



УДК 616.33-008.3+616.345-008.1



СТЕПАНОВ Ю.М.¹, БУДЗАК І.Я.²

¹ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск, Украина

²ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск, Украина

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ И СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: ЧТО ОБЩЕГО?

Резюме. В статье представлен анализ основных функциональных заболеваний пищеварительной системы — функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Показано сходство патогенетических факторов этих заболеваний. Помимо традиционных факторов (моторные нарушения, висцеральная гиперчувствительность), особое внимание уделено относительно новым факторам (желудочно-кишечная инфекция, минимальное воспаление слизистой, нарушение проницаемости слизистой и другие). Обращается внимание на частый оверлэп этих заболеваний.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, патогенез.

При всем своем разнообразии гастроэнтерологические заболевания делятся на две большие группы: органические и функциональные [10]. При органических заболеваниях имеется четкий морфологический субстрат (язва, эрозия, опухоль, дивертикул и др.), объясняющий симптомы и влияющий на дальнейшее течение заболевания и прогноз. При функциональных заболеваниях вроде бы как органический субстрат отсутствует, симптомы же заболевания связаны с нарушениями функции, в частности моторики.

Функциональные заболевания, как традиционно считается, имеют следующие особенности: развиваются в молодом и среднем возрасте; имеют длительное рецидивирующее течение без тенденции к прогрессированию; часто связаны с психоэмоциональными факторами; имеют благоприятный прогноз для жизни, однако трудно добиться полного выздоровления у большинства больных; лечение часто является симптоматическим и не всегда приводит к полному и стабильному устранению симптомов.

На протяжении более двух десятков лет все, что касается подходов к ведению пациентов с функциональными заболеваниями пищеварительной системы, регулируется международным документом — Римски-

ми критериями. В настоящее время действуют Римские критерии III 2006 года [2]. Римские критерии выделяют 6 категорий функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у взрослых: А — пищеводные, В — гастродуоденальные, С — кишечные, D — функциональный абдоминальный болевой синдром, E — билиарные, F — аноректальные. Частота различных функциональных заболеваний, включенных в эти категории, существенно различается. Хотелось бы особо остановиться на ключевых функциональных заболеваниях, которые являются наиболее частыми. Это функциональная диспепсия (ФД) (B1) и синдром раздраженного кишечника (СРК) (C1). По усредненным данным, эти заболевания встречаются у 16–26 % всего населения.

Согласно Римским критериям III, функциональная диспепсия — это функциональное заболевание, при котором отмечается один или более симптомов (неприятное постпрандиальное переполнение, быстрое насыщение, эпигастральная боль, эпигастральное

© Степанов Ю.М., Будзак И.Я., 2016

© «Гастроэнтерология», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

жение), при отсутствии данных об органической патологии (в том числе результатов эндоскопии), которые бы могли объяснить генез жалоб. При этом жалобы наблюдаются на протяжении последних 3 месяцев с началом заболевания как минимум 6 месяцев назад. Исходя из превалирования ключевых симптомов Римские критерии III разделяют ФД на 2 формы: В1а — постпрандиальный дистресс-синдром и В1b — эпигастральный болевой синдром. При постпрандиальном дистресс-синдроме (ранее назывался «дискинетический вариант») доминируют такие симптомы, как переполнение, распирание в эпигастрии, быстрое насыщение, снижение аппетита, тошнота. При эпигастральном болевом синдроме (прежнее название «язвенноподобный синдром») пациент преимущественно жалуется на боли в эпигастрии часто «голодного» характера, нередко возникающие натощак и ночью, уменьшающиеся после приема пищи, антацидных и антисекреторных препаратов [2]. Эпидемиологические исследования показали, что по Римским критериям III распространенность ФД в популяции составляет 5,3–20,4 %, с преобладанием постпрандиального дистресс-синдрома (5,6–13,9 %) над эпигастральным болевым синдромом (0,9–9,5 %) [12].

Диагноз синдрома раздраженного кишечника ставится, согласно Римским критериям III, в случае, если у больного имеются рецидивирующая боль или дискомфорт в области живота, отмечающиеся 6 месяцев с регулярностью не реже 3 дней в месяц за последние 3 месяца, и связаны с 2 или более из нижеследующих признаков: улучшение после дефекации, изменение частоты и формы стула. СРК подразделяется на 4 формы: с запором, диареей, смешанная форма, неспецифическая форма [2]. Частота СРК, исходя из Римских критериев III, по данным эпидемиологических исследований, составляет 1,1–29,2 %.

