

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СОЧЕТАННОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ (БИЛИАРНОЙ И КИШЕЧНИКА)

В статье представлены данные по новой классификации функциональных расстройств согласно Римским критериям IV. Особое внимание уделено сочетанной функциональной патологии – синдрому перекреста. Среди функциональных расстройств наиболее распространен вариант сочетания функциональных билиарных расстройств (ФБР) и синдром раздраженного кишечника (СРК). Рассмотрена тактика консервативного лечения – выбор миотропного спазмолитика. Проанализированы результаты собственного исследования по эффективности препарата Ниаспам в лечении абдоминальной боли, метеоризма и нарушения стула у пациентов с ФБР и СРК.

**Ключевые слова:** синдром перекреста, функциональные билиарные расстройства, синдром раздраженного кишечника, лечение, спазмолитики.

**O.N. MINUSHKIN, Central State Medical Academy of Administrative Directorate of the President of the Russian Federation**  
**PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE TREATMENT OF COMBINED FUNCTIONAL PATHOLOGY (BILIARY AND INTESTINAL TRACT)**

The article presents data on a new classification of functional disorders according to Rome IV criteria. Particular attention is given to the combined functional pathology - the overlap syndrome. The combination of functional biliary disorders (PBD) and irritable bowel syndrome (IBS) is the most common functional disorder. The tactic of conservative treatment - the choice of myotropic antispasmodic is considered. The analysis of the results of our own study of the efficacy of Niaspam in the treatment of abdominal pain, flatulence and stool disorders in patients with PBD and IBS are presented.

**Keywords:** overlap syndrome, functional biliary disorders, irritable bowel syndrome, treatment, antispasmodic drugs.

В мае 2016 г. на американской гастронеделе были представлены новые рекомендации по функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – Римские критерии IV. В них была предложена и рассмотрена новая классификация функциональных расстройств (ФР), включающая 53 функциональные нозологии. Подробно был рассмотрен синдром перекреста для функциональной патологии, что очень важно, т. к. синдром перекреста – это сочетание нескольких патологий, а лечение сочетанных нозологий всегда было и остается сложной задачей.

## КАК ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ СИНДРОМ ПЕРЕКРЕСТА (OVERLAP-SYNDROME (OS)) НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ?

### Определение

**OS** – это сочетание нескольких заболеваний (органических или функциональных) одного или нескольких органов с общими механизмами патогенеза (доказанными и предполагаемыми) (рис. 1). Если эта связь несомненна, то применение патогенетического средства способно повлиять на течение всех заболеваний перекреста.

Характеризуя OS, следует отметить, что он формируется:

- монопатогенетическими механизмами,
- различными сочетанными патогенетическими механизмами.

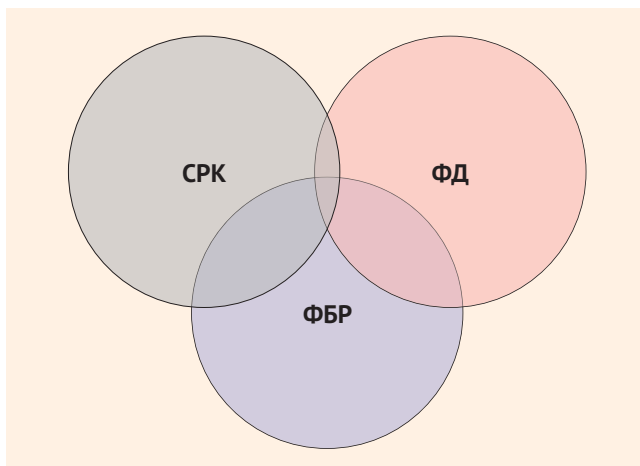
При этом:

- при первом варианте развития в его лечении эффективен один препарат,

■ при втором варианте – несколько (либо 1 с комбинированным механизмом действия), т. е. форма терапии при этом варианте – многоцелевая.

Хотелось бы на примере одного из вариантов OS, включающего такую частую функциональную патологию, как функциональные билиарные расстройства (ФБР) и синдром раздраженного кишечника (СРК), продемонстрировать некоторые положения, касающиеся диагностики и лечения этого сочетанного варианта патологий, которые в практике терапевта и гастроэнтеролога встречаются в 80,8% случаев [2, 3]. Для того чтобы найти

**Рисунок 1.** Схематическое изображение OS [1]



общие патогенетические механизмы формирования указанного сочетания (OS), представляем современные данные о СРК и ФБР.

