

Синдром раздраженного кишечника: что нового? (Обзор материалов UEG Week Virtual 2020)

О. В. Гаус, М. А. Ливзан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

РЕЗЮМЕ

Синдром раздраженного кишечника является крайне актуальной проблемой современной гастроэнтерологии, учитывая его высокую распространенность в популяции и значительное влияние на качество жизни пациентов. Более глубокое понимание этиологии и патогенеза, многообразие разрабатываемых лекарственных препаратов для лечения СРК дают сегодня надежду на возможность эффективного контроля над заболеванием в обозримом будущем. В статье представлен краткий обзор последних достижений по изучению синдрома раздраженного кишечника, о которых было доложено на очередной Объединенной европейской гастронеделе (UEG Week Virtual 2020), прошедшей в октябре 2020 года.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром раздраженного кишечника, функциональные расстройства пищеварительного тракта, абдоминальная боль, кишечная микробиота.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансовой поддержке. Грант президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук МК-1679.2020.7 (соглашение № 075–15–2020–138 от 17.03.2020) «Разработка превентивной индивидуализированной стратегии ведения больных с синдромом раздраженного кишечника».

Irritable bowel syndrome: what's new? (UEG Week Virtual 2020 materials review)

O. V. Gaus, M. A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

Irritable bowel syndrome is a very urgent problem in modern gastroenterology. A deeper understanding of the etiology and pathogenesis, the variety of drugs for the treatment of IBS gives hope for the possibility of effective control over the disease in the near future. The article provides a brief overview of the latest advances in the study of irritable bowel syndrome, which were reported at the next UEG Week Virtual 2020, held in October 2020.

KEY WORDS: irritable bowel syndrome, functional disorders of the digestive tract, abdominal pain, intestinal microbiota.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Information about financial support. Grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists – candidates of sciences MK-1679.2020.7 (agreement No. 075–15–2020–138 dated 03.17.2020) 'Development of a preventive individualized strategy for the management of patients with irritable bowel syndrome'.

С 11 по 13 октября 2020 года прошла очередная Объединенная европейская гастронеделя (UEG Week Virtual 2020). Впервые мероприятие проходило на виртуальной площадке в формате онлайн. Необходимо отметить, что UEG Week Virtual 2020 ознаменовалась несколькими интересными событиями. Во-первых, она стала самой крупномасштабной среди всех предшествующих по количеству посетивших ее участников – более 10 800 специалистов из 123 стран. Во-вторых, стипендией UEG для молодых ученых был поддержан проект в области нейрогастроэнтерологии. Традиционно эта область гастроэнтерологии получает меньшее количество грантов по сравнению с другими, такими как онкологические заболевания пищеварительного тракта или воспалительные заболевания кишечника. Лауреатом стипендии UEG Research Fellowship в 2020 году стала Chloé Melchior из университетской больницы Руана (Франция) за свой исследовательский проект по изучению механизмов появления симптомов при употреблении продуктов, содержащих фруктаны, у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Ключевой целью проекта является определение безопасной ежедневной дозы фруктанов при СРК в зависимости от состава и функции

кишечной микробиоты. Кроме того, в работе впервые предприняты попытки объективно оценить процесс газобразования в кишечнике при помощи газочувствительной капсулы (производство Atmo Biosciences, Австралия), также презентованной на UEG Week Virtual 2020. Данная капсула позволяет неинвазивно в режиме реального времени измерить количество газа, образующегося в кишечнике в процессе ферментации углеводов бактериями (рис. 1).

Интерес к проблеме СРК в последнее время возрос неслучайно, учитывая высокую распространенность заболевания в популяции и его значительное влияние на качество жизни пациентов. К тому же ежегодные прямые и косвенные затраты, связанные с СРК, достигают до 8 млрд евро в Европе, 10 млрд долларов в США и 123 млрд йен в Китае [1–3]. Однако на сегодняшний день патофизиология заболевания остается не до конца изученной, специфические биомаркеры не определены, а подходы к ведению пациентов не разработаны. Поэтому столь актуальной проблемы не могли не коснуться и эксперты очередной Европейской гастронедели. В данной статье проведен краткий обзор последних достижений по изучению СРК, о которых было доложено на UEG Week Virtual 2020.

ПРОСТОЕ НЕИНВАЗИВНОЕ РЕШЕНИЕ

Atmo Gas Capsule позволяет проводить исследование дома, не влияя на повседневную активность



Рисунок 1. Инструкция по применению газочувствительной капсулы для объективной оценки процесса газообразования в кишечнике (с сайта компании Atmo Biosciences, <https://atmobiosciences.co>).

Новые данные о патогенезе СРК представил профессор Magnus Simiren из Гетеборгского университета (Швеция). В докладе «Текущий взгляд на патофизиологию СРК» он подчеркнул, что увеличение заболеваемости СРК после перенесенных кишечных инфекций, безусловно, свидетельствует о важной роли микробного дисбаланса в развитии заболевания. При этом исследование состава кишечной микробиоты нецелесообразно проводить на образцах кала, поскольку они отражают лишь состояние просветной микробиоты, которая пространственно отделена от эпителия толстой кишки и нижележащих иммунных клеток многоуровневым слизистым барьером, в то время как некоторые виды бактерий нашли свою нишу в слое слизи на поверхности эпителия кишечника, питаясь обилием находящихся в ней муцинов. Таким образом, фекальные и ассоциированные со слизью бактерии представляют собой отдельные популяции, причем последние с большей вероятностью влияют на состояние эпителия, и именно они могут привести к повреждению эпителиальных клеток с последующей активацией иммунной системы при СРК.

В заключение профессор сообщил о результатах собственного исследования, опубликованного в журнале *Gut* в начале 2020 года, в ходе которого были выявлены пептиды потенциально патогенных видов *Brachyspira* в образцах, полученных при биопсии слизистой оболочки сигмовидной кишки у пациентов с СРК [4]. Хотя виды *Brachyspira* являются общепризнанными патогенами в ветеринарии, сообщения о взаимосвязи между спирохетозом и гастроинтестинальными симптомами у людей весьма разнородны. Во многом это связано со сложностью выявления бактерии. Как известно, потенциально патогенные для человека виды *Brachyspira* сложно культивировать, поэтому диагноз обычно основывается на данных морфологического исследования биоптатов толстой кишки, где перпендикулярное прикрепление *Brachyspira* к апикальной мембране колоноцитов может быть расценено как харак-

терная «бахрома» кишечного эпителия [5]. Кроме того, способность стандартного секвенирования ампликона 16S идентифицировать виды *Brachyspira* также затруднена из-за несовместимости праймеров [6].

Наблюдения М. Simiren *et al.* были подтверждены с помощью нескольких методов – масс-спектрометрии, иммунофлуоресценции, электронной микроскопии и полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Колонизация слизистой оболочки *Brachyspira* была обнаружена в общей сложности у 19 (31%) из 62 пациентов с СРК и ни у одного из 31 здорового добровольца ($p < 0,001$). Распространенность колонизации *Brachyspira* при СРК с преобладанием диарей (СРК-Д) составила 40% ($p = 0,020$ по сравнению с контролем). Прикрепление *Brachyspira* к щеточной кайме колоноцитов ассоциировалось с диареей, ускоренным орально-анальным транзитом и умеренным воспалением слизистой оболочки кишки. Тщательный гистологический анализ показал наличие отчетливого воспалительного ответа по Th2-типу в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с СРК-Д. При этом в воспалительном инфильтрате преобладают тучные клетки и эозинофилы. Количество тучных клеток в слизистой оболочке тесно коррелировало с выраженностью абдоминальной боли. Кроме того, по представленным в докладе данным, у 3 из 4 пациентов со спирохетозом наблюдалось частичное, но стойкое облегчение симптомов после применения метронидазола. Однако в ряде случаев антибактериальная терапия парадоксальным образом приводила к инвазии спирохет в крипты и бокаловидные клетки, что, возможно, является одним из механизмов адаптации бактерии к препарату. «Представленное наблюдение демонстрирует необходимость стратификации пациентов с СРК со спирохетозом для определения целесообразности назначения антибиотиков и увеличения количества положительных ответов на лечение. Тем не менее имеются очевидные предостережения, включая проблему растущей антибиотикорезистентности. Мы

Доминирующий синдром				
	Диарея	Запор	Абдоминальная боль	Вздутие живота
Используется сегодня	• Лоперамид • Холестеролин • Растительные волокна • Диета с низким содержанием FODMAP • Пробиотики • Рифаксимин • Алосетрон • Элюксадолин	• Растительные волокна • Осмотические слабительные • Лубипростон • Линаклотид • Прукалоприд	• Спазмолитики • Масло мяты перечной • Диета с низким содержанием FODMAP • Антидепрессанты • Линаклотид • (СРК-3) • Пробиотики • Антибиотики	• Спазмолитики • Масло мяты перечной • Диета с низким содержанием FODMAP • Антидепрессанты • Пробиотики • Рифаксимин
Перспективно	• Ондансетрон • Рамосетрон • Gelsectan	• Плеканатид • Тегасерод • Тенапанор • Элобиксидат	• Плеканатид (СРК-3) • Эбастин • Олоринаб	• Плохо абсорбируемый антибиотик рифамицин

Рисунок 2. Текущие подходы к лечению пациентов с синдромом раздраженного кишечника (из доклада J. Tack на UEG Week Virtual 2020).

надемся, что влияние эрадикации *Brachyspira* на течение СРК станет темой будущих плацебо-контролируемых исследований», – завершил выступление М. Simiren.

В сообщении С. Petitfils (Франция) были представлены данные экспериментального исследования о влиянии пренатального стресса на развитие висцеральной гиперчувствительности. Известно, что стресс во время беременности ассоциирован с нарушением состава кишечной микробиоты потомков и может повысить у них риск развития СРК, однако причинно-следственная связь этого феномена не установлена [7]. Авторы работы показали, что у потомства экспериментальных мышей, матери которых были подвергнуты рестрикционному стрессу в виде 30-минутного воздействия ярким светом три раза в день между 13-м и 18-м днями беременности, даже незначительное стрессовое воздействие (один сеанс стресса избегания воды) в 8-недельном возрасте сопровождается развитием выраженной висцеральной чувствительности в ответ на колоректальное растяжение. С. Petitfils *et al.* продемонстрировали, что возникновение висцеральной гиперчувствительности после перенесенного пренатального стресса связано с разрушением пристеночного слоя слизи в кишечнике, а также снижением экспрессии белков плотных контактов, антимикробных пептидов и ряда хемокинов. Кроме того, у всех мышей, подвергшихся стрессу, отмечалось увеличение представительства *Akkermansia muciniphila* в составе кишечной микробиоты, тогда как количество штаммов *Desulfovibrio spp.* и *Lactobacillus animalis* резко сокращалось у самцов и самок соответственно. В заключение авторы сделали вывод о том, что пренатальный стресс вносит значительный вклад в развитие висцеральной гиперчувствительности и дисбиотических нарушений в составе микробиоты кишечника в ответ даже на незначительный по силе воздействия стрессовый стимул во взрослом возрасте.

По результатам исследования, представленного Jessica Shelund из Института медицины Университета Гетеборга (Швеция), бронхиальная астма и пищевая непереносимость, возникшие в возрасте до 12 лет, связаны с повышенным риском развития СРК к 16 годам. Было проанализировано состояние здоровья 2770 детей от рождения до 16 лет. Те, кто к 16 годам в анамнезе имели СРК, почти вдвое чаще болели бронхиальной астмой в возрасте до 12 лет (11,2%), чем те, кто не имели (6,7%). Почти половина (40,7%) детей с СРК в возрасте

16 лет сообщили о пищевой гиперчувствительности в раннем детском возрасте. Исследование также показало, что наличие бронхиальной астмы, пищевой непереносимости и экземы в детстве связаны с повышенным риском развития СРК в подростковом возрасте. «Связи, обнаруженные в исследовании, предполагают, что существует общая патофизиология между распространенными аллергическими заболеваниями и синдромом раздраженного кишечника», – пояснила J. Shelund.

Особую проблему в ведении пациентов с СРК представляет отсутствие индивидуализированных алгоритмов и подходов к терапии, поэтому поиск эффективных и безопасных лекарственных средств привлекает внимание исследователей уже не первый год. Серию докладов о последних достижениях в фармакотерапии СРК открыл известный специалист в области функциональной патологии пищеварительного тракта, руководитель отделения гастроэнтерологии университетской клиники г. Левен (Бельгия) профессор Jan Tack (рис. 2).

В частности, им были представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы II, проведенного в США, по оценке эффективности и безопасности применения ондансетрона с бимодальным высвобождением (RNB-102) в дозе 12 мг в сутки у пациентов с СРК-Д [8]. Ондансетрон является антагонистом серотониновых рецепторов (5-HT₃), расположенных в ганглиях энтеральной нервной системы. Активация 5-HT₃ под действием 5-гидрокситриптамина (серотонина) приводит к усилению секреции и пропульсивной активности кишки, а следовательно, ингибирование данных рецепторов снижает кишечную перистальтику и увеличивает время транзита кишечного содержимого [9]. Исследуемый препарат RNB-102 содержал 9 мг ондансетрона в матрице с контролируемым высвобождением и 3 мг во внешнем покрытии с немедленным высвобождением. Общая биодоступность ондансетрона с бимодальным высвобождением RNB-102 аналогична биодоступности ондансетрона с немедленным высвобождением, который необходимо принимать три раза в день [10]. Доза 12 мг представляет собой промежуточную дозу в диапазоне, ранее изучавшемся при СРК-Д, и ниже дозы, рекомендованной для лечения тошноты и рвоты [11]. В исследование были включены 126 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 74 лет с установлен-

ным диагнозом «СРК-Д», 75 из них были рандомизированы в группу RHB-102, 52 – в группу плацебо. Длительность приема исследуемого препарата или плацебо составила 8 недель. Общая частота ответа по улучшению консистенции кала составила 56,0 и 35,3 % в группах RHB-102 и плацебо соответственно ($p = 0,036$) и была примерно одинакова среди пациентов мужского и женского пола. Общая частота ответа по уменьшению выраженности абдоминальной боли (50,7 против 39,2 %) и частота комбинированного ответа (40,0 против 25,5 %) были выше в группе RHB-102, хотя эти различия не были статистически значимыми. Кроме того, частота положительного ответа по улучшению консистенции кала была более выражена у пациентов с исходным уровнем С-реактивного белка выше 2,09 мг/л ($p = 0,009$). Частота нежелательных явлений была сопоставима между группами. Однако в группе RHB-102 несколько чаще пациенты жаловались на наличие запоров (13,3 против 3,9 %), которые быстро исчезли после отмены препарата. Таким образом, в данном исследовании RHB-102 показал эффективность и безопасность в терапии мужчин и женщин с СРК-Д, при этом исходный уровень С-реактивного белка, по-видимому, является предиктором ответа на лечение.

Интересной и инновационной представляется идея применения в лечении пациентов с СРК-Д медицинского изделия Gelsectan (производство Novature, Испания). Gelsectan содержит ксилоглюкан, протеин гороха и дубильные вещества из экстракта виноградных косточек, а также ксилоолигосахариды, оказывающие протективное действие в отношении слизистой оболочки кишечника. Gelsectan предназначен для облегчения хронической или рецидивирующей диареи, абдоминальной боли, вздутия живота или метеоризма. Ксилоглюкан представляет собой полисахарид, который присутствует в клеточных стенках всех сосудистых растений и, таким образом, является естественной частью рациона человека. Он имеет подобную целлюлозе структуру с боковыми цепями, содержащими ксилозу и галактозу, что придает ему мукоадгезивные свойства, позволяя образовывать физический барьер на поверхности эпителия толстой кишки для защиты его от агрессивных факторов [12]. Ксилоглюкан имеет доказанную эффективность в лечении острой диареи у взрослых и детей [13]. Протеины гороха и дубильные вещества из экстракта виноградных косточек также являются мукопротекторами, а ксилоолигосахариды – пребиотиком с положительным бифидогенным действием [14]. В экспериментальной модели СРК показано, что ксилоолигосахариды подавляет вызванную стрессом висцеральную гиперчувствительность и повышенную проницаемость кишечника [15]. Эти данные и стали обоснованием для изучения возможности применения Gelsectan у пациентов с СРК-Д.

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности Gelsectan было включено 60 пациентов с СРК-Д (16 мужчин и 44 женщины, средний возраст 35 лет), проходивших лечение в гастроэнтерологических клиниках Румынии с 28 июня 2017 года по 05 января 2018-го. [16]. Участники исследования были случайным образом распределены на две группы – получающие Gelsectan или плацебо в течение 28 дней, затем в последующие 28 дней группа плацебо принимала Gelsectan, а группа Gelsectan, наоборот, плацебо. Общая продолжитель-

ность наблюдения составила 60 дней. На 28-й день нормализация стула (тип 3–4 по Бристольской шкале форм кала) наблюдалась у 87 % пациентов в группе Gelsectan и ни у одного пациента в группе плацебо ($p = 0,0019$). На 56-й день нормализация стула отмечалась у 93 % пациентов, которые перешли на прием Gelsectan и у 23 % среди перешедших на плацебо ($p = 0,0001$). Субъективные оценки боли в животе, вздутия живота, качества жизни и общего состояния здоровья показали значительное улучшение при применении Gelsectan по сравнению с плацебо. Нежелательных явлений в ходе проведения исследования зарегистрировано не было.

Потенциально новым направлением терапии пациентов с СРК с преобладанием запоров (СРК-З) может стать применение тенапанора – первого в своем классе низкомолекулярного ингибитора изоформы 3 натрий-водородного транспортера (NHE 3) в пищеварительном тракте с минимальной абсорбцией, успешно прошедшего III фазу клинических исследований, о чем также упомянул в сообщении J. Tack. NHE 3 помогает поддерживать водно-солевой баланс в кишечнике за счет регуляции обмена ионов, а при его ингибировании происходит увеличение выведения натрия и, следовательно, жидкости с калом. Проведенное ранее клиническое исследование II-фазы с участием 356 пациентов показало эффективность и хорошую переносимость тенапанора в дозе 50 мг два раза в день в лечении пациентов с СРК-З, что и послужило поводом для продолжения дальнейшего исследования препарата [17]. В исследование III фазы было включено 606 пациентов с СРК-З (средний возраст 45 лет; 81,4 % женщин), 307 из которых получали тенапанор 50 мг дважды в день и 299 – плацебо в течение 12 недель с последующим 4-недельным рандомизированным периодом отмены. Завершили исследование 533 (84,7 %) пациента. Первичной конечной точкой была доля пациентов, которые сообщили об уменьшении интенсивности абдоминальной боли не менее чем на 30,0 % и увеличении частоты полного спонтанного опорожнения кишечника на один акт и более по сравнению с исходным уровнем. Значительно большая (27 %) часть пациентов, получавших тенапанор, достигла основной конечной точки, чем пациенты (18,7 %), получавшие плацебо ($p = 0,020$). Наиболее частым нежелательным явлением была диарея, в связи с чем 6,5 % пациентов в группе тенапанора и 0,7 % пациентов в группе плацебо пришлось прекратить прием исследуемого препарата.

Еще одним кандидатом для лечения хронического запора, в том числе у пациентов с СРК, является препарат элобиксбат – ингибитор транспортера желчных кислот в подвздошной кишке. В 2018 году были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы IIb по определению эффективной и безопасной дозы элобиксбата в терапии хронического запора, проведенного под руководством А. Nakajima из Университета Йогогамы (Япония) [18]. 226 пациентов, включенных в исследование, были рандомизированы на три группы, в зависимости от назначаемой дозы элобиксбата – 5, 10 или 15 мг, и группу плацебо. Исследуемый препарат и плацебо применялись раз в день в течение 2 недель. В группах 10 и 15 мг частота спонтанных дефекаций ($\pm$ стандартное отклонение) была значительно выше, чем исходный уровень ($5,7 \pm 4,2$ и $5,6 \pm 3,5$ раза

в неделю соответственно), по сравнению с $2,6 \pm 2,9$ раза в неделю в группе плацебо ($p = 0,0001$). Нежелательные явления включали легкую боль в животе и диарею в группах элобиксибата. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. В заключение авторы сделали вывод о том, что элобиксibat в дозе 10 мг является эффективным и безопасным средством для лечения хронического запора.

Последующие два клинических исследования фазы III оценивали эффективность и безопасность 2-недельного приема элобиксибата в дозе 10 мг в сутки и 52-недельного приема элобиксибата в дозах от 5 до 15 мг в сутки у пациентов с клинически выраженными хроническими запорами, определяемыми как ≤ 2 спонтанных дефекаций и ≤ 3 баллов по Бристольской шкале форм кала в течение недели до скрининга [19]. У пациентов с тяжелым запором наблюдалось значительное улучшение, по сравнению с группой плацебо, как в группе элобиксибата 10 мг в 2-недельном исследовании, так и в группе элобиксибата 15 мг в 52-недельном исследовании. В целом элобиксibat хорошо переносился и улучшал показатели качества жизни независимо от пола, наличия СРК-3 или побочных эффектов [20].

Е.М. Quigley из США представил в докладе объединенные данные двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III по оценке эффективности и безопасности применения плеканатида – аналога уругуанилина у пациентов с СРК-3. Плеканатид связывает рецепторы гуанилатциклазы C, косвенно стимулируя секрецию хлоридов [21]. Всего в двух исследованиях приняли участие 2176 пациентов с СРК-3 со средней степенью тяжести, которые были рандомизированы на три группы: принимающие плацебо ($n = 729$), плеканатид в дозе 3 мг ($n = 724$) и плеканатид в дозе 6 мг ($n = 723$) в течение 12 недель. Первичной конечной точкой был процент ответивших респондентов на 2-й и 4-й неделях терапии. Ответившими на лечение считались респонденты, у которых частота абдоминальной боли снижалась $\geq 30\%$ и увеличивалось ≥ 1 полного спонтанного опорожнения кишечника по сравнению с исходным уровнем. Ответ на 2-й или 4-й неделях оценивался как прогностический фактор общего и устойчивого ответа через 12 недель терапии. Доля ответивших респондентов на 2-й неделе составила 11,9% (в группе плацебо), 20,7% (в группе плеканатида 3 мг) и 20,1% (в группе плеканатида 6 мг), на 4-й неделе – 16,2, 24,2 и 24,3% соответственно. В выводах к докладу Е.М. Quigley подчеркнул, что плеканатид как в дозе 3 мг, так и 6 мг является эффективным средством лечения СРК-3, а клинический ответ на уже на 2-й неделе применения препарата, по-видимому, позволяет предсказать общий ответ через 12 недель лечения.

Известно, что абдоминальная боль является основным симптомом СРК и более 90% пациентов сообщают о наличии у них данного симптома еженедельно [22–24]. Однако в настоящее время отсутствуют оптимальные подходы, позволяющие эффективно купировать абдоминальную боль. Некоторое время особые надежды возлагались на масло мяты перечной, которое часто используется для лечения СРК в Европе и странах Запада, несмотря на отсутствие доказательств его эффективности в ходе качественно спланированных контролируемых исследований. Представленное на UEG Week Virtual 2020 рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в четырех больницах в Нидер-

ландах с августа 2016 года по март 2018-го, поставило под сомнение целесообразность применения масла мяты перечной в терапии пациентов с СРК. В исследование было включено 190 пациентов с СРК (средний возраст 34 года; 77,8% женщин), завершили исследование 178 человек. Пациенты были случайным образом разделены на три группы: получавшие 182 мг масла перечной мяты с высвобождением в тонкой кишке, 182 мг масла перечной мяты с высвобождением в толстой кишке или плацебо в течение 8 недель. Первичной конечной точкой была доля пациентов, отметивших уменьшение частоты абдоминальной боли по крайней мере на 30% по сравнению с исходным уровнем не менее чем за 4 недели, как это определено Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). В качестве первичной конечной точки также было общее облегчение симптомов СРК через 4 недели, что рекомендовано Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). Вторичные конечные точки включали оценку тяжести симптомов и побочных эффектов через 8 недель. По завершении исследования оказалось, что уменьшение абдоминальной боли существенно не различалось между группами: 29 из 62 пациентов в группе масла перечной мяты с высвобождением в тонкой кишке (46,8%; $p = 0,170$ по сравнению с плацебо), 26 из 63 пациентов в группе масла мяты перечной с высвобождением в толстой кишке (41,3%; $p = 0,385$ по сравнению с плацебо), и 22 из 64 пациентов в группе плацебо (34,4%). Не было обнаружено также различий между группами по общему облегчению симптомов (9,7%; $p = 0,317$ и 1,6%, $p = 0,351$ против 4,7% для плацебо). Однако масло перечной мяты с высвобождением в тонкой кишке показало большее улучшение, чем плацебо, во вторичных исходах, таких как боль в животе ($p = 0,016$), дискомфорт ($p = 0,020$) и степень тяжести СРК ($p = 0,020$). Неблагоприятные явления, хотя и незначительные, чаще встречались в группах с маслом перечной мяты ($p < 0,005$). В заключение авторы сделали вывод о том, что прием масла перечной мяты, независимо от уровня высвобождения, не ассоциирован статистически со значимым снижением частоты и выраженности абдоминальной боли или общим облегчением симптомов при использовании конечных точек, рекомендованных FDA и EMA. Вместе с тем масло мяты перечной, высвобождающееся в тонкой кишке, уменьшало боль в животе, дискомфорт и тяжесть течения СРК через 8 недель приема, поэтому дальнейшая разработка масла мяты перечной с высвобождением в толстой кишке для лечения пациентов с СРК не представляется оправданной [25].

Антагонист гистаминового рецептора 1-го типа (H1R) эбастин, по-видимому, может уменьшать частоту и выраженность абдоминальной боли. Гистамин продуцируется в основном тучными клетками и в меньшей степени – базофилами, энтерохромаффиноподобными клетками, гистаминергическими нейронами. В пищеварительном тракте гистамин регулирует моторику, продукцию желудочного сока и секрецию ионов слизи оболочки. Установлено, что гиперпродукция гистамина тучными клетками может приводить к возникновению диареи, вызванной усилением секретомоторной функции кишечника [26]. Имеются также данные о том, что повышенная секреция гистамина сопровождается чрезмерным сегментарным сокращением толстой кишки и развитием запоров [27]. На модели СРК установлена более высокая скорость дегрануляции тучных клеток

в слизистой оболочке толстой кишки экспериментальных особей [28, 29]. Высокие уровни гистамина были обнаружены в супернатантах, полученных из биоптатов слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с СРК [30]. Кроме того, сообщается, что 42–58% пациентов с СРК испытывают гастроинтестинальные симптомы, прежде всего абдоминальную боль, после употребления продуктов, богатых гистамином (вино, пиво, сыр и другие молочные продукты) [31]. Как позже было показано, гистамин сенситизирует ноцицепторный транзитный репортерный потенциальный канал V1 (TRPV1), способствуя развитию висцеральной гиперчувствительности, и H1R-опосредованная сенситизация TRPV1 играет важную роль в патогенезе СРК [30].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано, что блокирование H1R с помощью эбастина, антагониста H1R второго поколения, может уменьшать висцеральную гиперчувствительность и выраженность других симптомов СРК. В исследовании приняли участие 55 пациентов с СРК в возрасте от 18 до 65 лет, которые случайным образом были распределены на две группы: одни получали эбастин в дозе 20 мг в день ($n = 28$), другие – плацебо ($n = 27$) в течение 12 недель с последующим периодом наблюдения еще 2 недели. Первичной конечной точкой исследования была оценка влияния эбастина на выраженность симптомов, вызванных растяжением прямой кишки при помощи баростата. У 46% пациентов, получавших эбастин, наблюдалось снижение висцеральной гиперчувствительности и облегчение симптомов СРК по сравнению с 13% лиц, получавших плацебо ($p = 0,024$). Частота возникновения наиболее распространенных побочных эффектов, таких как сонливость, головная боль и сухость во рту, оказалась сопоставима между группами. Необходимо отметить, что эбастин не оказывал значительного влияния на центральную нервную систему, поскольку не проникает через гематоэнцефалический барьер [30]. Недавно завершено еще одно многоцентровое клиническое исследование фазы IV по оценке эффективности и безопасности эбастина у пациентов с СРК, результаты которого будут опубликованы в ближайшее время.

В качестве потенциального препарата для лечения абдоминальной боли при СРК успешно прошел стадию доклинических исследований высокоселективный агонист каннабиноидного рецептора 2 (CB2) олоринаб (APD 371), о чем сообщил J. Castro (Австралия). Каннабис и каннабиноиды с незапамятных времен использовались в медицине для купирования боли. Установлено, что в организме человека вырабатываются собственные эндогенные каннабиноиды (анандамид и 2-арахидоноилглицерин), которые проявляют свое действие преимущественно через рецепторы CB1 и CB2, широко распространенные в пищеварительном тракте и нервной системе [32]. Эта эндоканнабиноидная система является важным физиологическим регулятором моторики органов пищеварения, а также участвует в модуляции воспаления кишечника и висцеральной чувствительности. Купирование соматической и висцеральной боли через эндоканнабиноидную систему и ее рецепторы была продемонстрирована ранее на экспериментальных моделях хронической боли, включая остеоартрит и нейропатическую боль [33]. J. Castro *et al.* обнаружили экспрессию CB2 в нейронах энтеральной нервной системы толстой кишки и ганглиях задних спинномозговых

корешков, являющихся частью висцеральной сенсорной системы, посредством которой осуществляется передача болевого импульса от кишечника в центральную нервную систему. Установлено также, что на модели СРК олоринаб приводит к активации CB2 и снижает висцеральную гиперчувствительность в ответ на растяжение толстой кишки, в связи с чем целесообразно продолжить изучение возможности применения олоринаба для лечения абдоминальной боли у пациентов с СРК [34]. Необходимо отметить, что препарат уже показал безопасность и хорошую переносимость в исследовании на здоровых добровольцах при приеме в суточной дозе 400 мг однократно и в дозе по 200 мг три раза в день. В настоящее время олоринаб (производство Arena Pharmaceuticals, США) находится в фазе II клинических испытаний для лечения абдоминальной боли при СРК.

Группа исследователей из Норвегии под руководством M. El-Salhy представила результаты работы по изучению долговременных эффектов трансплантации фекальной микробиоты у пациентов с СРК через год после проведенного вмешательства [35]. В исследование были включены 77 пациентов с СРК. Всем пациентам было предложено заполнить различные опросники для оценки гастроинтестинальных симптомов и качества жизни. Состав кишечной микробиоты в образцах кала анализировали с помощью метода секвенирования гена 16S рРНК, концентрацию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кале определяли с помощью газовой хроматографии. Через год после проведения трансплантации фекальной микробиоты клинический ответ в виде уменьшения абдоминальных симптомов и улучшения качества жизни сохранялся у 32 (86,5%) и 35 (87,5%) пациентов с СРК, получавших 30 и 60 г трансплантата соответственно. Эти результаты сопровождалось значительным улучшением бактериального профиля микробиоты. Как оказалось, у пациентов с рецидивом СРК через год на исходном уровне было значительно снижено количество *Alistipes spp.*, принадлежащих к типу *Bacteroidetes*. Анализ изменения концентрации КЦЖК в кале показал, что у пациентов с СРК через год после трансплантации микробный метаболизм переключается с сахаролитического на протеолитический тип ферментации, при этом, как правило, уменьшается количество уксусной кислоты. Снижение уровня уксусной кислоты может иметь значение, поскольку в эксперименте обнаружено, что уксусная кислота вызывает висцеральную гиперчувствительность [36]. О нежелательных явлениях не сообщалось. В заключение авторы сделали вывод о том, что большинство пациентов с СРК, ответивших на трансплантацию фекальной микробиоты через 3 месяца, сохраняют ответ и через год. Более того, снижение выраженности абдоминальных симптомов и улучшение качества жизни со временем становятся еще более отчетливыми. Факт того, что трансплантация фекальной микробиоты вызывает ремиссию примерно у половины пациентов с СРК, подчеркивает важность кишечной микробиоты в развитии заболевания. *Alistipes spp.*, похоже, играют центральную роль в патогенезе СРК и их исходный уровень, вероятно, можно использовать для прогнозирования ответа на вмешательство.

В заключение хотелось бы еще раз отметить, что, несмотря на все сложности, с которыми столкнулись системы здравоохранения всех стран мира в 2020 году, интерес на-

учного сообщества к проблеме СРК продолжает расти, о чем свидетельствует большое количество докладов на UEG Week Virtual 2020. Более глубокое понимание этиологии и патогенеза, многообразие разрабатываемых лекарственных препаратов для лечения СРК дает сегодня надежду на возможность эффективного контроля над заболеванием в обозримом будущем. Безусловно, перспективным представляется обнаружение специфических биомаркеров для выявления механизмов, лежащих в основе развития СРК, для того, чтобы перейти от терапии, направленной на купирование отдельных симптомов, к индивидуализированной патогенетической терапии.

Список литературы / References

1. Flacco M.E., Manzoli L., De Giorgio R., Gasbarrini A., Cicchetti A., Bravi F. et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23, No. 7. P. 2986–3000.
2. Zhang F., Xiang W., Li C.Y., Li S.C. Economic burden of irritable bowel syndrome in China // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, No. 47. P. 10450–10460.
3. Peery A.F., Crockett S.D., Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156, No. 1. P. 254–272.
4. Jabbar K.S., Dolan B., Eklund L., Wising C., Ermund A., Johansson A. et al. Association between *Brachyspira* and irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut*. 2020. Vol. 0. P. 1–13.
5. Hampson DJ. The spirochete *Brachyspira pilosicoli*, enteric pathogen of animals and humans. *Clin. Microbiol. Rev.* 2018. Vol. 31, No. 1. e00087–17.
6. Thorell K., Inganäs L., Backhans A., Agreus L., Ost A., Walker M.M. et al. Isolates from colonic spirochetosis in humans show high genomic divergence and potential pathogenic features but are not detected using standard primers for the human microbiota. *J. Bacteriol.* 2019. Vol. 201, No. 21. e00272–19.
7. Tsinganou E., Gebbers J.-O. Human intestinal spirochetosis a review. *Ger. Med. Sci.* 2010. Vol. 8. Doc 01.
8. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Reddy D.N. Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21, No. 29. P. 8787–8803.
9. Plasse T.F., Barton G., Davidson E., Abramson D., Kalfus I., Fathi R. et al. Bimodal Release Ondansetron Improves Stool Consistency and Symptomatology in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Trial. *Am. J. Gastroenterology*. 2020. Vol. 115, Issue 9. P. 1466–1473.
10. Mawe G.M., Hoffman J.M. Serotonin signaling in the gastrointestinal tract: functions, dysfunctions, and therapeutic targets. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 10, No. 8. P. 473–486.
11. Sayegh L., Paquette J.M., Essalhi R., Sicard E. Comparative bioavailability study of RHB-102 (24 mg ER tablets QD) versus ondansetron 8 mg tablets BID and a single dose of ondansetron 24 mg in healthy volunteers. *Clin. Pharm. Ther.* 2015. Vol. 97. S47. P1-092.
12. US Food and Drug Administration. Zofran (ondansetron) Oral Formulation Approved Labeling. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020103s036,020605s020,020781s0201bl.pdf
13. Pique N., Gomez-Guillén M.D.C., Montero M.P. Xyloglucan, a plant polymer with barrier protective properties over the mucous membranes: An overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. E673.
14. Gnessi L., Bacarea V., Marusteri M., Pique N. Xyloglucan for the treatment of acute diarrhea: Results of a randomized, controlled, open-label, parallel group, multicentre, national clinical trial. *BMC Gastroenterol.* 2015. Vol. 15. P. 153.
15. Finegold S.M., Li Z., Summanen P.H., Downes J., Thames G., Corbett K. et al. Xylooligosaccharide increases bifidobacteria but not *lactobacilli* in human gut microbiota. *Food Funct.* 2014. Vol. 5, No. 5. P. 436–445.
16. Eutamene H., Placide F., Tondereau V., Theodorou V. Protective effect of mucoprotectants and prebiotic combination on gut barrier impairment and visceral hypersensitivity induced by an acute stress in rat. *Gastroenterology*. 2018. Vol. 154 (6). Suppl. 1. S916.
17. Trifan A., Burta O., Tuca N., Petisor D.C., Lenghel A., Santos J. Efficacy and safety of Gelsectan for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised, cross-over clinical trial. *United European Gastroenterology J.* 2019. Vol. 7, No. 8. P. 1093–1101.
18. Chey W.D., Lembo A.J., Rosenbaum D.P. Efficacy of Tenapanor in Treating Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation: A 12-Week, Placebo-Controlled Phase 3 Trial (T3MPO-1). *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115, No. 2. P. 281–293.
19. Nakajima A., Seki M., Taniguchi S. Determining an optimal clinical dose of elobixibat, a novel inhibitor of the ileal bile acid transporter, in Japanese patients with chronic constipation: a phase II, multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 53, No. 4. P. 525–534.
20. Nakajima A., Seki M., Taniguchi S., Ohta A., Gillberg P.G., Mattsson J.P. et al. Safety and efficacy of elobixibat for chronic constipation: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial and an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 3, No. 8. P. 537–547.
21. Nakajima A., Taniguchi S., Kurosu S., Gillberg P.G., Mattsson J.P., Camilleri M. Efficacy, long-term safety, and impact on quality of life of elobixibat in more severe constipation: Post hoc analyses of two phase 3 trials in Japan. *Neurogastroenterol. Motil.* 2019. Vol. 31, No. 5. e13571.
22. Brenner D.M., Fogel R., Dorn S.D., Krause R., Eng P., Krishoff R. et al. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: Results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 113, No. 5. P. 735–745.
23. Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии алгоритм терапии. Медицинский совет. 2010. № 3–4. С. 69–71.
24. Ливзан М.А. Pain syndrome in gastroenterology therapy algorithm. Medical advice. 2010. No. 3–4. S. 69–71.
25. Ахмедов В.А., Орлов И.Н., Гаус О.В. Современные методы реабилитации пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Терапия. 2017. № 3 (13). С. 49–55.
26. Akhmedov V.A., Orlov I.N., Gaus O.V. Modern methods of rehabilitation of patients with irritable bowel syndrome. *Therapy*. 2017. No. 3 (13). S. 49–55.
27. Ливзан М.А., Гаус О.В., Турчанинов Д.В., Попелло Д.В. Синдром абдоминальной боли в молодежной среде: распространенность и факторы риска. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. Т. 170, № 10. С. 12–17.
28. Livan M.A., Gaus O.V., Turchaninov D.V., Popello D.V. Abdominal pain syndrome among youth: prevalence and risk factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019. Vol. 170, No. 10, pp. 12–17.
29. Weerts Z.Z.R.M., Masclee A.A.M., Witterman B.J.M., Clemens C.H.M., Winkens B., Brouwers J.R.B.J. et al. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, Issue 1. P. 123–136.
30. Wood J.D. Neuropathophysiology of irritable bowel syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 2002. Vol. 35, suppl 1. S11–S22.
31. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C., Cottrell G.S., Santini D. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126. P. 693–702.
32. La J.H., Kim T.W., Sung T.S., Kim H.J., Kim J.Y., Yang I.S. Role of mucosal mast cells in visceral hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrome. *J. Vet. Sci.* 2004. Vol. 5, No. 4. P. 319–324.
33. Костенко М.Б., Ливзан М.А. Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника. Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. 2000. № 10. С. 32.
34. Kostenko M.B., Livan M.A. Irritable bowel syndrome development mechanisms. *Siberian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2000. No. 10. P. 32.
35. Wouters M.M., Balemans D., Van Wanrooy S., Dooley J., Gibert-Goton V., Alpizar Y.A. et al. Histamine receptor H1 mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. P. 875–887.
36. Böhn L., Störud S., Törnblom H., Bengtsson U., Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 634–641.
37. Sharkey K.A., Wiley J.W. The role of the endocannabinoid system in the brain-gut axis. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 151, No. 2. P. 252–266.
38. Nent E., Nozaki C., Schmölle A.C., Otte D., Zimmer A. CB2 receptor deletion on myeloid cells enhanced mechanical allodynia in a mouse model of neuropathic pain. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. P. 7468.
39. Castro J., Madder J., Garcia-Caraballo S., Schober G., Lindstrom B., Schmiel S. et al. Sa1078 cannabinoid receptor expression and the effect of Olorinab, a peripherally acting, highly selective, full agonist of the cannabinoid receptor 2 (CB2), in rodents with colitis and chronic visceral hypersensitivity. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, No. 6. S269.
40. El-Salhy M., Hatlebakk J.G., Gilja O.H., Brathen Kristoffersen A., Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2020. Vol. 59, No. 5. P. 859–867.
41. Winston J., Shenoy M., Medley D., Naniwadekar A., Pasricha P.J. The vanilloid receptor initiates and maintains colonic hypersensitivity induced by neonatal colonic irritation in rats. *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. P. 615–627.

Статья поступила / Received 05.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 19.03.2021

Принята в печать / Accepted 22.03.2021

Сведения об авторах

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии. Scopus Author ID: 56598554900. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>.

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии. Scopus Author ID: 24341682600. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Автор для переписки: Гаус Ольга Владимировна. E-mail: gaus_olga@bk.ru

About authors

Gaus Olga V., PhD Med, associate prof. at Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. Scopus Author ID: 56598554900. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>.

Livan Maria A., DM Sci, prof., rector, head of Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. Scopus Author ID: 24341682600. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Corresponding author: Gaus Olga V. E-mail: gaus_olga@bk.ru

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А. Синдром раздраженного кишечника: что нового? [Обзор материалов UEGWeek Virtual 2020]. Медицинский алфавит. 2021; (6):41–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-41-47>

For citation: Gaus O.V., Livan M.A. Irritable bowel syndrome: what's new? (UEG Week Virtual 2020 materials review). *Medical alphabet*. 2021; (6): 41–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-41-47>