

• Дайджест зарубежных научных публикаций

Функциональная патология в гастроэнтерологии: что нового?

Абдоминальная боль при синдроме раздраженной кишки: какие средства работают?

В обзоре известных европейских экспертов в области функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (T. Vanuytsel, J.F. Tack и G.E. Voeckxstaens), опубликованном в августовском номере журнала *Gastroenterology*, рассмотрены существующие и перспективные средства купирования абдоминальной боли при синдроме раздраженной кишки (СРК), который является относительно благоприятным, но весьма распространенным и дезадаптирующим расстройством. Проанализирована доказательная база немедикаментозных и медикаментозных подходов, действующих как на уровне центрального восприятия боли, так и непосредственно на органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Тренинги и школы для пациентов, основанные на когнитивно-поведенческой психотерапии, а также гипнотерапия продемонстрировали хорошие результаты у больных с СРК, однако их доступность ограничена, а регулярное участие в тренингах требует высокой мотивации пациентов и затрат времени.

Терапией первой линии по-прежнему являются спазмолитики, эффективность которых в купировании спастической боли при СРК доказана по результатам нескольких метаанализов, включая обзоры Кокрановского сотрудничества (Ruerpff L., Quartego A.O., de Wit N.J. et al., 2011).

При неэффективности терапии первой линии могут быть назначены трициклические антидепрессанты (ТЦА) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. И те, и другие сопоставимо эффективны в купировании симптомов СРК, но влияние на боль доказано в метаанализах только у ТЦА.

Диета с исключением ферментируемых углеводов и полиолов (FODMAP) эффективна у отдельных групп пациентов в отношении абдоминальной боли, вздутия и нормализации стула. Доказательства эффективности пищевых волокон противоречивы, из всех видов волокон положительные эффекты при СРК демонстрируют препараты семян подорожника. Эффективность пробиотиков трудно оценить, поскольку в разных исследованиях назначались разные штаммы бактерий и в разных количествах.

В качестве терапии второй линии у пациентов с преобладанием диареи эффективны неабсорбируемый антибиотик рифаксимин и антагонисты 5-HT₃-рецепторов алосетрон и рамосетрон. Использование последнего ограничено редкими, но опасными случаями развития ишемического колита. У пациентов с преобладанием запора, резистентного к слабительным средствам, противоболовой эффект могут оказывать активатор хлоридных каналов любипростон и агонист гуанилатциклазы 2С линаклотид.

J. Gastroenterol. 2014 Aug 49 (8): 1193-205. Epub 2014 May 21.

Вздутие как функциональное расстройство

Обзор, опубликованный итальянскими авторами (P. Iovino, C. Vucchi, F. Tremolaterga et al.), посвящен вздутию как одному из самых частых симптомов в гастроэнтерологии. Существует множество определений данного состояния, но сегодня принято считать его субъективным ощущением повышенного внутрибрюшного давления, которое может сопровождаться болью и флатуленцией (повышенным отхождением газов). Вздутие, как правило, ассоциируется с функциональными расстройствами ЖКТ, такими как СРК. Для пациентов, которые не отвечают диагностическим критериям определенного функционального расстройства и у которых не обнаружены органические причины симптомов, в Римских критериях III существует отдельная рубрика «функциональное вздутие».

Клиническое значение вздутия трудно оценить из-за отсутствия измеримых показателей выраженности этого симптома. До сих пор не ясно, насколько индивидуальное субъективное ощущение вздутия живота коррелирует с повышением внутрибрюшного давления и чем это давление можно измерить. Несмотря на высокую частоту жалоб на вздутие в клинической практике, патофизиологические механизмы данного явления специально не изучались. Теории, объясняющие вздутие, сводятся к повышенному газообразованию в кишечнике, нарушениям моторики и повышенной чувствительности

рецепторов полых органов к растяжению стенок и внутрипросветному давлению. Соответственно, подходы к коррекции вздутия носят эмпирический характер, а доказательная база тех или иных средств экстраполируется из исследований, посвященных СРК.

