

Перспективы терапии болевой формы синдрома раздраженного кишечника

В.Б. Гриневич, В.Ю. Голофеевский, Е.И. Сае, Н.Н. Щербина, А.И. Орос

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Синдром раздраженного кишечника (СРК) как отдельная нозологическая форма в силу своей широкой распространенности и во многом поэтому наибольшей изученности является своего рода «ключом» понимания патогенеза функциональных заболеваний органов пищеварения. СРК определяется как функциональное заболевание кишечника, в клинической картине которого боль в животе или эквивалентный ей дискомфорт связаны с дефекацией или изменением стула.

Всего в общей популяции около 10–20% взрослого населения имеют симптомы, соответствующие СРК, и, по данным подавляющего большинства исследований, женщины страдают ориентировочно в 2 раза чаще мужчин [1, 8]. Средний возраст пациентов с СРК составляет 25–43 года. Пациентам с первично выставленным диагнозом СРК следует особенно тщательно исключать органические заболевания, в первую очередь колоректальный рак, дивертикулез, полипоз, ишемический колит и др. Среди лиц старшей возрастной категории (60–85 лет) распространенность СРК составляет 10,9% по сравнению с 17% у лиц 30–60 лет.

Симптомы СРК, как правило, сохраняются длительное время, часто сочетаются с другими функциональными расстройствами [1] и практически всегда значимо снижают качество жизни пациентов [1, 3, 6]. Заболевание наносит выраженный финансовый урон обществу как по показателям прямых затрат на медицинское обследование и лечение, так и по показателям не прямых расходов вследствие необходимости компенсировать длительные периоды вынужденной временной нетрудоспособности пациентов [1, 3, 8].

Согласно современным представлениям СРК является биопсихосоциальным заболеванием, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических механизмов: негативного психосоциального воздействия и рецепторно-двигательной дисфункции, т.е. нарушения висцеральной чувствительности и моторной активности кишечника. При этом имеются основания рассматривать гиперчувствительность как основу всей функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В исследованиях W.E. Whitehead с помощью баллонно-дилатационного теста подтвержден феномен висцеральной гиперчувствительности, которая не распространяется на восприятие соматической боли [11]. Были обнаружены разные виды висцеральной гиперчувствительности, в основе которых лежит как снижение порога восприятия боли, так и более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге восприятия, получившее название аллодиния.

Психологический стресс, определяемый как пусковое звено развития большинства психосоматических заболеваний, следует рассматривать не как совокупность исключительно внешних воздействий, а как значимое нарушение гомеостаза организма, при котором осложняется осуществление его интегративных функций, что и приводит к формированию патологического стресса (дистресса).

Третьим фактором, находящимся в настоящее время в зоне внимания исследователей, являются выраженные нейроэндокринно-иммунные повреждения, которые формируются, в том числе, и после инфекционных заболеваний кишечника, при-

водя к формированию рецепторно-двигательной дисфункции. В основе патогенеза постинфекционного (ПИ) СРК лежит ускоренный кишечный транзит, измененная висцеральная чувствительность, нарушения гепатозентральной циркуляции желчных кислот и повышенная проницаемость кишечной стенки, повышение уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-1b [2, 10], а также увеличение количества клеток хронического воспаления [1, 3, 7] и CD3+-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки [2, 7, 8].

Таким образом, формирование СРК в настоящее время рассматривается как результат взаимодействия многих биологических и психосоциальных факторов. В зависимости от исходных особенностей человека в развитие СРК в различной степени оказываются вовлеченными генетические факторы, измененная двигательная функция кишечника, висцеральная гипералгезия, расстройство адекватного ответа лимбической нервной системы, вегетативные и эндокринные дисфункции и факторы окружающей среды, постинфекционные последствия и психосоциальные расстройства [12].

Известно, что диагноз СРК является диагнозом исключения, поэтому при его постановке обязательно исключение так называемых симптомов тревоги (табл. 1), перечень которых в новых рекомендациях также не изменился. Однако необходимо учитывать, что симптомы тревоги порой могут сочетаться с СРК, как, например, при наличии крови в кале при геморрое.