Безусловно, важным в диагностике обоих заболеваний является отсутствие симптомов тревоги: наличие крови в кале или черного стула, повышение температуры, снижение массы тела, анемия, лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, отсутствие аппетита, дисфагия, частая рвота или рвота кровью, нарушение сна вследствие кишечных симптомов, упорный характер боли одной локализации, пальпируемое образование в животе или анальной области, прогрессирующий характер течения болезни, симптомы, возникшие в возрасте старше 50 лет, отягощенная наследственность по раку желудка или кишечника.

Как известно, для успешного лечения той или иной патологии очень важно знать этиологию и патогенез и эффективно воздействовать на них. Что общего и в чем различаются причинные факторы развития этих двух наиболее частых функциональных заболеваний?

Традиционно считается, что в патогенезе СРК и ФД ключевая роль отводится моторно-эвакуаторным нарушениям и висцеральной гиперчувствительности [7]. Моторные нарушения при ФД являются более выраженными при постпрандиальном дистресс-синдроме

и включают в себя замедление эвакуаторной функции желудка, снижение частоты и амплитуды перистальтики желудка, нарушение антродуоденальной координации, нарушение рецептивной и адаптивной релаксации желудка. При СРК также ключевую роль играют моторные нарушения, преимущественно в виде спастической дискинезии кишечника. Спастические нарушения обуславливают разнообразные симптомы данного заболевания: кишечную боль, запор, диарею, метеоризм. Помимо моторно-эвакуаторных расстройств, симптомы как ФД, так и СРК связаны также с висцеральной гиперчувствительностью. Отмечается повышение чувствительности (снижение порога) стенки желудка или кишечника к растяжению. Поэтому пациенты с данными заболеваниями более остро чувствуют любые симптомы, особенно болевые. Помимо указанных причинных факторов (моторные нарушения, висцеральная гиперчувствительность), при ФД дополнительным фактором развития заболевания может быть также повышение секреции соляной кислоты, увеличение времени ее контакта со слизистой оболочкой. Это особенно характерно при такой форме диспепсии, как эпигастральный болевой синдром. В генез ФД определенный вклад может осуществлять также инфекция *Helicobacter pylori* за счет влияния на слизистую оболочку гастроудоденальной зоны и состояние кислотной продукции.

Безусловно, как и при других функциональных заболеваниях, при СРК и ФД среди этиологических факторов главное место традиционно отводят психоэмоциональным нарушениям. Действительно, среди пациентов с тревожностью, депрессией нередко возникает функциональная патология гастроудоденальной зоны и кишечника. Происходит при этом нарушение регуляции в системах «головной мозг — желудок», «головной мозг — кишечник». Возникают сбои в регуляции вегетативной нервной системы. Данные нарушения могут приводить к моторным нарушениям и висцеральной гиперчувствительности. Определенным доказательством вклада психоэмоциональных факторов в развитие данных функциональных заболеваний является тот факт, что применение препаратов, уменьшающих тревожность и депрессию, может иметь успех у части больных с ФД и СРК. Однако считать, что у всех больных с этими функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта обязательно имеются психоэмоциональные нарушения, ведущие к развитию беспокоящих пациента симптомов, неправильно. У немалой части больных с ФД и СРК полностью отсутствуют астеноневротические явления, но присутствуют характерные для этих заболеваний симптомы. Поэтому внимание специалистов, изучающих функциональную патологию пищеварительной системы, приковано к поиску других, отличных от психоэмоциональных, этиопатогенетических факторов развития данных заболеваний, потому что успешная коррекция этих факторов способна существенно улучшить эффективность лечения данной патологии [15].

