

**ГОУ ВПО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. профессора В. Ф. Войно – Ясенецкого
Минздравсоцразвития РФ»
Кафедра Внутренних болезней № 2 с курсом ПО.**

**Зав. кафедрой: проф., д.м.н. Демко И.В.
Проверил: к.м.н. Путинцева И.В.**

**РЕФЕРАТ на тему:
«Современные подходы к лечению синдрома
раздраженного кишечника»**

Выполнил: врач-ординатор Веселов А.Е.

Красноярск, 2018 г.

Содержание:

- Определение
- Этиология и патогенез
- Классификация
- Диагностика
- Лечение
- Профилактика и диспансерное наблюдение
- Список литературы.

Определение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью животе, возникающей по меньшей мере 1 раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя или более): Связана с дефекацией, связана с изменением частоты стула и/или формы стула. Эти симптомы должны отмечаться у больного последние 3 месяца при общей продолжительности не менее 6 месяцев.

Этиология и патогенез

Согласно современной концепции патогенеза СРК в формировании данного заболевания важную роль играют генетическая предрасположенность, а также психосоциальные факторы, включающие в себя стрессовые ситуации, нарушение копинга (способности преодолевать стресс) и недостаточную социальную поддержку. Сочетание данных составляющих приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности и нарушению моторики кишки.

Однако, в настоящее время схема патогенеза может быть дополнена целым рядом звеньев, касающихся изменений, локализованных на уровне кишечной стенки: таких как увеличение экспрессии сигнальных рецепторов, белков плотных контактов, нарушение цитокинового профиля, наличие неспецифического воспаления, а также изменение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры.

Представители условно-патогенной и патогенной микрофлоры, обладающие факторами адгезии, и проникающие в лимфоидные фолликулы, запускают каскад иммунных реакций, приводящих к развитию воспаления в кишечной стенке. Так, в публикациях последних лет приводятся данные о повышении уровня интраэпителиальных лимфоцитов, плазматических клеток, лимфоцитов, тучных клеток в слизистой оболочке кишечника пациентов, страдающих СРК.

Информация о наличии воспаления трансформируется в электрический сигнал, который проводится по чувствительным нервным волокнам к спинномозговому ганглию, откуда центральные аксоны направляются через задние корешки в задний рог спинного мозга, что приводит к гиперактивации высших нервных центров (в первую очередь, лимбической системы) и усилению эфферентной иннервации кишечника.

Согласно данным, приводимым в современной литературе, сопутствующие тревожные, депрессивные, ипохондрические расстройства отмечаются у 75–100%

больных СРК. В ряде случаев клинически значимое сопутствующее психическое расстройство может приводить к усилению выраженности гастроэнтерологических симптомов.

Классификация

При классификации синдрома раздраженного кишечника, в зависимости от характера изменений стула, выделяют:

- СРК с запором (СРК-З): более чем в 25% дефекаций форма стула 1-2 по Бристольской шкале; менее, чем в 25% дефекаций - 6-7 по Бристольской шкале. Альтернативный вариант постановки диагноза данного варианта заболевания: пациент сообщает, что у него преимущественно запоры (1-2 тип по Бристольской шкале);
- СРК с диареей (СРК-Д): более чем в 25% дефекаций форма стула 6-7 по Бристольской шкале, менее, чем в 25% дефекаций – 1-2 по Бристольской шкале. Альтернативный вариант постановки диагноза данного варианта заболевания: пациент сообщает, что у него преимущественно диарея (6-7 тип по Бристольской шкале);
- Смешанный вариант СРК (СРК-М): более чем в 25% дефекаций форма стула 1-2 по Бристольской шкале, и более, чем в 25% дефекаций – 6-7 по Бристольской шкале. Альтернативный вариант постановки диагноза данного варианта заболевания: пациент сообщает, что у него возникает как запор (более, чем в $\frac{1}{4}$ всех дефекаций), так и диарея (более, чем в $\frac{1}{4}$ всех дефекаций). Соответственно тип 1-2 и 6-7 по Бристольской шкале;
- Неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н): жалобы пациента соответствуют диагностическим критериям СРК, но недостаточны для того, чтобы были диагностированы первые три варианта заболевания.