Очень часто СРК сочетается или порой манифестирует так называемыми внекишечными проявлениями (табл. 2).

Изжога, тошнота, головная боль, боль в пояснице, мочеполовые симптомы и др. часто связаны с СРК, но они не могут быть использованы в качестве его диагностики. Эти симптомы серьезно утяжеляют СРК и, по-видимому, связаны с психологическими факторами [1, 5]. У женщин так называемая тазовая боль [4, 9], утяжеляющая симптомы СРК в течение менструаций [3, 9], и диспареуния (боль во время полового акта) или другие гинекологические симптомы могут затенять диагноз. Неправильная трактовка ведущего симптома может привести к госпитализации и хирургическому вмешательству, особенно

Таблица 1. Симптомы тревоги при СРК

Жалобы и анамнез:

- немотивированная потеря массы тела;
- ночная симптоматика;
- постоянные интенсивные боли в животе как единственный ведущий симптом поражения ЖКТ;
- начало в пожилом возрасте;
- рак толстой кишки у родственников.

Физикальное обследование:

- лихорадка;
- изменения в статусе (гепатомегалия, спленомегалия).

Лабораторные показатели:

- кровь в кале;
- лейкоцитоз;
- анемия;
- увеличение СОЭ;
- изменения в биохимии крови.

Таблица 2. Внекишечные проявления у пациентов с СРК

- дизурия;
- раннее насыщение;
- тошнота;
- фибромиалгия;
- диспареуния;
- боли в пояснице;
- головная боль.

холецистэктомии, аппендэктомии и гистерэктомии [4, 8]. Своевременное распознавание и правильная оценка дисфункции кишки у больных с «тазовой» или абдоминальной болью могут снизить необоснованные хирургические вмешательства.

Для пациентов, которые имеют типичные симптомы СРК и не имеют симптомов «тревоги», тем не менее, рекомендовано дообследование с учетом возраста пациента, продолжительности и тяжести симптомов, психосоциальных факторов при семейном анамнезе желудочно-кишечной патологии. Исследования должны включать лабораторную диагностику кала на скрытую кровь, клинический и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ректороманоскопию, ирригоскопию, а по возможности и фиброколоноскопию, чтобы исключить воспаление, опухоли или другую патологию.

В последние годы традиционные диагностические подходы и методы наблюдения больных с синдромом раздраженного кишечника дополнились новой методикой исследования, которая заключается в оценке качества жизни пациентов.

Под качеством жизни понимают интегральную характеристику физического, психического и социального функционирования человека [2, 3]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов» [2, 4]. Другими словами, хорошее состояние здоровья индивидуума и его жизненное благополучие есть отражение удовлетворения его потребностей и его адаптации в физической, психологической и социальной сферах.

ВОЗ была проделана большая исследовательская работа по выработке основополагающих критериев качества жизни человека конца XX века [2, 5]. К ним относятся:

- физические (сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых);
- психологические (положительные эмоции, мышление, концентрация внимания, самооценка, внешний вид, негативные переживания);
- уровень самостоятельности (повседневная активность, работоспособность, зависимость от лекарств и лечения);
- общественная жизнь (личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта, сексуальная активность);
- окружающая среда (благополучие, безопасность, быт, обеспеченность, доступность и качество медицинского и социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения и повышения квалификации, досуг, экологическая обстановка) [2, 4].

