



Н. В. Харченко, Н. Д. Опанасюк

Национальная медицинская академия  
последипломного образования имени П.Л. Шупика,  
Киев

## Синдром раздраженного кишечника: механизмы развития и пути коррекции

Рассмотрены основные механизмы развития синдрома раздраженного кишечника, а также роль инфекционного фактора, в частности дисбаланса представителей кишечной микробиоты в этом процессе. Проанализированы данные литературы относительно диетических рекомендаций для больных с синдромом раздраженного кишечника. Обосновано применение спазмолитиков, в частности отилония бромида, в лечении этих больных.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, висцеральная гиперчувствительность, микробиота, отилония бромид.

В клинической практике врача-гастроэнтеролога большое внимание уделяется функциональным заболеваниям, среди которых особое значение имеет синдром раздраженного кишечника (СРК). За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании особенностей СРК, путей, приводящих к развитию его многочисленных симптомов. Однако, несмотря на это, сохраняются определенные трудности в постановке диагноза и назначении эффективного лечения [2, 4, 11].

В развитии СРК принимают участие ряд факторов, включая нарушенную моторику, изменения в оси головной мозг — кишечник, генетические факторы, нарушение функции кишечного барьера, иммунологическую дисрегуляцию, нарушение кишечной микробиоты и психосоциальные факторы [1, 7, 26, 44].

В патогенезе СРК можно выделить два основных механизма: нейромышечную дисфункцию, которая вызывает развитие диареи, запоров, вздутие живота, и сенсорную дисфункцию в виде висцеральной гиперчувствительности, проявляющейся абдоминальной болью или дискомфортом. О наличии нейромышечной дисфункции свидетельствует увеличение двигательной реакции кишечника в ответ на внутривенное введение кортикотропин-релизинг-гормона у больных с СРК по сравнению со здоровыми лицами. Наличие висцеральной гиперчувствительности

подтверждается тестом со специальным баллончиком, вводимым в кишечник и наполняемым воздухом. При этом интенсивность возникающего дискомфорта выше у больных с СРК по сравнению со здоровыми лицами [10]. В экспериментах на животных показано, что ведущую роль в иницировании и сохранении висцеральной гиперчувствительности играют TRPV1-каналы. У больных с СРК имеет место повышенная экспрессия этих каналов в нейронах кишечника, коррелирующая с проявлениями висцеральной чувствительности и абдоминальной боли [5].

Появление болевого синдрома связано с произвольным сокращением гладких мышц кишечника при отсутствии их немедленного расслабления, со снижением порога восприятия боли или увеличением интенсивности ощущения болевых импульсов при нормальном пороге их восприятия. С другой стороны, изменение состава кишечной микрофлоры приводит к увеличению продукции газа, развитию метеоризма и, как следствие, к перерастяжению стенки кишки, что также сопровождается появлением абдоминальной боли, урчания и «переливания» в кишечнике. У больных с СРК повышена чувствительность рецепторного аппарата даже к нормальному количеству газа [4].

Последние годы обсуждается роль пищи в развитии СРК. Многие больные связывают ухудшение симптомов с употреблением определенных видов продуктов, их комбинации или любой пищи [3, 17].

Спеціалізовані рецептори на ентероендокринних клітках визначають наявність специфічних компонентів їжі, рН і осмолярність вмісту тонкої кишки. При цьому шляхом зміни звільнення пептидів і інших сигнальних молекул активуються нейрогенні і гормональні шляхи, впливаючі на сенсорні функції шлунково-кишкового тракту. Так, ліпиди в дванадцятипалій кишці активують рецептори довголанцюжкових жирних кислот GPR20 і, можливо, GPR40, що сприяє звільненню холецистокиніну з G-кліток [39]. Холецистокинін є потужним стимулятором кишкової моторної активності і бере участь в інтестинальній фазі шлунково-кишкового рефлексу [22]. Останній підвищений у хворих СРК, чим може пояснюватися постпрандіальне посилення симптомів СРК, яке спостерігається у більшості хворих. У пацієнтів з СРК було відзначено також підвищення ректальної чутливості до розтягнення після вживання жирної їжі [34].

