блокатор натриевых каналов, фенилэтиламинового производное резерпина, оказывающее расслабляющее действие на гладкую мускулатуру без атропиноподобного эффекта. Мебеверин имеет обширную доказательную базу и не взаимодействует с другими лекарственными средствами, что особенно важно у пациентов с коморбидными состояниями [15]. В многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании с 5-HT₃-антагонистом рамосетроном была показана высокая эффективность препарата в купировании болевого синдрома [27]. Исследования мебеверина с тримебутином выявили сопоставимую эффективность препаратов [37].

По данным метаанализов, учитывающих результаты рандомизированных контролируемых исследований, клиническая эффективность мебеверина в уменьшении абдоминальной боли существенно отличается от плацебо [14, 39].

Во всех исследованиях прием мебеверина сопровождался хорошей переносимостью; частота нежелательных эффектов не превышала таковую в группе плацебо [20].

Показано, что назначение спазмолитических препаратов — мебеверина, наряду с уменьшением боли в животе, приводит к улучшению качества жизни пациентов с разными вариантами СРК [22, 37]. Положительные изменения в показателях качества жизни не являются долгосрочными в связи

с тем, что симптоматические средства однократно купируют проявления болевого синдрома и не влияют на частоту рецидивов [8].

Для нормализации стула при СРК рекомендовано применение противодиарейных или слабительных средств, прокинетики и спазмолитических препаратов.

В качестве симптоматической терапии нарушений стула при СРК-Д используются препараты, замедляющие моторику кишечника, и адсорбирующие средства.

Лоперамида гидрохлорид — агонист опиоидных μ -рецепторов в миэнтеральном сплетении, снижающий тонус гладкой мускулатуры кишечника. Препарат способствует замедлению моторики кишечника, уменьшению скорости транзита и увеличению реабсорбции воды и ионов [38]. Имеются доказательства эффективности препарата в нормализации частоты и формы стула у пациентов с СРК-Д [38]. Вместе с тем показано, что лоперамид не влияет на симптом абдоминальной боли и даже может усиливать ночные болевые приступы [45]. В связи с этим лоперамид может быть рекомендован только в качестве средства для лечения безболевой диареи, которая практически не встречается при СРК [38]. По данным исследований, длительное лечение нарушений стула лоперамидом может привести к развитию хронического запора, нарушению микрофлоры кишечника [16, 35]. Лоперамид способен взаимодействовать с другими лекарственными средствами, влиять на ЦНС через связи с Р-гликопротеидом, вызывать привыкание и оказывать кардиотоксическое действие при увеличении дозы [26].

Диоктаэдрический смектит — адсорбирующий противодиарейный препарат, способствующий стабилизации слизистого барьера и уменьшению воспаления, вызванного провоспалительными медиаторами — ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-1 β [31]. Исследования подтвердили высокую эффективность диосмектита в купировании диареи у пациентов с СРК с диареей. Рандомизированное двойное слепое контролируемое 8-недельное исследование с участием более 100 пациентов с подтвержденным диагнозом СРК обнаружило значительное уменьшение симптомов нарушения стула и абдоминальной боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в группе диосмектита по сравнению с плацебо [13].

В сравнительном исследовании с лоперамидом была продемонстрирована более высокая эффективность диосмектита в купировании боли ($p < 0,05$), вздутия живота ($p < 0,01$) и улучшении качества жизни ($p < 0,05$) [28, 43].

Существует несколько классов слабительных средств — осмотические, солевые, смягчающие, стимуляторы перистальтики, увеличивающие объем каловых масс, активаторы хлорных каналов.

При СРК-3 наиболее часто применяются осмотические препараты. В международных клинических исследованиях была показана возможность длительного применения полиэтиленгликоля (ПЭГ) [7]. Рандомизированное контролируемое исследование и открытое исследование с участием пациентов с СРК-3 подтвердили эффективность ПЭГ в нормализации частоты и формы стула [7, 12]. В сравнительных исследованиях с лактулозой в группе ПЭГ наблюдалась более выраженная динамика частоты стула [11, 19, 24, 28]. По результатам всех исследований у пациентов с СРК с запорами, принимавших осмотические слабительные, не было обнаружено значимого снижения интенсивности абдоминальной боли [7, 11, 12, 24, 28]. Более того, абдоминальная боль наряду с тошнотой и метеоризмом часто присутствовала среди побочных эффектов препарата [11, 19, 24, 28].

Слабительные, относящиеся к группе стимуляторов моторики, — растительные препараты (сенна, ревень, крушина), пикосульфат натрия и бисакодил, — индуцируют секрецию воды, электролитов и активируют перистальтику толстой кишки. В двух крупных плацебо-контролируемых исследованиях эффективности стимуляторов моторики с участием 735 человек [18, 34] интенсивность кишечной моторики в группе бисакодила увеличивалась по сравнению с плацебо в 3 раза, в группе пикосульфата натрия — в 2 раза [21, 23, 46]. Имеются данные об усилении абдоминальной боли, возникновении вздутия и повышенного газообразования у пациентов с СРК в результате приема обозначенных слабительных [47].