Именно эти критерии лежат в основе современных представлений о качестве жизни, которое следует определять как индивидуальное положение данного индивидуума в жизни общества. Иначе, качество жизни – степень комфорта человека как внутри себя, так и в рамках своего общества [2, 5]. Наиболее распространенным способом измерения качества жизни в медицине является субъективный способ, основанный на восприятии пациентом своего благополучия и предполагающий самооценку. В настоящее время существует более

100 вопросников, измеряющих различные аспекты качества жизни. Часть из них – это обобщенные меры качества жизни, применяемые для оценки состояния здоровья и жизненного благополучия в целом, например, вопросник качества жизни ВОЗ (WHOQoL-100), 36-Item Short-Form (SF-36), EuroQoL Index (EQ-5D), в педиатрии – это Child Health Questionnaire – CHQ, KYNDL, TACQOL, Pediatrics Quality of Life – PedsQL. Другие – это специальные вопросники для оценки качества жизни, используемые при определенных группах заболеваний или отдельных нозологических формах. Так, вопросник Irritable Bowel Syndrom Quality of Life (IBSQoL) предназначен для оценки качества жизни взрослых пациентов, страдающих СРК, и определения степени тяжести течения, что является важным с точки зрения выбора тактики лечения. [2,5]. При СРК исследование качества жизни имеет особое значение, что обусловлено, прежде всего, отсутствием у этого заболевания количественных морфологических, биохимических и патофизиологических маркеров. Отсюда понятен высокий интерес к показателям качества жизни как ведущим критериям, по позитивной динамике которых можно делать заключение об эффективности различных лечебных подходов и фармакологических препаратов [2, 3, 4].

Интересно отметить, что дополнительно выделяемый крайне тяжелый вариант течения данного синдрома не имеет четких отличий от тяжелой степени протекания заболевания, за исключением дополнительного падения эмоционального функционирования пациентов [2, 3, 5].

По данным ряда исследований, при использовании вопросника SF-36, выявлено выраженное – в 1,5–2 раза – снижение качества жизни у больных с СРК по всем шкалам. Наиболее чувствительными оказались шкалы эмоционального функционирования и жизнеспособности. В этом можно увидеть еще одно доказательство психосоматической природы заболеваний. Отсюда становится понятно, что использование различных фармакологических препаратов способно лишь на время облегчить состояние больного, но не разрешить «внутренние» проблемы пациента. Также оценивая качество жизни до и после лечения, можно делать заключение об эффективности различных лечебных подходов [1–4].

Несомненно, в этих условиях важным фактором эффективного лечения является формирование адекватного комплайенса между врачом и пациентом с СРК, основанного на детальном изучении врачом эмоционального мира больного. Обязательным является высокий профессионализм врача в выборе оптимальных средств медикаментозного лечения СРК, базирующемся на знаниях клинической фармакологии и особенностях клинического течения заболевания у конкретного больного. Задачей настоящего исследования является определение возможности оптимизации тактики терапевтических мероприятий (на основе результатов собственных исследований) [2, 5]. На сегодняшний день перспективным направлением в лечении основного патогенетического звена СРК – моторных расстройств на фоне висцеральной гиперчувствительности, является применение селективных блокаторов кальциевых каналов. Представителем новой группы препаратов является дигитал, основным действующим веществом которого является пинаверия бромид [2, 3]. Препарат представляет собой спазмолитик миотропного действия, прототип нового класса антагонистов кальция в гастроэнтерологии для лечения нарушений перистальтики кишечника [3, 7, 11]. Препарат избирательно блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы гладкой мускулатуры кишечника и препятствует избыточному поступлению кальция внутрь клетки. В отличие от других антагонистов кальция, пинаверия бромид проявляет одинаковое сродство к каналам в доступном и инактивированном

состоянии, с чем связаны его высокая эффективность и отсутствие привыкания [1, 2, 3].

Материалы и методы

Всего обследованы 96 больных с СРК – алгической формой, средний возраст $M \pm m = (38,4 \pm 6,2)$ года, М/Ж=31/65. Все обследованные больные были разделены на две однородные группы (76 и 20 пациентов) с идентичными составляющими комплексной терапии. Дополнительно в первой группе с целью купирования болевого синдрома использовался миотропный спазмолитик нового поколения, селективный антагонист кальциевых каналов, пинаверия бромид (дигестел), который назначался в терапевтических дозировках (50–100 мг) 3 раза в день во время приема пищи. Больные обеих групп были обследованы в условиях стационара с привлечением оптимального спектра клинических, лабораторных и инструментальных исследований:

