

Національна академія медичних наук України  
Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України»  
Дніпровський державний медичний університет

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО  
КИШЕЧНИКУ**

**(методичні рекомендації)**

**Дніпро**

**2023**

**Установи-розробники:**

Державна установа «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України»

Дніпровський державний медичний університет

**Автори:**

чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., професор Степанов Ю.М.

к. мед. н., доцент Будзак І.Я.

**Рецензент: професор кафедри терапії №2 Харківського національного медичного університету, д.мед.н., професор Сергієнко О.І.**

Затверджено Вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України» , протокол № 3 від 17.04.2023 р.

Затверджено Проблемною комісією “Гастроентерологія”, протокол № 1 від 27.04.2023 р.

## ЗМІСТ

Вступ.....	4
Основні положення щодо синдрому подразненого кишечника.....	5
Етіологія та патогенез синдрому подразненого кишечника.....	6
Основні напрямки лікування синдрому подразненого кишечника.....	19
Висновки.....	26

## ВСТУП

Проблема діагностики синдрому подразненого кишечника (СПК) є важливою та актуальною проблемою сучасної гастроентерології.

Причинами підвищеної уваги фахівців до СПК є наступні:

- суттєве поширення (за даними мета-аналізу, 11.2% дорослого населення розвинутих країн страждає на дану патологію).

- тривалий перебіг хвороби (СПК – це захворювання, яке часто виникає в молодому та середньому віці (20-50 років) та триває на протязі значного часу).

- рецидивуючий характер хвороби (для більшості хворих властивими є часте рецидивування даної патології).

- негативний вплив на якість життя пацієнта (хвороба порушує працездатність, негативно впливає на психоемоційну сферу пацієнта)

- негативний соціально-економічний аспект (при СПК збільшуються витрати на діагностику та лікування таких пацієнтів).

Незважаючи на тривале вивчення проблеми СПК, ефективність сучасного лікування СПК не задовільнює фахівців та пацієнтів. Важливим є спрямування терапії СПК на ті етіологічні та патогенетичні чинники, які є на сьогодні відомими для цієї патології

Саме цим питанням присвячені дані методичні рекомендації. Вони спрямовані для гастроентерологів, терапевтів, лікарів загальної практики, сімейних лікарів.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ЩОДО СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ

За визначенням Всесвітньої гастроентерологічної організації (2015):

СПК – функціональне захворювання кишечника, при якому біль або дискомфорт в животі пов'язані з актом дефекації та характеризуються зміною звичного характеру дефекації та консистенції калових мас

За МКХ-10 дана патологія має шифр K58 Синдром подразненої кишки.

Згідно Римських критеріїв-4 (2016) виділяють 4 форми СПК: СПК з закрепом, СПК з діареєю, змішаний СПК, неспецифічний СПК.

Основний діагностичний критерій СПК згідно Римських критеріїв-4 (2016) включає: наявність рецидивуючого абдомінального болю, що спостерігаються з регулярністю щонайменше 1 раз на тиждень за останні 3 місяці.

Біль пов'язаний з не менше 2 наступних критеріїв:

- пов'язаний з дефекацією
- асоціюється зі зміною частоти випорожнення
- асоціюється зі зміною форми (консистенції) випорожнення.

Симптоми мають стартувати щонайменше 6 місяців тому.

Таким чином, в цих критеріях відображені особливості перебігу СПК: хронічний характер патології (триває на протязі понад 6 місяців, тобто процес не гострий), рецидивуючий характер патології (симптоми виникають регулярно, не рідше 1 дня на тиждень за останні 3 місяці, тобто повторюються), зв'язок з порушенням випорожнення (симптоми пов'язані зі зміною частоти та форми випорожнення), важливою особливістю є також зменшення болю або дискомфорту після дефекації.

## ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ

Традиційно 2 патогенетичні фактори розвитку СПК вважаються головними – порушення моторної функції кишечника та вісцеральна гіперчутливість. Дійсно, у хворих на СПК зазвичай спостерігаються порушення моторики кишечника з тенденцією до спастичності та розвитку больового синдрому. Спастична дискінезія кишечника має вплив на розвиток основних симптомів СПК: абдомінального болю, розпирання, закрепу, діареї. Також у багатьох пацієнтів наявною відзначається підвищена чутливість стінок кишечника до розтягнення. Навіть незначне перерозтягнення кишечника газом або каловими масами спричиняє у пацієнтів кишечний біль. Треба зазначити, що ці 2 головних фактора – моторні порушення та вісцеральна гіперчутливість - зазвичай, у пацієнтів із СПК поєднуються та потенціюють один одного. Важливим є спрямування терапії на ці важливі чинники патогенезу.

Проте патогенез СПК не вкладається лише в ці два чинники і є значно складнішим. До етіологічних чинників СПК належать психо-емоційні фактори, перенесена кишкова інфекція, порушення кишкової мікрофлори кишечника, порушення серотонінової регуляції, генетичні фактори, запалення низького ступеня, погіршення проникності кишкової стінки, інші фактори

У значної частини хворих на СПК поява даного захворювання або його загострень пов'язана з психоемоційними факторами. Тому традиційно СПК розглядається як психосоматичне або біопсихосоціальне захворювання. Вважається, що при цій хворобі спостерігається розлад регуляції осі «головний мозок – кишечник» із залученням в цей процес порушень ентеральної, автономної та/або центральної нервової системи. В розвитку СПК відіграють важливу роль особистості якості пацієнта (підвищена тривожність, неадекватне реагування на мінімальний стрес) і провокуючі фактори. У разі появи сильного стресу та наявності порушень особистісної регуляції виникає зрив адаптаційно-

приспосувальних механізмів, що реалізується у порушенні моторики кишечника та вісцеральній гіперчутливості.

Однак, пов'язувати розвиток СПК у всіх пацієнтів лише з психоемоційними факторами буде неправильно.

Найбільш вивченим є взаємозв'язок між розвитком СПК і порушенням кишкової мікрофлори.