**Синдром раздраженного кишечника** – комплекс функциональных расстройств кишечника, включающий измененную моторику, висцеральную гиперчувствительность, иммунную дисфункцию, изменение бактериальной флоры и кишечно-мозговую дисфункцию. Эти проявления могут быть представлены в различных сочетаниях и иметь различную степень выраженности. Клинически СРК выражается в рецидивирующей боли, расстройстве стула (выделяют 4 варианта СРК: с запором, диареей, смешанный и неклассифицируемый вариант). Основные патогенетические механизмы: висцеральная гиперчувствительность, моторная дисфункция, двигательные расстройства.

В целом патогенез СРК может быть представлен на следующей схеме (рис. 2).

Если говорить о лечении СРК, то, как и прежде, рекомендован симптоматический подход. Терапевтические мишени представлены на рисунке 3.

**Функциональные билиарные расстройства** согласно предлагаемой классификации (Рим IV) включают:

– *Билиарную боль (E1)*

По существу, это функциональное расстройство может быть рассмотрено только тогда, когда дисфункции ЖП, СО билиарного и панкреатического типов, ПХЭС нет, а билиарная боль есть.

– *Дисфункцию ЖП (E1a)*

Одним из экспертных методов оценки моторики желчного пузыря (ЖП) является динамическая гепатобилисцинтиграфия (ДГБСГ), при проведении которой с помощью провокационных проб в виде желчегонного завтрака или в/в введения холецистокинина можно установить наличие гипер- или гипомоторных изменений. Так, в норме после стимуляции холецистокинином объем ЖП уменьшается на 60–40%. После исследования устанавливается изменение сократительной активности ЖП по гипер- или гипомоторному типам.

■ УЗИ с желчегонным завтраком (нормо-, гипо-, гипермоторная).

■ Магниторезонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) (со стимуляцией секретина).

– *Функциональное билиарное расстройство СО (E1в)*

Характеризуется следующими критериями:

■ Билиарной болью (слабой, умеренной, тяжелой).

■ Отсутствием конкрементов.

■ Частичным нарушением проходимости протоков на уровне сфинктера.

■ Повышенным уровнем ферментов печени или расширением желчных протоков.