- общеклинические;
- биохимические (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, щелочная фосфатаза, γ -глутаминтрансаминаза, амилаза, глюкоза, холестерин, триглицериды);
- УЗИ органов брюшной полости;
- электрогастроинтестинография (регистрируется электрическая активность желудка и различных отделов кишечника; автоматически выделяются с помощью спектрального анализа гармонические составляющие, отражающие моторную деятельность желудочно-кишечного тракта);
- оценка выраженности клинических проявлений болевого абдоминального и диспептического синдромов проводилась путем самонаблюдения с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) при значениях: 0 – отсутствие симптома, 5 – максимальная его выраженность.
- проведение оценки качества жизни по вопроснику SF-36.

Результаты исследования

В клинической картине заболевания в обеих группах превалировали болевой абдоминальный синдром (средний балл в основной группе $3,05 \pm 0,16$ и $2,95 \pm 0,15$ в группе сравнения по ВАШ) (табл. 1), встречавшийся у 100% больных. Среди диспептических проявлений доминировали вздутие живота и учащение стула (средний балл по ВАШ в основной группе – $2,23 \pm 0,13$, $3,12 \pm 0,12$, и в группе сравнения – $2,3 \pm 0,13$, $3,04 \pm 0,14$ соответственно). Выраженность таких симптомов, как чувство горечи во рту, тошнота была незначительной в обеих группах (средние баллы по ВАШ – $1,27 \pm 0,07$ и $0,69 \pm 0,03$ соответственно в основной группе и $1,2 \pm 0,06$, $0,7 \pm 0,04$ соот-

Таблица 1. **Выраженность клинических проявлений СРК**

Жалобы	Средний балл по ВАШ	
	Основная группа	Группа сравнения
Самочувствие	$3,03 \pm 0,12$	$3,2 \pm 0,15$
Активность	$3,08 \pm 0,12$	$3,24 \pm 0,16$
Боль в животе	$3,05 \pm 0,16$	$2,95 \pm 0,15$
Отрыжка	$1,56 \pm 0,12$	$1,35 \pm 0,12$
Вздутие живота	$2,23 \pm 0,13$	$2,3 \pm 0,13$
Аппетит	$3,3 \pm 0,13$	$3,1 \pm 0,13$
Тошнота	$0,69 \pm 0,03$	$0,7 \pm 0,04$
Чувство горечи во рту	$1,27 \pm 0,07$	$1,2 \pm 0,06$
Стул (количество раз в сутки)	$3,12 \pm 0,12$	$3,04 \pm 0,14$

* различия с группой сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

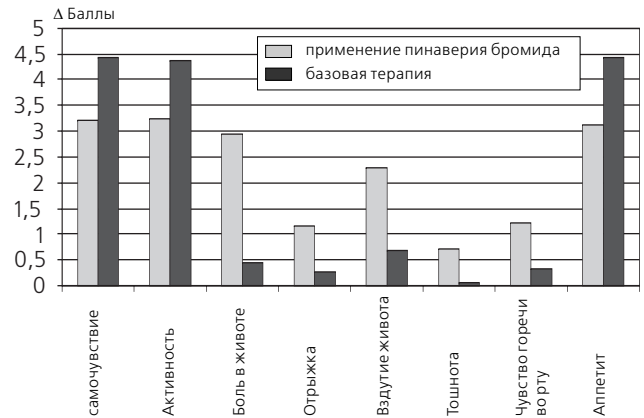


Рис. 1. Выраженность регрессии клинических проявлений СРК (Δ – дельта, $p < 0,05$).

ветственно – в группе сравнения). Все больные данной группы отмечали снижение аппетита, ухудшение общего самочувствия, снижение активности.

На фоне лечения в группе больных, получавших пинаверия бромид, отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшение всех показателей ВАШ, в то время как в группе сравнения достоверное увеличение активности и самочувствия зафиксированы на фоне купирования болевого абдоминального синдрома и таких проявлений диспептического симптома, как чувство горечи во рту (рис. 1).