Наявність глюкози в просвіті кишки сприяє звільненню з ентероендокринних кліток глюкагоноподібного пептиду-1 і серотоніну. Ці пептиди можуть змінювати висцеральну сомоторну чутливість, що веде до погіршення симптомів, викликаних прийомом їжі.

Невсасувані компоненти їжі можуть також впливати на виникнення симптомів і висцеральну чутливість при СРК за рахунок зміни моторної активності і транзиту по кишківнику або за рахунок продуктів ферментації бактеріальної мікрофлори в товстій кишці.

В літературі є вказівки на потенціальну взаємозв'язок між atopічними захворюваннями, слабко вираженим запаленням кишкової слизової оболонки і симптомами СРК у хворих з гіперчутливістю до їжі [25]. Деякі дослідники навіть розглядають atopічний СРК як нову підгрупу цього захворювання, при якій тучні клітки можуть бути ініціальною патологічною ланкою фактором [42].

В лікуванні хворих СРК багатьма авторами використовувалися дієтичні підходи. В окремих роботах відзначено усунення симптомів у частини хворих СРК на фоні елімінаційної дієти. По різних даних, частота позитивного ефекту елімінаційних дієт становить від 15 до 71% [29]. Хворим з СРК слід уникати вживання нутриєнтів з високим вмістом аміно- і саліцилатів (входять до складу багатьох продуктів рослинного походження).

Хоча підвищений вміст харчових волокон в раціоні є стандартною рекомендацією для хворих з СРК, їх ефективність є спірною. А. С. Ford і співавт. [18] представили систематизований огляд і мета-аналіз оцінки ефективності харчових волокон при лікуванні СРК на основі аналізу результатів 12 досліджень. Було зроблено висновок, що при лікуванні хворих з СРК не всі типи харчових волокон діють однаково. Так, вживання нерозчинимих відрубів не тільки не усувало симптоми СРК, але й посилювало біль. З іншого боку, розчинимі волокна (ісфагула/псиллум) сприяли покращенню клінічної картини. Включати в раціон харчові волокна слід починати з їх нормальної дози і поступово підвищувати її, доводячи до 15–20 г/сут. Необхідно пам'ятати, що навіть при обґрунтованому використанні волокон можуть погіршуватися проблеми, пов'язані з розтягненням, метеоризмом, запорами і діареєю.

Є дані про те, що багато хворих з СРК є чутливими до глютену, хоча і не відповідають діагностичним критеріям целиакії (наявність антитіл до тканинної трансглютамінази-2 і антитіл до дезамінованих пептидів гліадіну) [43]. Можливо, наявність декількох механізмів чутливості до глютену при відсутності целиакії, включаючи підвищену чутливість до щільних контактів кишкового тракту або стимуляцію макрофагів власної пластинки з звільненням провоспалительних цитокинів. Причини підвищення проникності вважають стресом і впливом деяких медіаторів, зокрема триптази, виділюваної тучними клітками. Клітки епітелію тонкої і ободочної кишки з'єднуються між собою за допомогою щільних контактів, утворених трансмембранними білками (окклюдин, клаудин). Ці білки представляють собою молекулярний фільтр і пов'язані з цитоскелетом епітеліальних кліток, зокрема з оточуючою актомиозиновою системою, білками щільного контакту (зонулін-1, зонулін-2, зонулін-3) [21]. В фізіологічних умовах проникнення молекул через них обмежено масою 1 кДа, однак при розширенні цих з'єднань стає можливим проникнення речовин з більшою молекулярною масою (40 кДа) або бактеріальна транслокація. Цей процес починається з активації мембранних рецепторів, запуску каскаду внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, наслідком чого є активація кинази легких ланок міозину, деформація фільтра, утвореного білками щільного

контакта, вследствие сокращения филамента актомиозина и увеличение межклеточного пространства. Считается, что данный процесс обуславливает развитие многих желудочно-кишечных заболеваний, в том числе СРК [30, 36].