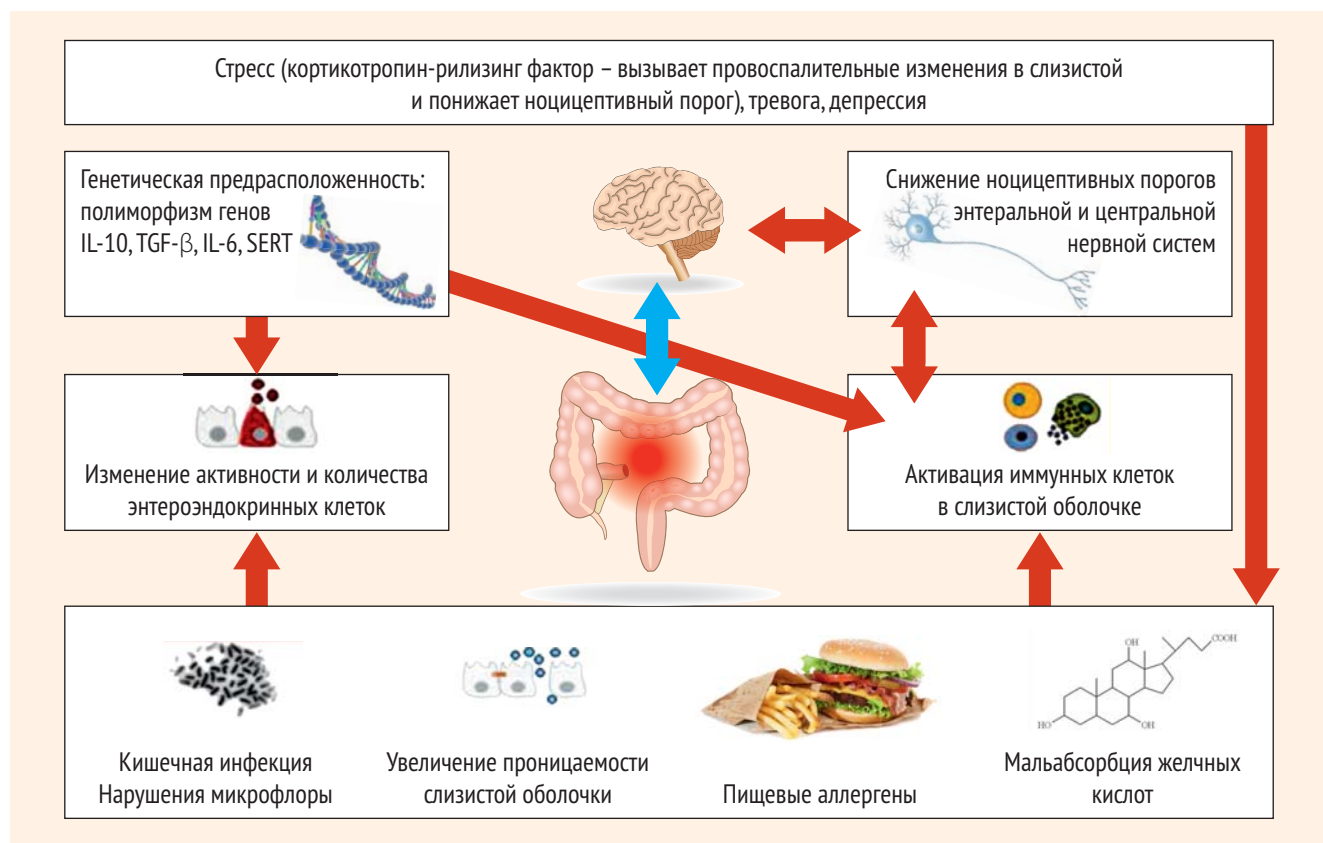
Вспомогательные критерии:

■ Нормальные показатели амилазы/липазы.

■ Патологические показатели манометрии СО.

■ Результаты гепатобилиарной сцинтиграфии.

**Рисунок 2. Предполагаемая схема развития СРК [4]**



– Дисфункцию СО по панкреатическому типу (Е2)

Может быть представлена классическим панкреатитом с эпигастральными болями, которые иррадируют в спину и сопровождаются повышением сывороточной амилазы и липазы (выраженная форма).

При менее очевидных формах отмечаются боли, но нет подъема панкреатических ферментов.

– Постхолецистэктомный синдром (ПХЭС)

С 1999 г. ПХЭС рассматривается как функциональное расстройство, характеризующееся дисфункцией сфинктера Одди, обусловленной нарушениями его сокращения, формирующими боль.

Подводя итог этого раздела (ФБР), следует отметить, что основными механизмами развития ФБР является расстройство моторики и боль, которая формируется ими, а также висцеральной гиперчувствительностью. Рекомендации Рим IV, рассматривая лечение ФБР и возможные риски, связанные с инвазивными (хирургическими) вмешательствами, первоначально рекомендуют консервативную терапию, первое место в которой отдается спазмолитикам. Применяя изложенные выше представления об СРК и ФБР, и особенно высокий процент их совместного развития, формирующего синдром перекреста (OS), за счет схожих механизмов патогенеза (расстройство моторики, висцеральной гиперчувствительности и боль), мы поставили перед собой задачу подобрать и использовать препарат, способный повлиять на проявления OS (СРК и билиарную дисфункцию).

Таким препаратом является Ниаспам® (мебеверина гидрохлорид), который мы и выбрали для лечения пациентов с сочетанной функциональной патологией: билиарным расстройством и синдромом раздраженного кишечника.