Агонист 5-HT₄-рецепторов прукалоприд обладает длительным прокинетическим эффектом в отношении СРК с преобладанием запора и, по некоторым данным, улучшает качество жизни [5, 40]. Имеются данные о том, что прукалоприд не всегда хорошо переносится пациентами — по ре-

зультатам контролируемого исследования, среди побочных эффектов препарата (отсутствующих в группе плацебо) отмечаются умеренная/выраженная диарея и боль в животе [9, 32].

Для нормализации стула при СРК также используются спазмолитические препараты, которые наряду с купированием боли способствуют восстановлению пассажа кишечника [29].

Применение пинаверия и мебеверина в исследовании показало существенное улучшение формы стула через 2 недели ($p < 0,01$) со значительным снижением количества актов дефекации ($p < 0,05$) и улучшением общего самочувствия у пациентов с СРК с диареей [30]. В другом клиническом исследовании была показана эффективность пинаверия в отношении частоты и консистенции стула у пациентов с СРК с запорами, СРК с диареей и СРК-смешанным вариантом [30].

С целью коррекции нервно-психического статуса применяют нейролептики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, анксиолитики.

Определенную сложность представляет лечение пациентов с сочетанием ФД и СРК. Целью медикаментозной терапии при «синдроме перекреста» ФД и СРК являются устранение симптомов, обусловленных висцеральной гиперчувствительностью, повышение качества жизни пациентов и достижение длительной ремиссии с уменьшением потребности в приеме дополнительных лекарств.

Таким образом, изучение «синдрома перекреста» ФГИР остается актуальным, что обусловлено сложностью и многогранностью механизмов развития, клинической картины, выраженным влиянием на качество жизни больных, а также тем, что среди лиц с факторами риска развития данной патологии преобладают пациенты трудоспособного возраста. Продолжается поиск новых терапевтических подходов.

Список использованной литературы

1. Абдулганиева Д.И. // Лечащий врач. — 2011. — № 10. — С. 54-57.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Резолюция Экспертного совета: Как улучшить результаты лечения больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника? // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — 26 (2). — С. 101-4.
3. Исаков В.А. // Consilium Medicum. — 2006. — № 7. — С. 21-26.
4. Лапина Т.Л. // Клинич. фармакология и терапия. — 2002. — Т. 11, № 2. — С. 54-57.
5. Шептулин А.А. Прукалоприд в лечении хронических запоров функциональной природы // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2012. — 22 (1). — С. 9-13.
6. Andersson T., Bredberg E., Sunzel M. et al. // Gastroenterology. — 2000. — 118. — P. A1210.
7. Awad R.A., Camacho S. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyethylene glycol effects on fasting and postprandial rectal sensitivity and symptoms in hypersensitive constipation-predominant irritable bowel syndrome // Colorectal. Dis. — 2010. — 12. — P. 1131-8.
8. Brandt L.J., Chey W.D. et al. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — 104 (1). — P. 1-35.
9. Camilleri M., Beyens G., Kerstens R. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study // Neurogastroenterol. Motil. — 2009. — 21 (12). — P. 1256-117.
10. Camilleri M., Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — 10 (3). — P. 187-194.
11. Candy D., Edwards D., Geraint M. Treatment of Faecal Impaction with Polyethylene Glycol Plus Electrolytes (PGE+E) Followed by a Double-blind Comparison of PEG+E Versus Lactulose as Maintenance Therapy // J. Pediatric. Gastroenterology Nutrition. — 2006. — 43 (1). — P. 65-70.

