

Практическая гастроэнтерология

И. Д. Лоранская
О.А. Лаврентьева

**Синдром
раздраженного
кишечника**

Учебное пособие

Москва
2011

И. Д. Лоранская, О.А. Лаврентьева

**Синдром раздраженного
кишечника**

Учебное пособие

Москва
2011

УДК [615.246:616.34-008.6-07-08](07)

ББК 54.133я77-1

Л78

И.Д. Лоранская, О.А. Лаврентьева

Л78 Синдром раздраженного кишечника : учеб. пособие [для врачей-гастроэнтерологов и терапевтов поликлиник, стационаров и диагност. центров] / И. Д. Лоранская, О. А. Лаврентьева. - М. : Форте принт, 2011. 40 с. – (Практическая гастроэнтерология).

ISBN 978-5-905757-05-1

В пособии обобщены данные литературы, посвященные вопросам диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника – одной из ключевых проблем современной гастроэнтерологии. В работе обсуждаются современная классификация, диагностические подходы для верификации СРК. Подробно представлены основные направления лечения. Особый акцент сделан на лечебном эффекте псиллиума. В пособии рассмотрены установленные механизмы действия препаратов Мукофальк® и Закофальк®, результаты исследования их эффективности, также приведены рекомендации по фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника.

Лоранская Ирина Дмитриевна – заведующая кафедрой гастроэнтерологии ГБОУ ДПО РМАПО, доктор медицинских наук, профессор. Электронная почта gastrogmaro@yandex.ru. Тел.: 8 (499)268-54-53. Адрес: 123995 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, ГБОУ ДПО РМАПО, кафедра гастроэнтерологии.

Лаврентьева Ольга Алексеевна – аспирант кафедры гастроэнтерологии ГБОУ ДПО РМАПО.

УДК [615.246:616.34-008.6-07-08](07)

ББК 54.133я77-1

ISBN 978-5-905757-05-1

©И.Д. Лоранская, О.А. Лаврентьева

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Клиника	5
Этиопатогенетические аспекты.....	8
Основные методы оценки боли.....	15
Диагностика.....	15
Лечение.....	20
Основные направления в терапии	20

Введение

Проблема функциональных заболеваний кишечника (ФЗК) остается дискуссионной на протяжении многих лет. Существующие последние годы диагностические критерии ФЗК предполагают отсутствие морфологических и биохимических нарушений. Однако поиски достоверного субстрата для верификации этой патологии продолжаются.

До настоящего времени диагностика ФЗК в клинической практике определяется только симптоматикой. В 2006 г., после пересмотра критических замечаний по поводу критериев диагностики и лечения функциональных заболеваний органов пищеварения, рабочая группа экспертов представила Римские критерии III. Согласно этим критериям диагноз ФЗК требует наличия характерных симптомов в течение 3 и более дней в месяц за последние 3 месяца и общую продолжительность заболевания 6 и более месяцев. ФЗК включают синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональное вздутие живота, функциональный запор (ФЗ), функциональную диарею и неспецифические функциональные заболевания кишечника (таблица 1).

Таблица 1

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (гр.С).

- С 1. Синдром раздраженного кишечника
- С 2. Функциональное вздутие живота
- С 3. Функциональный запор
- С 4. Функциональная диарея
- С 5. Неспецифические функциональные заболевания кишечника

Одним из наиболее частых функциональных кишечных расстройств является синдром раздражен-

ного кишечника (СРК). Это заболевание известно давно и в клинической практике имело несколько десятков названий (спастический колит, слизистый колит, раздраженная толстая кишка, дискинезия кишечника и др.). Термин СРК существует уже более 50 лет и впервые был применен Dolhart R.E. и соавтор. в 1946 году.

СРК – частая патология. Практически в два раза чаще страдают женщины, чем мужчины. Однако по статистике лишь около 1% больных с СРК обращаются к врачу, поэтому это заболевание сравнивают с айсбергом, надводная, видимая, часть которого значительно меньше той, что скрывается под водой. Истинное количество больных СРК до сих пор неизвестно. В практике гастроэнтеролога эта группа пациентов составляет от 40 до 70% (в среднем 30%). Достаточно часто они обращаются за помощью к другим специалистам.

Клиника

Диагностические критерии СРК соответствуют Римским критериям III для ФЗК. Ведущей жалобой пациентов с СРК является наличие периодических абдоминальных болей или дискомфорта, связанных с наличием 2 или более следующих проявлений:

1. Облегчение после дефекации
2. Изменение частоты стула
3. Изменение формы кала

Изменение частоты стула у пациента с СРК предполагает наличие запора, диареи или их чередование. Диагностическими критериями запора является урежение частоты стула, равное или менее 3 раз в неделю, для диареи – частота стула более 3 раз в день.

Изменения формы каловых масс предлагается оценивать с помощью Бристольской шкалы формы кала (таблица 2).

Таблица 2

Бристольская шкала форм кала

Тип 1. Отдельные твердые комки, как орехи (труднопроходящие)	
Тип 2. Колбасовидный, но комковатый	
Тип 3. Колбасовидный, но с трещинами на поверхности	
Тип 4. Колбасовидный или змеевидный, гладкий и мягкий	
Тип 5. Мягкие комочки с четкими краями (легкопроходящие)	
Тип 6. Пушистые рваные кусочки, пористый кал	
Тип 7. Водянистый, без твердых кусочков, целиком жидкость	

Таким образом, при использовании Бристольской шкалы для определения запора используют 1-й и 2-й тип, для диареи – 6-й и 7-й тип кала. Предполагается исключение использования антидиарейных или слабительных препаратов.

Рабочая группа экспертов рекомендует выделять следующие подтипы СРК с учетом особенностей стула:

СРК с запорами: 1–2-й тип каловых масс по Бристольской шкале – 25% и более и 6-7-й тип каловых масс – менее 25% опорожнения кишечника.

СРК с диареей: 6–7-й тип каловых масс – 25% и более и 1–2-й тип – менее 25% опорожнения кишечника.

Смешанный СРК: 1–2-й тип – 25% и более и 6–7-й тип – 25% и более опорожнения кишечника.

Неопределенный подтип СРК – неполное соответствие консистенции стула 1, 2-му или 3-му подтипам СРК.

Основными в клинической практике являются СРК с запорами и СРК с диареей (таблица 3).

Таблица 3

Основные клинические варианты синдрома раздраженного кишечника



Таким образом, основным критерием для определения подтипа СРК стал самый надежный – форма кала. Безусловно, как мы знаем из клинической практики, подтипы кишечных расстройств нестабильны и могут измениться у одного и того же пациента. Все это требует дальнейшего усовершенствования классификации СРК.