Диагностика

Согласно Римским Критериям IV, СРК диагностируется при наличии следующих симптомов: рецидивирующая боль в животе, возникающая по меньшей мере 1 раз в неделю, характеризующаяся следующими признаками (двумя или более):

- связана с дефекацией;
- сочетается с изменением частоты стула;
- сочетается с изменением консистенции стула.

Симптомы возникают на протяжении последних 3-х месяцев при общей продолжительности не менее 6 месяцев.

При формулировании диагноза необходимо указать тип преобладающих нарушений стула. Возможны четыре формулировки диагноза:

1. Синдром раздраженного кишечника с диареей.
2. Синдром раздраженного кишечника с запором.
3. Синдром раздраженного кишечника, смешанный вариант.
4. Синдром раздраженного кишечника, неклассифицируемый вариант.

Жалобы, предъявляемые больными СРК, условно можно разделить на три группы:

- ☐ кишечные;
- ☐ относящиеся к другим отделам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, тошнота, изжога);
- ☐ негастроэнтерологические (диспареуния, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, фибромиалгия, мигрень).

Наличие симптомов, относящихся к другим отделам ЖКТ, а также негастроэнтерологических симптомов делает диагноз функционального расстройства более вероятным.

При установлении диагноза СРК следует оценить наличие следующих характерных симптомов:

1. Боль в животе
2. Ощущение вздутия живота
3. Нарушения стула, в виде запора, поноса или их чередования
4. Нарушения акта дефекации в виде императивных позывов на дефекацию или чувство неполного опорожнения кишечника.

Физикальное обследование

Физикальное обследование должно быть направлено на исключение органической патологии и в обязательном порядке включать в себя осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки.

Лабораторная диагностика

Диагностическим минимумом при наличии симптоматики, соответствующей СРК является проведение общего анализа крови с определением СОЭ, определение уровня Среактивного белка, общий анализ мочи, кала и тест на скрытую кровь, а также определение антител IgA к тканевой трансглутаминазе.

Инструментальная диагностика

При отсутствии симптомов тревоги решение о проведении инструментального обследования принимается индивидуально с учетом анамнеза и наследственности. В рутинной практике исключение всех потенциальных органических патологий не является обоснованным при отсутствии характерных симптомов.

Дополнительным подтверждением диагноза может служить определение висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ).

Лечение

Лечение СРК комплексное. В настоящее время с позиций медицины, основанной на доказательствах, в лечении пациентов, страдающих СРК, подтверждена эффективность препаратов, нормализующих моторику, влияющих на висцеральную чувствительность или воздействующих на оба механизма. Препараты, оказывающие влияние на воспалительные изменения кишечной стенки, находятся в стадии изучения у данной категории больных, и пока не нашли широкого применения.

Диета и образ жизни

Диета при СРК подбирается индивидуально путем исключения продуктов, вызывающих усиление симптомов заболевания (элиминационная диета). Несмотря на противоречивые данные исследований по оценке эффекта от назначения конкретной диеты, всем пациентам с СРК следует рекомендовать (УДД 5, УУРД)

1. Принимать пищу регулярно в специально отведенное для этого время, избегать приема пищи в спешке, в процессе работы. Не пропускать приемы пищи и не допускать длительных перерывов между приемами пищи.
2. При диарейном и смешанном варианте СРК возможно назначение аглютиновой диеты [25], а также диеты с низким содержанием олиго-ди-моносахаридов (лактозы, фруктозы, фруктанов, галактанов) и полиолов (сорбитола, ксилитола, маннитола) [26-27]. Вариант диеты см. в Приложении В (информация для пациентов).
3. При недостаточной эффективности диеты – возможно назначение альфа-галактозидазы (1-3 таблетки с первыми порциями пищи) [5].
4. Целесообразно рекомендовать пациенту «ведение пищевого дневника» для выявления продуктов, употребление которых приводит к усилению симптомов заболевания.