Як відомо, загальна мікрофлора людини становить близько 10<sup>14</sup> мікроорганізмів. Переважна частина цієї мікрофлори концентрується в травному каналі, причому відзначається поступове збільшення концентрації мікроорганізмів в дистальному напрямку (в шлунку та дванадцятипалій кишці їх концентрація становить 10<sup>1</sup>-10<sup>3</sup> бактерій в 1г вмісту, в товстій кишці, відповідно - 10<sup>11</sup>-10<sup>12</sup>). Зрозуміло, з огляду на таку значну кількість мікроорганізмів в кишечнику та важливість виконуваних ними функції (участь в травленні їжі, перешкоджання впливу патогенних бактерій на слизову кишечника – так звана, колонізаційна резистентність, підтримання гомеостазу в травній системі, продукція вітамінів та інших важливих сполук, тощо), логічно припустити значний внесок порушень кишкової мікрофлори в генезі СПК.

Багатьма дослідженнями встановлено, що порушення мікрофлори кишечника є важливою складовою розвитку синдрому подразненого кишечника (СПК). На протязі усього кишечника мікрофлора відіграє важливу роль в нормальному функціонуванні кишечника. Молекулярні технології встановили домінування 4 класів мікроорганізмів: Firmicutes (64%), Bacteroidetes (23%), Proteobacteria (8%), Actinobacteria (3%).

За останні десятиліття була проведена велика кількість досліджень, що вивчали частоту дисбіозу у хворих на СПК, а також характер змін окремих компонентів кишкової мікрофлори. У відомому дослідженні Casén C. з співавт. (2015), яке проводилося у Швеції, Норвегії, Данії та Іспанії, дисбіоз кишечника генетичними методиками був виявлений у 73% хворих на СПК та у 16% здорових осіб.

Дослідження, які вивчали видовий склад мікрофлори при СПК, показували різноманітні результати, зважаючи на різні методики, що застосовувалися у цих дослідженнях. Проте, загальна тенденція – спостерігається зменшення Firmicutes та Bacteroidetes з різним співвідношенням в залежності від форми СПК. Серед цих класів бактерій найчастіше спостерігається зниження вмісту *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, особливо при діарейній формі СПК.

Натомість в багатьох дослідженнях спостерігається підвищення при СПК інших мікроорганізмів, зокрема *Pseudomonas aeruginosa*, *Ruminococcus* sp., *Escherichia*, *Clostridium* sp., *Streptococcus* spp та інших. Було виявлено у даної категорії хворих підвищення рівня С-реактивного білка, прозапальних цитокінів (IL-6 та IL-8), бактеріальних ліпополісахаридів.

Мікрофлора відіграє низку важливих функцій. Насамперед, це стосується запобігання дії інфекційних чинників. В кишечнику постійно відбувається боротьба або «змагання» між корисними коменсалами (сімбіонтами), до яких належать Firmicutes та Bacteroidetes, з патогенними або потенційно патогенними патобіонтами. Це «змагання» називається колонізаційною резистентністю та є важливою запорукою нормальної роботи гастроінтестинальної системи.

Недавні дослідження показали, що у хворих з СПК в слизовій оболонці кишечника підвищується експресія рецепторів, які розпізнають специфічні субстанції, пов'язані з мікрофлорою. У хворих з СПК виникає слабковиразна активація місцевої імунної системи в слизовій кишечнику, в результаті чого підвищується концентрація тучних клітин в слизовій оболонці. Доведено, що присутність тучних клітин в безпосередньому контакті з нервовими контактами слизової, а також опосередковане цими клітинами підвищене виділення гістаміну та триптази корелюють з симптоматикою СПК.

Спостерігається взаємодія між компонентами в просвіті кишечника (їжа, мікрофлора), епітеліальним бар'єром та імунною системою слизової оболонки кишечника. Зменшена експресія та структурна перебудова білків міжклітинних

епітеліальних з'єднань кишечника викликає підвищену проникність кишкового епітелію. При підвищеній проникності кишкового епітелію виникають умови для проходження антигенів через епітеліальний бар'єр, що викликає надмірну стимуляцію імунної системи слизової кишечника. Особливо це характерно для діарейної форми СПК.

Вочевидь, порушена мікрофлора кишечника активує імунну відповідь в слизовій оболонці, що підвищує проникність кишкового епітелію, активує ноцицептивні сенсорні шляхи та викликає порушення в ентєральній нервовій системі. Натомість, використання пробіотиків здатне позитивно впливати на сенсомоторні порушення і вісцеральну гіперчутливість кишечника. Корисна мікрофлора кишечника здатна перешкоджати адгезії патогенних бактерій на кишкову слизову, модулювати місцевий імунну відповідь, надаючи при цьому захисну дію на епітеліоцити кишечника. Важливим доказом взаємозв'язку між СПК та кишковим дисбіозом є доведений позитивний вплив пробіотиків на симптоматику СПК.

Одним з можливих механізмів такої взаємодії між кишковою мікрофлорою та макроорганізмом можуть бути коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК). Кишкова мікробіота метаболізує непереварені частини їжі (полісахариди та білки) в КЛЖК, які можуть мати численні регуляторні функції та бути важливим компонентом взаємодії «макроорганізм-мікрофлора».

На сьогодні найбільш важливими визнають три КЛЖК: оцтову (C2), пропіонову (C3) та масляну (C4) кислоти. Вони в різних концентраціях виявляються в різних відділах кишечника: приблизно 13 ммоль в термінальному відділі здухвяної кишки, 130 ммоль в сліпій кишці, 80 ммоль в низхідній кишці. Відомо, що КЛЖК є головним енергетичним субстратом для колоноцитів та інших клітин, є дані, що до 5-10% базальної енергії в організмі продукується КЛЖК. Вважається, що КЛЖК можуть впливати на секрецію деяких важливих біологічно активних речовин, зокрема, лептин та пептид YY.

Давно відомо, що КЛЖК здатні стимулювати кровоток в кишечнику та впливати на водний та електролітний обмін в слизовій кишечнику, а також

проліферацію в слизовій оболонці. Отже КЛЖК (особливо, масляна кислота) є важливим компонентом для колоноцитів.

КЛЖК здатні впливати на хемотаксис та фагоцитоз, індукувати реактивні кисневі сполуки, змінювати клітинну функцію. КЛЖК мають протизапальну, протипухлинну та антимікробну дію, здатні впливати на цілісність кишкового епітелію. Зважаючи на відомі нині багатофакторні механізми розвитку СПК, вочевидь, вказані функції КЛЖК можуть відігравати важливе значення при СПК. Загалом вважається, що КЛЖК є важливим компонентом підтримання кишкового та імунного гомеостазу.