Характер болей в животе разнообразен: от ноющих и неприятных ощущений до сильных и схваткообразных, приводящих иногда к неоправданным оперативным вмешательствам. Появление болей может быть связано с приемом пищи, дефекацией или длительной сидячей работой.

Локализация болей – от разлитых до болей в одной постоянной точке, определенной области.

Иррадиация болей также неспецифична. Заслуживает внимания факт отсутствия болей в ночное время, стихание или уменьшение их во время отдыха, отпуска.

Известны также внекишечные симптомы СРК. Существует множество жалоб, которые предъявляет эта группа пациентов: боли в грудной клетке, диспепсии, головные боли, дизурические расстройства, боли в пояснице, депрессии, расстройства сна, канцерофобия. СРК часто ассоциируется с функциональной диспепсией, билиарной дисфункцией, гинекологическими заболеваниями. В новой редакции Римских критериев предлагается внекишечные симптомы СРК упоминать при формулировке диагноза.

Этиопатогенетические аспекты

Среди этиологических факторов СРК обсуждаются психосоциальные, изменения психической сферы пациента, генетическая детерминированность, изменения висцеральной чувствительности и моторной функции кишечника, острые кишечные инфекции в анамнезе, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке.

Боль для пациентов – один из важнейших клинических признаков любого патологического процесса и одно из самых отрицательных проявлений болезни.

Природа абдоминальной боли может быть как органической, так и функциональной. Наибольшую сложность для врача представляет трактовка хронической абдоминальной боли функционального характера. По определению Международной ассоциации по изучению боли: «Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения».

Данное определение свидетельствует о том, что ощущение боли может возникать не только при повреждении тканей, но и без него. По современным представлениям боль – это результат сложного многоуровневого взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем.

Ноцицепция (греч. *nocere* – повреждать и *serere* – воспринимать) – восприятие боли начинается с деполяризации нервных окончаний. Различают 2 типа афферентных ноцицептивных волокон:

- Немиелинизированные С-волокна с низкой скоростью проведения импульса – при их активации ощущается тупая, плохо локализованная диффузная боль.
- Миелинизированные Аб-волокна с высокой скоростью проведения импульсов – при их активации ощущается интенсивная, четко локализованная, быстро стихающая боль.

1-й нейрон находится в спинальных ганглиях – аксоны этих клеток оканчиваются в нейронах задних рогов спинного мозга. Далее по спиноретикулярному и спиноталамическому тракту возбуждение проводится в ретикулярную формацию, таламус и продолговатый мозг, отсюда в лимбическую систему, постцентральную извилину и передние отделы коры головного мозга, где и происходит осознание ощущения боли с соответствующими поведенческими и вегетативными реакциями.

Химические медиаторы, участвующие в ноцицептивной передаче и регуляции потока болевых импульсов:

- Серотонин
- Брадикинин
- Простагландины
- Субстанция Р
- Нейрокинины

К структурам антиноцицептивной системы относятся (подавление восприятия боли):

1. Ядра среднего мозга (околоводопроводное серое вещество)
2. Ядра продолговатого мозга (большое ядро шва, большеклеточное, гигантоклеточное, параги-

гантоклеточное, латеральное ретикулярное, голубое пятно)

3. Эндогенные опиоидные системы (в нейронах спинного мозга, стволовых ядрах, таламусе, лимбических структурах головного мозга)
4. Серотонин – уменьшение его уровня приводит к снижению болевого порога и усилению боли
5. Норадреналин – опосредует усиление активности антиноцицептивных структур

Таким образом, боль – это многоуровневый, многокомпонентный феномен, построенный по принципу иерархической зависимости, ведущая роль в формировании которого принадлежит подсегментарным структурам головного мозга.

По мнению многих авторов, основной причиной возникновения болевого синдрома при СРК является нарушение двигательной активности кишечника на фоне раздражения висцеральных нервных окончаний в результате растяжения органа или спазма гладкой мускулатуры.

В регуляции моторной функции кишечника, как известно, играют роль такие факторы, как:

- нервная регуляция (парасимпатическая и симпатическая иннервация);
- гуморальная (гастроинтестинальные гормоны: ВИП, мотилин, бомбезин, соматостатин);
- нейромедиаторы (ацетилхолин, тахикинины, оксид азота, ГАМК, опиоидные пептиды, серотонин – связывание с 5-НТ3 рецепторами вызывает расслабление с 5-НТ4 – сокращение мышечных волокон).

Нарушение моторики выступает в качестве универсального патофизиологического механизма, присущего заболеваниям органов пищеварения различной природы. Как следствие этого, висцеральная

боль сопутствует основной массе заболеваний органов пищеварения.

Сократительная активность гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта достаточно сложна. На нее оказывают влияние различные факторы:

- центральные (цефалические) рефлексy;
- локальные рефлексy, вызываемые растяжением полого органа и воздействием компонентов пищи;
- гуморальные факторы.

Различают базальную (тоническую) и фазическую (перистальтическую) активность гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта.

На уровне отдельной гладкомышечной клетки существует своя «молекулярная иерархия» событий, сопровождающая мышечное сокращение.

Первый этап – деполяризация клеточной мембраны, вызванная потенциалом действия. Потенциал действия передается на гладкомышечную клетку посредством стимуляции м-холинорецепторов выделяющимся из нервных окончаний ацетилхолином; важную роль играют нейромедиаторы тахикинины (вещество Р и вещество К).

Стимуляция ацетилхолином мускариновых рецепторов или воздействие тахикининов приводят к открытию натриевых каналов и поступлению Na^+ в клетку.

К нейромедиаторам, вызывающим расслабление гладкомышечных клеток желчевыводящих путей, относятся вазоактивный интестинальный пептид и оксид азота.

Эндогенные опиодные пептиды и серотонин играют двоякую роль в регуляции сократительной активности миоцитов желудочно-кишечного тракта.

та. При стимуляции μ - и δ -опиоидных рецепторов и 5-МТ4-серотониновых рецепторов миоцитов происходит усиление, а при стимуляции κ -рецепторов и 5-МТ3-серотониновых рецепторов – замедление моторики пищеварительного тракта.

Ряд гуморальных факторов опосредованно поддерживает или ослабляет действие перечисленных медиаторов. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) стимулирует высвобождение вазоактивного интестинального пептида и оксида азота. Опиоиды, напротив, подавляют влияние этих факторов. Соматостатин в свою очередь опосредует выделение ГАМК и подавляет выделение опиоидных пептидов, усиливая таким образом действие «релаксирующих» медиаторов. Бомбезин стимулирует выброс ацетилхолина, вещества Р.

Второй этап – высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных резервуаров и образование комплекса кальция с кальцийсвязывающим белком кальмодулином. Раскрытие кальциевых каналов опосредовано потенциалом действия и, как установлено, имеет тесную функциональную взаимосвязь с работой натриевой помпы.