Масштабные исследования эффективности увеличения физической активности при СРК не проводились. Тем не менее, пациентам с СРК следует рекомендовать умеренные физические нагрузки (ходьба, езда на велосипеде, занятия аэробикой), которые приводят к достоверному уменьшению основных симптомов заболевания (УДД 2b, УУРВ) [28-29].

3.1.2 Препараты для купирования боли

Согласно Римским критериям IV пересмотра спазмолитики рекомендованы для лечения абдоминальной боли у пациентов с СРК (УДД 1b, УУР А) [3].

Эффективность данной группы препаратов в сравнении с плацебо (58% и 46% соответственно) подтверждена в мета-анализе 29 исследований, в которых приняли участие 2333 пациента. Показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного) при применении спазмолитиков оказался равным 7 [30].

При сравнении препаратов высокая эффективность была отмечена при применении гиосцина бутилбромид и пинаверия бромид (NNT=3) [31]; кроме того, по данным отдельных исследований назначение некоторых спазмолитиков (например, мебеверина), наряду с уменьшением боли в животе приводит к достоверному улучшению качества жизни пациентов с различными вариантами СРК [32]. Также мебеверин обладает высоким профилем безопасности и хорошо переносится при длительном применении [33-34].

3.1.3 Препараты для купирования диареи

Для лечения СРК с диареей применяются такие препараты, как лоперамида гидрохлорид, диоктаэдрический смектит, невсасывающийся антибиотик рифаксимин и пробиотики.

Снижая тонус и моторику гладкой мускулатуры ЖКТ, лоперамида гидрохлорид улучшает консистенцию стула, уменьшает количество позывов на дефекацию, однако, не оказывает существенного влияния на другие симптомы СРК, в том числе на абдоминальную боль. В связи с отсутствием проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ) по сравнению лоперамида с другими антидиарейными средствами, уровень достоверности доказательств эффективности приема лоперамида относится ко 2 категории, уровень убедительности рекомендаций некоторые авторы относят к категории А (при диарее, не сопровождающейся болью) и категории С – при наличии боли в животе (УДД 2, УУР А-С) [31].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании F.Y Chang и соавторов (2007), оценивалась эффективность применения диоктаэдрического смектита в течение 8 недель у 104 пациентов с диарейным вариантом СРК. Ежедневный прием препарата (1 пакетик 3 раза в день) способствовал достоверному (по сравнению с данными на начальном этапе исследования и плацебо) улучшению качества жизни больных с СРК, а также уменьшению интенсивности боли в животе и метеоризма (УДД 2, УУР В) [35].

Согласно данным мета-анализа 18 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включающих 1803 пациента СРК с диареей, короткий курс приема невсасывающегося антибиотика рифаксимины достаточно эффективно купирует диарею, а также способствует уменьшению вздутия живота у таких больных. При этом показатель NNT оказался равным 10,2. Применение рифаксимины может быть рекомендовано для лечения СРК (УДД 1b, УУР В)

Препараты для лечения запора

Лечение хронических запоров, в том числе СРК с запором, следует начинать с общих рекомендаций, таких как увеличение в рационе пациента объема потребляемой жидкости до 1,5-2 л в сутки, увеличение содержания растительной клетчатки, а также повышение физической активности (УДД 3, УУР С) [37-38]. С позиций медицины, основанной на доказательствах, уровень исследований, в которых изучалась эффективность общих мероприятий (диета, богатая клетчаткой, регулярный прием пищи, потребление достаточного количества жидкости, физическая активность) был невысоким и базировался большей частью на мнении экспертов, основанном на отдельных клинических наблюдениях. Таким образом, уровень доказательности соответствует III категории, достоверность практических рекомендаций.