Як відомо, важливою функцією лейкоцитів є міграція у вогнище запалення та руйнування мікробних патогенів. На сьогодні розглядається, що в різних умовах КЛЖК можуть мати різноспрямовану дію на кишковій епітелій: прозапальну або протизапальну. КЛЖК можуть впливати не лише на імунну реактивність кишечника, але й на його моторику, причому цей вплив може відрізнитися в залежності від переважання окремих кислот.

Цікавими є нові дані стосовно певної ролі КЛЖК в питаннях метаболічної регуляції. Саме ці процеси можуть бути тим, що пов'язує порушення кишкової мікробіоти та метаболічні розлади, включаючи інсулінорезистентність. Існують дані, що підтверджують важливу роль кишкової мікрофлори та імуномодулювальних бактеріальних метаболітів у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки.

Важливим напрямком досліджень фахівців сьогодні є вісь «головний мозок – кишечник», або як зараз частіше наголошують «головний мозок – кишечник – кишкова мікрофлора», оскільки взаємозв'язок між головним мозком та роботою кишечника був доведений в багатьох дослідженнях. КЛЖК також, ймовірно, приймають участь у цьому процесі. Двосторонній зв'язок між центральною нервовою системою відбувається через кишкову мікрофлору за участю нейроімунних та нейроендокринних механізмів, включаючи вагус. Ця комунікація опосередкується декількома важливими сполуками, зокрема, КЛЖК, вторинними жовчними кислотами та метаболітами триптофана.

Розглядається, що КЛЖК є важливими сигнальними молекулами, що здійснюють комунікацію між макроорганізмом та кишковою мікрофлорою за участю ентероендокринних та ентерохромафінних клітин. 1

Хотілося би поділитися результатами власних досліджень з цього напрямку. Метою нашого дослідження було дослідити особливості вмісту КЛЖК в калі у пацієнтів на СПК в залежності від дисбіотичних змін в кишечнику.

Дослідження було проведено в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». До дослідження було залучено 15 хворих із СПК. Діагноз синдрому подразненого кишечнику був встановлений при ретельному клініко-анамнестичному обстеженні з урахуванням відповідності Римським критеріям-4 (2016) при виключенні симптомів тривоги. Усі хворі відчували біль у кишечнику. Серед інших симптомів відмічали здуття та розпирання живота, у частини хворих – тривожність. Зверталася увага передусім на характер випорожнення. Згідно Бристольської шкали хворі були розподілені на діарейну форму СПК (9 пацієнтів) та недіарейну форму (з наявністю закрепу або з відсутністю його) (6 пацієнтів).

Була проведена оцінка вмісту КЛЖК у всіх хворих, залучених до дослідження. Індикація КЛЖК здійснювалася методом хроматографічного дослідження з використанням апаратно-програмного комплексу для медичних досліджень на базі газового хроматографу «Хроматек-Кристал 5000» за методикою Guohua Zhao [13]. Кількісну ідентифікацію фракцій КЛЖК (в мкг/мг) оцтової (C2), пропіонової (C3), масляної (C4) кислот), калібрування колонки та обрахунку хроматограм проводили за методом нормування площ піків та їх частки згідно стандартів кислот фірми «Sigma-Aldrich» (США).

Окрім того, всім хворим проведено бактеріологічне (культуральне) дослідження калу із визначенням складу кишкової мікрофлори (визначення вмісту біфідобактерій, лактобактерій, ешерихій, ентерококів, умовно патогенної та кандидозної флори). Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори вмісту товстої кишки проводили методом посіву десятикратних

розведень (10-1–10-9) на стандартний набір елективних та диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів.

За результатами визначення КЛЖК в калі вміст оцтової кислоти (C2) у хворих з діарейною формою СПК варіював в діапазоні 0-0,461 мкг/мг; середнє значення становило  $0,236 \pm 0,044$  мкг/мг. Вміст оцтової кислоти (C2) у хворих на СПК з відсутністю діареї коливався у межах 0,034-0,251 мкг/мг, середнє значення склало  $0,120 \pm 0,041$  мкг/мг ( $p=0.039$ ).

Концентрація пропіонової кислоти (C3) у пацієнтів з діареєю коливався від 0,003 до 0,229 мкг/мг; середнє значення було на рівні  $0,074 \pm 0,028$  мкг/мг, Вміст пропіонової кислоти (C3) при СПК без діареї становив 0,010-0,114 мкг/мг, середнє значення склало  $0,041 \pm 0,016$  мкг/мг ( $p=0.162$ ).

Вміст масляної кислоти (C4) при діарейній формі коливався в межах 0-0,106 мкг/мг, середнє значення становило  $0,051 \pm 0,012$  мкг/мг. Натомість у хворих з СПК без діареї середня концентрація масляної кислоти (C4) склала  $0,033 \pm 0,009$  мкг/мг, з коливаннями у межах 0,010-0,060 мкг/мг ( $p=0.116$ ).

Таким чином, концентрація усіх КЛЖК у пацієнтів з СПК є вищою при наявності діареї в порівнянні з хворими без діареї (рис.1). Також помітно, що найвищою є вміст оцтової кислоти.

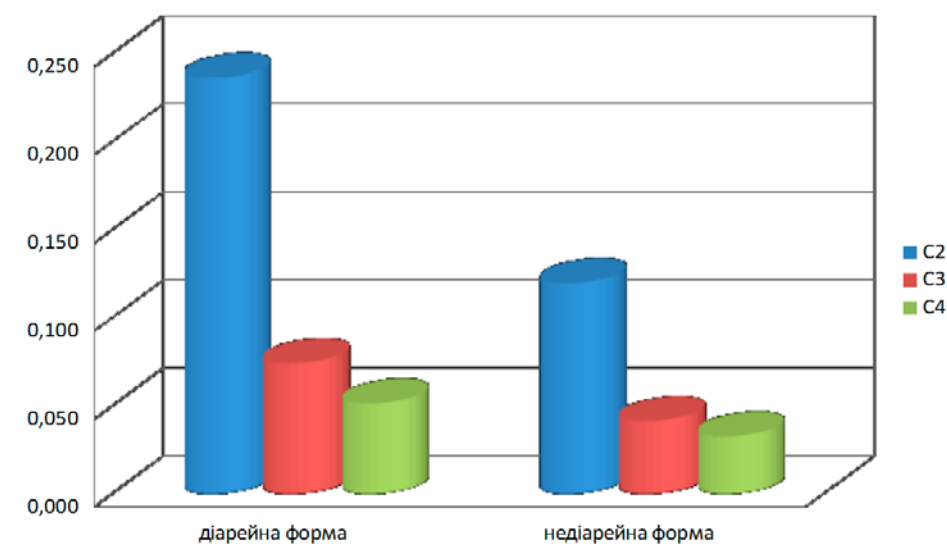


Рис.1. Порівняльна оцінка вмісту коротко ланцюгових жирних кислот в калі у хворих з діарейною та недіарейною формою СПК.