Целью терапии является ограничение газообразования, снятие спазма или ускорение транзита по толстой кишке. В первую очередь предлагается коррекция диеты, но многие пациенты до обращения к врачу уже испробовали разные ограничения в рационе. Из существующих ограничительных диет наиболее доказанной является FODMAP. Испанские исследователи (Hardeger H. et al., 2003) установили, что умеренные физические нагрузки и вертикальное положение тела создают условия для ускоренного транзита газа по кишечнику, уменьшают ощущения вздутия и растяжения. В то же время, как обнаружили авторы статьи, массаж передней брюшной стенки, в том числе электромеханическая стимуляция, не улучшают эвакуацию газов и не влияют на абдоминальный дискомфорт.

Применение кишечных антибиотиков и пробиотиков обосновано с той точки зрения, что при кишечном дисбиозе усиливается газообразование. В 2006 г. Sharara A.I. et al. в рандомизированном двойном слепом исследовании доказали эффективность 10-дневного курса рифаксимины в уменьшении вздутия и кишечного дискомфорта без серьезных побочных эффектов. Недавний метаанализ исследований эффективности пробиотиков при вздутии у пациентов с СРК или без (Hungin A.P. et al., 2013) завершился выводом о том, что не все пробиотические препараты влияют на эти конечные точки.

Еще одно популярное направление терапии – назначение прокинетики, спазмолитиков и нейтральных пеногасителей. Давно доказано, что антагонисты дофаминовых рецепторов, в частности домперидон, неэффективны в купировании симптомов абдоминального дискомфорта (Capp P.A., 1983). Ингибитор ацетилхолинэстеразы неостигмин эффективно устраняет ощущение вздутия и уменьшает внутрипросветное давление (De Maeyer J.H., 2008). Из группы 5-HT₄ антагонистов эффективность в исследованиях продемонстрировал tegaserod, особенно у пациентов с СРК и запором (Muller-Lissner S.A., 2001), однако риск сердечно-сосудистых осложнений существенно ограничивает применение этого препарата. Самым перспективным из селективных 5-HT₄ антагонистов в настоящее время считается пруклоприд. Прокинетики двойного действия итоприд (ингибитор ацетилхолинэстеразы и антагонист дофаминовых рецепторов) продемонстрировал спорные результаты в исследованиях у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ (Talley N.J., 2008; Sun J., 2011). Спазмолитики с антихолинергическим действием, такие как мебеверин, отилоний, прифиний, тримебутин, оказывают эффект при вздутии за счет снижения тонуса и сократительной активности гладкомышечного слоя стенки кишки. Клиническая эффективность спазмолитиков в отношении симптомов абдоминального дискомфорта доказана в исследованиях у пациентов с СРК и их метаанализах. Доказанной эффективностью в отношении повышенного газообразования в кишечнике и уменьшении вздутия обладают также невсасывающиеся пеногасители, например симетикон.

World J Gastroenterol. Oct 21, 2014; 20 (39): 14407–14419. Published online Oct 21, 2014.

Результаты исследования EPISOD оставили в прошлом диагноз «дисфункция сфинктера Одди III типа»

Римские критерии III длительное время служат ориентиром для диагностики и лечения пациентов с функциональными расстройствами желчевыводящих путей. Дисфункция сфинктера Одди (ДСО) III типа определяется как повторяющиеся эпизоды интенсивной боли при отсутствии повышения активности печеночных ферментов и признаков органической патологии (отсутствие расширения общего желчного протока) по данным ультразвукового или других визуализирующих исследований. Золотым стандартом диагностики ДСО считалась эндоскопическая сфинктерная манометрия. При повышенном давлении в холедохе методом выбора является эндоскопическая сфинктеротомия. Однако предыдущие исследования демонстрировали непостоянство корреляции болевых ощущений

с результатами манометрии, а также результатов манометрии с эффективностью последующей сфинктеротомии. Особенно актуальной проблема лечения ДСО представляется в аспекте постхолецистэктомического синдрома. Например, в США выполняется до 700 тыс. холецистэктомий в год, после чего более 10% пациентов продолжают испытывать интенсивную абдоминальную боль, и именно ДСО считается источником этой боли.