Для лечения СРК с запором применяются слабительные следующих групп:

- ☐ слабительные, увеличивающие объем каловых масс (пустые оболочки семян подорожника);
- ☐ осмотические слабительные (макрогол 4000, лактулоза);
- ☐ слабительные средства, стимулирующие моторику кишки (бисакодил).

При неэффективности слабительных препаратов возможно назначение энтерокинетики прукалоприда.

Осмотические слабительные.

К наиболее изученным представителям данной группы препаратов относятся полиэтиленгликоль (ПЭГ, макрогол) и лактулоза, способствующие замедлению всасывания воды и увеличению объема кишечного содержимого. Не метаболизируются в ЖКТ, не вызывают структурных изменений толстой кишки и привыкания, способствуют восстановлению естественных позывов на дефекацию. Эффективность осмотических слабительных была доказана в плацебо-контролируемых исследованиях, включая длительное применение (12 месяцев) и использование в педиатрии. Увеличение частоты и улучшение консистенции стула через три месяца от начала лечения отмечалось у 52% больных СРК с преобладанием запоров на фоне приема ПЭГ и лишь у 11% пациентов,

принимавших плацебо. В международных клинических исследованиях была показана возможность длительного применения ПЭГ (до 17 месяцев)

При курсовом назначении ПЭГ был показан эффект последствия – обеспечение нормальной работы кишечника после отмены препарата. Согласно данным Американского Колледжа Гастроэнтерологов (AmericanCollegeofGastroenterology, ACG) и заключению Американского общества хирургов-колопроктологов (AmericanSocietyofColonandRectalSurgeons, ASCRS), уровень доказательности эффективности данной группы препаратов – 1, однако, уровень доказательности практических рекомендаций варьирует: от категории А (по данным AGG), до категории В (по данным ASCRS).

Слабительные средства, стимулирующие моторику кишки.

Лекарственные препараты данной группы стимулируют хеморецепторы слизистой оболочки толстой кишки и усиливают её перистальтику. Согласно результатам недавно проведенного исследования, количество самостоятельных актов дефекации у больных хроническим запором на фоне приема бисакодила увеличивалось с 0,9 до 3,4 в неделю, что было достоверно выше, чем у пациентов, принимавших плацебо (увеличение числа актов дефекации с 1,1 до 1,7 в неделю)

Энтерокинетики

При отсутствии эффекта на фоне приема указанных выше слабительных препаратов, целесообразно назначение прокинетики из группы агонистов 5-НТ4рецепторов. Единственный на сегодняшний день препарат этого класса, доступный в России, – прукалоприд. Препарат одобрен с 2009 года в европейских странах для лечения хронических запоров у женщин, в том числе и при СРК-3, когда слабительные средства не обеспечили должного эффекта в устранении симптомов запора.

Прукалоприд положительно влияет на все симптомы запора, включая сопутствующие (вздутие, абдоминальную боль), а также улучшает качество жизни и обеспечивает стойкий эффект при длительном применении (УДД 2а, УУР В). Препарат отличается удобство приема и дозирования (1 мг у лиц старше 65 лет или 2 мг у лиц моложе 65 лет однократно в сутки) и предсказуемость эффекта. Побочные эффекты препарата, обычно мягкой степени выраженности (головная боль, тошнота, диарея, боль в животе), отмечаются чаще всего в 1-й день лечения, в большинстве случаев проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата. За исключением первого дня приема переносимость прукалоприда идентична плацебо .

Препараты комбинированного действия

Для лечения абдоминальной боли и нарушений стула у пациентов, страдающих СРК, с успехом применяются агонисты периферических опиоидных рецепторов, нормализующие двигательную активность кишечника в результате влияния на различные подтипы периферических опиоидных рецепторов, и, кроме того, повышающие порог болевой чувствительности за счет воздействия на глутаматные рецепторы синапсов задних рогов спинного мозга

Препарат данной группы – тримебутина малеат – безопасен при длительным применении, эффективен для лечения сочетанной функциональной патологии (в частности, при сочетании синдрома функциональной диспепсии и СРК), а также эффективно уменьшает частоту и выраженность абдоминальной боли.