При проведенні бактеріологічного дослідження ознаки дисбіозу кишечника були 88,9% у хворих з діарейною формою СПК та 83,3% у пацієнтів з недіарейною формою СПК. Середній вміст біфідобактерій (логарифм) не відрізнявся при діарейній та недіарейній формах СПК та склав відповідно  $8,67 \pm 0,24$  та  $8,67 \pm 0,33$ . Вміст лактобактерій (логарифм) був нижче при діарейній формі ( $4,67 \pm 0,37$ ) в порівнянні з недіарейною ( $5,33 \pm 0,21$ ). Вміст E.coli з нормальними властивостями між групами відрізнявся несуттєво:  $6,44 \pm 0,24$  – при діареї,  $6,67 \pm 0,67$  - без діареї. Вміст ентерококів був дещо нижче при діарейній формі ( $6,33 \pm 0,29$ ), ніж при відсутності діареї ( $7,17 \pm 0,31$ ). Відповідні дані відображені на рисунку 2.

У пацієнтів з діарейною формою зниження біфідобактерій спостерігалось у 22,2% випадків, зниження лактобактерій – у 66,7%. У хворих без діареї зниження біфідобактерій було у 16,7% випадків, зниження лактобактерій не було. У 55,6% хворих з діарейним синдромом та 50,0% хворих без діареї виявлено підвищення концентрація кандидозної флори, у 66,7% з діареєю та 100% без діареї – підвищення умовно патогенної флори.

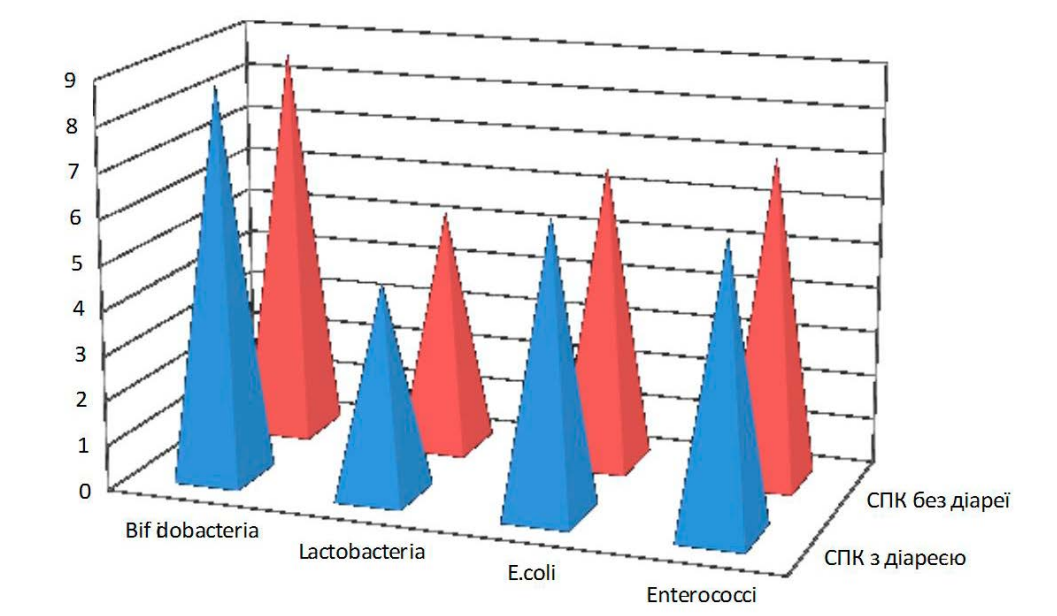


Рис.2. Визначення логарифму середнього вмісту нормальної мікрофлори в калі у хворих з діарейною та недіарейною формою СПК.

Проведено оцінку виділення КЛЖК в залежності від порушень кишкової мікрофлори.

При зниженні виділення біфідобактерій вміст КЛЖК в калі становив: оцтова кислота -  $0,220 \pm 0,092$  мкг/мг, пропіонова кислота -  $0,084 \pm 0,073$  мкг/мг, масляна кислота -  $0,068 \pm 0,025$  мкг/мг. Натомість при нормальному вмісту біфідобактерій концентрація оцтової кислоти була  $0,182 \pm 0,037$  мкг/мг, пропіонової -  $0,055 \pm 0,015$  мкг/мг, масляної -  $0,038 \pm 0,007$  мкг/мг. При зниженні лактобактерій виділення КЛЖК було наступним: С2 -  $0,200 \pm 0,0635$  мкг/мг, С3 -  $0,072 \pm 0,026$  мкг/мг, С4 -  $0,046 \pm 0,011$  мкг/мг; при нормальному вмісті лактобактерій: С2 -  $0,183 \pm 0,041$  мкг/мг, С3 -  $0,054 \pm 0,024$  мкг/мг, С4 -  $0,042 \pm 0,011$  мкг/мг. Отже відзначається тенденція до більшого виділення КЛЖК у хворих зі зниженим вмістом біфідобактерій та лактобактерій, в порівнянні з нормальною концентрацією мікрофлори, проте дана відмінність є несуттєвою.