Эффективность спазмолитической терапии оценивалась по показателям тонуса кишечной стенки (рис. 2). Применение пинаверия бромид приводило к статистически значимому снижению тонуса преимущественно подвздошной кишки и толстой кишки, что обеспечивало увеличение их функционального объема, а также способствовало увеличению площади пищеварения. Необходимо отметить, что такой спазмолитический эффект пинаверия бромид развивался только в нижних отделах ЖКТ, тогда как в желудке и двенадцатиперстной кишке его действие было минимальным.

При этом характерным в ходе суточного мониторинга тонуса толстой кишки явился факт его устойчивого снижения на фоне применения пинаверия бромид, в отличие от сохранявшихся высоких показателей в группе сравнения (рис. 3 и 4).

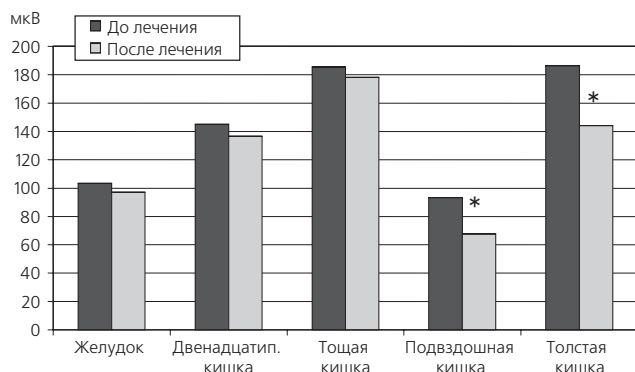
С помощью вопросника SF-36 анализировались изменения качества жизни в обеих группах обследуемых. На фоне достижения ремиссии заболевания в группе больных, получавших пинаверия бромид, по сравнению с больными второй группы достоверно повышалось качество жизни по таким показателям (рис. 5), как:

1. PF – Physical Functioning – физическое функционирование, отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.);

2. BP – Bodily pain – интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента;

3. GH – General Health – общее состояние здоровья – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья;

4. MH – Mental Health – психическое здоровье, характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.



* различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Рис. 2. Динамика тонуса кишечной стенки в основной группе.

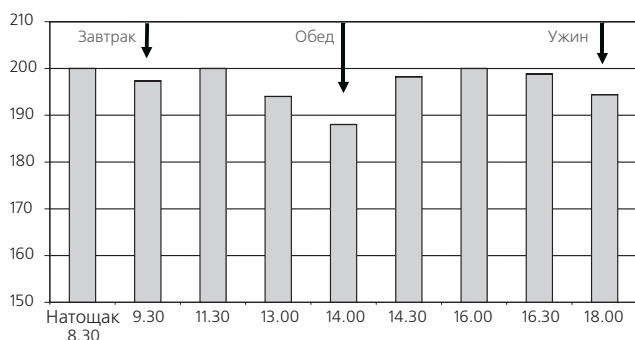


Рис. 3. Динамика тонуса толстой кишки в группе сравнения.

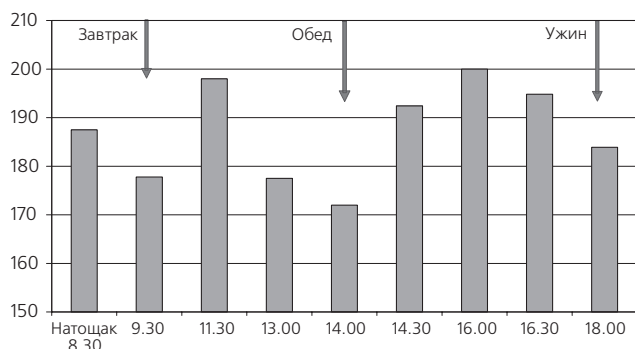


Рис. 4. Динамика тонуса толстой кишки при применении пинаверия бромид.