Согласно результатам клинических исследований, схемы лечения, в которые был включен тримебутин, демонстрируют бóльшую эффективность по сравнению со схемами с назначением спазмолитиков в отношении уменьшения выраженности симптомов СРК и функциональной диспепсии (согласно Опроснику «7х7» за исключением запора и нарушения консистенции стула (твердый стул) – в отношении этих симптомов эффективность схем с тримебутином оказалась сравнимой с таковой в схемах с включением спазмолитиков.

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных пищевых продуктов, включая лекарственные препараты и пищевые добавки, оказывающие положительное влияние на функции микрофлоры.

Пробиотический препарат надлежащего качества должен соответствовать целому ряду требований:

- ☐ оболочка, содержащая пробиотик, должна обеспечивать беспрепятственное его прохождение по ЖКТ с последующей доставкой бактериальных клеток в кишку
- ☐ пробиотический препарат должен содержать не менее миллиарда (10^9) бактериальных клеток в капсуле или таблетке на момент продажи и способствовать уничтожению патогенных микроорганизмов в кишечнике, не оказывая при этом отрицательного влияния на другие полезные бактерии.

Альтернативным направлением является сохранение жизнеспособности пробиотиков в ЖКТ и доставка микробных клеток в кишку путем создания микрокапсулированных пробиотических препаратов.

Пробиотики обычно производятся в стране их потребления во избежание нарушений условий их хранения при транспортировке.

Препарат назначается по 1 капсуле 3 раза в день после еды, минимальный срок лечения – 28 дней.

Эффективность препарата в отношении облегчения боли в животе, нормализации частоты и консистенции стула доказана в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях.

3.1.7 Психотропные препараты

Патогенез СРК достаточно сложен для формулирования универсальной гипотезы, которая могла бы описать природу данного заболевания. В публикациях разных лет приводятся данные о нарушении центральных механизмов болевой чувствительности и регуляции моторики кишечника, сопутствующих психических и поведенческих расстройствах из групп расстройств настроения, тревожных и соматоформных расстройств [62-64,72-73]. Стресс, психические травматические события прошлого часто оказываются значимыми факторами для развития СРК.

Описанные выше обстоятельства объясняют интерес к группе психофармакологических лекарственных препаратов, обладающих широким спектром фармакодинамических эффектов центрального и периферического свойства . Психотропные препараты (трициклические антидепрессанты (ТЦА), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также нейролептики) применяются для коррекции эмоциональных нарушений, диагностируемых у большей части пациентов, страдающих СРК, а также для уменьшения боли в животе (УДЦ1a/b, УУР А) [4].

Антидепрессанты.

Согласно Римским критериям IV пересмотра, для уменьшения боли в животе могут назначаться такие антидепрессанты как дезипрамин в дозе 25-100 мг 4 раза в день, пароксетин 10-40 мг 4 раза в день, сертралин 25-100 мг 4 раза в день, циталопрам 10-40 мг 4 раза в день.

Антидепрессанты рассматриваются как достаточно безопасные препараты при лечении СРК.

Нейролептики.

Успешное применение некоторых антипсихотических препаратов для облегчения симптомов тревоги, депрессии, вегетативной дисфункции открывает перспективу назначения этой группы лекарственных препаратов при определённых формах СРК, когда клинически значимое сопутствующее психическое расстройство может приводить к усилению выраженности гастроэнтерологических симптомов .Наряду с влиянием на коморбидные психические расстройства (у 81% больных СРК встречаются клинически

значимые проявления тревожного и/или депрессивного расстройства, психофармакологические препараты обладают эффектами, значимыми для патогенеза СРК.