Одной из потенциальных причин клинических симптомов при СРК является мальабсорбция углеводов. Согласно результатам 7 исследований с использованием лактозного водородного дыхательного теста треть больных с СРК имели лактозную мальабсорбцию, при этом непереносимость лактозы встречалась чаще у больных с СРК, чем в контроле [11]. Еще одним потенциальным триггером появления симптомов у больных с СРК является фруктоза. Ее всасывание происходит более эффективно в присутствии глюкозы. Поступление свободной фруктозы в просвет дистальных отделов тонкой кишки и проксимальных отделов толстой может повышать осмотическое давление, разжижать содержимое и ускорять транзит. Невсосавшаяся фруктоза и фруктаны (длинные цепочки молекулы фруктозы) подобно невсосавшейся лактозе ферментируются кишечными бактериями, что сопровождается учащением стула, появлением вздутия и абдоминального болевого синдрома у части больных. Ограничение фруктозы в рационе может способствовать улучшению симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта у больных с СРК. При этом было отмечено также улучшение настроения и устранение депрессии [24].

Анаэробное переваривание углеводов может способствовать тому, что некоторые бактерии начинают продуцировать токсические метаболиты. В экспериментальном исследовании обнаружено, что короткоцепочечные жирные кислоты (бутират) способны влиять на энтеральные нейроны и модулировать кишечную моторику, в частности усиливать кишечный транзит и холинергически опосредованные сокращения гладкой мускулатуры кишечника. В связи с этим предполагается, что коррекция диеты будет эффективной в лечении дисмоторных нарушений СРК. Низкоуглеводные диеты (с элиминацией комбинации сорбитола, лактозы или фруктозы на один месяц) согласно рандомизированному контролируемому пилотному исследованию способствовали улучшению состояния у больных с СРК [19]. Недостатком диет с резким ограничением углеводов, но содержащих животные жиры и белки, является ассоциация с сердечно-сосудистой и онкологической патологией.

В лечении больных с СРК предлагается использовать FODMAP-диеты, предусматриваю-

щие исключение ферментированных олиго-, ди- и моносахаридов, а также полиолов. FODMAP представляют собой группу плохо всасываемых короткоцепочечных углеводов (лактоза, фруктоза, сорбит), которые активно ферментируются в присутствии кишечных микробов. Ферментация этих субстратов сопровождается продукцией газа, притоком жидкости в просвет кишки с последующим ее растяжением и усилением перистальтики с вовлечением в процесс дистальных отделов тонкой и проксимальных отделов толстой кишки. Как уже указывалось, эти физиологические процессы приводят к появлению вздутия, урчания, абдоминальной боли, спазмов, диареи, особенно у больных с СРК. Смысл диеты FODMAP заключается в исключении или по крайней мере существенном уменьшении всех продуктов, которые вероятнее всего являются причинными факторами заболевания. Источники FODMAPs и их физиологические эффекты освещены в литературе [3]. Однако окончательно не установлено, насколько безопасным является длительное ограничение FODMAPs. Ожидается, что эта диета не будет ухудшать ценность пищевого рациона при условии, что не будут исключаться группы продуктов питания целиком, определенные продукты будут заменяться альтернативными в пределах одной продовольственной группы [37].

Факторы, влияющие на человека в раннем детском возрасте, играют важную роль в формировании и составе его микробиоты, что в дальнейшем может сопровождаться изменениями в развитии кишечника и повышать риск заболеваний. Значительные отличия в составе микробиоты и особенностях их функциональных генов были обнаружены у жителей США по сравнению с обитателями Венесуэлы и Малайзии. Эти отчетливые различия сохраняются на протяжении всей жизни после трехлетнего возраста [47].