Третий этап – активация комплексом кальций-кальмодулин киназы легких цепей миозина. Под действием последней происходит фосфорилирование легких цепей сократительного белка миозина и активация АТФазы актомиозина. Миозин приобретает способность к взаимодействию с другим двигательным белком — актином. Между актином и миозином устанавливаются активные «молекулярные мостики», благодаря которым волокна актина и миозина «сдвигаются» по отношению друг к другу, что приводит к укорочению клетки.

В период расслабления гладкомышечной клетки Ca^{2+} перераспределяются внутри саркоплазматического ретикулума клетки.

Определенные молекулы служат важнейшими внутриклеточными регуляторами сократительной

активности гладкомышечных клеток различных органов: желудочно-кишечного тракта, сосудов сердца, дыхательных путей, мочеточников, матки. Это молекулы циклических нуклеотидов – циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ).

Циклические нуклеотиды выступают в роли вторичных внутриклеточных мессенджеров в передаче сигнала к сокращению клетки. цАМФ и цГМФ снижают содержание Ca^{2+} в цитоплазме и способствуют понижению сократительной активности клетки.

Циклические формы АМФ и ГМФ образуются из неактивных монофосфатов. Распад цАМФ и цГМФ до неактивных форм катализирует фермент фосфодиэстераза. Поэтому одним из условий сокращения мышечного волокна является поддержание активности фосфодиэстеразы; чтобы достичь длительного расслабления, необходимо угнетение фосфодиэстеразы.

Однако для функциональных заболеваний помимо моторных характерны и секреторные отклонения, к которым относят висцеральную гиперчувствительность (гипералгезию и аллодинию).

Гипералгезия – боль, возникающая под воздействием мелких повреждающих стимулов.

Аллодиния – боль, возникающая под воздействием стимулов не повреждающей интенсивности.

Полагают, что ведущую роль в развитии гипералгезии играет серотонин.

Важную роль в развитии функциональных расстройств и возникновении хронической абдоминальной боли играют психосоциальные факторы и социальная дисадаптация. Полагают, что они могут быть первичными и в сочетании с генетической предрасположенностью определяют формирование типа моторных нарушений и висцеральной гипералгезии.

Хроническая боль – это боль, которая перестала зависеть от основного заболевания или повреждающего фактора и развивается по своим законам.

Вариантом хронической боли являются психогенные боли, где периферическое воздействие может отсутствовать или играть роль запускающего фактора, определяя локализацию боли (кардиалгия, абдоминалгия, головная боль).

Клинические проявления хронической боли определяются особенностями личности, влиянием эмоциональных, социальных факторов, прошлым опытом пациента.

Известны синдром депрессия–боль, тревожно-фобические состояния, ипохондрия, т. е. психологический конфликт может превратиться в физическое страдание в виде боли. Боль в этих случаях уменьшает внутриспсихический конфликт, отвлекает внимание пациента, неосознанно воспринимается как более приемлемое состояние, чем психологический дистресс.

Как известно, функциональные нарушения нервной системы, психоневротические расстройства, акцентуация личности наблюдаются у 60–90% гастроэнтерологических больных (психосоматическая патология) и СРК – классический пример этому.

Поэтому можно согласиться с мнением академика Анохина:

Боль – психофизиологическое состояние человека, отражающее интегративную функцию организма, которая мобилизует самые разнообразные функциональные системы и включает такие компоненты как сознание, ощущения, память, мотивация, вегетативные, соматические, поведенческие реакции, эмоции.

Таким образом, учитывая многокомпонентную природу болевого синдрома при функциональных заболеваниях и СРК, перспективно дальнейшее изу-

чение их генеза, что позволит более эффективно лечить эту группу пациентов.

Основные методы оценки боли

1. Ранговые шкалы:

- Числовая ранговая шкала от 0 до 10
- Вербальная ранговая шкала
- Визуальная ранговая шкала (ВАШ): прямая линия 10 см



2. МакГилловский болевой опросник (McGill Pain Questioners) – многомерная оценка боли (качество, эмоциональная часть, интенсивность)
3. Количественная оценка болевой чувствительности (механические, термические, электрические стимулы)
4. Методы функционального картирования нейрональной активности мозговых структур (метод функционального магнитного резонанса, позитронно-эмиссионная томография)
5. Методы психологического тестирования: метод многостороннего исследования личности (СМОЛ), шкала Бека для оценки тревожности, тест оценки тревожности Спилберга–Ханина, личностный опросник Бека, тест Люшера, клиническая шкала самоотчета (SCL-90)

Диагностика

Установление диагноза СРК – достаточно трудная и ответственная задача для клинициста, поскольку это всегда диагноз исключения. СРК – функциональное заболевание кишечника, ведущим симптомом

при котором является абдоминальная боль или дискомфорт, ассоциированные с дефекацией, изменением ее частоты и формы каловых масс. Диагностика СРК является одним из самых дорогостоящих мероприятий, поскольку требует исключения органической патологии.

Прежде всего, при первом знакомстве с больным необходим тщательный сбор анамнеза заболевания и жизни. Здесь необходимо помнить о симптомах тревоги, которые заставляют отказаться от диагноза функционального расстройства.

При объективном осмотре обращает внимание хорошее общее состояние больного, как правило, обычное или избыточное питание. При пальпации живота может определяться лишь умеренное вздутие живота и повышенная чувствительность ободочной кишки.

Исключение органической патологии требует проведения дополнительной лабораторной и инструментальной диагностики.

Дифференциальную диагностику СРК следует проводить с раком тонкой и толстой кишки, другими злокачественными новообразованиями, неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), колитами инфекционной и паразитарной природы, пищевой непереносимостью, ферментопатиями, нейроэндокринными опухолями (випома), селективным дефицитом Ig A и др.

Решающее значение имеют инструментальные методы исследования – ректороманоскопия, колоно- и ирригоскопия.

Ректороманоскопия – первичный метод обследования толстой кишки. Уже при пальцевом исследовании ампулы прямой кишки определяется болезненность и спазм сфинктера. Очень важна оценка тонуса кишечной стенки. В норме тонус кольцевой

мускулатуры определяется по ширине просвета прямой кишки. Так, если складки закрывают просвет кишки наполовину при ректороманоскопии и колоноскопии – тонус считается нормальным.

Тонус продольной мускулатуры определяется по величине расстояния между соседними складками – в норме оно составляет 2–2,5 см.

Эндоскопический метод диагностики при ФЗК играет важное значение, позволяет исключить наличие органической патологии, обнаружить нарушения тонуса кишки. Однако этот метод не всегда однозначно трактует имеющиеся изменения слизистой оболочки толстой кишки, что может приводить к различным заключениям и зависит от субъективизма исследователя. Большое значение в связи с этим приобретают морфологические методы исследования.