12. Chapman R.W., Stanghellini V., Geraint M. et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — 108. — P. 1508-15.
13. Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y. et al. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — 22. P. 2266-72.
14. Darvish-Damavandi M., Nikfar S., Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — 16 (5). — P. 547-53.
15. Den Hertog A., Van den Akker J. Modification of alpha 1-receptor-operated channels by mebeverine in smooth muscle cells of guinea-pig taenia caeci // *Eur. J. Pharmacol.* — 1987. — 138 (3). — P. 367-74.
16. Douma J.A., Smulders Y.M. Loperamide for acute infectious diarrhea // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 2015. — 159. — A9132.
17. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction // *Gastroenterology.* — 2016. — 150 (6). — P. 1262-79.
18. Ford A.C., Suares N.C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: Systematic Review and Meta-Analysis // *Gut.* — 2011. — 60. — P. 209-18.
19. Greenslade R. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation // *Int. J. Nurs. Pract.* — 2017. — 23. — P. 125-34.
20. Heading R., Bardha K., Nelson J.M., Griffin P.M., Jones T.F. et al. Antimicrobial and antimotility agent use in persons with shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection in FoodNet Sites // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — 52 (9). — P. 1130-2.
21. Hollerbach S. et al. Systematic review: the safety and tolerability of pharmacological agents for treatment of irritable bowel syndrome — a European perspective // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — 24. — P. 207-36.
22. Hou X., Chen S., Zhang Y. et al. Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), Assessed Using the IBS — Quality of Life (IBS-QOL) Measure After 4 and 8 Weeks of Treatment with Mebeverine Hydrochloride or Pinaverium Bromide: Results of an International Prospective Observational Cohort Study in Poland, Egypt, Mexico and China // *Clin. Drug Invest.* — 2014. — 34 (11). — P. 783-93.
23. Kamm M.A., Müller-Lissner S., Wald A. et al. Stimulant laxatives are effective in chronic constipation: multi-center, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of bisacodyl // *Gastroenterology.* — 2010. — 138 (1). — P. 228.
24. Khoshoo V., Armstead C., Landry L. Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — 23. — P. 191-6.
25. Koloski N.A., Boyce P.M., Jones M.P. et al. What level of IBS symptoms drives impairment in health-related quality of life in community subjects with irritable bowel syndrome? // *Qual. Life Res.* — 2012. — 21. — P. 829-36.
26. Kreisl W.C., Liow J.S., Kimura N. et al. P-glycoprotein function at the blood-brain barrier in humans can be quantified with the substrate radiotracer ¹¹C-N-desmethyl-loperamide // *J. Nucl. Med.* — 2010. — 51 (4). — P. 559-66.
27. Lee K.J., Kim N.Y., Kwon J.K. et al. Efficacy of ramosetron in the treatment of male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: a multicenter, randomized clinical trial, compared with mebeverine // *Huh. Motil.* — 2011. — 23 (12). — P. 1098-104.
28. Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — 7 (7). — CD007570.
29. Lu C.L., Chen C.Y., Chang F.J. et al. Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — 15. — P. 925-30.
30. Mahadeva S., Goh K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — 12 (17). — P. 2661-2666.
31. Mahraoui L., Heyman M., Plique O. et al. Apical effect of diosmectite on damage to the intestinal barrier induced by basal tumor necrosis factor-alpha // *Gut.* — 1997. — 40. — P. 339-43.
32. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. European Helicobacter Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // *Gut.* — 2012. — 61 (5). — P. 646-664.
33. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — 18(4). — P. CD001960.
34. Mueller-Lissner S., Kamm M.A., Wald A. et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — 105. — P. 897-903.
35. Nelson J.M., Griffin P.M., Jones T.F. et al. Antimicrobial and antimotility agent use in persons with shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection in FoodNet Sites // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — 52 (9). — P. 1130-2.
36. Quigley E.M. et al. World Gastroenterology Organization global guidelines irritable bowel syndrome: a global perspective update September 2015 // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2016. — 50 (9). — P. 704-13.
37. Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M. et al. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome // *Mymensingh Med. J.* — 2014. — 23 (1). — P. 105-13.
38. Regnard C., Twycross R., Mihalyo M. et al. Loperamide // *J. Pain Symptom Manage.* — 2011. — 42. — P. 319-23.
39. Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J. et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — 8. — P. CD003460.
40. Sajid M.S., Hebban M., Baig M.K. et al. Use of Prucalopride for Chronic Constipation: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Randomized, Controlled Trials // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2016. — 22 (3). — P. 412-22.
41. Sakurai K., Nagahara A., Inoue K. et al. Efficacy of omeprazole, famotidine, mosapride and teprenone in patients with upper gastrointestinal symptoms: an omeprazole-controlled randomized study (J-FOCUS) // *BMC Gastroenterol.* — 2012. — 12. — 42 p.
42. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastrointestinal disorders // *Gastroenterology.* — 2012. — 150 (6). — P. 1380-1392.
43. Tack J., Müller-Lissner S. et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation — European perspective // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — 23 (8). — P. 697-710.
44. Talley N.J., Ford A.C. Functional dyspepsia // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — 373 (19). — P. 1853-1863.
45. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Warns about Serious Heart Problems with High Doses of the Antidiarrheal Medicine Loperamide (Imodium), Including from Abuse and Misuse [On line], 2016. Режим доступу: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm504617.html>
46. Wu P.E., Juurlink D.N. Clinical Review: Loperamide Toxicity // *Emerg. Med.* — 2017. — 70 (2). — P. 245-2.
47. Xing J.H., Soffer E.E. Adverse effects of laxatives // *Dis. Colon Rectum.* — 2001. — 44. — P. 1201-9.

Надійшла до редакції 13.11.2018 р.

«OVERLAP-SYNDROME» IN FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS: A COMPREHENSIVE APPROACH TO TREATMENT L.V. Zhuravlyova, Y.O. Shekhovtsova

Abstract

Modern data on the frequency and characteristics of the combination of functional gastrointestinal disorders are presented. «Overlap-syndrome» is considered as a multifactorial disease with various pathogenetic mechanisms and the phenomenon of «mutual burdening». A variety of clinical forms and variants of their comorbidity makes it difficult to diagnose and increases the selectivity to the prescribed therapy. The main groups of drugs for the correction of functional gastrointestinal disorders are given.

Keywords: functional diseases of the digestive system, «overlap-syndrome», pathogenesis of functional digestive disorders, treatment.