В проявлениях симптомов СРК, в частности метеоризма, придают большое значение состоянию кишечной микрофлоры. Общая популяция бактерий в кишечнике насчитывает около 100 трлн микроорганизмов, относящихся к 500—1000 видов и составляющих около 60% фекальной массы [2]. Микробиота является своего рода хранилищем микробных плазмидных и хромосомных генов. Происходит обмен генетическим материалом с клетками хозяина. Путем эндоцитоза, фагоцитоза и др. реализуются внутриклеточные взаимодействия. С помощью полного метагеномного анализа идентифицировано более 5 млн микробных генов, кодирующих около 20 тыс. биологических функций, связанных с жизнедеятель-

тельностью кишечных обитателей. Низкий уровень генов или уменьшение разнообразия микробов ассоциируется с повышенным риском воспалительных заболеваний и наличием тенденции к избыточному весу и ожирению [14].

Состав микробной флоры определяется генетическими факторами хозяина и факторами внешней среды, включая диету. Факторы внешней среды могут изменять состав кишечной микрофлоры, нарушая баланс между полезными симбионтами и патогенной микрофлорой, что приводит к развитию воспаления. Данные последних лет показывают, что современная городская окружающая среда и образ жизни человека способствуют истощению полезной сапрофитной микрофлоры [9, 32], что может приводить к иммунной дисрегуляции.

Нервная система играет ведущую роль в изменении иммунной и бактериальной функций кишечника как прямо, так и опосредованно. Непрямые эффекты реализуются за счет стресс-индуцированного изменения микробной среды, включая гастроинтестинальную активность, а также изменения кишечной секреции [31]. Прямые эффекты на поведение просветной микрофлоры осуществляются за счет различных сигнальных молекул, попадающих из эпителиальных клеток в просвет кишки [46].

Существуют множественные пути взаимодействия между кишечником и мозгом, включая иммунные, гуморальные и нейрогенные механизмы. Изменения в функционировании оси лежат в основе как гастроинтестинальных расстройств (функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, неспецифические воспалительные заболевания кишечника, ожирение), так и заболеваний ЦНС [26].

Роль кишечной микрофлоры в развитии систем, модулирующих стресс, эмоции и боль, была показана при выявлении нейропластических изменений в участках, регулирующих эмоции и в сигнальных системах [16]. Изменения, наблюдаемые в центральных сигнальных системах, и беспокойное поведение могут быть связаны с определенными штаммами кишечных бактерий [8]. Исследования, проведенные на здоровых женщинах, которые в течение 4 нед получали ферментированный молочный продукт с пробиотиком, выявили отчетливое влияние на участки мозга, контролирующее центральное управление эмоциями и чувствительностью. Это первая работа, в которой был обнаружен отчетливый эффект влияния состава кишечной микрофлоры на функцию головного мозга у человека [41].

Согласно системным обзорам, отдельные пробиотики оказываются эффективными при СРК, хотя величина благоприятного эффекта невелика и остается неясным, какие виды и штаммы бактерий наиболее эффективны при определенных подтипах СРК [27]. Таким образом, пробиотики могут способствовать метаболическим изменениям в системах мозга, что изменяет реактивность участков, отвечающих за висцеросенсорную восприимчивость, и может быть полезным для больных с такими функциональными изменениями, как СРК [35].

Согласно результатам метаанализа, доля постинфекционного СРК составляет 15–20% от всех случаев СРК, а риск его возникновения в 6 раз выше после желудочно-кишечных инфекций [40]. Постинфекционный СРК может быть следствием генетических аномалий, включая варианты TLR9, CDH1 и IL6.

Двусторонняя сигнализация между микробиотой и эпителием регулирует секрецию слизи и другие защитные факторы. Изменение этих факторов (например, изменение свойств слизи и повышение содержания пептида  $\beta$ -дефензина-2) было обнаружено у больных с СРК и функциональной диареей, что указывает на вовлечение в процесс иммунной системы «микробиота – хозяин» [23]. С этой концепцией согласуется тот факт, что у больных с СРК обнаружена повышенная экспрессия на клетках слизистой оболочки кишечника рецепторов, распознающих специфические вещества, имеющие отношение к микробиоте (например, toll-подобный рецептор-4, распознающий бактериальные липополисахариды) [12], а также повышенные титры циркулирующих антител к компонентам индигенной микрофлоры (антитела к антифлагеллину) [33].