По нашим данным однозначные трактовки гистологического исследования биоптатов слизистой разных отделов толстой кишки обнаружены в группах больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и функциональным запором (ФЗ). Результаты морфометрического (количественного) исследования колонобиоптатов отмечают тенденцию перехода от гипосекреторной колонопатии в слепой кишке к нормосекреторной в сигмовидной (количественный подсчет объемных долей железистой ткани и бокаловидных клеток).

По сути при ФЗ и СРК имеет место переходное состояние от нормы к патологии. Применение новой технологии – компьютерной микроспектрофотометрии гистологических срезов – позволяет изучить пролиферативную активность эпителия слизистой оболочки толстой кишки с помощью определения уровня ДНК в ядрах клеток. Полученные нами результаты свидетельствуют, что более интенсивно пролиферативные процессы идут в сигмовидной и поперечноободочной кишке при СРК и ФЗ. При этом показатели ДНК в эпителии поперечноободочной

кишки сопоставимы с доброкачественными опухолями толстой кишки и переходными состояниями с признаками дисплазии.

Кроме того, при изучении особенностей распределения HLA-аллелей II-класса с помощью HLA-ДНК генотипирования нами выявлен достоверный маркер предрасположенности к СПК –DRB1 09 (RR=17,2, p=0,0324).

Ирригоскопия, как и эндоскопические методы, включает органическую патологию толстой кишки. При СПК достаточно часто выявляются неравномерность гаустрации, наличие участков спазма или атонии кишки, характерно быстрое заполнение кишки барием, в то время как опорожнение может быть замедлено.

Необходимо проводить также копрологическое исследование для исключения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы или синдрома мальабсорбции, особенно при СПК с диареей; анализ кала на яйца глистов. Кроме того, для исключения острых кишечных инфекций целесообразно исследование сыворотки крови методом реакции непрямой гемагглютинации на титры антител к кишечным инфекциям, а также иммунологическое исследование биологических проб пациентов методом реакции коагглютинации на антигены кишечных инфекций.

Состояние кишечной микрофлоры определяют с помощью бактериологического исследования кала, посева содержимого и биоптатов слизистой тонкой и толстой кишки. Кроме того, существует метод определения метаболической активности микрофлоры кишечника (определение пула летучих жирных кислот в фекалиях, содержимом тонкой кишки с помощью газожидкостной хроматографии), а также ПЦР диагностика микробной флоры.

Для диагностики синдрома бактериальной контаминации тонкой кишки (синдром избыточного бактериального роста) в последние годы широко используется дыхательный тест.

Наличие высокой концентрации водорода (H_2) в кишечном газе было впервые обнаружено более 100 лет назад. Позже была показана прямая зависимость повышения уровня водорода в выдыхаемом воздухе и определенного пищевого рациона (употребление бобовых).

В настоящее время известно, что основным органом, в котором образуется водород, является толстая кишка – главное место обитания кишечной микрофлоры. Водород – продукт метаболизма кишечной микрофлоры. Далее водород, поступая в кровоток, достигает альвеол легких и выделяется с выдыхаемым воздухом. Этот факт явился основой для создания водородного теста – определения водорода в выдыхаемом воздухе.

В последние годы водородный тест, как неинвазивный и относительно простой метод, используется в диагностике различных патологических состояний кишечника.

Применение водородного теста для определения бактериальной контаминации (обсеменения) тонкой кишки основано на использовании нагрузки углеводами. А в последнее время помимо глюкозы используют нагрузку лактулозой.

В норме лактулоза не утилизируется на уровне тонкой кишки и метаболизируется микрофлорой толстой кишки. В результате высвобождается водород, который, поступая в кровоток, достигает легких и затем выделяется с выдыхаемым воздухом.

Наличие бактериального обсеменения тонкой кишки подтверждается более ранним «пиком» высокой концентрации H_2 в выдыхаемом воздухе (более 20 ppm).

В настоящее время используется и дыхательный тест с C^{13} для определения дисбиотических нарушений.

В последние годы для диагностики патологии кишечника и исключения, прежде всего органической,

применяется ультразвуковой метод исследования, компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс, виртуальная компьютерная томографическая колонография.

Для оценки моторной функции кишечника помимо рентгенологического (пассаж бария) проводят и радионуклидное исследование после приема больным продукта, (чаще яйца) меченного Tc^{99} . Этот метод позволяет оценить моторику всех отделов желудочно-кишечного тракта.

Для исключения общего переменного иммунодефицита необходимо исследование иммунного статуса больных. При проведении дифференциального диагноза с гормонально-активными опухолями при тяжелых диареях исследуют уровень интестинальных гормонов (прежде всего вазоактивный интестинальный пептид – VIP). Для оценки функции щитовидной железы определяют уровень гормонов щитовидной железы.

Лечение

Лечение СРК зависит от типа и тяжести симптомов, а также природы связанных с ним психологических проблем. Еще Сократ и его ученик Платон говорили, что невозможно лечить глаза человека без его головы, тело пациента – без его души.

В лечении этой группы пациентов одним из ведущих факторов является психологическая поддержка, надежные и доверительные взаимоотношения врача и пациента.

Основные направления в терапии:

- Психотерапия
- Рациональное дробное питание
- Антидиарейные препараты
- Слабительные
- Пеногасители

- Пробиотики, пребиотики
- Препараты, воздействующие на серотониновые рецепторы (антагонисты 5HT₃, агонисты 5HT₄), опиоидные рецепторы
- Релаксанты гладкой мускулатуры

При купировании абдоминальной боли у пациентов с СРК приоритетными являются миотропные селективные спазмолитики, реализующие свое действие только на уровне желудочно-кишечного тракта.

Блокаторы натриевых каналов. Действие препаратов этой группы основывается на нарушении первого этапа процесса сокращения – деполяризации мембраны гладкомышечных клеток желудочного тракта под влиянием потенциала действия. Наиболее известный препарат группы миотропных спазмолитиков – мебеверин.

В эксперименте показано, что миотропные спазмолитики снижают проницаемость мембраны гладкомышечных клеток для внеклеточного Na⁺ и, кроме того, косвенно подавляют выход K⁺ из клетки. Результатом этого является нарушение процесса деполяризации.

При назначении миотропных спазмолитиков не наблюдается развития гипотонии гладкомышечных структур желудочно-кишечного тракта.

Пинавериума бромид селективно блокирует кальциевые каналы внешней мембраны гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта. Препарат не вызывает нежелательных кардиоваскулярных эффектов.

Цитрат альверина уже более двух десятилетий применяется при лечении СРК. В состав препарата входит комбинация цитрата альверина и симетикона, что определяет преимущества использования его при функциональных расстройствах кишечника.

Альверин показал способность изменять нервную регуляцию перистальтики кишечника за счет

подавления реакций возбуждения и торможения, вызванных афферентной парасимпатической стимуляцией.