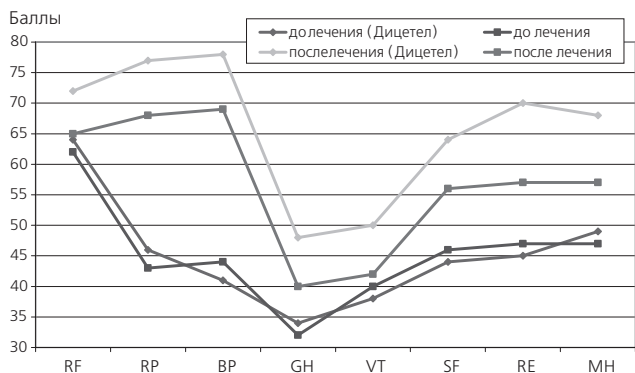


Рис. 5. Оценка качества жизни у больных с СРК до и после лечения (по оси абсцисс – показатели качества жизни: PF – физическое функционирование, RP – ролевое физическое функционирование, BP – боль, GH – общее здоровье, VT – жизнеспособность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое эмоциональное функционирование, MH – психическое здоровье).

Таким образом, прием пинаверия бромид способствовал не только скорейшему купированию болевого абдоминального и диспепсического синдромов, но и закономерной нормализации соматического и психического состояния больного (по вопроснику SF-36), тогда как в группе сравнения достоверно качество жизни повысилось лишь по показателю BP, что соответствовало купированию болевого абдоминального синдрома на фоне проводимой комплексной терапии СРК.

Таким образом, в результате проведенного исследования нами были получены данные, подтверждающие тот факт, что для успешного лечения СРК необходимым условием является адекватное купирование проявлений болевого абдоминального синдрома, что становится возможным при применении селективного антагониста кальциевых каналов – пинаверия бромид. Выявлено, что пинаверия бромид обладает не только выраженным спазмолитическим эффектом, но и устойчиво во времени снижает тонус, прежде всего, толстой кишки, и при этом является препаратом, способствующим эффективному восстановлению показателей качества жизни пациентов с СРК в целом и, особенно, при его болевой форме. Подводя итог исследования, можно предполагать, что с учетом позитивного влияния практически на все основные звенья патогенеза СРК (висцеральная гиперчувствительность, повышение тонуса толстой кишки, изменение качества жизни) пинаверия бромид может быть рекомендован к применению при данном заболевании как препарат выбора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение // Consilium medicum. – 2000. – Том 2, № 7.
2. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение // Consilium medicum. – 2002. – Том 4, № 9.
3. Маев И.В., Чермушкин С.В. Заболевания кишечника. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III // Consilium medicum. – 2007. – Том 9, № 1.
4. Costanza C., Longstreth G., Liu A. Chronic abdominal wall pain: clinical features, health care costs, and long-term outcome // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 2. – P. 395–399.
5. Galligan J.J., Vanner S. Basic and clinical pharmacology of new motility promoting agents 1 // Neurogastroenterol. Motil. – 2005. – Vol. 17. – P. 643–653.
6. Keefer L., Sanders K., Sykes M.A. et al. Towards a better understanding of anxiety in irritable bowel syndrome: a preliminary look at worry and intolerance of uncertainty // J. Cognitive Psychother. – 2005. – Vol. 19. – P. 163–172.
7. Kim H.J., Camilleri M., Carlson P.J. et al. Association of distinct alpha (2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 829–837.
8. Locke G.R. III, Zinsmeister A., Talley N.J. et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders // Mayo Clin. Proc. – 2000. – Vol. 75. – P. 907–912.
9. Longstreth G.F., Drossman D.A. Severe irritable bowel and functional abdominal pain syndromes: managing the patient and health care costs // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – P. 397–400.
10. Sagami Y., Shimada Y., Tayama J. et al. Effect of a corticotrophin-releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 958–964.
11. Whitehead W.E., Delvaux M. Standardization of procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract // Dig. Dis. Sci. – 1994. – Vol. 42. – P. 223–241.
12. Yeo A., Boyd P., Lumsden S. et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhea predominant irritable bowel syndrome in women // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 1452–1458.