Определенную роль в патогенезе СРК играют тучные клетки. Гистамин и триптаза, определяемые в биоптатах кишечной слизистой оболочки больных с СРК, вызывают повышенную мезентериальную сенсорную активацию и при введении крысам индуцируют висцеральную гиперчувствительность путем активации гистамин-1-рецепторов и рецепторов к активированной протеиназе-2 [6].

В 2012 г. были приняты Римские дополнительные диагностические и терапевтические рекомендации больным с СРК [35]:

1. Анализ пищевого рациона и исключение возможных источников невсасывающихся углеводов, включая олиго-, ди-, моносахариды, полиолы, а также избытка волокон может оказаться полезным у отдельных больных.

2. Пробиотики имеют существенную доказательную базу и должны использоваться в адекватных дозах в течение не менее 1 мес до анализа результатов их применения.

3. Целесообразность тестирования избыточного бактериального роста (СИБР) у больных с СРК остается неясной.

4. Если на основании клинической картины можно с высокой долей вероятности заподозрить СИБР, то наиболее рекомендуемыми являются глюкозный дыхательный тест или анализ еюнального аспириата.

5. У больных с СИБР следует подумать об отмене ингибиторов протонной помпы.

6. Существуют подтверждения того, что не-всасываемые антибиотики могут уменьшать клинические симптомы у больных с СРК.

Каждый из трех бактериальных «энтеротипов» идентифицируют по уровню определенного вида микроорганизма: *Bacteroides* (I энтеротип), *Prevotella* (II энтеротип), *Ruminococcus* (III энтеротип). Диета и медикаментозные препараты оказывают существенное влияние на динамику кишечной микрофлоры. Энтеротип *Bacteroides* ассоциируется с диетой, обогащенной белком и жиром, тогда как энтеротип *Prevotella* — с преимущественным употреблением углеводов и волокон.

Системные функции микробиоты осуществляются путем реализации дистанционных и внутриклеточных взаимодействий. Дистанционные взаимодействия поддерживаются за счет обмена метаболитами, в основном низкомолекулярными и «сигнальными» молекулами «микробиотного» происхождения: монокарбонными и дикарбонными кислотами и их солями, циклическими нуклеотидами, оксикислотами, аминокислотами, аминами и др. Например, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — антистрессорный медиатор, продуцируется в большом количестве бактериальной микрофлорой, образует единый пул с эндогенной фракцией ГАМК. Изменение уровня ГАМК у больных СРК, возможно, объясняет наличие низкого порога возбуждения, склонность к повышенной возбудимости и тревожности, пониженного порога болевой чувствительности у данной группы больных по сравнению со здоровыми лицами [1].

Современные схемы лечения СРК основаны на преобладающих индивидуальных симптомах. Препаратами первой линии при абдоминальной боли являются миотропные спазмолитики. Современные подходы к лечению, способствующие симптоматическому улучшению при СРК, основаны на местном действии (в просвете кишки или на энтероците). К миотропным спазмолити-

кам, имеющим высокую доказательную базу, относится отилония бромид («Спазмомен»). Механизм его действия заключается в том, что он блокирует  $Ca^{2+}$ -каналы L-типа, вследствие чего ионы кальция не могут попасть в гладкомышечные клетки извне и не могут выйти в цитоплазму из саркоплазматического ретикулума. Благодаря этому механизму отилония бромид уменьшает как амплитуду, так и частоту сокращений толстой кишки. Отилония бромид действует также на тахикининовые рецепторы афферентных нервных волокон кишечника, что способствует снижению выраженности висцеральной чувствительности. Следствием этого является уменьшение абдоминальной боли.

Эффективность отилония бромида была подтверждена в ряде сравнительных рандомизированных исследований. Так, согласно результатам международного (34 центра в 8 европейских странах) рандомизированного, двойного слепого в параллельных группах, плацебоконтролируемого исследования IV фазы OBIS, использование 40 мг отилония бромида 3 раза в сутки в течение 15 нед у 179 больных с СРК по сравнению со 177 пациентами из группы плацебо способствовало снижению частоты и интенсивности абдоминального болевого синдрома, уменьшению метеоризма и улучшению общего самочувствия [13]. При этом улучшение клинической симптоматики через 10 и 15 нед было более выраженным после приема отилония бромида.