Известно также, что цитрат альверина блокирует серотониновые рецепторы 5-НТ_{1А}, тем самым предотвращая висцеральную боль.

Как уже говорилось выше, серотонин (5-НТ) считается одним из основных медиаторов абдоминальной боли при СРК. Рецепторы 5-НТ_{1А} экспрессируют тучные и энтерохромаффинные клетки кишечника.

Дегрануляция тучных клеток, которая вызывает висцеральную гиперчувствительность (аллодинию), блокируется антагонистами рецепторов 5-НТ_{1А}. Поэтому цитрат альверина, как и другие антагонисты 5-НТ_{1А}, обладает способностью предотвращать висцеральную боль при функциональных и органических заболеваниях кишечника.

Второй компонент препарата метеоспазмил – симетикон (диметикон с добавлением кремния) – представляет собой жидкий силоксановый полимер. Это водорастворимое соединение с низким поверхностным натяжением образует защитную пленку на слизистой оболочке. Благодаря антипенному и противосмачивающему действию симетикон снижает растяжение кишки под действием газов. Основной эффект симетикона, направленный на ускорение и облегчение прохождения газов через желудочно-кишечный тракт, в настоящее время широко используется в гастроэнтерологии.

Антагонисты 5-НТ₃ рецепторов (алосетрон, цилансетрон) обсуждаются в новых Римских критериях как эффективные препараты в лечении СРК с диареей (по результатам мультицентровых клинических исследований). Агонисты 5-НТ₄ (тегасерод, прукалоприд) оптимальны в лечении пациентов СРК с запорами. Однако тегасерод в настоящее время снят с производства в связи с серьезными побочными реакциями. Производные прукалоприда используются

в европейской практике лечения запоров, однако рассматриваются в качестве последней линии терапии запоров и только у женщин.

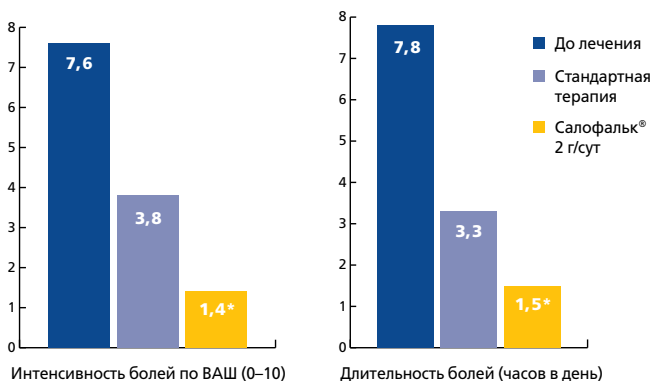
В настоящее время продолжается поиск патогенетической терапии СРК, и в последние годы особое внимание исследователей привлекает использование месалазина у таких больных. В патогенезе всех форм СРК определенную роль играет наличие элементов воспаления в кишечнике, а их ликвидация, возможно, является ключевым аспектом в патогенетической терапии этих пациентов.

Месалазин угнетает продукцию лейкотриена В₄, блокируя липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты. Таким образом, месалазин уменьшает воспаление, снижая уровень активного хемотаксического продукта. Возможными дополнительными механизмами действия являются элиминация свободных радикалов и угнетение интерлейкина 1В.

По данным одного из исследований, месалазин достоверно снижает количество тучных клеток в слизистой оболочке кишечника у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Отмечается, что тучные клетки могут играть важную роль в развитии абдоминальной боли при СРК (Corinaldesi, 2009).

Роль месалазина в лечении СРК в настоящий момент активно изучается. Так, опубликованы данные исследования слепого контролируемого рандомизированного сравнительного исследования у 360 пациентов с различными подтипами течения (с диарей, с запором, смешанный и недифференцированный). 120 пациентов получали препарат месалазина (таблетки Салофальк® 500 мг) в дозе 2 г в сутки 4 раза в день, 240 пациентов получали стандартную терапию в течение 28 дней (Dorofeev et al., 2011).

Месалазин достоверно более выраженно уменьшал интенсивность болей, кроме того, достоверно снижалась длительность болевого периода (рисунок 1).



* Достоверная разница $p < 0,05$ по сравнению со стандартной терапией

Рисунок 1. Салофальк® в дозе 2 мг/сут более эффективен в уменьшении болевого синдрома при СРК

На фоне терапии месалазином у больных отмечалась тенденция к нормализации стула и уменьшению выраженности метеоризма, сравнимая с контрольной группой вне зависимости от вида нарушений стула (рисунок 2).

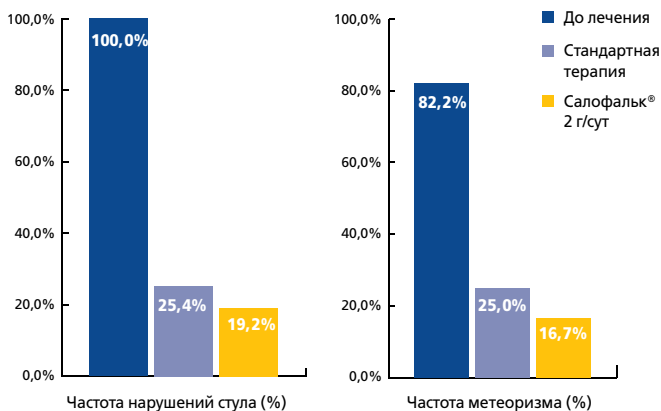


Рисунок 2. Сравнительная эффективность Салофалька в дозе 2 мг/сут и стандартной терапии СРК

На основании этих данных было сделано заключение, что месалазин вне зависимости от подтипа СРК эффективно уменьшает выраженность и продолжительность болевого синдрома. Месалазин проявляет свою активность при местном контакте со слизистой оболочкой кишечника, так как его терапевтическая эффективность напрямую связана с адекватной концентрацией в просвете кишечника. Поэтому для терапии заболеваний, связанных с преимущественным поражением толстой кишки, таких как СРК, более целесообразно применять препараты месалазина с кишечнорастворимой оболочкой (Салофальк®). Применение препаратов с замедленным высвобождением месалазина (Пентаса) при СРК является спорным, т.к. примерно 30–50% действующего вещества адсорбируется и инактивируется в тонкой кишке.

Тем не менее, роль месалазина в лечении СРК требует дальнейшего изучения и подтверждения результатами клинических исследований. Возможно, месалазин станет одним из препаратов выбора для лечения СРК, пока оставаясь, скорее, препаратом резерва.

Исследования последних лет характеризуют СРК как заболевание, сопровождаемое изменениями микрофлоры кишечника. Способность кишечной микрофлоры вырабатывать нейротрансмиттеры, влияющие на энтериную систему и изменяющие тем самым секрецию и моторику кишечника, а также порог висцеральной чувствительности, свидетельствует о важности дисбиотических изменений в патогенезе СРК. Появились сообщения о возможности влияния бифидобактерий (*B.infantis*) на висцеральную чувствительность при СРК, что может быть перспективным в дальнейшем лечении этой группы пациентов пробиотиками. Существуют данные о том, что псиллиум способен нормализовать висцеральную чувствительность и эффективен при запорах еще за счет дополнительного воздействия непосредственно на серотониновые рецепторы, поскольку он

является парциальным агонистом рецепторов 5-HT₄ (Mehmood et al. Dig Dis Sci. 2011 May;56(5):1460-71).

Вздутие живота – один из основных клинических симптомов СРК, в генезе которого в настоящее время обсуждается роль избыточного бактериального роста в тонкой кишке, который, по результатам дыхательного водородного теста, имеет место у 60–70% больных СРК. В связи с этим в купировании этого симптома ведущая роль принадлежит антибактериальной терапии.

Таким образом, терапевтическое воздействие на кишечную микрофлору облегчает симптомы СРК. В клинической практике применяются антибактериальные и противовоспалительные средства (рифаксимин, кишечные антисептики, месалазин).

С целью коррекции кишечного микробиоценоза используют пребиотики, стимулирующие рост собственной кишечной микрофлоры. Пребиотическими свойствами обладают натуральные пищевые волокна, являющиеся пищевым субстратом для сахаролитических бактерий кишечника, прежде всего бифидо и лактобактерий. В результате метаболизма пищевых волокон образуются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), необходимые участники поддержания здоровья человека. Как известно КЖК осуществляют энергообеспечение эпителия слизистой кишечника, регулируют пролиферацию колоноцитов и их дифференцировку, контролируют водно-электролитный обмен, проницаемость кишечного барьера, стимулируют перистальтику кишечника и др.

На основе растительных пищевых волокон из оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*), известных также как псиллиум (*psyllium*), создан лекарственный препарат Мукофальк[®], отвечающий всем характеристикам пребиотических препаратов. Принципиально отметить, что Мукофальк[®] относится к группе мягких пищевых волокон и не

вызывает подобно отрубям раздражения слизистой оболочки кишечника. Наоборот, ряд исследований продемонстрировало его защитное и противовоспалительное действие на слизистую оболочку толстой кишки даже при тяжелых воспалительных заболеваниях кишечника.

Мукофальк® является источником пищевых волокон, уникальным по своему составу. Пищевые волокна Мукофалька состоят из трех фракций, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект при различных видах нарушения функции кишечника (таблица 4):

Таблица 4

Механизм действия Мукофалька

Фракция псиллиума	Механизм действия	Клинический эффект
I. Неферментируемая фракция	Нормализация моторики кишечника	Слабительное действие
II. Гельформирующая фракция Высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый	Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины	Адсорбирующее действие Антидиарейное действие Антигиперлипидемическое действие Слабительное действие Противовоспалительное действие
III. Быстроферментируемая кишечными бактериями фракция	Рост бифидо- и лактобактерий	Пребиотическое действие Противовоспалительное действие

Фракция А (30%) – фракция, растворимая в щелочной среде, не ферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем) – обеспечивает нормализующее действие на моторику кишки.

Гельформирующая фракция В (55%) (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозосодержащими боковыми цепями). Представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты (↓ уровня холестерина); обеспечивает также «смазывание» стула при запоре, при диарее – обеспечивает закрепляющее действие за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов.

Фракция С (15%) – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция: замедление эвакуации из желудка (более раннее развитие чувства насыщения, что имеет значение в лечении метаболического синдрома) и пребиотическое действие: эта фракция является пищевым субстратом нормальной микрофлоры кишечника и распадается до короткоцепочечных жирных кислот. Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимуляцией роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), в основном ацетата, пропионата и бутирата, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки. КЖК играют важную роль в физиологических процессах кишечника, стимулируя физиологическую пролиферацию кишечного эпителия, образование слизи и усиливая микроциркуляцию в слизистой оболочке.

Псиллиум относят к категории слабительных, увеличивающих объем кишечного содержимого: волокна семян подорожника интенсивно всасывают воду, увеличиваясь в объеме, что вызывает рефлекторное усиление моторики. Кроме того образующийся слизистый гель облегчает продвижение стула по

кишечнику за счет смазывающего действия. Пребиотический эффект препарата также оказывает нормализующее действие на моторику кишечника (рисунок 3).

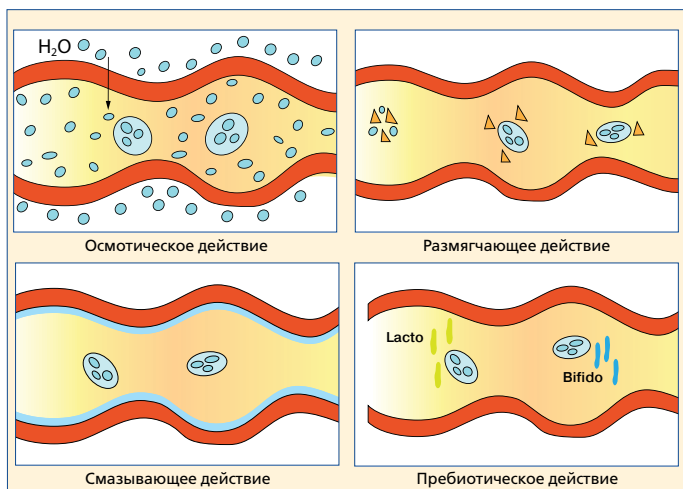
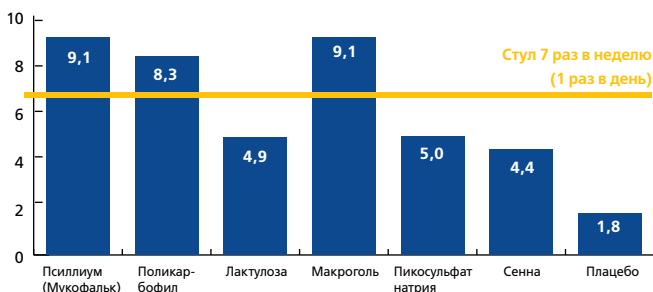


Рисунок 3. Механизм действия препарата МУКОФАЛЬК® при запоре

Псиллиум (Мукофальк®) согласно данным исследований является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения запоров у пожилых пациентов (рисунок 4). По данным американского мета-анализа 31 исследования (пациенты только старше 65 лет) об эффективности различных слабительных препаратов у пожилых пациентов, только три препарата оказались высокоэффективными – т.е. стул достигался с частотой выше 7 раз в неделю (как минимум 1 раз в день): псиллиум, макроголь и поликарбофил (в России не представлен).