В мае этого года в журнале *JAMA* группа авторов из США (Cotton P.B. et al.) опубликовала результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования EPISOD, которое, наконец, подтвердило, что эндоскопическая сфинктеротомия не уменьшает болевые ощущения у пациентов с вероятным диагнозом ДСО III типа после перенесенной холецистэктомии. В 2008-2012 гг. в исследование включили 214 прооперированных пациентов с продолжающимися эпизодами интенсивной абдоминальной боли и подозрением на ДСО III типа. Всем участникам проводили эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), сфинктерную манометрию, и независимо от результатов манометрии больных рандомизировали для выполнения сфинктеротомии (n=141) или ложного вмешательства (n=73). У части пациентов с гипертензией панкреатического протока выполняли двойную сфинктеротомию – сфинктера Одди и панкреатического сфинктера со стентированием протока в целях профилактики панкреатита.

В течение 12 мес наблюдения жалобы на абдоминальную боль достоверно уменьшились в обеих группах, причем в группе контрольного вмешательства результаты были даже лучше, чем в группе сфинктеротомии: 23 и 37% уменьшения частоты болевых эпизодов соответственно. У больных панкреатической гипертензией двойная сфинктеротомия не обеспечивала дополнительных преимуществ. Панкреатит развился у 11% пациентов после сфинктеротомии и у 15% больных из группы контроля. Также результаты исследования указывают на бесполезность манометрии, так как ее результаты не коррелируют с исходами ДСО.

Результаты исследования EPISOD широко комментируются в других изданиях. Так, J.D. Mosko и R. Chuttani (*Ann Gastroenterol.*) отмечают, что исследование Cotton P.B. et al. тщательно спланировано и практически не имеет недостатков дизайна. Исследователи уделили много внимания оценке психологического статуса и сопутствующих функциональных заболеваний и установили, что наличие функциональной патологии, которая часто сопутствует ДСО, не влияет на результаты лечения. В исследовании Cotton P.B. et al. использовались четкие, объективные и клинически значимые критерии эффективности лечения, в отличие от предыдущих исследований, где критерием успеха считалось отсутствие необходимости в повторной сфинктеротомии. Повторного вмешательства могли также избежать в связи с риском осложнений, поэтому у многих пациентов лечение считалось эффективным, хотя на самом деле они продолжали испытывать боль.

Исследование EPISOD должно кардинально изменить практику: следует отказаться от выполнения ЭРХПГ и сфинктеротомии у пациентов с продолжающейся болью после холецистэктомии (с подозрением на ДСО III типа) как бесполезных и потенциально рискованных вмешательств.

Кроме того, возникает вопрос, имеет ли право на жизнь сам диагноз ДСО III типа? Если пациенты без повышения активности печеночных трансаминаз и признаков расширения желчных протоков не отвечают на сфинктеротомию, можно ли и дальше считать, что их боль связана со спазмом сфинктера Одди? Тем не менее в пользу спастического происхождения боли свидетельствует тот факт, что у части больных по данным разных исследований эффективны спазмолитики и нитраты.

Двумя годами ранее в небольшом проспективном исследовании V. Vitton, S. Ezzedine et al. было показано, что результаты сфинктеротомии у пациентов с ДСО практически не отличаются от результатов медикаментозной терапии, в качестве которой применялись спазмолитики и нитраты «по требованию», для купирования атак боли. При длительном наблюдении (в среднем 30 мес) частота ответа на лечение была сопоставимой в группах консервативной терапии и после эндоскопического вмешательства: 64,2% против 62,2% соответственно. Исследователи заключили, что медикаментозное ведение таких пациентов является альтернативой сфинктеротомии.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**