К антипсихотикам (нейролептикам), обладающим антидепрессивной и противотревожной активностью, относят антипсихотики второго поколения (так называемые атипичные антипсихотики) – Оланзапин, Кветиапин, Арипипразол, Рисперидон, а также некоторые антипсихотики первого поколения, на протяжении долгого времени применяющиеся для лечения психосоматических заболеваний, такие, как Алимемазин. Для облегчения симптомов СРК и коморбидных психических и поведенческих расстройств антипсихотики назначают в меньших дозировках, чем те, которые применяют обычно для лечения тяжелых психических расстройств. Например, для облегчения тревоги и симптомов вегетативной дисфункции суммарная доза Алимемазина составляет 15 мг в сутки (рекомендуется титровать дозу препарата, начиная с 2,5 мг на ночь и давая возможность пациенту адаптироваться к основному нежелательному эффекту – повышенной сонливости в первые сутки приёма).

Хирургическое лечение

При лечении синдрома раздраженного кишечника хирургические методы не применяются.

Реабилитация

Специфические меры реабилитации пациентов с СРК отсутствуют. Являясь хроническим заболеванием, ассоциированным с рядом эмоциональных нарушений, в большинстве случаев, длительное течение СРК требует психотерапевтических методов лечения.

Не было достигнуто достоверного улучшения в самочувствии пациентов при проведении релаксационной терапии, когнитивно-бихевиоральной психотерапии, бихевиоральной психотерапии, проводимой онлайн, психотерапии, направленной на управление факторами стресса), медитативных психотерапевтических практик).

Профилактика и диспансерное наблюдение

Специфических мер профилактики СРК не существует. Являясь доброкачественным заболеванием, не повышающим риск органических заболеваний ЖКТ, СРК не требует дополнительного планового диспансерного наблюдения и контрольных обследований. Решение о повторном обследовании принимается индивидуально при появлении новых симптомов, в первую очередь, симптомов тревоги, а также при резистентном к терапии течении заболевания.

Список литературы

1. Brian E. Lacy, Fermín Mearin, Lin Chang, William D. Chey, Anthony J. Lembo, Magnus Simren, Robin Spiller. *Gastroenterology* 2016;150:1393–1407.
2. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Сочетание синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2015, № 4. С. 75-81.
3. Yarandi SS, Christie J. Functional Dyspepsia in Review: Pathophysiology and Challenges in the Diagnosis and Management due to Coexisting Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract.*, 2013.
4. C.K. Nagasako, Garcia Montes C, Silva Lorena SL, Mesquita MA. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016 Feb;108(2):59-64.
5. Cho HS, Park JM, Lim CH, Cho YK, Lee IS, Kim SW, Choi MG, Chung IS, Chung YK. Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gut Liver.*, 2011 Mar;5(1):29-36.
6. Mark Pimentel, Laura Hwang, Gil Y. Melmed, et.al. New Clinical Method for Distinguishing D-IBS from Other Gastrointestinal Conditions Causing Diarrhea: The LA/IBS Diagnostic Strategy. *Digestive Diseases and Sciences* January 2016, Volume 55, Issue 1, pp 145149.
7. Полуэктова Е.А. Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома раздражённого кишечника. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2014 г.
8. Shalaby SA, Sayed MM, Ibrahim WA, Abdelhakam SM, Rushdy M. The prevalence of coeliac disease in patients fulfilling Rome III criteria for irritable bowel syndrome. *Arab J Gastroenterol.* 2016 Jun 24. pii: S1687-1979(16)30028-4.
9. Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К. Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника и глютенной энтеропатии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015, Т.19. № 6, С. 39-48.
10. Jian-Feng Yang, Mark Fox, Hua Chu, Xia Zheng, Yan-Qin Long, Daniel Pohl, Michael Fried, Ning Dai. Four-sample lactose hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome patients with diarrhea. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 28; 21(24): 7563–7570.