При підвищенні кандидозної флори вміст КЛЖК був дещо вищим, ніж при відсутності кандидоза: вміст оцтової кислоти  $0,219 \pm 0,054$  мкг/мг при кандидозі,  $0,156 \pm 0,041$  мкг/мг без кандидозу; вміст пропіонової кислоти  $0,091 \pm 0,029$  мкг/мг при кандидозі,  $0,028 \pm 0,010$  мкг/мг без кандидозу; вміст масляної кислоти  $0,055 \pm 0,012$  мкг/мг при кандидозі,  $0,031 \pm 0,009$  мкг/мг без кандидозу. Навпаки у хворих з підвищенням умовнопатогенної флори вміст КЛЖК був нижчим, ніж при відсутності підвищення умовнопатогенної флори: С2 відповідно  $0,170 \pm 0,040$  мкг/мг та  $0,267 \pm 0,031$  мкг/мг; С3 відповідно  $0,047 \pm 0,016$  мкг/мг та  $0,118 \pm 0,056$  мкг/мг; С4 відповідно  $0,040 \pm 0,008$  мкг/мг та  $0,061 \pm 0,024$  мкг/мг.

Таким чином, у хворих на СПК має місце певна взаємозалежність між станом кишкової мікрофлори та вмістом КЛЖК в калі: підвищення концентрації КЛЖК є дещо вищим при зниженні біфідо- та лактобактерій і підвищенні кандидозної флори, натомість, зниження концентрації КЛЖК може відзначатися при підвищенні умовнопатогенної флори. Необхідним є подальше

вивчення взаємозв'язку між станом кишкової мікрофлори, характером дисбіотичних змін та виділенням КЛЖК.

За результатами дослідження були зроблені наступні висновки: 1) Концентрація КЛЖК в калі є вищою у хворих на СПК з діареєю, в порівнянні з хворими без діарейного синдрому. 2) У 83,3-88,9% хворих різними формами СПК спостерігаються явища дисбіозу кишечника; у пацієнтів з діарейною формою частіше відзначається знижений вміст біфідобактерій та, особливо, лактобактерій. 3) Відзначається певна взаємозалежність між концентрацією КЛЖК та вмістом біфідобактерій, лактобактерій, кандидозної та умовнопатогенної флори.

Давно було помічено, що у частини хворих СПК починається після перенесеної кишечної інфекції. Є дані, що перенесений інфекційний гострий гастроентерит в 6 раз збільшує ризик розвитку СПК. Мова йде про так званий «постінфекційний СПК». Встановлено, що попередній інфекційний гастроентерит (викликаний *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* та, можливо, вірусами) є етіологічним фактором розвитку СПК (переважно, діарейної форми) у частини хворих.

На думку багатьох фахівців важливу роль у формуванні СПК відіграють порушення, пов'язані із серотоніном. Рецептори 5-НТ3 та 5-НТ4 широко розповсюджені в кишечнику, і порушений вплив серотоніну на них може спричиняти діарею або закреп. Даний факт доводить наявний ефективний досвід застосування антагоністів 5-НТ3-рецепторів при діарейній формі СПК та 5-НТ4-агоністів при закріпній формі СПК. Дані препарати не увійшли в широке застосування, зважаючи на їх побічні ефекти, проте їх застосування давало позитивний лікувальний ефект при закріпній та діарейній формах СПК, що доводить вагомий патогенетичний внесок серотоніноих порушень в патофізіології СПК.

Генетичному фактору при СПК також приділяється увага останнім часом. Як відомо, сімейний анамнез є нерідким при СПК. Остаточо поки що не

зрозуміло чи це пов'язано з генетичними порушеннями, чи з раннім впливом однакових факторів зовнішнього середовища.

Ще одним дуже цікавим поясненням патофізіології СПК є думка про те, що при СПК в слизовій оболонці кишечника має місце запалення низького ступеня, яке пов'язане з інфільтрацією лімфоцитів та тучних клітин. Підвищена кількість тучних клітин та близьке розташування тучних клітин до кишкових нервів може обумовити відповідні клінічні симптоми та сенсомоторні порушення. Існують дослідження, які доводять роль тучних клітин в розвитку вісцеральної гіперчутливості при СПК.

Як відомо, ендоскопічне дослідження при СПК не виявляє жодних змін, або виявляє мінімальні зміни слизової оболонки кишечника. Проте морфологічні зміни кишкової слизової здатні визначити певні порушення. В останніх японських рекомендаціях по СПК написано наступне: «Колоноскопія має діагностичне значення не лише для виключення органічних захворювань, а також для підтримання доказів патофізіологічної складової СПК завдяки вісцеральній гіперчутливості до колоноскопичних процедур та спазмів кишечника».

За останні десятиліття чимало досліджень було проведено, які б порівнювали морфологічну картину при СПК та в контролі. Більшість з них показує однотипні результати: немає істотних відмінностей у кількості нейтрофілів, плазмоцитів, еозинофілів в порівнянні із здоровими особами при СПК немає. Стосовно лімфоцитів за даними різних досліджень у хворих на СПК спостерігається збільшення кількості Т-лімфоцитів в слизовій оболонці різних відділів кишечника в порівнянні із здоровими особами. Проте кількість лімфоцитів істотно не відрізняється у пацієнтів з СПК від контролю.

Проте кількість тучних клітин в слизовій кишечнику достовірно вища у хворих на СПК. Тучні клітини це імунні клітини, які спостерігаються у слизовій оболонці та чинять захисну дію від різноманітних патогенів. Тучні клітини при їх активізації дегранулюють з виділенням різноманітних субстанцій таких як гістамін, триптаза та хімаза. Підвищена кількість тучних

клітин у слизовій кишечника була виявлена ще понад 40 років тому у хворих на спастичний коліт (попередня назва СПК). Подальші дослідження також виявляли підвищену кількість точних клітин у хворих на СПК в різноманітних відділах товстої та тонкої кишки. Проте за деякими даними важливим є не лише кількість тучних клітин в різноманітних відділах кишечнику а також наявність та кількість функціонально активних тучних клітин – тих, що здатні виділяти триптазу або гістамін. Саме це може мати ключову роль у розвитку СПК і викликати такі явища, як вісцеральна гіперчутливість та порушення моторної функції кишечнику.

Безумовно, важливу роль у розвитку СПК можуть відігравати ентероендокринні клітини. Дана категорія клітин знаходиться в усіх відділах шлунково-кишкового тракту (за виключенням стравоходу) та відіграє важливі функції, зокрема вплив на моторику та секрецію. У хворих з СПК порушення моторики та секреції мають місце, а також підвищення вісцеральної чутливості, що може бути пов'язане зі змінами у ентероендокринних клітинах. Особливо багато уваги приділяється серотоніну, який виробляється ентерохромафінними клітинами шлунково-кишкового тракту. Деякі автори напряму пов'язують серотонін та вісцеральну гіперчутливість. У хворих на СПК визначається підвищення продукції серотоніну або порушення його захвату та деградації в кишечнику. В зв'язку з цим підвищується вплив серотоніну на різноманітні 5-HT<sub>3</sub> серотонінові рецептори. Дані процеси можуть мати вплив на порушення моторної функції кишечника та вісцеральну гіперчутливість. Окрім серотоніну певну роль в розвитку СПК може відігравати вплив інших речовин, що виділяються ендокринними клітинами, зокрема холецистокінін, секретин, грелін, пептид YY та інші. У розвитку гіпералгезії у хворих на СПК певну роль може відігравати експресія нервових закінчень в слизовій оболонці кишечнику, особливо у зв'язку з тучними клітинами.

У дослідженні патогенезу СПК цікавим та перспективним напрямком є дослідження ролі проникності кишкового епітелію у хворих на СПК. Кишковий епітеліальний бар'єр є важливим фактором кишкового гомеостазу та є першою

лінією захисту кишечника від зовнішніх чинників (мікроорганізмів, харчових антигенів, тощо). Порушенням міжклітинної інтеграції здатне активувати місцеву імунну відповідь, що може мати вплив на розвиток СПК.

Кишковий епітеліальний бар'єр є однією з найбільших поверхней в організмі, що контактують із зовнішнім осередком. І на кишковий бар'єр полягає дуже важливе завдання: з одного боку, забезпечити безперешкодне всмоктування води та поживних нутрієнтів, з іншого боку, створювати захист від шкідливої дії бактеріальних та небактеріальних зовнішніх чинників, що знаходяться в порожнині кишечника. Для виконання цієї важливої функції в організмі передбачений комплекс різних захисних важелів, що можна розділити на два рівня захисту: імунний (епітеліальні та імунні клітини) та неімунний (кишкова моторика, шар слизу на поверхні епітелію, секреція води). Усі ці складові захисту в нормі діють комплексно та узгоджено, і порушення якогось з них здатне порушити нормальне функціонування кишкового бар'єру.

Серед клітин кишкової слизової, що приймають участь у забезпеченні інтестинального епітеліального бар'єру, можна зазначити цілу низку клітин: ентероцити, слиз-продукуючі келихо-подібні клітини, ентероендокринні клітини, клітини Панетта, Т- та В-лімфоцити, IgA-секретуючі плазмоцити, тучні клітини, дендритичні клітини, макрофаги. Вони тісно взаємодіють один з одним та забезпечують захисну функцію кишкового епітелію. Важливу захисну функцію кишкового епітелію також забезпечують певні рецептори - toll-like receptor (TLR) nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NOD). Вони мають розпізнавальну функцію проти шкідливих чинників, діють у співдружності з корисною кишковою мікрофлорою, та у разі потреби впливають на виділення антимікробних пептидів (1).

Особливий інтерес в цьому аспекті викликає апікальний поєднувальний комплекс на межі між епітеліоцитами та порожниною кишечника. Він забезпечує щільність контактів між клітинами кишкового епітелію. Головним компонентом цього комплексу є tight junction (TJ) – щільні з'єднання. Щільні з'єднання складаються з трансмембранних протеїнів (клаудін, окклюдин,

з'єднувально-адгезивні молекули JAM), які взаємодіють в навколоклітинних проміжках з протеїнами суміжних клітин (zonula occludens ZO), що поєднуюються з філаментами актоміозинового комплексу клітин (1).

## **ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ**

Лікування хворого на СПК має бути комплексним та індивідуально підібраним, оскільки сама хвороба є багатогранною та у різних пацієнтів протікає по-різному.

Основні завдання лікування СПК можна означити в наступних пунктах: модифікація стилю життя та харчування, усунення больового синдрому, корекція моторних порушень, зменшення вісцеральної гіперчутливості, корекція психоемоційних порушень, нормалізація кишкової мікрофлори, симптоматична терапія (усунення закрепу, діареї, метеоризму).

Призначення хворому на СПК жорсткої дієти немає особливої доцільності, зважаючи на функціональний характер хвороби. Проте необхідно, щоб пацієнти дотримувалися режиму – приймати їжу слід не рідше 4 разів на добу, уникати переїдання та тривалих перерв між прийомом їжі.

Стосовно рекомендацій по продуктам, вони залежать від характеру порушень випорожнення.

Окрім того, необхідно також враховувати індивідуальні особливості кожного пацієнта. Доцільним буде обмежувати саме ті продукти, які погано сприймаються окремим пацієнтом. У разі необхідності рекомендується консультація дієтолога для індивідуального підбору харчування у пацієнта.

Загалом, зважаючи на характер такого захворювання як СПК, слід уникати значних обмежень та одноманітності в харчуванні.

Необхідно радити пацієнтам регулярну аеробну фізичну активність – не менше 30 хвилин на день, зокрема ходьба, біг, плавання, фізичні вправи, тощо. Такі аеробні фізичні навантаження сприятливо впливають на фізичний тонус

пацієнтів та психоемоційний стан пацієнтів. Важливо також дотримуватися оптимального співвідношення праці та відпочинку.

Абдомінальний біль при СПК обумовлений спазмами кишечника та його розтягненням газами та калом. Тому, зрозуміло, для усунення больового синдрому з успіхом використовуються спазмолітики. Моторні порушення при СПК, як вже було сказано, є переважно спастичними. Тому, знову ж таки для корекції моторних порушень при СПК застосовуються спазмолітики. Отже ефективно застосування спазмолітиків є важливим елементом терапії даного захворювання та чинить одночасно патогенетичний та симптоматичний напрямки лікування. На сьогодні найбільше поширення для лікування СПК мають так звані кишечні спазмолітики (*мебеверін, отилоній, альверин+симетикон, флороглуцинол+симетикон*). Препарати антихолінергічної дії – М-холіноблокатори – також можуть бути з успіхом застосовані при СПК. Перевага надається, зрозуміло, селективним М-холіноблокаторам. (*бутілскополамін*). Спазмолітики міотропної дії – *дротаверин* – впливають одразу на багато систем, отже мають неселективну дію, тому рідко застосовуються для планового лікування СПК, можуть бути застосовані епізодично, для швидкого усунення болю. Ще одна група препаратів, яка може бути використана з цією метою – антагоністи опіоїдних рецепторів. Представником цієї групи є препарат *тримебутін*. Даний препарат оказує різнопланову дію в залежності від типу моторних порушень. Тобто при гіпермоторній дискінезії він діє як спазмолітик, а при гіпомоторній дискінезії – як прокінетик. Отже препарат чинить дію, що нормалізує моторну функцію. Вибір спазмолітичного засобу здійснюється індивідуально для кожного пацієнту.