Частота стула раз/нед при использовании различных слабительных препаратов у пожилых больных в США



* Fleming V, Wade WE. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. Am J Geriatr Pharmacother. 2010 Dec; 8(6): 514–50

*Рисунок 4. Эффективность различных слабительных средств у пожилых пациентов по данным мета-анализа 31 исследования**

Препараты лактулозы, сенны и др. показали существенно более низкую эффективность.

Антидиарейное действие Мукофалька представлено на рисунке № 5 и обусловлено двумя основными механизмами: гелеформирующая фракция связывает воду, конечные токсические продукты обмена и канцерогены, быстроферментируемая фракция оказывает пребиотический эффект. Кроме того, за счет этих же двух фракций достигается и цитопротективное, и противовоспалительное действия.

Интересным является механизм воздействия псиллиума на моторику кишечника, что особо важно для лечения СРК. По данным экспериментального исследования, в котором изучались фармакологические механизмы действия псиллиума при запоре и диарее, помимо осмотического, смазывающего и пребиотического действия при запоре псиллиум

обладает прямым стимулирующим действием на мускариновые и серотониновые рецепторы 4 типа (5-HT₄). Помимо энтеросорбирующего и пребиотического действий при диарее псиллиум через блокаду Ca²⁺-каналов и активацию NO-циклической гуанозин монофосфатазы вносит дополнительный вклад в лечение диареи.

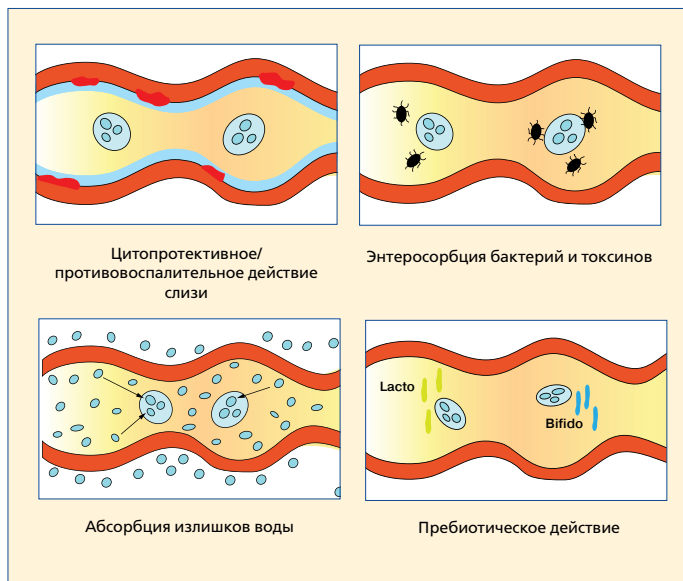


Рисунок 5. Механизм действия препарата МУКОФАЛЬК® при диарее

Таким образом, по сути Мукофальк® это нормокинетик, который при недостаточной моторной активности кишечника ее стимулирует, а при избыточной тормозит.

В таблице 5 представлены режимы терапии Мукофальком:

Таблица 5.

Мукофальк®: режимы терапии

Показание	Доза, длительность курса
Запор, в т.ч. при беременности	3–6 пакетиков ежедневно, один месяц и более
Дивертикулярная болезнь	2–4 пакетика ежедневно, постоянно
Диарея	1–3 пакетика до нормализации стула, далее в пребиотической дозе
Гиполипидемическое действие	3 пакетика ежедневно, одновременно с пищей, постоянно
Пребиотическое действие	1 пакетик ежедневно, один месяц и более
В качестве элемента сбалансированной диеты (гарантированная доза пищевых волокон)	2–3 пакетика ежедневно, постоянно

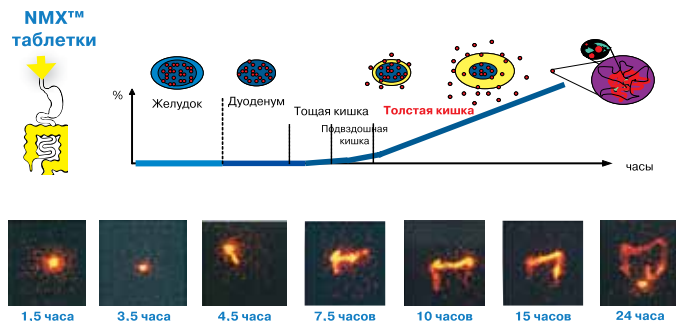
При применении Мукофалька не требуется превышать физиологическую норму приема жидкости в день (2,0–2,5 литра всей жидкости в день). В том случае если речь идет о лечении запора, то в рамках общего подхода к терапии запоров рекомендуется принимать больше жидкости, чем обычно.

Таким образом, применение препарата Мукофальк® в лечении СРК целесообразно, т.к. он не содержит грубых пищевых волокон и не усиливает абдоминальную боль; нормализует перистальтику кишечника как при запорах, так и при диарейном синдроме; оказывает пребиотический эффект; может использоваться длительно в любой возрастной группе пациентов.

Одним из важнейших представителей КЖК является масляная кислота, играющая ключевую роль в поддержании функций кишечника: контроль пролиферации эпителия, водно-электролитного обмена, состояния проницаемости кишечного барьера, источник энергии для кишечного эпителия, антиканцерогенный и противовоспалительный эффект. В свя-

зи с этим перспективным является использование масляной кислоты в клинической практике. Данный подход реализован в препарате **Закофальк®**, содержащем масляную кислоту в форме бутирата кальция и пребиотик инулин.

В отличие от про- и пребиотиков, которые стимулируют микрофлору толстой кишки, что опосредованно приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), в первую очередь ацетата и пропионата, **Закофальк®^{NMX}** напрямую доставляет масляную кислоту и инулин в толстую кишку в эффективно заданном количестве. Достижение этой цели стало возможно лишь при использовании соответствующей таргетированной технологии доставки – полимерной мультиматриксной системы (NMX), разработанной для доставки эффективного количества масляной кислоты в просвет кишечника (рис. 6).



Данные скантинграфии: действующие вещества действуют на протяжении всего толстого кишечника в течение 24 часов

Рисунок 6. Полимерная мультиматриксная система (NMX) обеспечивает действие масляной кислоты и инулина на протяжении всего толстого кишечника в течение 24 часов

Активность масляной кислоты в препарате **Закофальк®^{NMX}** усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать

рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты. Масляная кислота является основным физиологическим регулятором гомеостаза толстой кишки. Физиологические и фармакологические эффекты масляной кислоты суммированы в таблице 6.

Таблица 6

Эффекты масляной кислоты и потенциальная область ее применения

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Потенциальная область применения
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофическое (анаболическое) действие	Атрофические, воспалительные, ишемические, дисциркуляторные процессы в толстой кишке
Прямое противовоспалительное действие и регулирование защитного барьера слизистой оболочки	Противовоспалительное действие Восстановление барьерных функций	Воспалительные процессы в толстой кишке Заболевания печени, пищевая аллергия
Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации	Проапоптическое действие	Воспалительные и неопластические процессы в толстой кишке
Регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке	Антидиарейное действие	Синдром диареи
Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры	Пребиотическое действие	Синдром дисбиоза

Имеются зарубежные клинические исследования эффективности включения препарата **Закофальк[®] NMX** в базовую терапию месалазином при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона.

Например, опубликованы результаты открытого пилотного мультицентрового испытания препарата **Закофальк[®]** при неспецифическом язвенном колите. Исследование проведено на базе 19 гастроцентров в Италии, которые входят в группу по изучению ВЗК в Италии. В исследование вошли пациенты с легкой и умеренной формами язвенного колита (18–65 лет, количество пациентов = 196), у которых в течение 6 месяцев не достигался удовлетворительный ответ на стандартную терапию месалазином. Оценивались клинические, лабораторные и эндоскопические показатели; рассчитывался индекс клинической активности заболевания. В ходе этого исследования пациенты дополнительно получали таблетированный препарат масляной кислоты и инулина, назначалась комбинированная терапия месалазином (2,4 г/сутки) в комбинации с **Закофальком** 1 таблетка (250 мг масляной кислоты и 250 мг инулина) 3 раза в день.

В группе пациентов, получавших препарат, отмечалось статистически значимое снижение частоты дефекаций, примеси крови и слизи, а также сокращение индекса клинической активности (рисунок 7).



Рис. 7. Редукция клинических показателей уже через 2 месяца терапии

Через 6 месяцев 86% пациентов терапии находились в фазе клинической ремиссии (табл.7).

Таблица 7

Количество пациентов в ремиссии через 6 месяцев комбинированной терапии

Результаты комбинированной терапии через 6 месяцев	
Количество пациентов	196
Полная клиническая и эндоскопическая ремиссия	110
Клиническая ремиссия и эндоскопическое улучшение	46
Полная клиническая ремиссия и незначительное эндоскопическое улучшение	14
Отсутствие клинического и эндоскопического улучшения	26

Каждая таблетка препарата **Закофальк[®]_{NMX}** содержит 250 мг масляной кислоты (в виде кальциевой соли) и 250 мг инулина.

Благодаря биологическим свойствам масляной кислоты и инулина, **Закофальк[®]_{NMX}** оказывает регулирующей, эутрофический и защитный эффекты на слизистую оболочку толстой кишки и, таким образом, он может применяться для восполнения и профилактики дефицита масляной кислоты и нормализации микрофлоры толстой кишки при различных состояниях. **Закофальк[®]_{NMX}** применяется у взрослых по 3–4 таблетки в день до еды. Таблетки рекомендуется принимать, не разжевывая. Длительность приема не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты и инулина возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1–2 в день.

Возможно комбинированное применение **Мукофалька** и **Закофалька**, что позволяет добиться макси-

мальной концентрации масляной кислоты в толстой кишке (таблица 8).

Таблица 8

Мукофальк® и ЗАКОФАЛЬК®^{NMX} – возможности комбинированной терапии

ЗАКОФАЛЬК®^{NMX}	МУКОФАЛЬК®
Тонкая кишка	Тонкая кишка
Не действует	Образование гидроколлоидного матрикса:
* Инулин не образует гелеформирующий матрикс, полностью растворим и не обладает адсорбирующими свойствами!	– эффективная физиологическая энтеросорбция токсинов и канцерогенов, желчных кислот
	– обволакивающее защитное и противовоспалительное действие на слизистую оболочку тонкой кишки
Толстая кишка	Толстая кишка
Противовоспалительное/цитопротективное	Образование гидроколлоидного матрикса:
Продукция муцина и регулирование проницаемости слизистой оболочки	– эффективная физиологическая энтеросорбция токсинов и канцерогенов
Участие в синтезе липидов мембран	– защитное и противовоспалительное действие на слизистую оболочку толстой кишки за счет обволакивающего и пребиотического действий
Антиоксидантное	
Регуляция пролиферации	
Регуляция водно-электролитного баланса	
Пребиотическое действие (инулин почти полностью метаболизируется бактериями)	
МУКОФАЛЬК® обеспечивает эффективную энтеросорбцию на уровне тонкой и толстой кишок и в комбинации с ЗАКОФАЛЬКОМ усиливает противовоспалительный/цитопротективный эффект терапии в толстой кишке	

Прогноз заболевания и жизни в целом благоприятный. Несмотря на хроническое, рецидивирующее течение, СРК не имеет тяжелых осложнений. В основном страдает качество жизни пациентов.

В связи с этим необходимо обсуждать с больным вопросы соблюдения режима и дробности питания, нормализации образа жизни, отказа от неоправданного применения лекарственных препаратов, важна социальная адаптация пациентов.

Литература

1. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон. Методическое пособие. – М. 2011. – 48 с.
2. Головенко О.В. Современные стандарты диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника // Пособие для врачей. – 2007. – 15 с.
3. Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки// журнал Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – №3. – с.27 – 36.
4. Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника- от патогенеза к лечению. // Южно-Российский медицинский журнал. – 2004.№4. – с. 39–43.
5. Синдром раздраженного кишечника под редакцией Маева И.В. – 2004. – 70 с.
6. Шульпекова Ю. О. Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов, применяемых в практике гастроэнтеролога // журнал Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2002. – № 5. – с. 6–11.
7. Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, Gargano L, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30: 245–52.
8. A.E. Dorofeyev, E.A. Kiriyan, I.V. Vasilenko, O.A. Rassokhina, A.F. Elin Clinical, endoscopic and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2011; 4 141–153.
9. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // *Gastroenterology.* – 2006. – 130.–(5). – P. 1377–1390.
10. Fleming V, Wade WE. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010 Dec; 8(6): 514–50.
11. Mehmood MH, Aziz N, Ghayur MN, Gilani AH. Pharmacological basis for the medicinal use of psyllium husk (*Ispaghula*) in constipation and diarrhea. *Dig Dis Sci.* 2011 May; 56(5): 1460–71.

Научное издание

И. Д. Лоранская, О.А. Лаврентьева

Синдром раздраженного кишечника

Учебное пособие

Сдано в набор 10.10.2011.

Подписано в печать 19.12.2011.

Формат 60x90¹/₁₆. Бумага мелованная, 115 г .

Гарнитура FreeSet. Печать офсетная.

Тираж 10 000 экз. Заказ 2261.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Форте принт».
127473, Москва, ул. Краснопролетарская, д. 16, стр. 1.

Тел.: (495) 234-40-88