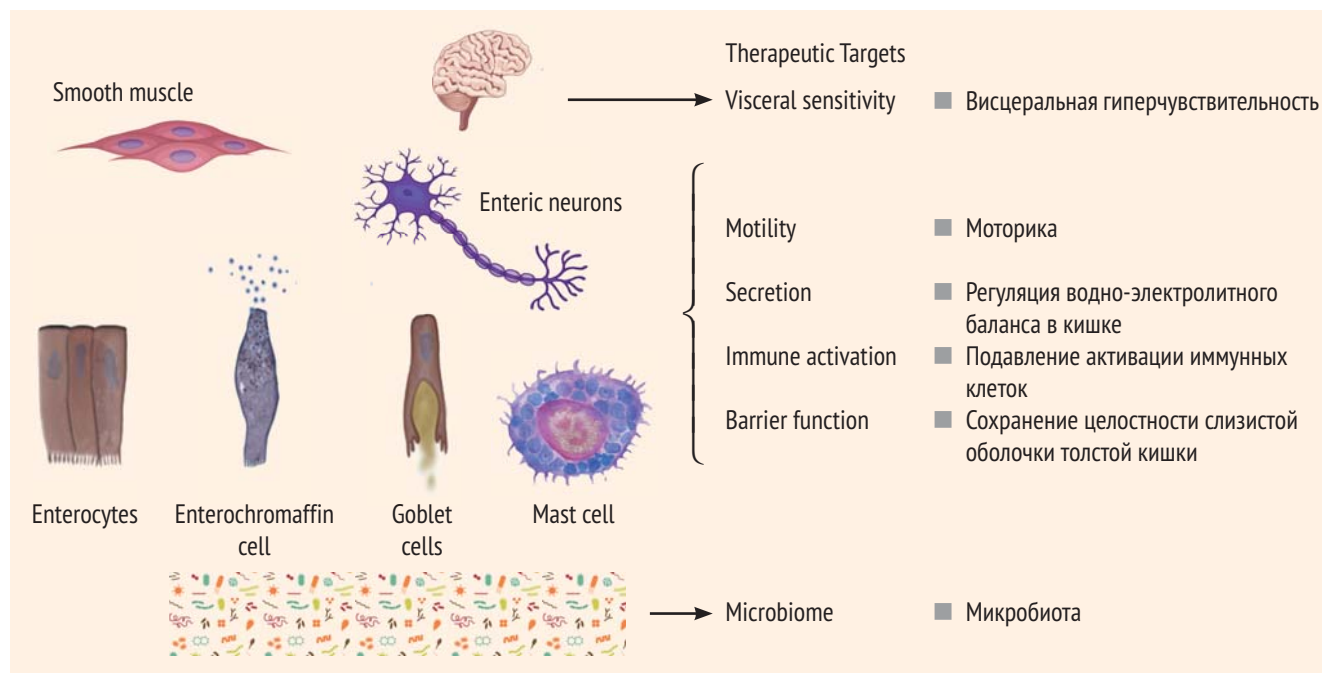
Ниаспам® имеет двойной механизм действия – устраняет спазм (вследствие прямого блокирования натриевых каналов, что в свою очередь ограничивает приток кальция в клетку) и не вызывает гипотонию кишечника (в результате непрямого ограничения оттока калия из клетки), что важно для послеоперационных больных, у которых есть запоры и метеоризм. Препарат имеет высокую селективность в отношении СО (в 20–30 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать СО), а также дополнительно нормализует градиент давления, восстанавливает пассаж желчи по «билиарному дереву» благодаря улучшению моторики кишечника и нормализации перистальтики. Дополнительными преимуществами Ниаспама являются: отсутствие системных эффектов, т. к. вся вводимая доза полностью метаболизируется при прохождении через стенку кишки и печень до неактивных метаболитов; отсутствие влияния на холинергическую систему (не имеет атропиноподобных эффектов); замедленное высвобождение из капсул при пассаже по кишке (продолжительное действие и прием 2 раза в сутки).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

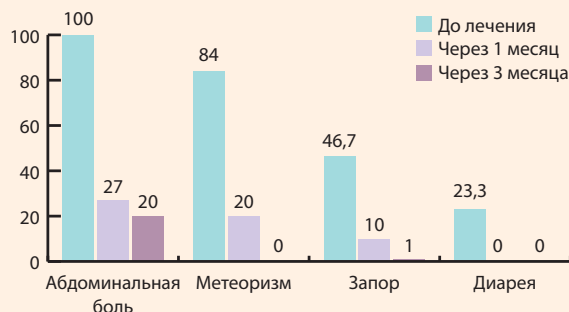
В исследование было принято 60 больных: 30 пациентов были включены в исследование на базе клиники гастроэнтерологии «ЦГМА» УД Президента РФ, возглавляемой профессором Минушкиным О.Н. (центр 1), другие 30 пациентов – на кафедре пропедевтики внутренних болезней Лечебного факультета Рязанского ГМУ им. ак. И.П. Павлова, возглавляемой профессором Бутовым М.А. (центр 2) [6].