При закріпі важливим та необхідним напрямком лікування закріпу є корекція харчування. В харчуванні таких хворих необхідно максимально збільшити вживання харчових волокон – тобто овочів та фруктів. Треба, щоб вживання овочів та фруктів комбінувалося з вживанням достатньо кількості рідини, яку бажано пити одразу після вживання цих продуктів. Проте, слід

значити, що треба все ж обмежувати грубу клітковину, принаймні, індивідуально оцінювати переносимість цих продуктів, оскільки при СПК нерозчинні харчові волокна можуть посилювати симптоми. Іншими обов'язковими для вживання продуктами є кисломолочні продукти (кефір, ряжанка, йогурт) та рослинні масла (олія, оливкове масло в нежареному вигляді). Важливо також, щоб пацієнти достатньо рухалися. Серед проносних засобів застосовують - засоби, які регулюють консистенцію калу, тим самим опосередковано полегшуючи дефекацію, ці препарати можуть застосовуватися тривало, не викликаючи звикання – сюди можна віднести препарати, що збільшують об'єм калових мас, та осмотичні засоби (*псиліум - насіння подорожнику*), засоби, які безпосередньо подразнюють кишечник, викликаючи дефекацію, ними бажано користуватися епізодично, нерегулярно, щоб не виникло звикання (*лактолоза , макрогол*). Серед засобів, які подразнюють кишечник, можна виділити рослинні засоби (на основі *сенни, крушини*), *бісакоділ, натрія пікосульфат*. Дані препарати подразнюють хеморецептори кишечника, посилюючи кишкову перистальтику. На відміну від попередніх груп проносних засобів ці препарати діють швидко, що подобається хворим. Однак, як сказано вище, приймати їх регулярно небажано в зв'язку із можливим розвитком звикання. Препарати посилюють спастичну дискінезію, що особливо є небажаним при СПК. Тому їх вживання є доцільним лише при епізодичному прийомі. Загалом, рекомендується тривалість прийому цих засобів не більше 10-14 днів. Також слід зауважити, що при закрепі може відзначатися колостаз (копростаз) – скупчення щільних калових мас в кишечнику. В такому випадку вживання відповідних продуктів та прийом проносних першої групи може не допомогти, а навпроти посилити здуття та розпирання живота. Таким хворим необхідно одноразово провести очистку кишечника за допомогою клізм. Також інколи з метою полегшення випорожнення можуть бути застосовані *гліцеринові суппозиторії*, проте також не тривало, щоб виникло звикання. При закрепах слід обов'язково виключати механічні причини для закрепів.

При діарейі пацієнти повинні збільшити в раціоні м'яку, не грубу їжу, яка не дратує кишечник (слизові каші, слизові супи, киселі та інші). Серед фармакологічних засобів можна виділити застосування аналогу опіоїдних рецепторів – *лопераміду*. Препарат гальмує перистальтичну діяльність кишечника, що є доцільним при СПК, на відміну від органічних хвороб (виразковий коліт, хвороба Крона, інфекційний ентерит та коліт), де застосування *лопераміду* є небажаною. Застосовувати *лоперамід* краще в невеликих дозах, щоб не викликати закреп, та невеликими термінами. Також слід зазначити, що ефективна корекція дисбіозу кишечника також позитивно впливає на усунення діарейі, зокрема, застосуванні *рифаксиміну* та пробіотиків.

При метеоризмі хворим необхідно уникати газоутворюючих продуктів (фасоль, боби, горох, пиво, шампанське, газовані мінеральні води). Серед препаратів, що зменшують метеоризм слід виділити *симетикон* та *диметикон*. Дані засоби зменшують поверхнєве натяжіння пухирців газу, що зменшує метеоризм. Також позитивний вплив для усунення здуття мають пробіотичні засоби.

Важливим для успішної терапії даної хвороби є зменшення тривожних, депресивних та інших порушень, у разі їх наявності. Нормалізація психоемоційного фону здатна зменшити або усунути вісцеральну гіперчутливість. Серед засобів, що є найрозповсюднішими в корекції психоемоційних порушень можна виділити наступні: антидепресанти, нейролептики, анксиолітики, седативні препарати. У багатьох хворих з СПК спостерігається такий стан як прихована депресія. Тому при СПК можуть бути застосовані антидепресанти. Перевагу надають сучасним більш безпечним засобам з групи селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну (*есциталопрам, циталопрам, пароксетин, сертралін* та інші). Необхідно пам'ятати, що ефект цих препаратів розпочинається не одразу, а через 7-14 днів від початку лікування. Інколи на початку лікування може посилюватися тривожність. Антидепресанти призначають тривалими курсами – до 3 місяців та довше. З групи нейролептиків при СПК найбільше застосування має

препарат *сульпірид*. Він є блокатором дофамінових рецепторів. Препарат при СПК слід призначати в невеликих дозах та короткими курсами, його неможна застосовувати при гіперпролактинемії, а також при подовженні інтервалу QT або станах, що цьому сприяють (брадикардія, гіпокаліємія та інші), неможна застосовувати разом з деякими антидепресантами, домперидоном та деякими іншими препаратами. При переважанні у хворих тривоги доцільним є застосування анксиолітиків. Серед цієї групи препаратів застосовують такі препарати як *гідазепам*, *буспірон*, *мебікар* та інші. Тривалість лікування є різною для різних препаратів. Препарати бензодіазепінового ряду (*гідазепам*) слід призначати короткими курсами та в невеликих дозах, щоб запобігти звиканню. У частини хворих можуть бути застосовані препарати, що володіють одночасно анксиолітичною та ноотропною дією – *фенібут*. В більш легких випадках можуть бути застосовані седативні засоби рослинного походження – на основі *валеріани*, *пустирнику*, *меліси*, *піону* та інших.