Особенностью отилония бромида («Спазмомен», «Берлин-Хеми АГ», Германия) является его высокая селективность. Поскольку в кишечнике всасывается только 3% препарата, он оказывает локальное действие на кишечник, что объясняет отсутствие системных побочных эффектов при его применении.

Являясь безопасным препаратом с подтвержденной эффективностью в отношении специфических симптомов СРК, согласно исследованию OBIS [13], отилония бромид можно использовать для циклического режима лечения в тех случаях, когда заболевание носит рецидивирующий характер. Анализ полученных результатов выявил, что отилония бромид оказался наиболее эффективен у больных с СРК с диареей, так как он не только устранял боль и метеоризм, но и уменьшал диарею и содержание слизи в кале.

Сравнительное исследование отилония бромида (40 мг 3 раза в сутки) и пинаверия бромида (50 мг 3 раза в сутки) выявило значительно большее снижение частоты болевых атак, связанных с СРК, у больных, принимавших отилония бромид [15].

В сравнительном исследовании, проведенном в течение 2 лет на 114 больных с СРК [45], было показано, что прием отилония бромидом (40 мг 3 раза в сутки) на фоне нормальной диеты оказался более эффективным по сравнению с диетой, обогащенной пищевыми волокнами (20 г волокон и 10 г зерновых), в лечении данного заболевания.

Существуют данные о благоприятном влиянии у больных с СРК комбинированной терапии отилония бромидом и анксиолитиками бензодиазепинового ряда [28]. Такая терапия способствовала не только уменьшению желудочно-кишечных проявлений, но и улучшению психоэмоционального статуса, что имеет важное значение у больных с коморбидными тревожными расстройствами.

Вопросам патогенеза, диагностики и лечения СРК было уделено большое внимание на 21-й ежегодной Европейской гастроэнтерологической неделе (Берлин, 2013). Профессор J. Task (Бельгия) [38] в своих докладах отметил, что наряду с миотропными спазмолитиками современные схемы лечения СРК включают ряд других препаратов. Большое количество исследова-

ний посвящено изучению действия пробиотиков, хотя, согласно результатам метаанализа, степень терапевтической эффективности пробиотиков как группы ограничена. В двух крупных контролируемых исследованиях СРК была доказана эффективность плоховсасываемого антибиотика рифаксимины, однако отдаленные результаты требуют дополнительного изучения. Любипростон, производное простагландинов, активатор хлоридных каналов, оказался эффективным при хронических запорах и одобрен для лечения больных СРК с запорами в США. Линаклотид, агонист гуанилатциклазы С, повышающий кишечный транзит, а также секрецию хлоридов и жидкости путем активации гуаниловых рецепторов, оказывал благоприятное действие на многие симптомы при СРК с запорами и недавно был одобрен к использованию в Европе. При СРК с запорами применяют также элобиксидат, ингибитор транспорта желчных кислот в подвздошной кишке, который повышает транзит и кишечные сокращения.

Таким образом, СРК является актуальной проблемой. Изучение этиологии, патогенеза и путей лечения данной патологии продолжается.

## Список литературы

1. Дорофеев А.Э., Звягинцева Т.Д., Харченко Н.В. Заболевания кишечника. — Горловка: «Ліхтар», 2010. — 532 с.
2. Ткач С.М. Достижения гастроэнтерологии в 2012 году // Здоров'я України. — 2013. — № 1 (27). — С. 20—24.
3. Ткач С.М., Сизенко А.К. Модификация диеты как одна из ключевых стратегий ведения больных с синдромом раздраженного кишечника // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 2 (70). — С. 119—129.
4. Фадеев Г.Д., Чирва О.В. Синдром раздраженного кишечника и возможности его коррекции // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 2 (70). — С. 30—44.
5. Akbar A., Giangon Y., Facer P. et al. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain // Gut. — 2008. — Vol. 57. — P. 923—929.
6. Barbara G., Wang B., Stranghellini V. et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome // Gastroenterol. — 2007. — Vol. 132. — P. 26—37.
7. Bailey M.T., Dowd S.E., Galley J.D. et al. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation // Brain Behav. Immun. — 2011. — Vol. 25. — P. 397—407.
8. Bercic P., Park A.J., Sinclair D. et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication // Neurogastroenterol. Motility. — 2011. — Vol. 23. — P. 1132—1139.
9. Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? // Nat. Rev. Microbiol. — 2009. — N 7. — P. 887—894.
10. Воецкxstaens G. В обзоре: Применение спазмомена для лечения синдрома раздраженного кишечника // Новости медицины и фармации. — 2012. — № 429. — С. 35—39.
11. Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E. et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104 (suppl.). — P. 31—35.
12. Brint E.K., Mac Sharry J., Tanning A. et al. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 106. — P. 329—336.
13. Clave P., Acalovschi M., Triantafilidis J.K. et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distension and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 34. — P. 432—442.
14. Cotillard A., Kennedy S.P., Kong L.C. et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness // Nature. — 2013. — Epub ahead of print, 28 August 2013, DOI:10.1038/nature12480.
15. Derance P., Casini A. A comparison of the action of otilonium bromide and pinaverium bromide: study conducted under clinical control // Ital. J. Gastroenterol. — 1991. — N 23, N 8 (suppl. 1). — P. 64—66.
16. Diaz Heijtz R., Annuar F. et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior // P. Nat. Acad. Sci. USA. — 2011. — Vol. 108. — P. 3047—3052.
17. Eswaran Sh., Tack J., Chey W.D. Food: The forgotten factor in the irritable bowel syndrome // Gastroenterol. Clin. N. Am. — 2011. — Vol. 40. — P. 141—162.
18. Ford A.C., Talley I.V.J., Shiegel B.M. et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable

- bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. — 2008. — Vol. 337. — P. a2313.
19. Goldstein R, Braverman D, Stankiewicz H. Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction of symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2000. — N 2 (8). — P. 583—587.
  20. Hansky I, von Hertzen L, Fyhrquist N. et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated // *P. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2012. — Vol. 109. — P. 8334—8339.
  21. Hossain Z, Hirata T. Molecular mechanisms of intestinal permeability. Interaction of tight junctions // *Biosyst.* — 2008. — N 4. — P. 1181—1185.
  22. Karaus M, Niederau C. Effects of CCK-receptor antagonist on colonic motor activity in dogs // *Neurogastroenterol. Motil.* — 1995. — N 7 (2). — P. 63—71.
  23. Langhorst J, Junge A, Rueffer A. et al. Elevated human beta-defensin-2 level indicate an activation of the innate immune system in patients with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 494—410.
  24. Ledochowski M, Widner B, Bair H. et al. Fructose- and sobitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers // *Scand J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 35, N 10. — P. 1048—1052.
  25. Lillestol K, Helgeland L, Arsland L. G. et al. Indications of «atopic bowel» in patients with self-reported hypersensitivity // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 31 (10). — P. 1112—1122.
  26. Mayer E.A., Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes // *Ann. Rev. Med.* — 2011. — Vol. 62. — P. 381—396.
  27. Moayyedy P, Ford A. C., Talley N.J. et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. A systematic review // *Gut*. — 2010. — Vol. 59. — P. 325—332.
  28. Mollica G., Manno G. Otilonium bromide-diazepam in the treatment of the irritable colon: a controlled study versus otilonium bromide // *Clinical Therapeutics*. — 1992. — Vol. 141, N 8. — P. 129—134.
  29. Niec A. M., Frankum B., Talley N.J. Are adverse food reactions linked to irritable bowel syndrome? // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93 (11). — P. 2184—2190.
  30. Ohman L., Simren M. New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome // *World Gastroenterol.* — 2008. — N 14. — P. 6636—6640.
  31. Rhee S.H., Pothoulakis C., Mayer E.A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — N 6. — P. 306—314.
  32. Rook G.A. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases // *Clin. Rev. Allerg. Immun.* — 2012. — Vol. 42. — P. 5—15.
  33. Schaffer T., Seibold-Schmidt B. et al. Antibodies to flagellin indicate reactivity to bacterial antigen in IBS patients // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2008. — Vol. 20. — P. 1110—1118.
  34. Simren M., Agerforz P., Bjornsson E.S. et al. Nutrient-dependent enhancement of rectal sensitivity in irritable bowel syndrome (IBS) // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2007. — N 19 (1). — P. 20—29.
  35. Simren M., Barbara G., Flint H.J. et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report // *Gut*. — 2013. — Vol. 62. — P. 159—176.
  36. Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P. et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T-lymphocytes and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome // *Gut*. — 2000. — 47(6). — P. 804—811.
  37. Standacher H. M., Whelan K., Irwing P.M. et al. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome // *Hum. Nutr. Diet.* — 2011. — Vol. 24. — P. 487—495.
  38. Tack J. [циг. По Харченко Н.В., Скрышник И.Н., Харченко В.В. и др. Обзор материалов 21-й ежегодной Европейской гастроэнтерологической недели // *Здоров'я України*. — 2013. — № 4. — С. 6—11].
  39. Tanaka T., Katsuma S., Adachi T. et al. Free fatty acids induce cholecystokinin secretion through GPR120 // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 377. — P. 523—527.
  40. Thalane M., Kottachchi D.T., Marchall J.K. Systematic review and meta-analysis. The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26. — P. 535—544.
  41. Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L. et al. Consumption fermented milk product with probiotic modulates brain activity // *Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 144. — P. 1394—1401.
  42. Tobin M. C., Moparty B., Farhady A. et al. Atopic irritable bowel syndrome with allergic manifestations // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2008. — Vol. 100 (1). — P. 49—53.
  43. Verdu E.F., Armstrong D., Murray J.A. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the «no man's land» of gluten sensitivity // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104 (6). — P. 1587—1594.
  44. Villani A.C., Lemire M., Thabane M. et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138. — P. 1502—1513.
  45. Villagra M., Boix J., Humbert P. et al. Aleatory clinical study comparing otilonium bromide with a fiber-rich diet in the treatment of irritable bowel syndrome // *Ital. J. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 23, N 8 (suppl. 1). — P. 67—70.
  46. Walters M., Sperandio V. Autoinducer 3 and epinephrine signaling in the kinetics of locus of enterocyte effacement gene expression in enterohemorrhagic *Escherichia coli* // *Infect. Immun.* — 2006. — Vol. 74. — P. 5445—5455.
  47. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography // *Nature*. — 2012. — Vol. 486. — P. 222—227.

Н. В. Харченко, Н. Д. Опанасюк

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

## Синдром подразненого кишечника: механізми розвитку та шляхи корекції

Розглянуто основні механізми розвитку синдрому подразненого кишечника, а також роль інфекційного чинника, зокрема дисбалансу представників кишкової мікробіоти в цьому процесі. Проаналізовано дані літератури щодо дієтичних рекомендацій для хворих із синдромом подразненого кишечника. Обґрунтовано застосування спазмолітиків, зокрема отилонію броміду, в лікуванні цих хворих.

**Ключові слова:** синдром подразненого кишечника, вісцеральна гіперчутливість, мікробіота, отилонію бромід.

N. V. Kharchenko, N. D. Opanasyuk

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

## The mechanisms of development and the methods of correction of irritable bowel syndrome

The article presented considerations for the basic mechanisms of irritable bowel syndrome (IBS) development, as well as the role of inflectional factors, in particular the imbalance of bowel microbiota in this process. The literature data on the dietary recommendations for the IBS patients have been analyzed, and the substantiation for the use of spasmolytic, especially otilonium bromide, has been given.

**Key words:** irritable bowel syndrome, visceral hyperresponsiveness, microbiota otilonium bromide. □

---

### Контактна інформація

Харченко Наталія Вячеславівна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8, КМКІ № 8

*Стаття надійшла до редакції 3 грудня 2014 р.*