Одним из относительно новых исследованных па-

тогенетических факторов указанных заболеваний является перенесенная желудочная или кишечная инфекция [14]. Уже давно замечено, что перенесенная кишечная инфекция (сальмонеллез, дизентерия, шигеллез и другие) способна вызывать так называемый постинфекционный СРК. У таких пациентов после перенесенной кишечной инфекции, когда уже отсутствуют патогенные микроорганизмы, нормализована полезная кишечная флора, продолжают сохраняться кишечные симптомы, соответствующие клинике СРК. Частота постинфекционного СРК составляет, по разным данным, около 10 % всех случаев СРК и проявляется чаще всего в виде диарейной формы. Подобные постинфекционные нарушения также были выявлены и в отношении ФД. В исследовании S. Futagami et al. (2015) было выявлено, что частота развития ФД после перенесенного инфекционного гастроэнтерита составляет 9,55 %. Перенесенная инфекция повышала риск развития постинфекционной ФД в 2,54 раза, постинфекционного СРК — в 3,51 раза. Среди инфекционных факторов, влияющих на эти заболевания, авторами выделены *Salmonella* spp., *Escherichia coli* O157, *Campylobacter jejuni*, *Giardia lamblia* и *Norovirus* [6]. Таким образом, данное исследование четко подтверждает инфекционный фактор как триггер развития ФД и СРК у части функциональных больных. Подобные данные были также получены в исследовании B.L. Pike et al. Инфекционный гастроэнтерит повышает риск развития постинфекционной ФД в 2,18 раза. Причем в данном исследовании отмечена временная связь между инфекцией и последующей ФД: относительный риск развития постинфекционной ФД до 12 месяцев после инфекции составляет 4,76, после 12 месяцев — 1,97 [13].

Обсуждается и исследуется также влияние атопии на развитие СРК и ФД. Как правило, при этих заболеваниях не отмечается повышения сывороточного IgE и изменений кожных проб. Однако определенная взаимосвязь между функциональными заболеваниями пищеварительной системы и атопией прослеживается. В исследовании M.P. Jones et al. (2014) относительный риск развития бронхиальной астмы при СРК составил 1,43, ФД — 1,41. Комбинация у одного больного СРК и ФД повышает риск развития бронхиальной астмы в 1,92 раза, ринита/сенной лихорадки — в 3,74, конъюнктивита — в 3,00 раза. Авторы исследования делают вывод, что СРК, ФД имеют четкую связь с атопическими заболеваниями, и это лишь отчасти может быть объяснено психоэмоциональными факторами [9].

В другом исследовании A.C. Ford et al. (2014) обнаружили определенную связь между функциональной патологией желудочно-кишечного тракта и аутоиммунными нарушениями. Так, относительный риск аутоиммунных заболеваний при функциональной диспепсии составил 1,35, при хроническом идиопатическом запоре — 1,75, при комбинации функциональных заболеваний — 1,49 [4]. Таким образом, при функциональных заболеваниях органов пищеварения отмечается более высокая встречаемость аутоиммунных отклонений в сравнении с контролем.

Особенно важными и интересными в выяснении патофизиологии СРК являются данные о наличии в слизистой оболочке кишечника воспаления низкой степени, которое связано с инфильтрацией лимфоцитов и тучных клеток [18]. Тучные клетки имеют важное значение в реализации иммунного ответа за счет высвобождения воспалительных медиаторов гистамина и триптазы при их дегрануляции. Отмечено, что у больных с СРК тучные клетки располагаются близко к энтеральным нейронам. Соответственно повышенное количество тучных клеток и их близкое расположение к нервным окончаниям кишечной стенки могут обусловить сенсомоторные нарушения, висцеральную гиперчувствительность и соответствующие клинические симптомы. Подтверждения данной гипотезы были получены в клинических исследованиях, показавших повышенную активность тучных клеток с высвобождением гистамина и триптазы у больных с СРК. Наличие определенного воспалительного процесса у больных с СРК частично подтверждается повышением у них уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, -1, фактор некроза опухоли альфа) и снижением уровня противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10). Минимальное воспаление как патофизиологический фактор, по-видимому, имеет отношение и к развитию ФД. В исследовании С.А. Friesen et al. (2013) отмечено, что воспалительная реакция, включающая тучные клетки и эозинофилы, вносит важный вклад в развитие ФД — это своего рода медиатор между психологическими и физиологическими функциями [5]. Активация тучных клеток способна генерировать эпителиальную и нервно-мышечную дисфункцию, вызывать висцеральную гиперчувствительность и дисмоторные нарушения у больных с ФД и СРК [18]. Появляются данные, показывающие взаимосвязь между психоэмоциональными отклонениями и минимальным воспалением: психологический дистресс влияет на иммунный ответ кишечной стенки путем активации тучных клеток. Это приводит к изменениям в сенсорных нервных окончаниях и висцеральной гиперчувствительности.