Все больные страдали СРК (28 – запор, 14 – диарея, 18 – смешанный вариант); кроме того, больные имели

**Рисунок 3. Терапевтические мишени в лечении СРК с позиций Римских критериев IV [5]**



**Рисунок 4. Результаты лечения: влияние препарата Ниаспам® на клинические проявления: абдоминальные боли, метеоризм и нарушение стула (центр 1, 2)**



билиарную дисфункцию: 40 – гиперфункцию ЖП, 10 – гипофункцию ЖП и 10 больных после холецистэктомии имели дисфункцию сфинктера Одди по спастическому типу.

Изучение сократительной способности ЖП оценивалось по данным УЗИ с сорбитом; у больных с постхолецистэктомным синдромом проводилась проба с пищевой нагрузкой.

Возраст больных от 21 до 75 лет, преобладали женщины (1:4).

Моторика кишечника изучалась:

- центр 1 – электромиографией (тощая, подвздошная, толстая),
- центр 2 – методом неспецифической электрогастроэнтероколографии (те же параметры).

**Лечение.** Ниаспам® – 400 мг/сут: капсулы по 200 мг 2 раза в день в течение 14 дней, далее поддерживающая терапия в течение 2 месяцев 200 мг/сут.

**Результаты лечения.** Результаты лечения представлены на рисунке 4 и в таблицах 1, 2.

Из данных, представленных на рисунке 4 и в таблицах, видно, что в течение двух недель лечения у абсолютного количества больных (71%) боли билиарные (локализованные в правом подреберье с иррадиацией в спину, правое надплечье, в эпигастрии и левом подреберье) купированы, а связанные с СРК (правая, левая половина живота или низ живота) – полностью купированы. У больных СРК купирование болей сопровождалось восстановлением работы кишечника. У 23% больных боли значительно уменьшились. При продолжении лечения боли стали носить эпизодический характер. Изучение двига-

**Таблица 1. Показатели электромиографии на частотах толстой кишки до и после лечения препаратом Ниаспам® (центр 1)**

Показатели	Условная норма	До лечения	После лечения
Мощность сокращений (в %)	64,04 ± 32,01	36,84 ± 2,56	40,48 ± 2,5
Коэффициент ритмичности	22,8 ± 9,8	24,9 ± 1,95	21,4 ± 1,55

# Ниаспам

Когда в органах ЖКТ...

...запутанные отношения



спазм ЖКТ



стоп спазм ЖКТ



ЛП-000027 от 09.11.2010

- Эффективно купирует спазмы и абдоминальную боль при билиарной дисфункции и СРК<sup>1</sup>
- Длительно действует, благодаря замедленному высвобождению в кишечнике<sup>2</sup>
- Доступен по цене<sup>3</sup>
- Продолжительность применения не ограничена<sup>4</sup>

1. О.И. Иванова, Г.А. Елизаветина, О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская «Лечебная тактика при сочетанных функциональных расстройствах кишечника и желчевыводящей системы» // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология, №3, 2015, 10-14
2. Информация из регистрационного досье на препарат Ниаспам в разделе «Данные о производстве готового лекарственного препарата: схема и описание производственного процесса препарата»
3. Вывод сделан на основании сравнения средних розничных цен на препараты Ниаспам 200 мг №30 и Дюспаталин 200 мг №30. Источник: www.medlux.ru, Июнь 2017 г.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Ниаспам. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 20.03.2018)



Адрес: 129223, г. Москва, проспект Мира, д. 119, стр. 537/2. Телефон: (495) 234-56-11 Факс: (495) 234-56-19 [www.sunpharma.com](http://www.sunpharma.com)

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОЗНАКОМЬТЕСЬ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Nias-Health-02-08-2017