Враховуючи функціональний (а часто психосоматичний) характер СПК, дуже важливим для ефективності лікувального процесу є налагодження довірливих стосунків між лікарем та хворим, створення так званого «терапевтичного союзу». Після чіткого встановлення діагнозу СПК лікар повинен детально розповісти хворому про функціональний характер захворювання, про його відносну безпечність. Також важливо пояснити, що недоліком даної хвороби є її часте рецидивування, щоб пацієнт у разі рецидиву симптомів був морально підготовлений до цього. Необхідно, щоб лікар із розумінням ставився до частих та різноманітних скарг хворого, був готовий уважно вислухати пацієнта. Отже, наявність порозуміння між лікарем та хворим є важливим елементом ефективного лікування СПК.

Як вже було показано в попередній частині даних методичних рекомендацій (зокрема, за результатами власних досліджень), важливою складовою лікування СПК вважають корекцію кишкової мікрофлори. Серед основних засобів корекції можна виділити наступні: кишечні антибіотики, кишечні антисептики, пробіотики, пребіотики, симбіотики. Для гальмування

умовно-патогенної флори у хворих на СПК є застосування кишкових антибіотиків, що не всмоктуються – *рифаксимін*. Проведено чимало рандомізованих досліджень, які довели ефективність *рифаксими́ну* при СПК, особливо щодо усунування діареї та здуття. У окремих пацієнтів застосовують з цією метою кишечні антисептики (*ніфуроксазид*). Де в чому подібну до кишечних антисептиків дію мають *Saccharomyces boulardii* та *Bacillus clausii*. Компоненти препаратів потрапляють в кишечник, пригнічують умовно-патогенні бактерії, позитивно впливають на нормальну флору, а потім самоелімінуються. Дані бактерії являються антагоністами умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, позитивно впливають на нормальну кишечну флору. Пробіотики – це засоби, що містять живі бактерії з груп нормальної мікрофлори (біфідобактерії, лактобактерії, рідше колибактерії). Серед цієї групи препаратів є засоби, що містять лише біфідобактерії, препарати, які містять лише лактобактерії, та в багатьох випадках доцільно застосовувати засоби, в склад яких входять як біфідо-, так і лактобактерії. На сьогодні має місце значний інтерес фахівців у світі до застосування пробіотиків при СПК. Багато досліджень довели сприятливий вплив застосування пробіотиків на зменшення симптомів СПК. Проте існують певні вимоги до пробіотичних засобів. Зокрема, капсула або оболонка таблетки повинна забезпечувати досягнення мікрофлори до кишечника, містити щонайменше  $10^9$  мікробних тіл.

Пробіотики застосовують у відповідних дозах на протязі щонайменше місяця. Пребіотики – це препарати, в склад яких входять компоненти, що містять поживні речовини для нормальної флори. Вживання цих препаратів хворими посилює нормальну кишечну флору та сприяє нормальному кишковому біоценозу. Пребіотичною дією володіють інулін, фруктоолігосахариди та інші засоби. Серед пребіотиків слід виділити такі, що містять лактулозу.

Доцільним до застосування хворим на СПК є пробіотики, що мстить в своєму складі біфідо-, лакто-бактерії та самоелімінуючі бактерії *Saccharomyces boulardii*, що дозволяє одночасно пригнічувати патогенну та умовно патогенну

мікрофлору та відновлювати власну, корисну кишечну флору. До таких належить **Пробізі**. 1 капсула Пробізу містить *Lactobacillus acidophilus* UBLA-34  $2 \times 10^9$  КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* UBLR-58  $1.5 \times 10^9$  КОЕ, *Lactobacillus plantarum* UBLP-40  $1.5 \times 10^9$  КОЕ, *Lactobacillus reuteri* UBLRu-87  $1 \times 10^9$  КОЕ, *Lactobacillus casei* UBLC-42  $1 \times 10^9$  КОЕ, *Bifidobacterium bifidum* UBBB-55  $1 \times 10^9$  КОЕ, *Saccharomyces boulardii* Unique 28  $2 \times 10^9$  КОЕ. Отже має місце комбінація важливих лактобактерій, біфідобактерій у високих дозах з сахароміцетами. Пробізі використовується для підтримки рівноваги кишкової мікрофлори та для забезпечення багаторівневого захисту кишечника. Пробізі, як джерело сахароміцетів, також рекомендують за необхідності збільшення ферментативної функції кишечника шляхом підвищення активності дисахаридаз епітелію кишечника: лактази, сахарози альфа-глюкозидази та мальтази. Пробізі рекомендований при СПК, розладах кишкової бактеріальної флори; зміні характеру харчування, наприклад, під час подорожей; порушення режиму харчування та дієти; схильність до алергічних станів; тривалих курсах антибіотико- та хіміотерапії; респіраторних інфекціях (бактеріальної та вірусної етіології); виснажливих хворобах та тривалому стресі; зловживання алкоголем; у період передопераційної підготовки пацієнтів та після операцій, як загальнозміцнюючий засіб, для підвищення адаптаційного потенціалу. Застосовується по 1 капсулі 2 рази на день протягом 4-6 тижнів, за годину до їжі, запиваючи достатньою кількістю рідини.

## ВИСНОВКИ

На сьогодні вважається, що до розвитку даного захворювання може призводити низка причин, зокрема, психосоматичні порушення, порушення, перенесена кишкова інфекція, генетичні та інші фактори. Серед механізмів розвитку СПК провідну роль відіграють насамперед спастична дискінезія та вісцеральна гіперчутливість кишечнику. Усе більше доказів на сьогодні є відносно важливості інших механізмів: мінімального запалення слизової оболонки, посилення проникності кишкової стінки та інших. Однак слід зазначити про доведений внесок порушень кишкової мікрофлори у розвиток СПК.

Лікування СПК має бути не лише симптоматичним, але й патогенетичним і має бути спрямоване на корекцію зазначених патогенетичних чинників.



Підписано до друку 10.05.2023.  
Формат 60x84 1/16. Папір офсетний.  
Ум. друк. арк. 1,63. Тираж 100 прим. Зам. № 73.

Видавництво та друкарня ПП «ЛІРА ЛТД».  
вул. Наукова, 5, м. Дніпро, 49107.

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного  
реєстру видавців, виготовлювачів, розповсюджувачів видавничої продукції  
ДК № 6042 від 26.02.2018.