Параллельно с минимальным воспалением важную роль в генезе СРК и ФД может также играть нарушение проницаемости пищеварительной стенки. Исследование кишечных биоптатов выявило усиление проницаемости кишечной стенки у больных с СРК в сравнении со здоровыми лицами. Усиление проницаемости обуславливает нарушение барьерной функции кишечника, в результате чего через кишечную стенку способны проникать антигены, в частности бактериальные, что приводит к развитию воспалительного иммунного ответа. В исследовании С. Martínez с соавт. (2012) было показано, что при диарейной форме СРК отмечается дисрегуляция плотных межклеточных контактов слизистой оболочки тощей кишки, которая возникает под воздействием тучных клеток [11]. Подобная ситуация может наблюдаться и при ФД. В исследовании H. Vanheel (2014)

была проведена углубленная оценка биоптатов двенадцатиперстной кишки у 15 больных с ФД. Было обнаружено, что у больных с ФД отмечались сниженная трансэпителиальная электрическая резистентность, повышенный околоклеточный пассаж и нарушенная экспрессия адгезивных протеинов в области плотных контактов эпителия в сравнении со здоровыми. Помимо этого, отмечалось воспаление низкой степени с повышенной инфильтрацией слизистой тучными клетками и эозинофилами. Авторы исследования сделали заключение о том, что нарушенная интестинальная барьерная функция — это важный патофизиологический механизм при ФД [16]. Кроме того, в других исследованиях было доказано, что у пациентов с ФД наблюдается повышенная чувствительность двенадцатиперстной кишки к кислоте на фоне избыточной ацидификации двенадцатиперстной кишки и желудочной дисмоторики [8].

Как видно, несмотря на разные проявления этих, казалось бы, очень разных заболеваний — ФД и СРК, некоторые патофизиологические механизмы у них могут быть сходными [7]. Поэтому понятным и объяснимым является тот факт, что нередко имеет место оверлэп ФД — СРК [1]. В 2015 году в Перу было проведено исследование частоты функциональных заболеваний среди студентов-медиков. Ответили на опросники 543 студента: у 12,4 % был выявлен СРК, у 16,9 % — ФД, у 7,1 % — комбинация ФД и СРК [17]. В 2010 году А.С. Ford с соавт. опубликовали результаты метаанализа (включал 18 173 пациента), определившего частоту СРК у пациентов с ФД. По данным исследования, частота диспепсии составила 27 %. Частота СРК при наличии ФД составила 37 % в сравнении с 7 % при отсутствии СРК. Оверлэп между ФД и СРК варьировал от 15 до 42 % (в зависимости от использованных диагностических критериев). В итоге метаанализ засвидетельствовал, что распространенность СРК в 8 раз выше у больных с ФД по сравнению с популяцией. Авторы исследования указывают, что такое частое сочетание этих заболеваний может подтверждать общность патогенетических механизмов, и рекомендуют проверять пациентов с ФД на наличие признаков СРК [3].

Таким образом, вышеуказанные факты показывают, что патогенез функциональных заболеваний пищеварительной системы является очень многогранным.



Рисунок 1 — Традиционные факторы развития ФД и СРК

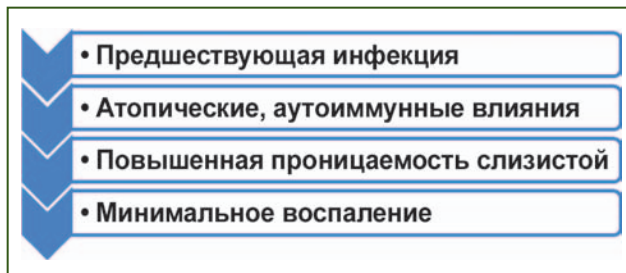


Рисунок 2 — Новые факторы развития ФД и СРК

Безусловно, как и раньше, моторные нарушения и висцеральная гиперчувствительность остаются ключевыми факторами в их развитии (рис. 1). Но накапливается все больше данных, показывающих важный вклад воспалительного процесса, перенесенной инфекции и других факторов в патогенез функциональных заболеваний органов пищеварения (рис. 2). Психосоциальные нарушения отмечаются у многих, но далеко не у всех пациентов с данной патологией.

Продолжается дальнейшее изучение факторов, влияющих на развитие или рецидивирование функциональных заболеваний пищеварительной системы, что в дальнейшем может усовершенствовать подходы к лечению ФД и СРК и повысить его эффективность.

Список литературы

1. Choung R.S. Natural history and overlap of functional gastrointestinal disorders / R.S. Choung // *Korean J. Gastroenterol.* — 2012 Dec. — № 60(6). — P. 345-8.
2. Drossman D.A. Rome III: the new criteria / D.A. Drossman // *Chin. J. Dig. Dis.* — 2006. — № 7(4). — P. 181-5.
3. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia / A.C. Ford, A. Marwaha, A. Lim, P. Moayyedi // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010 May. — № 8(5). — P. 401-9.
4. Increased prevalence of autoimmune diseases in functional gastrointestinal disorders: case-control study of 23471 primary care patients / A.C. Ford, N.J. Talley, M.M. Walker, M.P. Jones // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2014 Oct. — № 40(7). — P. 827-34.
5. Eosinophils and mast cells as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia / C.A. Friesen, J.V. Schurman, J.M. Colombo, S.M. Abdel-Rahman // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* — 2013 Nov 6. — № 4(4). — P. 86-96.
6. Futagami S. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia / S. Futagami, T. Itoh, C. Sakamoto // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2015 Jan. — № 41(2). — P. 177-88.
7. Gwee K.A. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter? / K.A. Gwee, A.S. Chua // *World J. Gastroenterol.* — 2006 May 7. — № 12(17). — P. 2708-12.
8. Duodenal hypersensitivity to acid in patients with functional dyspepsia-pathogenesis and evaluation / M. Ishii, H. Kusunoki, N. Manabe [et al.] // *J. Smooth Muscle Res.* — 2010. — № 46(1). — P. 1-8.
9. The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders among 23,471 patients in primary care / M.P. Jones, M.M. Wal-

ker, A.C. Ford, N.J. Talley // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2014 Aug. — № 40(4). — P. 382-91.

10. Immune dysregulation in the functional gastrointestinal disorders / S. Keely, M.M. Walker, E. Marks, N.J. Talley // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2015 Dec. — № 45(12). — P. 1350-9.

11. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome / C. Martínez, A. González-Castro, M. Vicario, J. Santos // *Gut. Liver.* — 2012 Jul. — № 6(3). — P. 305-15.

12. Oshima T. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World / T. Oshima, H. Miwa // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2015 Jul 30. — № 21(3). — P. 320-9.

13. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis / B.L. Pike, C.K. Porter, T.J. Sorrell, M.S. Riddle // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013 Oct. — № 108(10). — P. 1558-63.

14. Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report / Simrén M., Bar-

bara G., Flint H.J. [et al.] // *Gut.* — 2013 Jan. — № 62(1). — P. 159-76.

15. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on pathophysiology / N.J. Talley, G. Holtmann, M.M. Walker // *J. Gastroenterol.* — 2015 Jun. — № 50(6). — P. 601-13.

16. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia / H. Vanheel, M. Vicario, T. Vanuytsel [et al.] // *Gut.* — 2014 Feb. — № 63(2). — P. 262-71.

17. Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia based on Rome III criteria in medical students from a private university in Lima, Peru / I. Vargas-Matos, L.F. Ng-Sueng, J. Flores-Arriaga [et al.] // *Rev. Gastroenterol. Peru.* — 2015 Jul-Sep. — № 35(3). — P. 129-225.

18. Wouters M.M. The role of mast cells in functional GI disorders / M.M. Wouters, M. Vicario, J. Santos // *Gut.* — 2016 Jan. — № 65(1). — P. 155-68.

Получено 25.02.16 ■

Степанов Ю.М.¹, Будзак І.Я.²

¹ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ, Україна

²ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ, Україна

ФУНКЦІОНАЛЬНА ДИСПЕПСІЯ ТА СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА: ЩО СПІЛЬНОГО?

Резюме. У статті наведено аналіз основних функціональних захворювань травної системи — функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. Показано подібність патогенетичних факторів цих захворювань. Окрім традиційних факторів (моторні порушення, вісцеральна гіперчутливість), особлива увага при-

ділена відносно новим факторам (шлунково-кишкова інфекція, мінімальне запалення слизової, порушення проникності слизової тощо). Звертається увага на частий оверлеп цих захворювань.

Ключові слова: функціональна диспепсія, синдром подразненого кишечника, патогенез.

Stepanov Yu.M.¹, Budzak I.Ya.²

¹SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Dnipropetrovsk

²SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of MH of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

FUNCTIONAL DYSPEPSIA AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME: WHAT IS SIMILAR?

Summary. The article presents the analysis of main functional diseases of digestive system — functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. There was shown the similarity of pathogenic factors of these diseases. Besides traditional factors (motility disorders, visceral hypersensitivity), the special attention was paid to relatively new

factors (gastrointestinal infection, minimal inflammation of mucosa, disorders of mucosa permeability etc). The attention was attracted to frequent over-lap of these diseases.

Key words: functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, pathogenesis.