**Таблица 2. Влияние препарата Ниаспам® на моторику кишечника (центр 2)**

Показатель	Отдел ЖКТ	Среднее (до лечения)	Среднее (после лечения)	Норма
Отношение мощностей (Pi)/PS (%)	Желудок	27,97	~ 28,45	22,41 ± 11,2
	ДПК	7,33	↓1,65	2,1 ± 1,2
	Тошная	10,64	↓5,68	3,35 ± 1,65
	Подвздошная	19,25	↓14,21	8,08 ± 4,01
	Толстая	34,81	↑50,01	64,04 ± 32,01
Коэффициент ритмичности (K <sub>ritm</sub> ) (ед.)	Желудок	86,84	↓18,83	4,85 ± 2,1
	ДПК	44,68	↓3,61	0,9 ± 0,5
	Тошная	53,79	↓6,85	3,43 ± 1,5
	Подвздошная	69,34	↓9,99	4,99 ± 2,5
	Толстая	125,9	↓25,86	22,85 ± 9,8

тельной активности и коэффициента ритмичности показало, что купирование или уменьшение боли сопровождалось восстановлением двигательной активности. Это дает основание думать, что основным механизмом формирования болей является расстройство моторики, а исходная интенсивность болей зависит от феномена висцеральной гиперчувствительности. У одной больной эффекта получить не удалось, последующее дообследование оснований для пересмотра диагноза не дало. Уточнение анамнеза установило длительную хронизацию процесса – потребовалось продолжить лечение Ниаспамом в лечебной дозе, а также назначение гимекромона как активного спазмолитика с основным местом приложения на СО и препарата УДХК. Этот комбинированный вариант лечения у конкретной больной оказался эффективен. Повторное изучение сократительной способности ЖП показало ее восстановление (10 больных со спастическим вариантом дискинезии), а также восстановление тонуса СО у больных с панкреатическим вариантом дисфункции и у больных с ПХЭС (проба с пищевой нагрузкой).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

■ Использование миотропного спазмолитика Ниаспам® в суточной дозе 400 мг у больных с ОС (синдром перекреста функциональных нарушений кишечника и билиарной системы) эффективно.

■ В течение двух недель клинические проявления, в т. ч. болевой синдром (наиболее значимый симптом), полностью купированы у 71,0%, значительно уменьшились у 23% больных и только у 1,6% (1 больная) потребовалось комбинированное лечение.

■ Купирование симптоматики сопровождалось восстановлением моторики кишечника и коэффициента ритмичности; восстановлением сократительной способности желчного пузыря и тонуса сфинктера Одди.

Использование препарата Ниаспам® рекомендовано в клинической практике сочетанных функциональных расстройств кишечника и билиарной системы.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

- Miyachi K. et al. Clinical studies on overlap syndrome. *Ryumachi*. 1973; 13(3): 289-93. Kim H.G. et al. G-Protein Beta3 Subunit C825T Polymorphism in Patients With Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*, 2012, 18(2): 205-10.
- Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Современный взгляд на проблему СРК. *Избранные вопросы клинической медицины*, 2003, 1: 125-129. /Minushkin ON, Elizavetina GA. Modern view on the problem of IBS. *Izbrannyye Voprosy Klinicheskoy Meditsiny*, 2003, 1: 125-129.
- Иванова О.И., Елизаветина Г.А., Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. Лечебные подходы при сочетанных функциональных расстройствах кишечника и желчевыводящей системы. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*, 2015, 3(37). /Ivanova OI, Elizavetina GA, Minushkin ON, Ardatskaya MD. Therapeutic approaches to the combined functional disorders of the intestine and bile excretory system. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Gastroenterologiya*. 2015, 3 (37).
- Barbara G, Cremon C, Carini G, Bellacosa L, Zecchi L, De Giorgio R, Corinaldesi R, Stanghellini V. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011 Oct, 17(4): 349-59.
- Camilleri et al. *Gastroenterology*, 2016, 150(6).
- Бутов М.А., Шурпо Е.М., Кузнецов П.С., Загравская И.А. Медикаментозная коррекция дискинезий кишечника. *Медицинский совет*, 2016, 14. /Butov MA, Shurpo EM, Kuznetsov PS, Zagravskaya IA. Medication correction of dyskinesia of the intestine. *Meditsinsky Sovet*. 2016, 14.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Олег Николаевич Минушкин** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва