

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России,
кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, С.В. Черёмушкин

Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника

Москва
2013

УДК 616.34-07
ББК 54.133
М13

Маев, И. В.

М13 Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, С. В. Черёмушкин ; ГОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. - М. : Форте Принт, 2013. - 80 с. : ил. - ISBN 978-5-905757-31-0.
I. Кучерявый, Ю. А.
II. Черёмушкин, С. В.

ISBN 978-5-905757-31-0

В пособии изложены современные данные о синдроме раздраженного кишечника, описана эволюция взглядов на его определение и классификацию, раскрыты вопросы патогенеза, особенностей клинической картины, дифференциальной диагностики, критериев исключения. Особое внимание уделено терапии синдрома с позиций доказательной медицины, предложен алгоритм лечения его основных вариантов. Методическое пособие рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов и абдоминальных хирургов.

Сведения об авторе:

Маев И.В. – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздравсоцразвития России, член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук

Кучерявый Ю.А. – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздравсоцразвития России, кандидат медицинских наук

Черёмушкин С.В. – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздравсоцразвития России, кандидат медицинских наук

УДК 616.34-07
ББК 54.133

ISBN 978-5-905757-31-0

© Коллектив авторов

Сдано в набор 25.07.2013
Подписано в печать 05.08.2013
Формат 60x90/16. Бумага мелованная, 115 г
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная
Тираж 10 000 экз. Заказ 03011

Оригинал-макет подготовлен ООО «Форте принт»
127473, Москва, ул. Краснопролетарская, д. 16, стр. 1
Тел.: (495) 234-40-88

Введение. Общие представления о СРК и стратегия ведения

Функциональные заболевания кишечника составляют часть большой группы заболеваний, относящихся к функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, и включают такие клинические состояния, как синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональный метеоризм, функциональный запор, функциональная диарея и неспецифические функциональные расстройства кишечника.

Для специалиста, интересующегося функциональной патологией органов пищеварения, не секрет, что среди практикующих врачей, а порой и научных сотрудников, как это ни странно до сих пор, существует недостаточно четкое представление о СРК. Этот емкий и понятный даже для пациентов термин несет в себе нечто большее, чем «раздражение в кишечнике». Даже врачами разных специальностей СРК понимается почему-то по-разному. Главной причиной такого «расхождения во мнениях» является отсутствие общепринятой тактики использования международных диагностических критериев, составленных интернациональными экспертными группами на основании данных эпидемиологических и клинических исследований.

Причин игнорирования диагностических критериев СРК немало, среди главных из них следует отметить следующие:

- несовершенство любых критериев (отсутствие 100% чувствительности и специфичности);
- модификация критериев во времени, адаптация к которой в системе вузовского и послевузовского образования запаздывает;
- отличия в программах преподавания и интерпретации критериев для клиницистов и врачей диагностических служб;
- вариабельность клинических проявлений СРК;
- схожесть проявлений разных функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, частое их сочетание (перекрест симптомов), что затрудняет дифференцирование отдельных форм;

– однотипность реакции кишечника на различные раздражающие стимулы, что лежит в основе похожих клинических проявлений при лимфоцитарном колите, язвенном колите в периоде эндоскопической ремиссии (т.н. СРК-подобный симптомокомплекс), клинически дифференцировать которые довольно сложно.

СРК сегодня, в глобальном смысле, диагноз, который удовлетворяет многих. Это частый диагноз в практике врача первичного звена, когда у молодого или средних лет человека регистрируются типичные для СРК симптомы. При этом, исключив у такого пациента симптомы тревоги (т.н. «красные флаги»), в большей степени соответствующие органическим заболеваниям кишечника, любой врач должен понимать, что клиническая картина у пациента соответствует критериям диагноза СРК (предположим, римским критериям III пересмотра). Такая стратегия должна быть абсолютно понятна не только для врача и страховой компании, но она должна быть донесена и до пациента, адекватная информированность которого о СРК как заболевании с благоприятным для жизни прогнозом, требующим длительного лечения, и отсутствии необходимости в объемных диагностических исследованиях. Неуверенность и сомнения врача, обусловленные недостаточным знанием сути СРК, передаются и без того тревожному пациенту, что становится причиной его «хождения по мукам» с одной только целью – выявление причины заболевания, которую необходимо устранить для достижения выздоровления, сменяя на этом пути не одного специалиста. Невозможность достижения этой цели от обследования к обследованию еще глубже погружает озадаченного своими симптомами пациента в проблему. Неуверенный в себе врач или, напротив, чрезмерно уверенный своими непрофессиональными высказываниями типа «... да у Вас все от головы..., ее надо лечить...» еще более удаляет такого пациента от официального здравоохранения.

В том случае, когда речь идет не о первичном пациенте, которому диагноз СРК был установлен ранее, было доказано отсутствие органической патологии и при анализе анамнеза не зарегистрировано прогрессирующего течения заболевания, ситуация также должна быть абсолютно прозрачной. Такому пациенту с персистирующими симптомами лишь требуется коррекция фармакотерапии.

Особенно важно, что СРК не сопровождается репрезентативным риском развития органической патологии, но характеризуется значимым снижением качества жизни. Поэтому больной постоянно должен быть мотивирован врачом на хороший прогноз и длительное лечение, направленное на коррекцию кишечных симптомов и психологического статуса, а также, возможно, дисбиоза.

Врач любой специальности должен понимать, что клиническая картина СРК, соответствующая действующим на сегодняшний день критериям – это высоковероятно СРК. Сомнения в диагнозе должны быть четко обоснованы наличием «красных флагов» и/или признаками прогрессирующего течения. Ведь недаром в критериях прописан шестимесячный срок наблюдения за первичным больным. Без соблюдения этого временного критерия диагноз СРК неправомерен. Насколько строго практикующие врачи выполняют это правило? Ответ очевиден. Видимость «раздражения кишечника» при ультразвуковом или рентгенологическом исследовании является признаком универсальной реакции кишечника на воспаление, разнообразные внешние воздействия (компоненты пищи, лекарственные препараты, гормоны, биологически активные вещества и т.п.) или проявления дисрегуляции моторики кишечника. Поэтому, признаки «раздраженного кишечника» при УЗИ или ирригоскопии не являются основанием для диагноза СРК.

Наш призыв использовать критерии для верификации СРК должен быть понят правильно. Сегодня мы четко представляем, что диагноз СРК – собирательное понятие, а возможно, и группа разных заболеваний с общей патофизиологией, клиникой и отсутствием исхода в тяжелую органику. На сегодняшний день выделена отдельно форма постинфекционного СРК, обосновывается выделение стресс-индуцированного СРК, СРК-подобного симптомокомплекса у больных воспалительными заболеваниями кишечника, микроскопическим колитом, дивертикулярной болезнью, экзокринной панкреатической недостаточностью и т.д. Появление новых данных в ближайшие годы, включая обновленные критерии диагноза (например, ожидаемые Римские критерии IV пересмотра), позволят нам выделить не только клинические типы СРК (с запором и диареей), но и этиологические формы, часть из которых при выявле-

нии ликвидируемой причины могут быть излечены. Любое несоответствие критериям мы считаем показанием к тщательному анализу информации и вероятному обследованию пациента для поиска потенциальной причины, объясняющей страдания больного.

История развития представлений о синдроме раздраженного кишечника

Первое клиническое описание синдрома, вероятно, было опубликовано Powell в 1818 г. Термин «синдром раздраженной толстой кишки» приписывается Уолтеру К. Альварес, который завершил свое медицинское образование в Стэнфордском университете в 1910 году и, работая в клинической лаборатории с 1913 по 1915 год, изучал физиологию и моторику кишечника. В своей оригинальной статье Альварес описал локальное повышение тонуса кишки, изменение характера перистальтики, приводящее к изменению транзита, в ответ на раздражающие стимулы (Walter C. Alvarez, 1915: 389).

Впоследствии общепринятым названием заболевания стало «синдром раздраженного кишечника» (N. Dolhert и соавт., 1946), что, безусловно, подчеркивает тот факт, что проблема синдрома выходит далеко за рамки ободочной кишки. Название долговечно, потому что оно довольно неспецифично; кроме того, оно не указывает, какая часть кишечника является раздраженной, или что вызывает это раздражение. Формулировка «синдром» предполагает полисимптомность. Мысль о единстве патогенеза определенного набора кишечных симптомов и необходимости выделения их в самостоятельный синдром впервые возникла у N.A. Chaudhary и S.P. Truelove в 1962 г. Затем в 1978 г. A.P. Manning постарался выделить наиболее достоверные для клинической диагностики синдрома симптомы и их сочетания, получившие в дальнейшем название «критерии Маннинга», которые и по сей день служат надежным основанием для постановки предварительного диагноза СРК в практике клинициста.

По всей вероятности, то, что теперь называется СРК, существовало в течение долгого времени под рядом различных названий с многочисленными объяснениями и методами лечения. В литературе для обозначения функциональных расстройств кишечника использовалось большое количество синонимов: «функци-

ональная колопатия», «кишечная колика», «дискинезия толстой кишки», «слизистая колика» (*colica mucosa*), «невроз кишечника», «спастическая толстая кишка», «функциональный кишечный синдром» и др. В нашей стране длительное время сохранял популярность термин «хронический спастический колит», который также не выдержал испытания временем, поскольку макроскопического воспаления слизистой оболочки ободочной кишки, подобного таковому при воспалительных заболеваниях кишечника, у больных СРК не отмечается. Вообще в литературе предложено полтора десятка синонимов СРК, наиболее выразительным из которых является, по видимому, термин «несчастливая толстая кишка».

В настоящее время общепризнанной трактовкой названия СРК является синдром раздраженного кишечника («irritable bowel syndrome»).

Классификация синдрома раздраженного кишечника.

Еще в 1992 году F. Weber и R. McCallum предложили клиническую классификацию, согласно которой в соответствии с доминирующим симптомом заболевания выделяют три его основных варианта:

- СРК с преобладанием болей в животе и метеоризма;
- СРК с преобладанием диареи;
- СРК с преобладанием запоров.

Выделение вариантов течения синдрома было важно с практической точки зрения, так как определяло дальнейший выбор первичного курса лечения. Более того, в зависимости от доминирующего симптома формировался тот или иной план дополнительного обследования больных.

Однако следует отметить, что такое деление весьма условно. У большинства больных выделить ведущий синдром бывает достаточно сложно в связи с тем, что часто отмечается трансформация одной формы в другую, например, при смене запоров диареей и т.д. В последнее время эта особенность течения синдрома нашла патогенетическое обоснование в концепции единства механизмов развития симптомов СРК. Немного данных существует и о распределении в общей популяции больных СРК по преобладающим у них симптомам. Примерная частота сочетаний симптомов при СРК представлена на рисунке 1.

В различных странах мира в клинической практике применяются и другие классификации и варианты СРК, в частности, основанные на пусковом факторе:

- постинфекционный СРК (ПИ-СРК)
- СРК индуцированный пищей (постпрандиальный)
- стресс-индуцированный СРК.

В России из перечисленных вариантов в практической работе врача чаще используется вариант ПИ-СРК. Однако, за исключением ПИ-СРК, актуальность этих дополнительных классификаций с точки зрения прогноза заболевания или особенностей ответа на терапию остается дискуссионной.

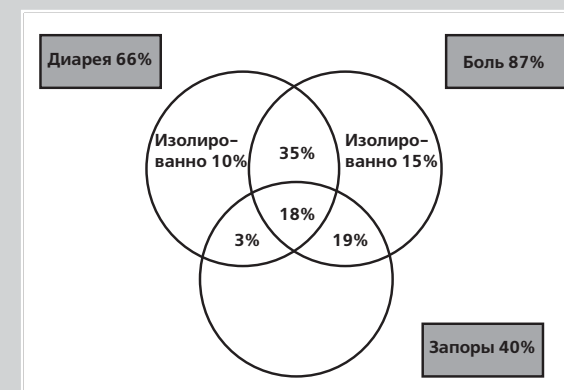


Рис. 1.
Частота сочетания клинических симптомов при СРК

Эволюция дефиниции синдрома раздраженного кишечника

Критерии Маннинга. Первые четко определенные критерии СРК были результатом индивидуальных усилий группы авторов, использовавших опыт собственных наблюдений и опыт уже известных публикаций, спланировав самостоятельное исследование. Его цель состояла в попытке отдифференцировать органическую патологию от СРК на основе анализа симптомов у пациентов, посещающих врача. Работа была выполнена на 109 больных, у 32 из которых СРК был диагностирован спустя 17–26 месяцев от начала исследования. Эти шесть симптомов, выделенные соавторами и патогномичные для СРК, получили название критериев Маннинга и представлены в таблице 1. Основные четыре симптома имелись у 94% больных СРК, одновременно они обнаруживались и у 48% больных с органической патологией.

Таблица 1.
Диагностические критерии Маннинга (1978 г.)

1. Уменьшение боли после дефекации*
2. Жидкий стул в начале болей*
3. Более частая дефекация в начале болей*
4. Вздутие живота*
5. Слизеотделение из прямой кишки
6. Чувство неполного опорожнения кишки

* – симптомы с характерной статистически значимой разностью в частоте ($P < 0,05$) между пациентами с СРК и пациентами с органическими абдоминальными заболеваниями, 5-й и 6-й симптомы использовались в сочетании с первыми четырьмя.

Критерии Маннинга стали широко распространены в англоязычной литературе и оказались представлены в некоторых исследованиях для дифференцирования СРК и органической патологии ЖКТ.

Наиболее широкая переоценка критериев была выполнена N.J. Talley и соавт. (1992), которые показали, что этот набор симптомов мог уверенно использоваться для диагностики СРК, однако с низкой чувствительностью. Подобные результаты были получены в последующем французском исследовании (T. Poynard и соавт., 1992). В целом критерии Маннинга в течение почти двух десятилетий были использованы для отбора пациентов с СРК в большом количестве эпидемиологических и клинических исследований, включая интервенционные исследования.

Таблица 2.
Диагностические критерии Круиса

Диагностические критерии Круиса в баллах. Итоговое количество баллов более 44 указывает на наличие СРК с прогностической ценностью 94%

А. Вопросы для пациента

Суммирование баллов

1. Вы обратились к нам из-за болей в животе?
Вы страдаете метеоризмом?
Вы страдаете от беспорядочных перистальтических движений кишечника? «+ 34»
2. Данные жалобы появились более 2 лет назад? «+ 16»
3. Как ваша боль в животе может быть описана – жжение (жгучая боль), рези, очень сильная, ужасная, давящая, тупая, нудная, не очень серьезная? «+ 23»
4. Страдаете ли Вы перемежающимися запором и диареей? «+ 14»

В. Тест-лист для заполнения врачом

Вычитание баллов

1. Патологические физикальные данные и/или анамнестические данные, патогномичные для любого другого диагноза «- 47»
2. СОЭ > 20 мм / 2 часа «- 13»
3. Лейкоцитоз > 10000/см³ «- 50»
4. Гемоглобин: женщины < 12 г%, мужчины < 14 г% «- 98»
5. Наличие в анамнезе крови в кале «- 98»

Критерии Круиса. После активного распространения в клинической практике критериев Маннинга возникла одна из основных проблем, обусловленная низкой специфичностью. Стало расти количество ложных диагнозов СРК, следствием чего являлось несвоевременное распознавание и поздняя терапия органической патологии. Работа W.Kruis и соавт. (1984) была направлена на определение критериев на основе жалоб и результатов обследования, которые понизили бы риск нераспознавания органической патологии в случаях, когда СРК рассматривался как один из дифференциальных диагнозов (табл. 2).

Эти критерии не стали столь же распространенными как критерии Маннинга. Оценочную систему Круиса невозможно использовать при массовом обследовании населения, так как для этого нужны лабораторные исследования, и она отводит гематохезии (кровь в кале) такое большое количество отрицательных баллов, что наличие этого симптома делает практически невозможным постановку диагноза СРК. Конечно, это имеет большое значение для диагностики рака прямой и ободочной кишки, но с другой стороны, гематохезис, помимо отражения серьезного органического заболевания, у пациентов с СРК достаточно часто обуславливается геморроем или хронической анальной трещиной, которые вполне могут сочетаться с функциональной патологией кишечника.

Римские критерии I и II. Внедрение в конце 80-х годов в клиническую практику диагноза СРК сыграло прогрессивную роль, так как выделило эту патологию в группу «функциональных» заболеваний наряду с такими патологическими состояниями, как функциональная диспепсия, билиарная дисфункция и др., которые не находили объяснения наличием известных структурных и метаболических нарушений и при которых отмечались изменения преимущественно двигательной функции и чувствительности различных отделов желудочно-кишечного тракта, а также своеобразное клиническое течение и поведение больных.

Нарастание распространенности синдрома, неудовлетворительные результаты лечения требовали пристального изучения данного заболевания и, следовательно, разработки более четких диагностических критериев для отбора больных в протоколы научных

исследований и испытания лекарственных препаратов. В 1988 г. во время работы IX Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Риме Международная группа по изучению функциональной патологии ЖКТ во главе с профессором D.A. Drossman (США) впервые официально утвердила термин «синдром раздраженного кишечника» («irritable bowel syndrome»), дала его развернутое определение и разработала критерии постановки диагноза, получившие название «Римские критерии СРК» (табл. 3).

Таблица 3.
Римские критерии I (1988 г.)

Не менее 3 месяцев постоянных или рецидивирующих нижеследующих симптомов:

Боли в животе или дискомфорт, которые:

- уменьшаются после дефекации и/или
- сопряжены с изменением частоты стула и/или
- сопряжены с изменением консистенции стула

Два или более следующих симптомов, встречающихся не менее 25% дней наблюдения:

- изменение частоты стула (более 3 дефекаций в день или менее 3 в неделю)
- изменение формы кала (комковатый/плотный или неоформленный/водянистый)
- изменение пассажа кала (напряжение, императивный позыв к дефекации или чувство неполной эвакуации)
- наличие в кале слизи
- вздутие живота или чувство его перерастяжения

Все это способствовало целенаправленному изучению патогенеза заболевания и привело к определенным успехам в его диагностике и лечении. Вместе с тем уже в скором времени в ходе практического использования Римских критериев обнаружились некоторые их неточности и недостатки. Более того, стала намечаться опасная тенденция к гипердиагностике СРК. Анализ диагностических ошибок показал, что это было связано именно с несовершенством существующих клинических критериев. У многих пациентов

они не отражали характерной связи появления основных симптомов СРК с приемом пищи: боли в животе, сопряженные с изменением частоты стула, вздутие живота носят у многих больных, как правило, постпрандиальный характер, опрос показал постпрандиальное усиление боли у 50% пациентов. Критерии не включали и один из наиболее тяжелых симптомов СРК – безотлагательные неконтролируемые акты дефекации как крайнюю степень выраженности императивных позывов. Некоторые пациенты сообщают о появлении симптомов в определенное время, к примеру, вскоре после подъема утром («синдром утреннего натиска»), или при посещении магазина. Часто симптомы СРК обостряются во время менструальных циклов. Эта особенность и обычная локализация болей внизу живота могут осложнить дифференцировку СРК от болевого синдрома, обусловленного патологией органов малого таза (например, экстрагенитальный эндометриоз). И лишь связь абдоминальной боли с дефекацией указывает в пользу ее кишечной этиологии. В критериях I также нечетко было определено и понятие «дискомфорта» в животе, который практически всегда сопровождает диарею и запоры различной этиологии, в том числе и не связанных с СРК. Ощущение неполного опорожнения прямой кишки часто трактовалось как СРК, что вело к ошибкам в диагностике аноректальной и другой патологии органов малого таза. Хроническая абдоминальная боль как ведущее проявление болезни (без кишечных расстройств) была нечетко исключена из критериев СРК, что приводило к учащению ошибок в диагностике органической и даже «хирургической» боли внизу живота.

Таким образом, к концу 90-х годов, на основе результатов новых исследований патогенеза СРК, а в большей степени – клинических наблюдений, возникла необходимость пересмотра Римских критериев I и обсуждения Римских критериев II. В ноябре 1999 года, в Риме, во время VII Европейской гастроэнтерологической недели Международная рабочая группа по изучению функциональной патологии ЖКТ вновь обсудила и приняла диагностические критерии СРК – Римские критерии II. В новых критериях, во-первых, подчеркивалась связь симптомов с болью как основной критерий СРК и, во-вторых, группу остальных неспецифичных симптомов Римских

критериев I комитет предложил использовать для того, чтобы классифицировать СРК в зависимости от преобладания ведущего симптома. Это в свою очередь помогло бы более детально охарактеризовать пациентов, имеющих данную патологию.

Интересно отметить, что Римские критерии II включали в себя три основных симптома критериев Маннинга (1978), главным из которых была боль, а также дополнительные симптомы, подтверждающие диагноз. Кроме того, они были определены в такой форме, что стало возможно их использование применительно к исследованиям, выполненным на основе предшествующих критериев.

Поскольку дать определение СРК, основанное на этиологии или патофизиологии, невозможно, согласно Римским критериям II СРК определялся как совокупность функциональных кишечных нарушений продолжительностью не менее 12 недель на протяжении последних 12 месяцев. Главными признаками СРК были признаны боль и/или дискомфорт в животе, которые проходят после дефекации, сопровождаются изменениями частоты и консистенции стула и сочетаются на протяжении 25% времени заболевания не менее чем с двумя стойкими симптомами нарушения функции кишечника – изменениями частоты стула, консистенции кала, самого акта дефекации (императивные позывы, тенезмы, чувство неполного опорожнения кишечника, дополнительные усилия при дефекации), выделением слизи с калом, метеоризмом (табл. 4). Кроме этого, согласно Римским критериям II (1999 г.) было дано следующее определение синдрома: СРК – это распространенная биопсихосоциальная функциональная патология, диагностика которой основывается на клинической оценке устойчивой совокупности симптомов (Римские критерии I и II), относящихся к дистальным отделам кишечника, обязательном исключении симптомов «тревоги», органических заболеваний и необходимостью повторного пересмотра диагноза по результатам первичного курса лечения.

Это определение СРК требовало строгой идентификации симптомов, входящих в данное состояние (критерии на базе симптомов). Эти критерии в реальной жизни более часто применялись специалистами и в исследовательских целях, а не врачами общей практики, но, несмотря на это, врачи все же могли с достаточной достоверностью

поставить диагноз СРК. Однако ряд ограничений серьезно снижал полезность существовавших рекомендаций, поскольку критерии:

1. Не идентифицировали обязательно СРК, так как другие функциональные заболевания, такие как диспепсия, хронические абдоминальные боли и функциональный запор и диарея вполне могли соответствовать этой рубрике из-за схожести симптомов (табл. 5); время показало, что такой важный симптом, как боль или дискомфорт в животе, часто оставался за пределом внимания практических врачей, а также порой неоднозначно трактовался ими.

Таблица 4.

Римские критерии II диагноза СРК (1999 г.)

Не менее 12 необязательно последовательных недель за предшествующие 12 месяцев абдоминального дискомфорта или болей, имеющих два из трех следующих признаков:

- уменьшаются при дефекации
- начало сопряжено с изменением частоты стула
- начало сопряжено с изменением формы стула

Следующие симптомы в совокупности подтверждают диагноз СРК и могут быть использованы для разделения больных на основные варианты:

1. Частота стула меньше трех раз в неделю
2. Частота стула больше трех раз в день
3. Плотный или комковатый стул
4. Жидкий или водянистый стул
5. Натуживание при дефекации
6. Безотлагательность опорожнения
7. Чувство неполного опорожнения
8. Слизеотделение во время дефекации
9. Вздутие живота или чувство распирания

СРК с преобладанием диареи – один или более из пунктов 2, 4 или 6 и ни один из пунктов 1, 3 или 5.

СРК с преобладанием запора – один или более из пунктов 1, 3 или 5 и ни один из пунктов 2, 4 или 6.

Таблица 5.

Определение функциональных расстройств кишечника: вздутия, запора, диареи и боли (Римский консенсус II)

1. Функциональное вздутие

По крайней мере, 3 месяца

- симптомы переполнения, вздутия или растяжения
- симптомы четко не связаны с нарушением пищеварения
- недостаточность признаков для СРК и других функциональных расстройств

2. Функциональный запор

Два или три признака в течение минимум 3 месяцев

- напряжение при дефекации в течение минимум 25% времени
- плотный стул в течение минимум 25% времени
- чувство неполного опорожнения в течение минимум 25% времени

3. Функциональная диарея

Два или три признака в течение 3 месяцев

- неоформленный (жидкий или водянистый) стул более 75% времени
- 3 или более позывов в день более 50% времени
- увеличение массы кала (>200 г, но < 500 г в день)

4. Функциональные боли

Часто повторяющиеся или продолжительные боли минимум 6 месяцев

- нечеткая связь или ее отсутствие с физиологическими функциями (прием пищи, дефекация, менструация)
- снижение работоспособности
- отсутствие признаков органических изменений и недостаточность признаков для других функциональных расстройств

2. Они не позволяли разделить больных на три основные подгруппы: с преобладанием боли, запора или диареи.

3. Чувствительность критериев различалась у мужчин и женщин, в частности, для мужчин она была более низкой, но этот недостаток частично нивелировался преобладанием СРК у женщин.

Основная трудность валидности существовавших критериев состояла, впрочем, и по сей день состоит, в отсутствии биологического маркера СРК.

Понятно, что определение СРК состоит из набора определенных диагностических критериев-симптомов, что, конечно, обусловлено существующей до настоящего времени недостаточной изученностью его патофизиологии, отсутствием достоверного диагностического теста со 100% чувствительностью и специфичностью.

Помимо уточнения и детализации клинических критериев диагноза, особое внимание Римскими критериями II было уделено симптомам исключения СРК: так называемым симптомам «тревоги» СРК (или «красным флагам»), дифференциальному диагнозу, стратегии постановки диагноза СРК, программе лечения больных.

Чувствительность и специфичность диагностических критериев. Все варианты диагностических критериев широко использовались в эпидемиологических исследованиях и служили для включения/исключения больных в клинические испытания. Безусловно, они также широко применялись и на практике, хотя степень их пользы для практического врача со временем вновь стала подвергаться критике. Во-первых, сохранялась вероятность различной интерпретации значений некоторых терминов, например, «дискомфорт» или «боль» и «уменьшение»/«облегчение» после дефекации – что именно должно произойти с болевым синдромом, чтобы наступило состояние его «облегчения»? Во-вторых, высокая зависимость продолжительности симптомов от внешних факторов, а также, как было указано выше, изменчивость клинических проявлений у одного и того же больного, которая не находила отражения в критериях. В-третьих, оставалось достаточно трудной задачей четко дифференцировать СРК от другого функционального расстройства кишечника, в частности, от функционального запора, из-за схожести нескольких основных симптомов. С другой стороны, отсутствие до сих пор биологического маркера заболевания все равно приводило к тому, что диагноз СРК должен ставиться исключительно на основании характерного симптомокомплекса.

Изучение чувствительности и специфичности диагностических критериев, исходя из вышеизложенного, позволило объективно оценить имеющиеся рекомендации и, соответственно, продолжить работу по их коррекции.

Изучение чувствительности и специфичности симптомов Маннинга показало прямую зависимость с числом используемых критериев. При использовании, по крайней мере, двух симптомов из шести, чувствительность колебалась от 84 до 94%, а специфичность была 55%. При увеличении числа используемых симптомов, или оценке первых четырех симптомов (см. табл. 1), специфичность возрастала, а чувствительность, наоборот, неуклонно снижалась. По всей вероятности, проблема заключалась в методологической ошибке подбора пациентов для группы сравнения. Критерии Маннинга лучше подходили для дифференцировки пациентов с СРК от контрольной группы здоровых лиц, нежели, чем от больных с органическими заболеваниями кишечника.

Чувствительность оценочной системы Круиса, как было представлено автором, при условии наличия суммы баллов минимум трех положительных симптомов (см. табл. 2), составила 64%, а специфичность – 99%. G. Frigerio и соавт. в 1992 году попытались модифицировать гемоглобиновый фактор в системе Круиса, но к повышению ее чувствительности это в итоге не привело.

Важное клиническое значение имеют данные о том, что у больных СРК, соответствующих Римским критериям I и без симптомов «тревоги», чувствительность критериев составляла 65%, а специфичность 100%. По данным R. Fass была выявлена большая когорта пациентов, у которых было как минимум два симптома СРК из критериев Маннинга, но они не соответствовали Римским критериям I. Вероятно, это было обусловлено отсутствием у этих больных такого обязательного для римских критериев симптома, как боль. В другом исследовании у больных была подтверждена достоверность наличия СРК, когда диагноз устанавливался на основании минимум 2 критериев Маннинга, Римских критериев I и II. Причем, среди тех больных, которые удовлетворяли Римским критериям I, 90,6% соответствовали и Римским критериям II. В то

же время, 46,8% больных, диагноз которым был установлен по критериям Маннинга, не соответствовали Римским критериям ни I, ни II. Кроме того, у больных с диагнозом СРК, установленным на основании критериев Маннинга, заболевание протекало менее тяжело.

Таблица 6.

Римский консенсус III. Классификация функциональных гастроинтестинальных расстройств (2006 г.)

A. Функциональные расстройства пищевода

- A1. Функциональная изжога
- A2. Функциональная загрудинная боль пищеводного происхождения
- A3. Функциональная дисфагия
- A4. Ощущение «кома» в пищеводе (*Globus*)

B. Функциональные гастродуоденальные расстройства

- B1. Функциональная диспепсия
- B1a. Постпрандиальный дистресс-синдром
- B1b. Синдром эпигастральной боли
- B2. Расстройства, сопровождающиеся отрыжкой
- B2a. Аэрофагия
- B2b. Неспецифическая чрезмерная отрыжка
- B3. Расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой
- B3a. Хроническая идиопатическая тошнота
- B3b. Функциональная рвота
- B3c. Синдром циклической рвоты
- B4. Синдром руминации у взрослых

C. Функциональные расстройства кишечника

- C1. Синдром раздраженного кишечника
- C2. Функциональное вздутие
- C3. Функциональный запор
- C4. Функциональная диарея
- C5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство

D. Синдром функциональной абдоминальной боли

E. Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (СО)

- E1. Функциональное расстройство желчного пузыря
- E2. Функциональное билиарное расстройство СО
- E3. Функциональное панкреатическое расстройство СО

F. Функциональные аноректальные расстройства

- F1. Функциональное недержание кала
- F2. Функциональная аноректальная боль
- F2a. Хроническая прокталгия
- F2a1. Синдром *m. levator ani*
- F2a2. Неспецифическая функциональная аноректальная боль
- F2b. Прокталгия *fugax*
- F3. Функциональные расстройства дефекации
- F3a. Диссинергическая дефекация
- F3b. Неадекватная пропульсия при дефекации

G. Функциональные расстройства: новорожденные

- G1. Срыгивание у новорожденных
- G2. Синдром руминации у новорожденных
- G3. Синдром циклической рвоты
- G4. Колики у новорожденных
- G5. Функциональная диарея
- G6. Затруднение дефекации у новорожденных
- G7. Функциональный запор

H. Функциональные расстройства: дети и подростки

- H1. Рвота и аэрофагия
- H1a. Синдром руминации у подростков
- H1b. Синдром циклической рвоты
- H1c. Аэрофагия
- H2. Абдоминальная боль, связанная с функциональными гастроинтестинальными расстройствами
- H2a. Функциональная диспепсия
- H2b. Синдром раздраженного кишечника
- H2c. Абдоминальная мигрень
- H2d. Функциональная абдоминальная боль у детей
- H2d1. Синдром функциональной абдоминальной боли у детей
- H3. Запор и недержание кала
- H3a. Функциональный запор
- H3b. Несдерживаемое недержание кала

Вышеизложенные противоречия и накопленный клинический опыт привели к необходимости нового очередного пересмотра существовавших рекомендаций и формированию новых Римских критериев III.

Римские критерии III. В 2006 году была опубликована третья версия Римских критериев функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (D.A. Drossman и соавт., 2006; табл. 6).

К функциональным расстройствам кишечника были отнесены состояния с симптомами, которые оказывались характерными для поражения среднего и нижнего отделов желудочно-кишечного тракта. Эта версия включала многое из предыдущих определений и критериев СРК Маннинга, учитывая ряд их недостатков (табл. 7).

Таблица 7.

С1. Диагностические критерии* синдрома раздраженного кишечника (Римские критерии III)

Рецидивирующая боль или дискомфорт в животе, по крайней мере, 3 дня в месяц за последние 3 месяца, связанные с 2 или более из нижеследующих признаков:**

1. улучшение после дефекации
2. начало связано с изменением частоты стула
3. начало связано с изменением формы стула

*Критерии присутствуют в течение последних 3 месяцев с началом симптомов не менее 6 месяцев до того

**Дискомфорт означает неприятное ощущение, не описанное как боль

Дополнительными симптомами являются:

- патологическая частота стула ([a] < 3 раз в неделю или [b] > 3 раз в день)
- патологическая форма стула ([c] комковатый/твердый стул или [d] жидкий/водянистый стул)
- [e] натуживание при дефекации
- [f] императивный позыв на дефекацию или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие

Чтобы отличать эти расстройства, носящие хронический характер, от преходящих нарушений со стороны ЖКТ, они должны встречаться в течение не менее 6 месяцев и проявляться не менее 3 дней в месяце в течение последних 3 месяцев. Это обоснованно позволяет использовать время на дифференциальную диагностику и обследование, а также указывает на текущую активность процесса. Предыдущие диагностические критерии предполагали отсутствие каких-либо структурных или биохимических отклонений. Однако весьма вероятно, что обследование по поводу последних может выявить как находку какое-либо функциональное заболевание кишечника.

При отборе больных с СРК для участия в клинических и патофизиологических исследованиях рекомендованный порог для таких симптомов, как боль или дискомфорт, составляет более 2 дней в неделю. Это подтверждается в исследовании В.А. Nahn и соавт., в котором около трех четвертей пациентов, оценивающих свою боль как умеренную (т.е. ощутимую, но без влияния на образ жизни), также испытывали ее более 2 дней в неделю. Поскольку облегчение боли или дискомфорта в связи с дефекацией может быть неполным, в англоязычной литературе термин облегчение после дефекации предложено заменять на улучшение.

В Римских критериях III претерпели изменения и определения других функциональных кишечных расстройств (табл. 8). Они обрели более конкретную форму и стали лишены ряда предшествующих недостатков.

После установки диагноза СРК необходимо классифицировать пациента по преобладающему симптому, чтобы в дальнейшем правильно определить лечебную тактику. Однако здесь, как это и было прежде, можно столкнуться с трудностями интерпретации жалоб больного. Стул может быть твердым, а дефекации частые (псевдодиарея). Наоборот, необходимость натуживания при дефекации может встречаться при мягком или водянистом кале. Некоторые пациенты жалуются на запор, потому что испытывают непродуктивные императивные позывы на дефекацию или чувство неполного опорожнения, которые побуждают их напрягаться после эвакуации каловых масс. При жалобах на натуживание, императивный позыв и чувство неполного опорожнения всегда необходимо уточнять спектр формы стула.

Таблица 8.

Определение функциональных кишечных расстройств (Римский консенсус III)

C2. Диагностические критерии* для функционального вздутия
 Должны включать оба симптома из нижеследующих:
 1. Рецидивирующее чувство вздутия или видимого растяжения не менее 3 дней/месяцев в течение 3 месяцев
 2. Недостаточные критерии для диагноза функциональной диспепсии, СРК или другого функционального гастроинтестинального расстройства
 *Критерии присутствуют в течение последних 3 месяцев с началом симптомов не менее 6 месяцев до диагноза

C3. Диагностические критерии* функционального запора
 1. Должно быть 2 или более из нижеследующих симптомов:
 а. Напряжение в течение не менее 25% дефекаций
 б. Комковатый или твердый стул не менее 25% дефекаций
 в. Чувство неполной эвакуации не менее 25% дефекаций
 г. Ощущение аноректальной обструкции/блокады не менее 25% дефекаций
 е. Ручные манипуляции, способствующие отхождению каловых масс, не менее 25% дефекаций (например, пальцевая эвакуация, поддержка тазового дна)
 ф. Менее 3 дефекаций в неделю
 2. Редкий свободный стул без использования слабительных средств
 3. Недостаточность критериев для СРК
 *Критерии присутствуют в течение последних 3 месяцев с началом симптомов не менее 6 месяцев до диагноза

C4. Диагностические критерии* функциональной диареи
 Жидкий или водянистый стул без боли, встречающийся не менее 75% дефекаций
 *Критерии присутствуют в течение последних 3 месяцев с началом симптомов не менее 6 месяцев до диагноза

C5. Диагностические критерии* неспецифического функционального кишечного расстройства
 Кишечные симптомы не органической этиологии, которые не встречаются в критериях предыдущих категорий.
 *Критерии присутствуют в течение последних 3 месяцев с началом симптомов не менее 6 месяцев до диагноза

В настоящее время именно форма стула, а не его частота, считается самым надежным критерием для определения типа СРК, а, следовательно, для отбора больных и последующего адекватного их лечения.

Согласно общепризнанным представлениям, исследователи и практические врачи при постановке диагноза и разделении больных на типы СРК должны руководствоваться Бристольской шкалой формы стула (рис. 2.) и использовать типы 1 и 2 формы стула для идентификации запора и типы 6 и 7 формы стула – для идентификации диареи.

БОЛЬШОЕ ВРЕМЯ ТРАНЗИТА (100 ЧАСОВ)	ТИП 1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются	
	ТИП 2	В форме колбаски, но комковатой	
	ТИП 3	В форме колбаски, но с ребристой поверхностью	
	ТИП 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий	
	ТИП 5	Маленькие мягкие шарики с ровными краями	
	ТИП 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул	
	КОРОТКОЕ ВРЕМЯ ТРАНЗИТА (10 ЧАСОВ)	ТИП 7	Водянистый, без твердых частиц

Рисунок 2.
 Бристольская шкала формы стула

Таким образом, на основе указанного выше принципа в последних рекомендациях предложено классифицировать всех больных с СРК на следующие типы: СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, смешанный СРК и неспецифический СРК (табл. 9). Главное условие при этом – выяснять, не принимает ли

больной какие либо антидиарейные или слабительные средства. Из-за характерной неустойчивости и непостоянства симптомов, как и прежде, предпочтительно термины «СРК с запором» и «СРК с диареей» заменять на «СРК с преобладанием запора» и «СРК с преобладанием диареи».

Таблица 9.

Классификация СРК по преобладающей форме стула

1. СРК с преобладанием запора (СРК-З) – твердый или комковатый стул^а $\geq 25\%$ и жидкий или водянистый стул^б $< 25\%$ дефекаций^с
2. СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) – жидкий или водянистый стул^б $\geq 25\%$ и твердый или комковатый стул^а $< 25\%$ дефекаций^с
3. Смешанный СРК (СРК-С) – твердый или комковатый стул^а $\geq 25\%$ и жидкий или водянистый стул^б $\geq 25\%$ дефекаций^с
4. Неспецифический СРК (СРК-Н) – патологическая консистенция стула, не соответствующая критериям СРК-З, -Д, или -С^с

Примечание:

^а Бристольская шкала формы кала, тип 1-2

^б Бристольская шкала формы кала, тип 6-7

^с Без применения антидиарейных или слабительных средств

Для наглядности хотелось бы привести рисунок 3, хорошо демонстрирующий четыре типа СРК в зависимости от текущих особенностей стула, из которого видно, что пациенты без диареи или запора отнесены к неспецифическому СРК (unsubtyped IBS). В некоторых исследованиях больные с запором и диареей определялись в группу смешанного СРК (mixed IBS), в других подобные больные относились к группе, называемой альтернирующий или чередующийся СРК (alternating IBS). Некоторые авторы предлагают считать эти термины синонимами. Однако, учитывая призвание любой классификации систематизировать и приводить к единому пониманию и описанию больного, в Римских рекомендациях III предложено под термином альтернирующий СРК понимать пациентов, у которых форма стула меняется очень часто.

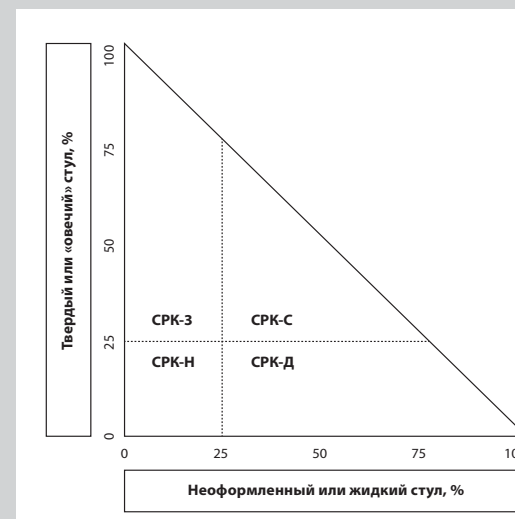


Рисунок 3.

Принцип классификации СРК по подтипам, основанный на длительности преобладания тех или иных форм стула по времени

*Примечание: СРК-З – СРК с преобладанием запора, СРК-Д – СРК с преобладанием диареи, СРК-С – смешанный СРК, СРК-Н – неспецифический СРК

Действительно, данная классификация упрощает задачу практических врачей и исследователей при установлении типа СРК. Однако нельзя забывать о характерной изменчивости симптоматики синдрома. Так, продолжительность симптомов может составлять от нескольких минут до нескольких дней. В настоящее время недостаточно данных, позволяющих установить определенный период времени, характерный для альтернирующего СРК, поэтому за основу его дефиниции приняли частую смену симптомов, что и будет его определять. В среднем в популяции среди больных СРК распространенность типов с преобладанием диареи, запора и смешанного типа примерно равна и составляет 33%. У 75% этих больных типы

меняются, а у 29% больных приблизительно в течение года преобладание диареи сменяется преобладанием запора.

По данным других авторов, самый частый вариант синдрома – это смешанный СРК.

Исходя из вышеизложенного, характерной чертой синдрома раздраженного кишечника является гетерогенность. Именно поэтому и в клинической практике, и в исследовательской работе при постановке диагноза и лечении больных СРК до сих пор неизменной остается рекомендация полагаться на преобладающий в клинической картине симптом, учитывая при этом исключение симптомов «тревоги».

К настоящему времени продолжает накапливаться множество исследовательского материала, посвященного изучению патогенеза СРК, все больше данных, свидетельствующих о значимой роли в развитии заболевания воспаления, генетической предрасположенности, нарушения микробиоценоза. И, судя по всему, уже не за горами обсуждение и выход в свет IV пересмотра Римских критериев.

Эпидемиология СРК

Данные о распространенности СРК базируются в основном на результатах крупных исследований, проведенных в США и Великобритании, в то время как данные из развивающихся стран остаются малорепрезентативными. При сравнении данных эпидемиологических исследований разных стран мира имеются явные различия. Распространенность СРК также широко варьируется в различных популяциях в пределах одной страны. До конца не известно, чем именно вызваны эти различия: расой, социально-экономическим статусом, уровнем развития страны, различной трактовкой определения СРК или используемой методикой.

Опубликованные данные позволяют предположить, что заболеваемость в среднем составляет 1% в год.

Симптомы СРК распространены во всех возрастных группах, начало симптомов обычно случается в молодом возрасте, в 24–41 год. По данным одного национального исследования в США, распространенность симптомов СРК понижается после достижения среднего возраста. Так среди лиц пожилого возраста, 65–93 лет, распространенность СРК составляет 10,9% по сравнению с 17% у лиц 30–64 лет. Эти наблюдения остаются без объяснения, но вероятно, можно говорить о роли ряда взаимосвязанных факторов. Появление характерных симптомов впервые у больных старше 60 лет ставит под сомнение диагноз СРК. Таким пациентам следует особенно тщательно исключать органические заболевания, в первую очередь, колоректальный рак, дивертикулез, полипоз, ишемический колит и др.

Симптомы СРК в большинстве стран мира имеют большую распространенность среди женщин, соотношение женщин и мужчин составляет приблизительно как 2:1 (рис. 4). За исключением Индии, этот факт отмечен независимо от используемых диагностических критериев.

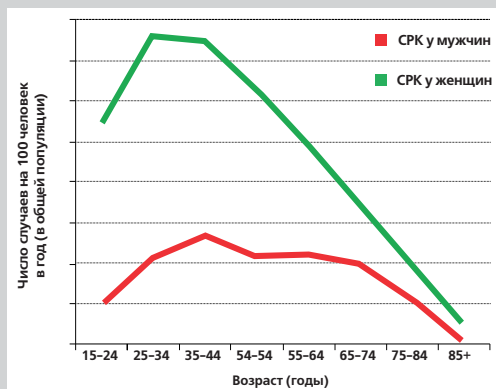


Рисунок 4.

Заболеваемость СРК, гендерные отличия (из R. Jones и соавт., 2006). В цитируемом исследовании большая часть больных с СРК была в возрасте 24–41 год, соотношение женщин и мужчин с СРК 2:1

Эпидемиологические исследования показали определенную связь распространенности СРК с местом проживания. Отмечается, что у сельских жителей, которые занимаются преимущественно физическим трудом и питаются растительной пищей, синдром встречается значительно реже, чем у жителей городов. В свою очередь, среди горожан СРК наиболее распространен в крупных мегаполисах и столицах, несколько реже встречается у жителей больших городов и еще реже наблюдается среди населения небольших поселков.

Обобщая эпидемиологические данные, при постановке диагноза СРК практическому врачу необходимо учитывать следующие факты:

- 0 – СРК в основном встречается в возрасте 15–65 лет;
- 1 – первое обращение пациентов к врачу обычно происходит в возрасте 30–50 лет;
- 2 – в некоторых случаях симптомы СРК могут наблюдаться с раннего детства;

- 3 – СРК чаще встречается у женщин;
- 4 – СРК реже встречается у лиц старшей возрастной группы;
- 5 – частота встречаемости СРК у детей подобна частоте встречаемости у взрослых;
- 6 – отдельные типичные СРК симптомы (не совокупность критериев!) широко распространены у «здорового» населения.

Психологические аспекты

СРК не является психиатрическим или психологическим расстройством. Однако психологические факторы могут играть существенную роль в персистенции симптомов и влиять на эмоциональную оценку их тяжести, а следовательно, значительно ухудшать качество жизни, побуждая пациентов чрезмерно обращаться за медицинской помощью. К наиболее часто встречаемым психологическим нарушениям при СРК относятся тревожные состояния, депрессия, соматизация, ипохондрия, навязчивые состояния и страхи.

И все же, действительно ли больные с СРК демонстрируют психологические расстройства? Этот вопрос возник, когда стало известно, что два крупных исследования, использующих идентичные методы оценки психологического статуса (Миннесотский многофазный личностный опросник, MMPI), пришли к различным заключениям. В одном исследовании поведение пациентов с СРК не отличалось от такового у добровольцев контрольной группы с органической патологией, тогда как в другом наблюдении количество СРК-пациентов с психопатологией по результатам MMPI было значительно выше. Вероятное объяснение различия полученных результатов в двух исследованиях кроется в различии состава групп больных. Очевидно, что психологические отклонения имеются только у части больных с симптомами СРК, и их количество будет меняться от выборки к выборке. В какой группе окажутся пациенты с соматоформными нарушениями и будет ли пациент отнесен к группе больных с соматоформными нарушениями или нет, во многом зависит от того, кто первый его осмотрит – гастроэнтеролог или психиатр. А поскольку значительная часть таких больных за первичной помощью обращается к врачу общей практики, то именно на поликлинического врача ложится ответственность за их дальнейшую судьбу.

Генетическая предрасположенность

У ряда больных может быть генетическая предрасположенность к развитию функциональных гастроинтестинальных расстройств, в таком случае факторы внешней среды являются феноменом экспрессии последней. Генетические факторы могут играть роль в формировании нескольких патогенетических механизмов.

Достаточно часто пациенты с тем или иным видом функционального гастроинтестинального расстройства демонстрируют наличие семейного анамнеза заболевания, т.е. указывают на то, что один или даже оба родителя страдают подобным состоянием. Данный факт скорее не является генетически обусловленным. В исследованиях R.L. Levy и G.R. Locke показано, что дети родителей, страдающих СРК, чаще посещают врача (соответственно увеличивая затраты на медицинское обслуживание), чем дети родителей, не имеющих в анамнезе СРК.

Постинфекционный СРК (ПИ-СРК)

По данным проспективных исследований, ПИ-СРК развивается в диапазоне от 4 до 31% после перенесенного бактериального гастроэнтерита (табл. 10), составляя в среднем 10–15%.

Таблица 10.

Частота развития постинфекционного СРК (из A.W. DuPont, 2008).

Исследование (год)	Период наблюдения	Количество пациентов с острым инфекционным гастроэнтеритом	%, с ПИ-СРК
Borgaonkar et al.[9] (2006)	3 месяца	191	4
Dunlop et al. [11] (2003)	3 месяца	747	14
Gwee et al. [12] (1996)	3 месяца	75	27
Gwee et al.[13] (1999)	12 месяцев	94	23
Ilnyckyj et al. [14] ^{ab} (2003)	3 месяца	109	4
Ji et al.[15]a (2005)	12 месяцев	101	15
Marshall et al. [16] ^a (2006)	2–3 года	1368	30
McKendrick and Real [17] (1994)	12 месяцев	38	32
Mearin et al. [18] ^a (2005)	12 месяцев	467	12
Neal et al.[8] (1997)	6 месяцев	386	6
Neal et al. [1] (2002)	6 лет	192	4
Okhuysen et al. [19] (2004)	6 месяцев	97	7
Parry et al.[20] ^a (2003)	6 месяцев	128	14
Rodriguez and Ruigomez [21] ^a (1999)	12 месяцев	318	4
Stermer et al. [22] ^{ab} (2006)	6 месяцев	483	14
Thornley et al.[23] (2001)	6 месяцев	188	9

^a исследование с контрольной группой
^b исследование без постановки диагноза

К факторам риска развития этой формы СРК относятся вирулентность возбудителя, молодой возраст, женский пол, длительность заболевания и наличие психологических расстройств (рис. 5). Несколько исследований подтверждают, что высокий уровень стресса, наличие депрессии (относительный риск (RR) 3,2) и ипохондрии (RR 2,0), неблагоприятные жизненные события в предшествующие 3 месяца (RR 2,0) – все это увеличивает риск развития ПИ-СРК. Факторы слизистой оболочки также важны, и каждое стандартное отклонение при увеличении количества Т-лимфоцитов и энтерохромафинных (ЕС) клеток повышает риск развития ПИ-СРК в 3,2 и 3,8 раза соответственно. Возраст старше 60 лет «защищает» от формирования ПИ-СРК (RR 0,36), возможно, из-за возрастного снижения иммунного ответа, в то время как курение увеличивает риск в 4,8 раза, и этот факт остается пока без объяснений.

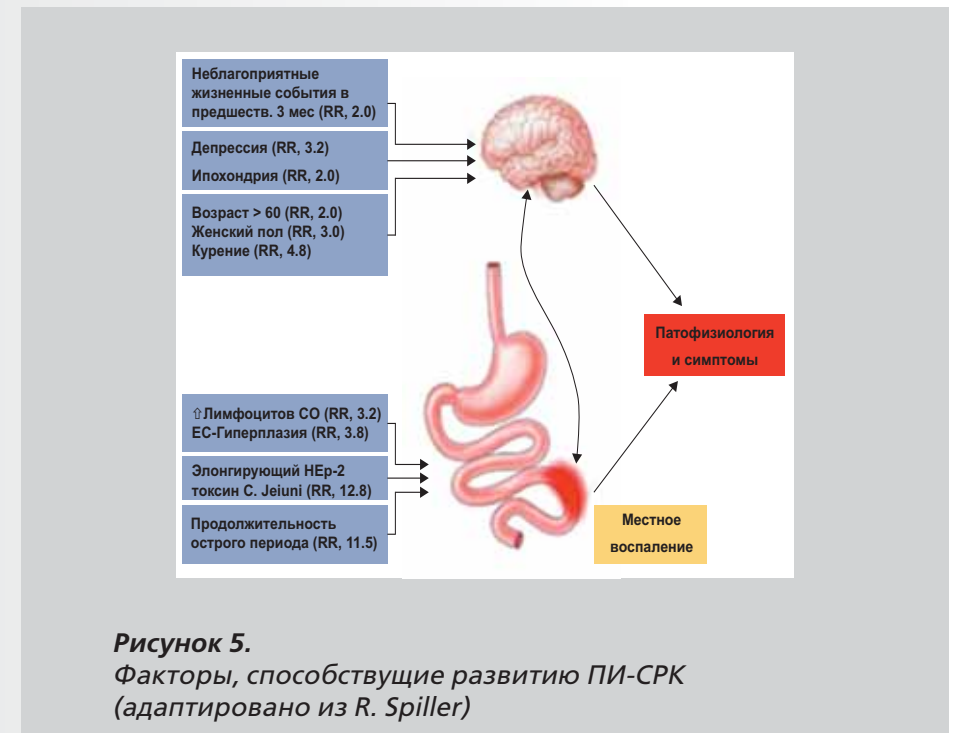
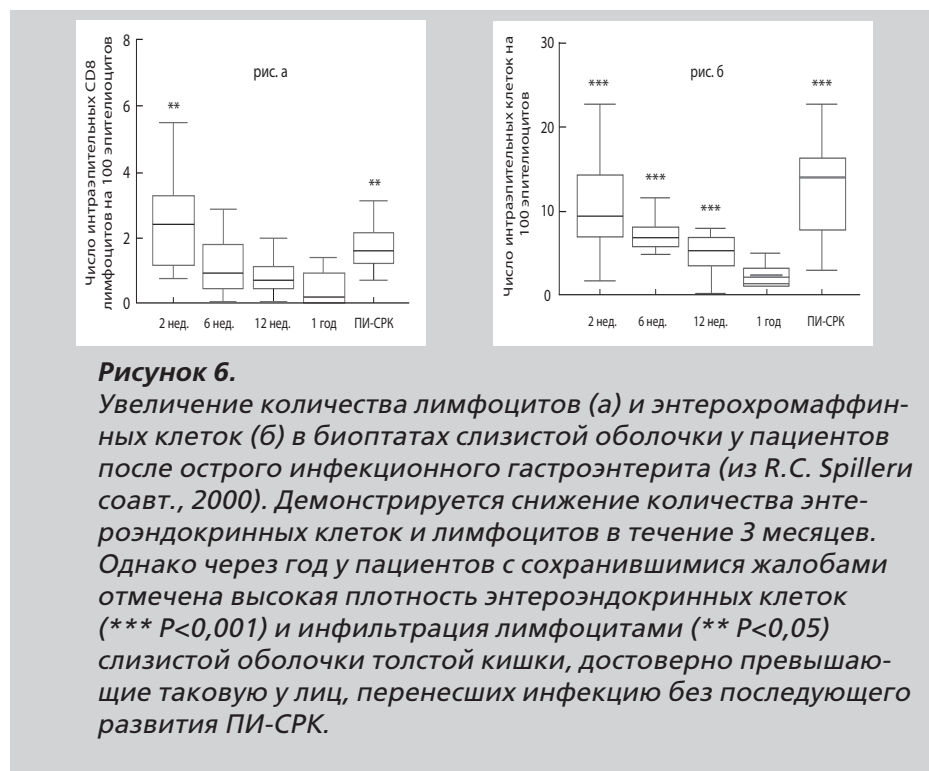


Рисунок 5.
 Факторы, способствующие развитию ПИ-СРК (адаптировано из R. Spiller)

Внутренние механизмы, посредством которых психологические факторы повышают риск реализации ПИ-СРК, пока остаются до конца не выясненными. Однако исследования на животных показывают, что при ПИ-СРК именно кортикотропин рилизинг-фактор является важным посредником в стресс-реакции, действуя через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось.



Наиболее частыми возбудителями, после инфицирования которыми формируется ПИ-СРК, являются *Campylobacter*, *Salmonella* и *Shigella*. Изучение серий биоптатов после перенесенного инфекционного гастроэнтерита, вызванного *Campylobacter jejuni*, продемонстрировало наличие воспалительного инфильтрата (рис. 6) в слизистой оболочке с увеличением количества энтерохромафин-

ных клеток, который в большинстве случаев уменьшался лишь спустя 6 месяцев. Также показано, что через 3 месяца после эпизода инфекционной диареи у больных с последующим развитием ПИ-СРК достоверно большим было число энтерохромаффинных клеток, Т-лимфоцитов и тучных клеток в биоптатах слизистой толстой кишки по сравнению с теми пациентами, у которых ПИ-СРК не развился. Таким образом, подгруппа ПИ-СРК в целом может характеризоваться диарейным синдромом и увеличением в слизистой толстой кишки количества энтерохромаффинных клеток, богатых серотонином. Помимо серотонин-опосредованного пути формирования ПИ-СРК, в недавних исследованиях доказан и цитокиновый механизм. Суть его заключается в том, что Th2 цитокины, посредством влияния на уровни циклооксигеназы 2 и простагландина E2 в гладкой мускулатуре кишечника, вызывают ее повышенную сократимость. Этот факт находит свое отражение в новых подходах к лечению этой формы СРК.

Аспекты патофизиологии формирования и взаимосвязи боли и моторных нарушений у больных синдромом раздраженного кишечника

Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) дано следующее ее определение: боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах данного повреждения. Иными словами боль – есть важнейший сигнал о возможном повреждении тканей, поступающий в центральную нервную систему и постоянно действующий регулятор гомеостатических реакций. Важно подчеркнуть, что боль – ощущение спонтанное, оно отличается от понятия «болезненность», которая возникает при провоцирующем внешнем воздействии, например пальпации.

Несмотря на значительные достижения в клинической медицине в последние годы, решение вопроса об обоснованности диагностического поиска причин боли и их оптимального устранения представляет существенные трудности. Выделение синдрома функциональной абдоминальной боли в обособленную категорию D в классификации функциональных гастроинтестинальных расстройств, указывает на то, что далеко не все понятно в вопросе патофизиологии формирования боли. И в резюме всех опубликованных на сегодняшний день официальных рекомендаций отдельным пунктом звучит необходимость дальнейших исследований, посвященных этой проблеме.

Синдром раздраженного кишечника в клинической гастроэнтерологии является классическим примером популяционно значимого заболевания с психосоматической детерминацией, которое сопровождается, как правило, стойкими проявлениями абдоминальной боли. И как считалось до недавнего времени, характерной чертой СРК является отсутствие объективных биохимических и патоморфологических маркеров, позволяющих объяснить весь присущий этому синдрому симптомокомплекс.

Патофизиологические аспекты проведения болевого импульса у больных СРК изучены недостаточно, можно сказать, что исследованы лишь отдельные его фрагменты. В этой связи становится понятной относительно низкая эффективность лечения болевого синдрома у этой категории больных.

Согласно имеющимся в настоящее время представлениям, у пациентов, страдающих СРК, присутствуют объективные причины для формирования боли и нарушения двигательной функции кишечника, в частности, предполагается роль некоторых медиаторов.

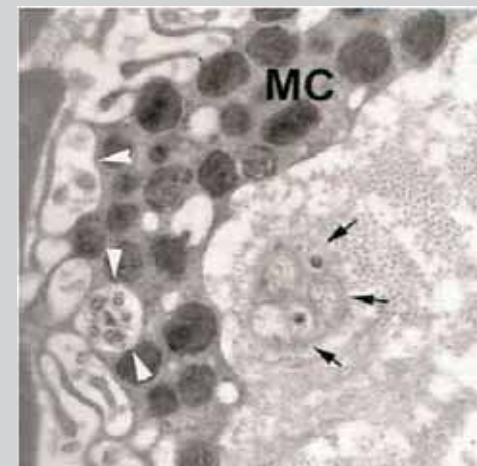


Рисунок 7.

Воспаление вызывает сенситизацию нервных окончаний слизистой оболочки толстой кишки при СРК. Типичное появление дегранулирующих тучных клеток (MC) (показаны белыми стрелками) в непосредственной близости (<5 мкм) от нервного волокна (черные стрелки) в слизистой оболочке толстой кишки пациента с СРК (из G. Barbara и соавт., 2004)

Например, определено, что у больных СРК с преобладанием в клинической картине диареи количество энтерохромаффинных клеток превышает нормальную величину, но остается не впол-

не ясным, существует ли прямая зависимость между количеством энтерохромаффинных клеток и объемом серотонина в кишке. По результатам одних исследований увеличение количества энтерохромаффинных клеток пропорционально увеличению количества серотонина, по мнению других авторов такой корреляции нет. Как известно, выделившийся серотонин вызывает усиление моторики. При исследовании биоптатов кишки у пациентов с постинфекционной формой СРК без видимых признаков колита удалось выявить количественное увеличение уровня фактора роста нервов, что могло приводить к возникновению гиперчувствительности в тканях, окружающих поврежденный участок, и к усилению как болевых, так и неболевых сигналов из примыкающих здоровых тканей (рис. 7).

Открытым остается вопрос – является ли усиленная моторика непосредственной причиной возникновения боли?

Расстройства моторной активности описаны при различных вариантах СРК, однако их роль в формировании симптомов в большинстве случаев не доказана. Сильные эмоциональные и внешние стрессовые факторы и у здоровых людей вызывают усиление моторики пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. Однако показано, что у пациентов с функциональными гастроинтестинальными расстройствами ответ на стресс (психологический или физиологический) в виде гипермоторики значительно превышает таковой у здоровых субъектов. Этот моторный ответ в целом коррелирует с некоторыми желудочно-кишечными симптомами, особенно диареей, запором и рвотой, однако никак не объясняет наличие хронической или рецидивирующей боли.

К биологическим изменениям, выявленным у больных СРК, можно отнести нарушение цитокинового баланса в сторону увеличения выработки провоспалительных и снижения продукции противовоспалительных цитокинов, возрастание количества энтерохромаффинных клеток, а также изменение содержания нейротрансмиттеров в синапсах проводящих путей следования болевого импульса.

К наиболее уязвимым локусам на пути следования сигнала от кишки к головному мозгу и обратно относятся задние рога спинного мозга. Импульсы от кишки достигают спинномозговые ганглии,

откуда центральные аксоны направляются через задние корешки в задние рога спинного мозга. Основными нейропереносчиками в проводящих путях, по которым идут болевые импульсы, являются такие аминокислоты, как глутамат, аспартат, нуклеотид аденозинтрифосфат и, возможно, двуокись азота. Нарушение синтеза, распада нейропереносчиков, а также конфигурации рецепторов могут быть ответственны за искажение болевого импульса, следующего от кишечника к головному мозгу. Кроме того, у пациентов, страдающих СРК, отмечается нарушение функционирования антиноцицептивной системы, в частности, снижение выработки эндогенных опиатов.

При этом у больных СРК может быть нарушен также и процесс нисходящего (т.е. обусловленного влиянием коры головного мозга) подавления восприятия боли. Восприятие боли тесно связано с изменением эмоциональной модуляции афферентных сигналов и недостаточностью кортикальной активации системы, ингибирующей боль, и согласуется с классической теорией боли, согласно которой сенсорный и аффективно-когнитивный компоненты играют важную роль в ее ощущении.

При детальном исследовании влияния перенесенного эмоционального стресса оказалось, что его действие опосредуется через изменения, происходящие в рецепторном аппарате структур головного мозга. В частности, снижается количество глюкокортикоидных рецепторов в гипоталамусе, гиппокампе и фронтальной части коры головного мозга, уменьшается количество ингибиторных пресинаптических альфа₂-адренергических рецепторов в locus coeruleus. Поскольку locus coeruleus тесно взаимосвязан с кортиколиберин-секретирующими нейронами, изменение количества альфа₂-адренергических рецепторов может привести к нарушениям в функционировании гипоталамо-питуитарно-адреналовой системы и, как следствие этого, восприятия боли. Также следствием стресса, перенесенного в раннем возрасте, является нарушение в серотонинергической системе в виде снижения чувствительности ингибиторных пресинаптических 5-HT_{1A} рецепторов фронтальной части коры, ответственных за снижение чувствительности к растяжению кишки. Имеются сообщения о том, что при патологических состоя-

ниях хронического стресса (а, как известно, такие состояния у больных СРК встречаются достоверно чаще, чем в популяции в целом), возможно нарушение стимуляции locus coeruleus, ингибирующего ноцицептивные ответы в нейронах задних рогов.

Ряд авторов объясняют развитие абдоминальной боли у больных СРК наличием у них висцеральной гипералгезии, которая может проявляться не только в виде снижения порога восприятия боли, но и в более интенсивном ощущении боли. В свою очередь, висцеральная гиперчувствительность часто формируется в результате так называемых сенсibiliзирующих факторов (например, перенесенной кишечной инфекции, психоэмоционального стресса, физической травмы и др.). Повторяющиеся стрессы сопровождаются, с одной стороны, моторными расстройствами кишечника, а с другой, на фоне повышенной рецепторной реакции в кишечнике вырабатываются афферентные стимулы, достигающие по чревному и блуждающему нервам центральных подкорковых и корковых отделов ЦНС и приводящие в дальнейшем к развитию феномена спинальной гипервозбудимости. Последний характеризуется тем, что обычные по силе раздражители (например, растяжение кишечника небольшим количеством газа) вызывают усиленный болевой ответ. Формируется порочный круг, в котором стимуляция кишечных рецепторов, имеющих сниженный порог чувствительности, приводит к возникновению боли, вызывающей в свою очередь, развитие стресса, способствующего высвобождению адреналина и энкефалинов в надпочечниках, которые обуславливают дальнейшую сенситизацию (снижение порога чувствительности) рецепторов и продолжение ощущения боли.

Таким образом, в основе патологического процесса при СРК лежат дисфункционально-дисрегуляторные нарушения, которые наблюдаются в корковых и подкорковых центрах, вегетативной нервной системе, периферическом нейрорецепторном аппарате кишечника с системой нейротрансмиттеров и биологически активных веществ (энтеральная нервная система).

Диагностика СРК

При общении с больным СРК очень важно не только сопоставить соответствие его симптомов диагностическим критериям, но и выявить пусковые факторы, приведшие к манифестации или обострению заболевания, а также изучить взаимосвязи желудочно-кишечной симптоматики с внекишечными проявлениями. Несомненным остается и тот факт, что при постановке диагноза СРК обязательно должны быть исключены симптомы «тревоги», представленные в таблице 11.

Таблица 11.
Симптомы, исключающие диагноз СРК (симптомы «тревоги» или «красные флаги»)

Жалобы и анамнез:

- немотивированная потеря массы тела
- ночная симптоматика
- постоянные интенсивные боли в животе как единственный ведущий симптом поражения ЖКТ
- начало в пожилом возрасте
- семейный анамнез колоректального рака, целиакии, воспалительных заболеваний кишечника

Физикальное обследование:

- лихорадка
- изменения в статусе (гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия и др.)

Лабораторные показатели:

- кровь в кале
- лейкоцитоз
- анемия
- увеличение СОЭ
- изменения в биохимическом анализе крови

Каждый из признаков требует тщательного анализа и взвешенной оценки. Так, например, кровь в кале может быть обусловлена наличием геморроя, что, в свою очередь, не исключает его существования с синдромом раздраженного кишечника.

Болевой синдром. Итак, исходя из определения, главный симптом СРК – это абдоминальная боль или дискомфорт, степень выраженности которых у пациентов может весьма варьировать. Например, это может быть урчание, колики, острые или тупые боли. Дискомфорт может быть описан как наличие тяжелой ноши или даже «камня» в какой-то части или по всей брюшной полости. Известен также так называемый «синдром селезеночной кривизны» – возникновение болей в области левого верхнего квадранта в положении больного «стоя» и облегчение их в положении «лежа с приподнятыми ягодицами». Важно, что, манифестируя, так или иначе, боль или дискомфорт имеют тенденцию продолжаться в том же ключе. Любое изменение такого течения может служить предупреждением для врача о появлении другой, возможно, органической, патологии.

Здесь необходимо подчеркнуть патогенетическую особенность болевого синдрома при СРК, которая носит название висцеральной гиперчувствительности и определяется двумя характерными чертами – гипералгезией и аллодинией. Гипералгезия – это чрезмерное восприятие болевых стимулов, а аллодиния – это состояние, когда неболевые стимулы, такие, например, как тактильные, температурные, проприоцептивные, вызывают ощущение боли.

Временные характеристики боли и дискомфорта в каждом индивидуальном случае также относительно стабильны. Некоторые пациенты жалуются на ежедневные симптомы, в то время как другие сообщают о периодических болях с интервалом в недели или даже месяцы. Боль и дискомфорт могут персистировать непрерывно или иметь собственный ритм в соответствии с повседневной жизнью или сезонностью. Пациенты, будучи сегодня более опытными с медицинской точки зрения, часто сами связывают появление боли с нервным напряжением. Болевой синдром может начинаться сразу после пробуждения, быть связан с приемом пищи, провоцироваться какой-либо повседневной деятельностью или необычными

событиями. Эпизоды острой, невыносимой боли могут возникать на фоне постоянной, ноющей боли. У некоторых больных появляется изжога, вздутие живота, боли в пояснице, слабость, дурнота и усиленное сердцебиение, а иногда боли могут локализоваться в правом верхнем квадранте живота или в эпигастральной области, симулируя патологию желчных путей и язвенную болезнь желудка.

Таким образом, при анализе болевого синдрома или дискомфорта для СРК будет характерно следующее:

0 – хроническое течение болевого синдрома с относительно стабильным его характером (отсутствие очевидной прогрессии);

1 – боли не постоянные, а периодические;

2 – локализация боли: у некоторых больных боль в животе может быть хорошо локализована, в то время как у других при осмотре четкой локализации выявить не удастся;

3 – уменьшение боли или дискомфорта после дефекации или отхождения газов;

4 – отсутствие ночной симптоматики;

5 – другие абдоминальные симптомы, такие как вздутие, растяжение, урчание в животе, а также метеоризм часто сопутствуют, но не являются определяющими при СРК.

Физикальное обследование пациентов с применением классической пропедевтической методики, включая общий осмотр, перкуссию, пальпацию, аускультацию, пальцевое ректальное исследование, уверит больного в профессионализме врача и в то же время позволит выявить возможную органическую причину СРК-подобного симптомокомплекса.

Диарея. Жидкий стул и его повышенная частота, конечно, взаимосвязаны. Однако пациенты могут часто жаловаться на относительно нормальный стул, в начале дня сменяющийся частым жидким стулом, без дальнейших расстройств в течение остальной части дня. Другие пациенты могут жаловаться на чрезмерную диарею, которая может заключаться в частом посещении туалета с отхождением небольшого количества слизи, нормального кала или даже без кала вообще. Наиболее выражена она бывает в утренние часы, часто после приема пищи. Столь выраженные клинические проявления получили в литературе название «синдрома утреннего

натиска» (или «утренней бури»). При этом после трех-, четырехкратного отхождения неоформленных каловых масс (как правило, не более 200 граммов в сутки) состояние больного остается удовлетворительным в течение оставшегося дня. Возможна спонтанная ремиссия, продолжительность которой варьируется.

Запор. Самые современные публикации говорят, что пациент страдает запором, когда дефекация происходит менее трех раз в неделю. Несмотря на это очевидное математическое определение, картина запора более дифференцирована. Пациент может предъявлять жалобы на запор, когда дефекация изменилась с ежедневной на один раз в два дня или если консистенция изменилась с нормальной на плотную, комковатую при сохранении той же частоты дефекации. Кроме того, при изменении в процессе опорожнения (то есть необходимости натуживания или ощущение неполного опорожнения) пациент также говорит о запоре. Тщательный сбор анамнеза поможет в постановке диагноза, возможно, подтверждаемого внешним видом кала, типы которого наглядно представлены в Бристольской шкале. Пальцевое исследование аноректальной зоны может подтвердить жалобы больного, если ампула заполнена плотными каловыми массами, хотя обнаружение обратного не обязательно противоречит его жалобам.

Запор главным образом развивается в результате медленного пассажа по ободочной кишке, и выяснение причин этого очень важно.

Чередование симптомов. В отдаленных наблюдениях формы СРК с преобладанием диареи, запоров и смешанный СРК являются относительно устойчивыми. В то же время достаточно часто у одного и того же больного можно наблюдать и чередование преобладающих симптомов. Важно выяснить связь этих чередований с определенными событиями или изменениями в образе жизни. Внимание к таким взаимосвязям может приводить к пониманию причинных факторов и способов облегчения проявлений СРК у каждого конкретного пациента. В лучшем случае изменения в образе жизни должны приводить к улучшению состояния. Однако нельзя исключать и тот факт, что изменение привычной формы протекания СРК может указывать и на появление интеркуррентного соматического заболевания.

Распирание в животе. На распирание в животе жалуется большинство пациентов – особенно, когда оно сильно выражено. Это может быть связано с индивидуальной чувствительностью пациента или ощущением изменения формы тела. Пациенты снимают одежду, чтобы продемонстрировать «чудовищное» вздутие живота, которое на взгляд врача может оказаться только лишь умеренным выпиранием живота, вызванным выраженным поясничным лордозом. Другие пациенты укажут на расхождение прямых мышц живота, в то время как третьи могут на самом деле страдать вздутием живота из-за газа и/или скопления жидкости в брюшной полости, что сопровождается характерной физикальной картиной.

Понимание основ физиологии объясняет накопление газа и жидкости в животе. Мальабсорбция части ежедневно потребляемой пищи – физиологическая норма, и бактерии, составляющие флору ободочной кишки, будут способствовать этому из-за их собственных потребностей. У людей, для которых характерно ускоренное прохождение пищи по тонкой кишке, из-за органических, биохимических или функциональных причин эта физиологическая мальабсорбция может увеличиваться. Это приводит к бактериальной ферментации в пределах толстой кишки и продукции газа и осмотически активных веществ типа короткоцепочечных жирных кислот. Стул становится мягким, жидким и даже «взрывным». Особенно у полных, обильно питающихся пациентов это может считаться проявлением СРК, и разъяснительная работа с рекомендацией диеты может обеспечить их излечение. У пациентов с соматоформными расстройствами и ускоренным тонкокишечным пассажем также могут быть аналогичные симптомы, однако у них сложнее добиться излечения.

Слизеотделение. Слизеотделение также не редкое явление, возможно, чаще встречающееся у пациентов с запор-доминирующей формой СРК. Наличие слизеотделения послужило для обозначения СРК в некоторых странах как «colica mucosa».

Однако некоторые пациенты с так называемой «диареей» путают слизеотделение с жидким стулом. Эндоскопически повышенные экскреции слизи обнаруживаются в ректосигмоидном отделе в большинстве случаев без каких-либо явных признаков воспаления, но иногда сочетается с псевдомеланозом. Патофизиология данного

симптома, вероятно, обусловлена перестройкой слизистой оболочки толстой кишки в дистальных ее отделах, где по данным ряда исследований наблюдается преобладание бокаловидных клеток над очень небольшим количеством обычных энтероцитов.

Неполное опорожнение и натуживание. Чувство неполного опорожнения может сочетаться с любым из выше указанных симптомов. Опять же легко отнести его на счет патологического восприятия больного. Но все же при его присутствии пациент должен быть обследован эндоскопически, чтобы исключить анатомическую и/или функциональную аноректальную обструкцию, вызванную пролапсом, ректоцеле, опухолью или какой-либо другой причиной.

Внекишечные проявления СРК. Рассматривая вопрос диагностики СРК, необходимо помнить о его внекишечных проявлениях (табл. 12). В зависимости от выраженности симптомов, течения заболевания, психосоциального анамнеза, личностных особенностей, психологического статуса, частоты обращаемости к врачам, особенностей поведения пациентов принято подразделять на 2 группы – «непациенты» и «пациенты» с СРК.

Первую, наибольшую по численности группу больных, 85–90%, составляют «непациенты», т.е. лица, которые никогда не обращались к врачу по поводу симптомов СРК или, однажды обратившись и пройдя обследование и лечение, более к врачам не обращаются. Эти больные, как правило, хорошо приспособляются к своему заболеванию, быстро учатся сосуществовать с ним и самостоятельно справляться с симптомами болезни при ее обострении. У таких лиц болезнь существенно не влияет на качество жизни; они ведут себя как практически здоровые люди – отсюда и название группы.

В противоположность первой группе, вторую, меньшую по численности, 15–20%, составляют «пациенты» с СРК. Это, как правило, лица длительно и тяжело болеющие, часто обращающиеся к врачам разных специальностей, трудно поддающиеся лечению, подвергающиеся частым инвазивным диагностическим процедурам и даже оперативным вмешательствам. В настоящее время изучено, что эти больные чаще имеют отягощенный психосоциаль-

ный анамнез (физические, сексуальные домогательства, фатальные жизненные потрясения и т.д.), сопутствующую психопатологию и нуждаются в лечении у психоневролога. Качество жизни таких больных страдает, трудоспособность снижена, а ведут они себя, как больные, страдающие тяжелым органическим заболеванием, при удовлетворительном общем состоянии, хорошем внешнем виде и отсутствии признаков прогрессирования болезни. В конечном итоге это может привести к социальной изоляции пациента, потере работы, что приводит к вторичному утяжелению депрессии.

Именно для таких больных наиболее характерно проявление внекишечных симптомов СРК, эпидемиологию которых почти невозможно описать с точностью. Обусловлено это отсутствием общего подхода к обследованию, которое проходили бы все больные СРК без предварительного отбора.

Таблица 12.

Внекишечные проявления у пациентов с СРК

Диспепсия

- Тошнота
- Изжога
- Раннее насыщение
- Мочевые симптомы:
 - Дизурия
 - Никтурия
 - Частое и императивное мочеиспускание
 - Чувство неполного опорожнения
- Диспареуния у женщин
- Боли в пояснице
- Головная боль
- Бессонница

Наиболее часто встречающимися симптомами являются диспареуния, дизурия, диспепсия, боли в спине, усталость, мигрень, бронхиальная гиперчувствительность. Однако в данном случае определяющим фактором являются национальные, региональные и

культурные различия. Экстраинтестинальные манифесты СРК иногда скрыты и трудны для интерпретации. Последующее обследование может быть или излишним или немедленно необходимым. Одним из основных дифференциально-диагностических отличий СРК считается отсутствие симптомов в ночное время.

Кроме того, необходимо упомянуть о так называемых коморбидных состояниях, сопутствующих СРК, существенно утяжеляя качество жизни таких пациентов. Частота их встречаемости при СРК продемонстрирована в таблице 13.

Таблица 13.
Частота встречаемости коморбидных состояний при СРК

Фибромиалгия	20-50%
Синдром хронической усталости	51%
Патология височно-нижнечелюстного сустава	64%
Хроническая тазовая боль	50%
Функциональная диспепсия	25-35%
ГЭРБ	30%
Билиарная дисфункция	точных данных нет

Перечень нозологий, с которыми должна проводиться **дифференциальная диагностика**, и их характерные черты представлены в таблице 14. Объем обследования больного СРК в итоге, безусловно, зависит от уровня профессионализма врача. Из инструментальных методов исследования кишечника определяющими будут эндоскопические (колоноскопия, ректороманоскопия) и рентгенконтрастное исследование – ирригоскопия.

Таблица 14.
Дифференциальная диагностика СРК

Целиакия

- хроническая диарея
- утомляемость, отставание в развитии (у детей)
- IgA тканевые трансглутаминовые антитела (IgA тТГ)
- IgA антиглиадиновые антитела (IgA АГА)
- IgG антиглиадиновые антитела (Ig G АГА)
- эндоскопия с биопсией тонкого кишечника в сочетании с положительными лабораторными тестами на целиакию дают основание поставить диагноз

Лактазная недостаточность

- появление характерных симптомов (вздутие, метеоризм, диарея) напрямую связано с потреблением молочных продуктов
- определение содержания водорода, метана или меченного $^{14}\text{C CO}_2$ в выдыхаемом воздухе после дозированной нагрузки обычной или меченой лактозой

Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)

- упорный характер диареи более 2 недель
- ректальное кровотечение
- воспалительные изменения в клинических анализах, снижение веса, перианальные боли, лихорадка

Колоректальный рак

- пожилые пациенты, у которых впервые возникли СРК-подобные симптомы
- примесь крови в кале
- необъяснимое снижение веса
- анемический синдром как первый клинический признак заболевания при поражении правой половины ободочной кишки, симптомы нарушения пассажа – при локализации в левой половине ободочной кишки

Лимфоцитарный и коллагенозный колит

- выявляется приблизительно у 20% больных с необъяснимой диареей в возрасте старше 70 лет
- характерно отсутствие болевого синдрома
- значительно чаще встречается у женщин (М:Ж = 1:15)
- диагностируется только морфологически (биопсия при колоноскопии)

Острая инфекционная диарея

- острое начало диареи
- бактериологическое исследование кала, дуоденальная биопсия

Синдром избыточного бактериального роста

- характерные симптомы мальдигестии и мальабсорбции
- постпрандиальное вздутие через 30-120 минут после приема пищи
- синдром имеет общие клинические черты и может лежать в основе СРК

Дивертикулит

- боли, как правило, в проекции нисходящей ободочной кишки
- лихорадка
- данные дополнительных методов исследования

Эндометриоз

- цикличность болевого синдрома, локализованного преимущественно внизу живота
- данные вагинального и других методов исследования

Воспалительные заболевания органов малого таза

- тупые боли внизу живота
- лихорадка
- данные вагинального и других методов исследования

В заключение необходимо подчеркнуть важность доверительных отношений между пациентом и врачом, достижение которых при твердой опоре на клинические рекомендации приведет к правильному диагнозу и правильному последующему лечению. Ва-

риабельность фенотипов СРК является вызовом для любого врача, который должен желать и уметь лечить пациента в целом, а не отдельные части его тела и души.

Лечение СРК

Лечение больных СРК является трудной задачей. Это связано с многообразием факторов, приводящих к развитию заболевания, часто возникающими расстройствами психоэмоциональной сферы, наличием в большинстве случаев сопутствующих заболеваний органов пищеварения, что вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов. В свою очередь, фармакотерапевтические средства могут вызывать побочные реакции.

Непрекращающиеся до настоящего времени попытки разработать эффективную схему терапии СРК с пролонгированным действием пока не дали результата ни для одного варианта течения заболевания. Очевидно, это связано с тем, что проблема поиска и объективной оценки эффективности того или иного препарата очень непроста из-за сложности и малоизученности патофизиологии СРК, отсутствия биологического маркера и достаточно высокого эффекта плацебо у этой группы пациентов.

Таким образом, согласно Римским рекомендациям III лекарственная терапия назначается с учетом преобладания у больных СРК тех или иных клинических симптомов (табл. 15).

Однако на чем именно среди представленного многообразия лекарственных средств остановить свой выбор практическому врачу?

Сразу необходимо отметить, что на сегодняшний день фармакологические препараты не являются универсально эффективными, — часто помогая одним больным, они оказываются неэффективными у других. При СРК препараты различных групп могут использоваться постоянно или по необходимости, в последнем случае — это рекомендуется пациентам с периодически возникающими симптомами или различной их интенсивностью. У рефрактерных к лечению больных, возможно сочетание препаратов с различным механизмом действия. Более того, к сожалению, не все из рекомендованных лекарственных средств доступны к применению в России. Все вышеперечисленное требует от врача дифференцированного подхода в выборе препарата или их комбинации, в том числе учитывая стоимость, чтобы добиться

ся комплаентности со стороны пациента и тем самым добиться успеха в его лечении.

Таблица 15.

Препараты для возможного купирования преобладающего симптома СРК, рекомендованные Римским консенсусом III

Симптом	Лекарственное средство	Доза
Диарея	Лоперамид	2-4 мг по требованию / максимально 12 г/сут
	Холестирамин Алосетрон ^b	4 г во время еды 0,5–1 мг (при тяжелом СРК у женщин)
Запор	Псиллиум (Мукофальк)	3,4 г во время еды 2 р/сут, далее коррекция дозы
	Метилцеллюлоза	2 г во время еды 2 р/сут, далее коррекция дозы
	Кальция поликарбонат	1 г 1-4 р/сут
	Лактулозы сироп	10-20 г 2 р/сут
	70 % сорбитол	15 мл 2 р/сут
	Полиэтиленагликоль 3350	17 г на 240 мл воды 1 р/сут
	Тегасерод ^c Гидроксид магния	6 мг 2 р/сут (при СРК у женщин) 2-4 столовых ложки в сутки
Боли в животе	Гладкомышечные миорелаксанты Трициклические антидепрессанты Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Стартовая доза 25–50 мг, далее коррекция дозы Начало с малых доз, увеличение дозы при необходимости

*Примечание:

^aНеобходимо учитывать стоимость при выборе лекарственного средства.

^bДоступен только в США, назначение возможно только врачами, аккредитованными в специальной программе.

^cНедоступен в Европейском союзе. С 2007 года в США разрешен к применению только в рамках клинических исследований.

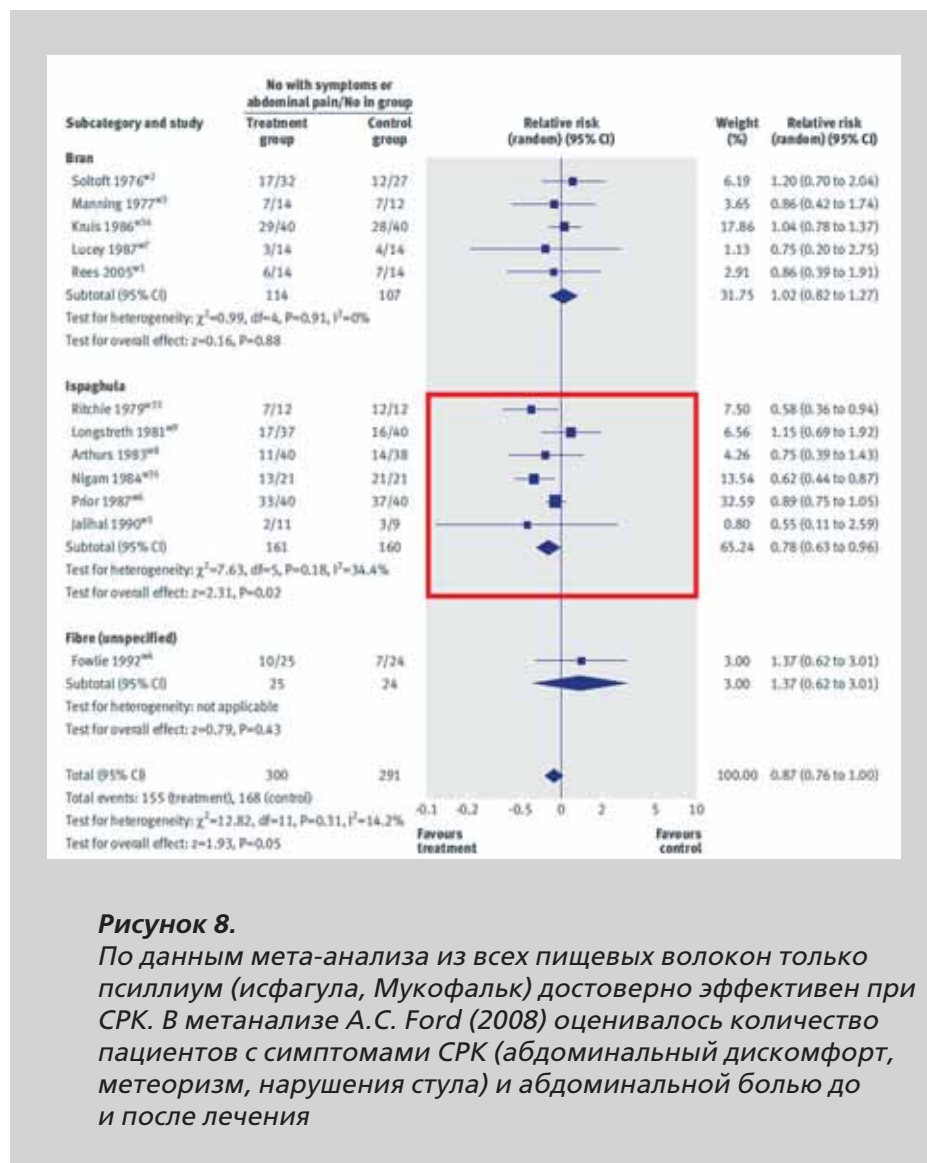


Рисунок 8.

По данным мета-анализа из всех пищевых волокон только псиллиум (исфагула, Мукофальк) достоверно эффективен при СРК. В метанализе А.С. Ford (2008) оценивалось количество пациентов с симптомами СРК (абдоминальный дискомфорт, метеоризм, нарушения стула) и абдоминальной болью до и после лечения

Plantago ovata, не случаен, т.к. он работает не только при запоре, но и при диарее в рамках СРК, демонстрируя явные преимущества относительно других субстанций из пищевых волокон (рисунок 8), о чем подробно будет сказано далее.

Для купирования **болевого синдрома** на сегодняшний день рекомендованы следующие группы препаратов:

0 – единичные препараты с пробиотическим действием – Bifidobacterium infantis 35624 в контролируемых исследованиях, принимаемый по 1 капсуле в день, продемонстрировал свою эффективность в снижении боли, вздутия, нормализации формы стула и затрудненной дефекации у больных СРК независимо от преобладающего варианта, однако эта лекарственная форма доступна к использованию только в США, и экстраполировать эффект указанного штамма на все пробиотики, продающиеся в Российской Федерации, не допустимо;

1 – спазмолитики (бускопан, мебеверин, пинаверия бромид, альверина цитрат, тримебутин и др.) с пролонгированным действием и высоким профилем безопасности;

2 – трициклические антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин – стартовая доза 10 мг/сут, целевая доза 10–75 мг/сут на ночь, могут вызывать запор, по этой причине ограниченно назначаются пациентам СРК с преобладанием запора);

3 – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – пароксетин 10–60 мг/сут – циталопрам 5–20 мг/сут.

Группа спазмолитиков включает несколько различных по своему механизму действия классов препаратов – антихолинергические, гладкомышечные миорелаксанты, а также селективные блокаторы кальциевых каналов и периферические агонисты опиатных рецепторов, в частности, тримебутин.

Применение антихолинергических препаратов с учетом их механизма действия возможно при вариантах СРК с преобладанием болевого синдрома в сочетании с нарушением дефекации, в большей степени с диареей. Однако такие общие для этой группы побочные эффекты как сухость во рту, головокружение, нарушение зрения, задержка мочеиспускания, центральные эффекты (осо-

бенно у пожилых), существенно ограничивают их использование в клинической практике, а учитывая высокий риск развития запора, и вовсе делает их назначение нецелесообразным при СРК с преобладанием запоров.

В виду недостаточного количества высококачественных исследований, проводимых во всем мире, посвященных изучению эффективности и безопасности специфических спазмолитиков, оценить эффективность применения препаратов этого класса при СРК возможно путем анализа результатов исследований в систематических обзорах и мета-анализах.

Специальная комиссия Американской коллегии гастроэнтерологов изучила этот вопрос, подвергнув анализу 22 клинических исследования. В итоге эта комиссия, опубликовав свои результаты в 2009 году, заключила, что «некоторые спазмолитики (гиосцин, циметропиум и пинавериум) могут давать кратковременный эффект по купированию боли или дискомфорта при СРК (уровень доказательности 2С), доказательств длительной эффективности нет (уровень доказательности 2В), доказательства безопасности и переносимости ограничены (уровень доказательности 2С)».

Подобные выводы прозвучали и в кохрейновском систематическом обзоре, опубликованном в 2011 году, в котором также на основании изучения данных мета-анализа статистически сравнивалась эффективность использования различных представителей группы спазмолитиков с плацебо. Главным критерием было влияние препаратов на абдоминальную боль и общее улучшение. В итоге группа селективных блокаторов кальциевых каналов показала свою эффективность и в том, и в другом случае.

В другом мета-анализе, посвященном оценке эффективности мукофалька и спазмолитиков и опубликованном в 2008 году, авторы во главе с А. Ford пришли к выводу: «псиллиум и спазмолитики (особенно гиосцина бутилбромид) значительно превосходят плацебо при лечении СРК; врачам следует рассматривать псиллиум и спазмолитики (предпочтительно гиосцин) как средство первой линии в лечении СРК».

Несмотря на ограниченность научных данных из-за малых выборок и других методологических ошибок небольшого числа

контролируемых исследований, мы имеем большое количество постмаркетинговых и интервенционных исследований и широкий опыт практического применения пролонгированных препаратов миотропного действия, свидетельствующих о целесообразности их применения в комплексном лечении СРК. Более того, их назначение целесообразно не только с позиций купирования спастических реакций кишечника, но и воздействия на висцеральную гиперчувствительность как одного из основных патогенетических звеньев синдрома, посредством уменьшения чувствительности ноцицепторов. Особую актуальность вышеуказанные факты имеют в России ввиду отсутствия потенциально более эффективных серотонинэргических средств. При этом следует сразу оговориться, что данные, отсутствующие на фармакологическом рынке в России препараты характеризуются широким спектром нежелательных явлений и имеют существенно большую стоимость на курс лечения по сравнению с упомянутыми выше спазмолитическими средствами.

В лечении **запора** свою обоснованность доказали:

- диета с высоким содержанием пищевых волокон или объем-формирующие агенты, к которым относится препарат псиллиум (Мукофальк);
- пробиотики (Bifidobacterium lactis DN-173010 – в исследованиях по применению у больных с СРК с преобладанием запора продемонстрировано ускорение гастроинтестинального транзита и увеличение частоты стула (в РФ также не зарегистрирован));
- осмотические слабительные.

Под пищевыми волокнами понимаются компоненты стенки растительных клеток – полисахариды, а также неуглеводные соединения, устойчивые к ферментативному расщеплению в тонкой кишке человека. Пищевые волокна, получаемые из семян подорожника овального (в том числе и из их шелухи), обозначают термином «псиллиум». Были выделены три основные фракции псиллиума, составляющие соответственно 30, 55 и 15% сухой массы продукта (табл. 16).

Фракция А, растворимая в щелочной среде, не ферментируется бактериями и выступает как наполнитель, увеличивающий объем кишечного содержимого. Слабительное действие при этом обусловлено ответным усилением перистальтики кишечника.

Гельформирующая фракция В удерживает значительное количество жидкости, образуя гель, который выступает в роли энтеросорбента, фиксируя молекулы сахаров и канцерогенов, оказывая гипогликемическое и антинеопластическое действие. Этот слизистый компонент функционирует также как смазка, облегчая прохождение каловых масс, а так же, выступает как активное лекарственное вещество, оказывая через изменение рН кишечного содержимого прямое и косвенное влияние на активность различных ферментов, участвующих в обмене липидов.

Таблица 16.

Механизм действия и клинические эффекты при применении Мукофалька.

Фракции псиллиума	Механизм действия	Клиническое действие
1. Неферментируемая фракция	⇒ Нормализация моторики кишечника	⇒ Слабительное
2. Гельформирующая фракция Высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый	⇒ Формирование матрикса, связывающего воду, желчные кислоты и токсины	⇒ Антидиарейное ⇒ Антигиперлипидемическое ⇒ Слабительное ⇒ Противовоспалительное
3. Быстроферментируемая кишечными бактериями фракция	⇒ Рост бифидо- и лактобактерий	⇒ Пребиотическое ⇒ Противовоспалительное

Фракция С представлена слизистым веществом, не обладающим, однако, способностью образовывать гель. Повышая вязкость желудочного содержимого и замедляя его эвакуацию, этот компонент способствует снижению чувства голода, чем также может объясняться гиполипидемическое влияние препарата из семян подорожника. Фракция С легко ферментируется, усиливая рост бифидо- и лактобактерий. Кроме того, продуктами микробного разложения этой фракции являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – один из ключевых метаболических ресурсов колоноцитов. С увеличением их концентрации под действием псил-

лиума связывают антинеопластическое и противовоспалительное действие диеты, содержащей семена подорожника. Некоторые исследователи не исключают и прямого иммуномодулирующего действия псиллиума, указывая на возможное связывание углеводов с рецепторами клеток иммунной системы.

Как видно, взаимодействия фракций псиллиума с кишечным содержимым существенно отличаются друг от друга. Гетерогенность состава и химических свойств псиллиума объясняет разнообразие областей его клинического применения.

Первым общепризнанным показанием к назначению псиллиума, как и для большинства других типов пищевых волокон, является запор. Несмотря на разные оценки механизмов действия, почти во всех исследованиях выявлены увеличение массы стула и его учащение, а также уменьшение времени пассажа содержимого через кишку. Псиллиум относят к категории слабительных, увеличивающих объем кишечного содержимого: волокна семян подорожника хорошо удерживают воду, увеличиваясь в объеме, что вызывает рефлекторное усиление моторики. Однако необходимо обратить внимание и на другие механизмы слабительного действия псиллиума, отличающие его от остальных слабительных данной группы: образующийся слизистый гель облегчает продвижение стула по кишечнику вследствие смазывающего действия; дополнительное пребиотическое действие также нормализует моторику кишечника.

Рабочая группа Американской администрации по надзору за продовольствием и лекарственными средствами (US FDA) в 2005 году проанализировала публикации, описывающие применение псиллиума при запорах с позиций доказательной медицины. Рекомендациям по применению псиллиума при запоре была присвоена высокая степень достоверности «Grade B», что указывает на достаточное количество опубликованных доказательств (прежде всего рандомизированных контролируемых исследований) целесообразности применения псиллиума. Данных, позволявших рекомендовать применение других слабительных, увеличивающих объем кишечного содержимого, в том числе отрубей и синтетического полисахарида метилцеллюлозы, оказалось недостаточно, в связи с

чем этим средствам был присвоен меньший класс целесообразности рекомендации – С.

Аналогичные данные были получены в результате систематического обзора научной литературы, выполненного в том же году. С позиций доказательной медицины псиллиум был признан более эффективным средством для лечения запора, чем отруби, поликарбонат кальция (увеличивает объем кишечного содержимого), метилцеллюлоза, сенна и бисакодил.

Таблица 17.

Клинические исследования по эффективности Мукофалька в сравнении с плацебо и лактулозой

Автор	Тип исследования	Доза	Контроль	n	Длительность	Эффект
Fenn	Параллельное	3,6 г × 4 раза / сут	Плацебо	183	2 нед.	↑ частоты стула в 3 раза, достоверное снижение частоты дискомфорта в животе и неполной эвакуации ($p < 0,05$)
Ashraf	Параллельное	5 г × 2 раза / сут	Плацебо	22	8 нед. После нед. плацебо	Достоверные преимущества над плацебо по частоте, консистенции стула, комфорту при дефекации
Dettmar	Параллельное	3,5 г × 2 раза / сут	Другие слабительные	381	4 нед.	Частота нормализация стула, консистенция стула сопоставимы с другими препаратами. Достоверно реже боли в животе, диарея, побочные реакции
Rouse	Параллельное	3,5 г × 2 раза / сут	Лактулоза 30 г / сут	112	4 нед.	Сопоставимый

Кроме того, в результате сравнительных исследований мукофалька с лактулозой и плацебо при лечении запора было показано,

что назначение мукофалька предпочтительней с той точки зрения, что наблюдается не только нормализация количества дефекаций, но достоверное влияние на главный симптом синдрома – абдоминальная боль. Также немаловажным преимуществом мукофалька является отсутствие таких серьезных побочных эффектов, как метеоризм и диарея, присущих лактулозе (табл. 17).

При наличии такой выраженной эффективности при запорах мукофальк обладает и антидиарейным действием. Оно обусловлено двумя основными механизмами: гелеформирующая фракция связывает воду, конечные токсические продукты обмена и канцерогены, быстроферментируемая фракция оказывает пребиотический эффект. 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 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 лечении диареи.

Более того, в рамках сравнительного исследования Е.В. Полевой *in vitro* изучались адсорбционные свойства 6 сорбентов: полиметилсилосана полигидрата, смектита диоктаэдрического (диосмектит), повидона (поливинилпирролидон низкомолекулярный), угля активированного, лигнина гидролизованного и оболочек семян подорожника овального (псиллиум).

Проведенное исследование позволило выявить возможные механизмы действия псиллиума при кишечных инфекциях. Одним из таких механизмов является выраженное снижение pH в просвете кишечника (до уровня 3,6), при котором отмечается торможение роста патогенных микроорганизмов. Известно, например, что сальмонеллы, как и большинство патогенных бактерий, предпочитают нейтральную или слабощелочную среду. Согласно многочисленным исследованиям, рост сальмонелл полностью прекращается в течение двух дней при уровне pH < 4,5. Второй механизм действия заключается в непосредственной адсорбции патогенных микроорганизмов. Следует под-

черкнуть, что в этом отношении псиллиум продемонстрировал максимально эффективный уровень адсорбции наряду с диосмектитом по сравнению с другими энтеросорбентами. Наличие же у псиллиума противовоспалительного и пребиотического действия существенно повышает его возможности в патогенетической терапии кишечных инфекций, в том числе таких, как сальмонеллез и эшерихиоз.

При СРК с преобладанием **диареи** в настоящее время к назначению рекомендованы:

- лоперамид (2 мг утром или дважды в день) – в клинических исследованиях убедительного превосходства над плацебо по влиянию на боль, вздутие и общую симптоматику СРК не продемонстрировал, однако эффективен при лечении диареи, снижая частоту стула и улучшая его консистенцию (подходит только для кратковременного и эпизодического использования);

- алосетрон (антагонист 5-HT₃ серотониновых рецепторов) – доступный к назначению только в США препарат, который в виду такого хоть и редкого, но возникающего побочного эффекта как ишемический колит, назначается только женщинам с СРК, протекающим с тяжелой диареей, без ответа на другие антидиарейные препараты. В связи с возможным развитием опасных для жизни побочных эффектов, алосетрон разрешен к применению в США только врачами, аккредитованными в специальной программе по лечению СРК, и не доступен врачам общей практики.

При **вздутии** и **метеоризме** применимы:

- коррекция диеты, соблюдение которой помогает определенному числу пациентов;

- убедительных доказательств эффективности уголь-содержащих агентов, симетикона и других препаратов при СРК нет;

- пробиотики: упоминавшийся выше штамм *Bifidobacterium lactis* DN-173010 и некоторые другие в клинических исследованиях доказали свою эффективность по влиянию на вздутие, симптомы распирания и вздутия; другой штамм бифидобактерий, *Bifidobacterium infantis* 35624, не только снижал выраженность вздутия, но и влиял на основные симптомы СРК;

- антибактериальный препарат рифаксимин в дозе 400 мг 3 раза в день существенно снижает выраженность вздутия, очевид-

но, влияя на синдром избыточного бактериального роста, нередко встречающегося при СРК.

Однако, в большинстве стран мира, несмотря на весьма ограниченный список препаратов, рекомендованных для лечения диареи, вздутия, метеоризма при СРК, применяется целый ряд дополнительных лекарственных агентов, обладающих высоким профилем эффективности и безопасности.

К числу таких препаратов относятся закофальк – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина с непосредственной доставкой действующих веществ в толстую кишку. Используется в качестве дополнительного источника масляной кислоты и инулина (табл. 18).

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – уксусная, пропионовая и масляная – являются органическими кислотами, которые вырабатываются в просвете толстой кишки в процессе бактериальной ферментации неперевариваемых пищевых углеводов, пищевых и эндогенных белков (слизь и слущивающиеся эпителиальные клетки). Важнейшей из КЦЖК является масляная кислота, которая является не только источником энергии для эпителиальных клеток толстой кишки, но и влияет на широкий спектр клеточных функций, поддерживая кишечный гомеостаз. По данным многочисленных исследований, дефицит этого соединения является фактором, предрасполагающим к развитию язвенного колита и рака толстой кишки. Масляная кислота оказывает антиканцерогенное действие, инициируя апоптоз и пролиферацию колоноцитов. Кроме того, она усиливает выработку слизи, восстанавливает уровень антимикробных белков (кателицидина и дефенсинов), а также протективного фермента трансглутаминазы, тем самым благоприятно воздействует на барьерную функцию толстой кишки. Масляная кислота также ингибирует оксидативный стресс, подавляя активность миелопероксидазы, и принимает участие в репарации ДНК, повышая активность фермента глутатион-S-трансферазы. Масляная кислота также оказывает и противовоспалительное действие, подавляя активацию ядерного фактора каппа В, продукцию интерферона-γ и провоспалительных цитокинов (ИЛ-12, ФНОα).

Таблица 18.
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	Проапоптотическое 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

Инулин является растворимым пищевым волокном, которое создает питательную среду для микрофлоры кишечника, тем самым стимулируя рост полезных бактерий (пребиотическое действие). Также в результате метаболизма инулина бактериями кишки образуется эндогенная масляная кислота. Для того чтобы в полной мере реали-

зовать свои основные биологические функции, масляная кислота при приеме внутрь должна попадать в толстую кишку, избегая преждевременного всасывания в вышележащих отделах желудочно-кишечного тракта. Это становится возможным благодаря использованию специальной таргетированной технологии доставки на основе полимерной мультиматриксной структуры, позволяющей таблеткам преодолевать в неизменном виде желудок и тонкий кишечник и достигать толстой кишки. На всем протяжении толстой кишки происходит постепенное высвобождение активных веществ.

Какова же главная точка приложения Закофалька при СРК?

Масляная кислота, участвующая в поддержании гомеостаза слизистой оболочки толстой кишки, способна влиять и на возбудимость кишечных нейронов. Как было продемонстрировано в работе Soret in vivo и in vitro, бутират значительно повышает число иммунореактивных нейронов, активизирующихся под воздействием холинацетилтрансферазы, и уменьшает число нейронов, активируемых NO-синтазой. Подобные изменения сопровождаются усилением сократительной способности кишечной мускулатуры, опосредуемой ацетилхолином. Как было показано в ходе проведенного у здоровых добровольцев исследования висцеральной чувствительности методом баллонографии, ректальное введение 50–100 ммоль/л бутирата повышает порог переносимого давления и уменьшает боль, дискомфорт и интенсивность позыва на дефекацию. В качестве других механизмов, способных объяснить снижение висцеральной чувствительности на фоне терапии бутиратом, рассматриваются увеличение высвобождения серотонина (5-НТ), а также описанное выше ингибирование гистоновой деацетилазы, приводящее к усилению апоптоза клеток микроглии. Активность масляной кислоты в отношении гладкомышечных клеток была продемонстрирована на примере кишечника крысы, где введение бутирата вызывало фазные и тонические сокращения. Этот эффект проявлялся только при нанесении препарата со стороны слизистой оболочки и исчезал при механическом удалении эпителия.

Эффективность Закофалька в коррекции симптомов СРК отмечена во многих клинических и экспериментальных исследованиях, часть из которых являются плацебо-контролируемыми (рис. 9).

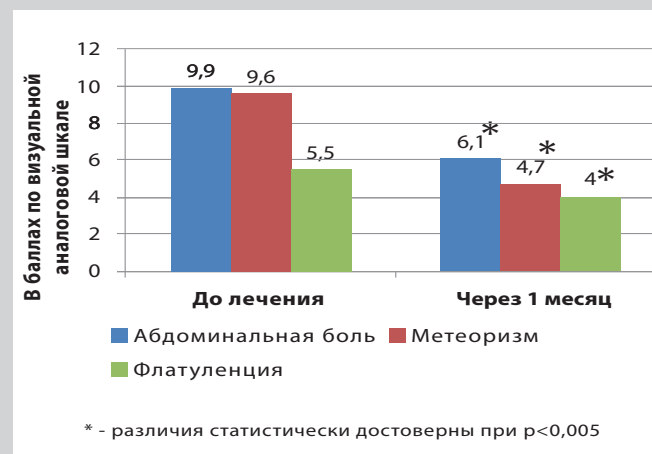


Рисунок 9.

Закофальк NMX эффективно купирует диарею при СРК с диареей. В исследование было включено 22 пациента с СРК с диареей, которые получали Закофальк 4 раза в день по 1 табл. в течение 1 месяца. Отмечена нормализация стула у 68% пациентов с СРК с диареей; выявлено статистически достоверное уменьшение абдоминальной боли, метеоризма и флатуленции (из E. Scarpellini et al., 2007)

Мы имеем собственный опыт применения Закофалька при СРК. В 2012 году было проведено открытое проспективное несравнительное исследование, в которое вошло 32 пациента с синдромом раздраженного кишечника с диареей, в том числе 18 мужчин и 14 женщин со средним возрастом $37 \pm 2,6$ года. Диагноз устанавливался согласно Римским критериям III. Всем пациентам была проведена колоноскопия, бактериологическое исследование кала с посевом на патогенную флору, серологический скрининг на глютенную энтеропатию (антитела к глютену, тканевой трансглутаминазе, эндомизию), что позволило исключить наиболее частые прочие причины хронической диареи. Выраженность болевого абдоминального

синдрома и метеоризма оценивалась субъективно по 10-балльной визуально-аналоговой шкале. Также оценивалась частота и форма стула. Всем пациентам назначалась комбинированная терапия: тримебутин 600 мг в сутки и Закофальк 3 таблетки в сутки. Тримебутин отменялся после купирования болевого абдоминального синдрома (7 последовательных дней без боли), Закофальк использовался в течение 12 недель. Допускался прием лоперамида в режиме по требованию не более 12 мг в сутки, суточные дозы приема которого учитывались.

В результате при анализе полученных данных купирование болевого синдрома было отмечено у 6 пациентов (18,8%) на 14-й день от начала лечения, у 4 больных (12,5%) на 21-й день, у 12 больных (37,5%) на 28-й день, у 7 пациентов (21,9%) на 42-й день. Итого, у 29 больных болевой синдром был купирован в сроки от 2 до 6 недель (90,7%), что позволило вывести тримебутин из схемы терапии. У 3 больных (9,3%) болевой абдоминальный синдром сохранялся, но уменьшилась выраженность боли. Рецидив болевого синдрома после отмены тримебутина отмечался только в 2 случаях из 29 (6,9%), что потребовало повторного назначения тримебутина в сроки от 2 до 4 недель. Динамика болевого синдрома в баллах была достоверной $6,4 \pm 1,3$ в начале лечения и $2,0 \pm 0,5$ по его завершении ($p < 0,05$). Метеоризм полностью разрешился к 8 неделе у всех больных. Нормализация стула отмечена у 17 больных (53,1%) к 14-му дню приема, у 4 больных (12,5%) на 21-й день, у 9 больных (28,1%) на 28-й день, у 2 пациентов (6,3%) на 42-й день. Средняя суточная доза лоперамида в течение первых двух недель снизилась с 4,7 мг до 2,5 мг. К 4-й неделе лечения лоперамидом перестали пользоваться все больные. Таким образом, комбинированная терапия с включением Закофалька, оказалась эффективной у 90,7% больных СРК с диареей.

Имеющиеся на сегодняшний день научные данные открывают широкую перспективу для применения препаратов, содержащих масляную кислоту и неферментируемые пищевые волокна, не только в качестве терапии СРК и другой функциональной патологии ЖКТ, но и в качестве средств профилактики рака толстой кишки и лечения больных с воспалительными заболеваниями кишечника.

Эти лекарственные средства, во-первых, хорошо переносятся пациентами, а во-вторых, сочетают в себе пребиотическое и терапевтическое действие, способствуя снабжению кишки жирными кислотами как экзогенного, так и эндогенного происхождения, и в итоге реализовывают весь спектр своих эффектов.

Этим требованиям в полной мере отвечает комбинация препаратов Закофальк и Мукофальк. Пероральный прием таблетированной формы позволяет улучшить переносимость пациентами масляной кислоты, в чистом виде обладающей специфическим запахом, а главное обеспечить равномерное рН-зависимое высвобождение действующих веществ – масляной кислоты и инулина – на протяжении всей толстой кишки. Мукофальк, изготавливаемый из шелухи семян подорожника (псиллиум), в результате ферментации пищевых волокон псиллиума кишечной микрофлорой, способствует продукции большого количества масляной кислоты. Таким образом, комбинация Мукофалька и Закофалька, потенцируя друг друга, позволяют добиться наивысшей концентрации масляной кислоты в просвете толстой кишки.

В связи с отсутствием четких международных алгоритмов ведения больных СРК, изменчивостью клинических проявлений у одного больного и существенной гетерогенностью вариантов течения и синдромов в общей выборке больных этим заболеванием, практикующий врач очень часто сталкивается с проблемой ведения таких больных. Нередко каждый врач ориентируется только на свой собственный опыт. Поэтому, с учетом известных научных данных, нашего собственного многолетнего опыта, факта доступности лекарственных средств в России, мы предлагаем примерный алгоритм ведения больных СРК (табл. 19).

Таблица 19.

Примерный алгоритм ведения больных СРК, адаптированный для врачей общей практики, лекарственными средствами, зарегистрированными в России*

СРК с преобладанием диареи**

- модификация образа жизни
- бускопан 10 мг 3 раза в день, курс 4–12 недель и более
- мукофальк 2–3 пакетика в сутки, курс 8–12 недель и более
- закофальк 3–4 таблетки в сутки, курс 4–8 недель, поддерживающая терапия 1–2 таблетки в сутки длительно
- при недостаточной эффективности – трициклические антидепрессанты

СРК с преобладанием запора**

- модификация образа жизни
- тримебутин 200 мг 3 раза в сутки, курс 8–12 недель и более
- при недостаточном купировании боли – бускопан 10 мг 3 раза в день, курс 4–12 недель и более
- мукофальк 2 пакетика 3 раза в сутки, курс 2–4 недели с последующим снижением дозы до минимально эффективной на длительное время
- при недостаточной эффективности – полиэтиленгликоль 1–2 пакетика в сутки, курс 4–8 недель с постепенным переходом на поддерживающую терапию мукофальком
- стимулирующие слабительные и ректальные свечи с глицерином только по требованию
- при недостаточной эффективности – трициклические антидепрессанты

СРК смешанный

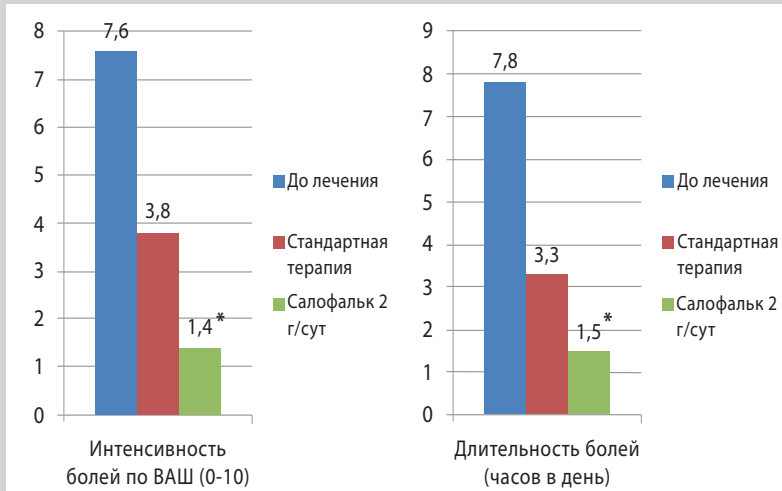
применение вышеуказанных рекомендаций в зависимости от преобладающего симптома

Примечания: * – пробиотики не включены в схемы лечения, т.к. по зарегистрированным в РФ пробиотикам рандомизированных клинических исследований не проводилось; ** – при недостаточной эффективности купирования болевого синдрома в схему терапии могут быть введены другие современные и безопасные препараты

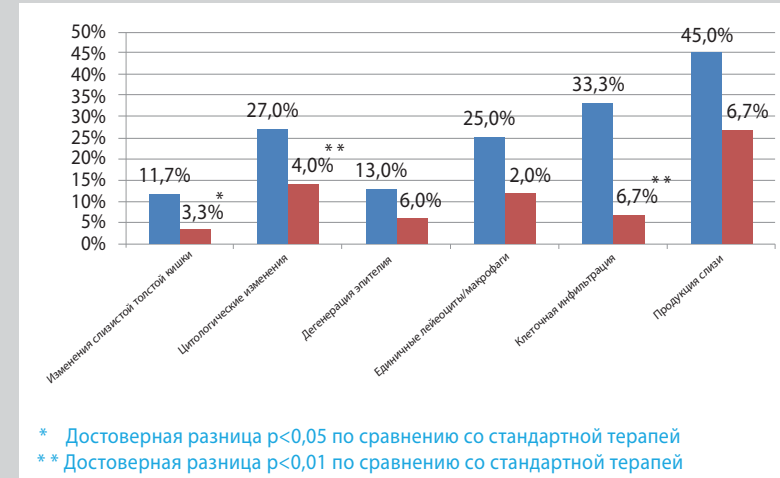
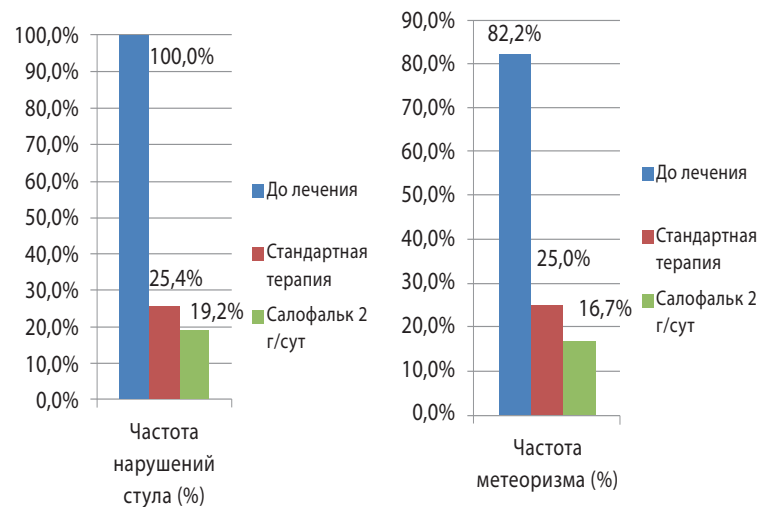
миотропного действия (пинаверия бромид, мебеверина гидрохлорид) на 2–4 недели и более.

Обсуждая вопросы классификации и патогенеза СРК, мы акцентировали внимание на особом положении постинфекционной его формы, лечение которой по современным представлениям также имеет свои особенности. Растущий научный интерес относительно гипотезы о влиянии поврежденной гастроинтестинальной иммунной системы на функцию кишечника и формирование висцеральной гиперчувствительности привел к публикациям множества клинических исследований, посвященных этой проблеме.

В настоящее время накоплено достаточное количество исследований, позволяющих с высокой степенью доверия предполагать эффективность применения так широко известного своими противовоспалительными свойствами и применяемого при воспалительных заболеваниях кишечника препарата месалазин. Интересно, что, несмотря на не изученный до конца механизм, препарат демонстрирует свою клиническую эффективность у больных с ПИ-СРК и СРК с преобладанием диареи по таким критериям, как общее клиническое улучшение, нормализация частоты и формы стула, купирование абдоминальной боли и чувства растяжения и переполнения в животе (рис. 10). Таким образом, месалазин (Салофальк) на сегодняшний день может быть рассмотрен как препарат резерва при лечении не только постинфекционного СРК, но СРК с диареей, рефрактерного к традиционной терапии.



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



* Достоверная разница $p < 0,05$ по сравнению со стандартной терапией
 ** Достоверная разница $p < 0,01$ по сравнению со стандартной терапией

Рисунок 10.

Применение Салофалька при СРК. Результаты контролируемого рандомизированного исследования, с включением 360 пациентов с различными вариантами течения СРК. Сравнивалась эффективность терапии месалазином (Салофальк) 500 мг x 4 раза (n = 120) в день в течение 28 дней по сравнению со стандартной терапией (n = 240). ВАШ – визуальная аналоговая шкала (по А.Е. Dorofeyev и соавт., 2011)
 а – эффективность Салофалька в уменьшении болевого синдрома при СРК;
 б – эффективность Салофалька в уменьшении нарушений стула и метеоризма при СРК;
 в – эффективность Салофалька в нормализации цитоморфологических параметров при СРК.

Прогноз и качество жизни для большинства пациентов с СРК благоприятны и определяются персистенцией и тяжестью симптомов. Течение болезни хроническое, рецидивирующее, но не прогрессирующее. У небольшой части больных возможно ухудшение, у некоторых – полное выздоровление. Так, по данным недавно

опубликованного эпидемиологического исследования, проведенного в США, из 18% пациентов в популяции, страдающих СРК, 38% не имели жалоб в течение 12–20 месяцев после лечения.

СРК не осложняется кровотечением, перфорацией, стриктурами, свищами, кишечной непроходимостью, синдромом мальабсорбции. Риск развития воспалительных заболеваний кишечника и колоректального рака у больных СРК такой же, как в общей популяции. Это определяет тактику наблюдения пациентов и отсутствие необходимости в более частых колоноскопиях. Врач должен знакомить пациентов с особенностями прогноза болезни, что будет улучшать их психосоциальную адаптацию.

Качество жизни «пациентов» с СРК в отношении питания, сна, отдыха, сексуальной активности, семейного и социального положения значительно снижено. Во многих исследованиях показано, что у больных с СРК оценка качества жизни страдает в сопоставимой степени с такими недугами, как язвенный колит, болезнь Крона, функциональный запор. Худшие показатели качества жизни имеют женщины и лица пожилого возраста с длительным анамнезом заболевания.

Таблица 20.

Прямые и косвенные затраты

Прямые:

- визиты к врачам
- диагностические исследования
- лечение
- стационарная и скорая помощь

Косвенные:

- низкая работоспособность
- пропуски работы
- постоянное пребывание на больничном листе
- необоснованные хирургические вмешательства

Детальные данные об **экономических аспектах** ведения больных с СРК в различных странах, в том числе и России, недоста-

точно. Хотя реальные затраты вычислить трудно, в США и Великобритании отмечено, что они значительны и, возможно, недооцениваются.

Использование медицинских ресурсов на лечение СРК приводит к прямым и косвенным затратам (табл. 20).

Высокая распространенность СРК во всех возрастных группах и такие его особенности, как полисистемность жалоб и психосоциальных факторов, отсутствие однозначного диагностического маркера, а следовательно, и эффективного метода лечения, направленного на биологический дефект, существенно увеличивают затраты.

В США СРК является проблемой, затраты на решение которого в практическом здравоохранении превышают миллиард долларов. Общие ежегодные затраты на диагностические исследования, визиты к врачу, госпитализацию и лечение превосходят затраты на обслуживание пациентов, не имеющих симптомов СРК.

Список использованной и рекомендуемой литературы

1. Головенко О.В., Михайлова Т.Л. Эффективность пищевых волокон из оболочки семян подорожника овального (псиллиум) в лечении внутренних болезней // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* – 2010. – №2. – С.15-23.
2. Лоранская И.Д., Лаврентьева О.А. Синдром раздраженного кишечника. Учебное пособие. – 2011. – 38 с.
3. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И.. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях // *Клин. перспект. гастроэнтер., гепатол.* – 2012. – №2. – С. 35-39.
4. Синдром раздраженного кишечника. Методическое пособие под редакцией проф. Маева И.В. – 2004. – 70 с.
5. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004; 126(3):693-702.
6. Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome: a study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med* 1962; 31: 307-323.
7. Chen, P.S. et al., Valproic acid and other histone deacetylase inhibitors induce microglial apoptosis and attenuate lipopolysaccharide-induced dopaminergic neurotoxicity. *Neuroscience*, 2007. 149 (1): p. 203–12.
8. Dorofeyev A.E., Kiriyan E.A., Vasilenko I.V. et al. Clinical, endoscopic and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2011;4 141–153.
9. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390.
10. DuPont AW. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Clin Infect Dis*. 2008;46(4):594-599.
11. Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M. et al. Effect of fibre,

antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008;13;337.

12. Frigerio G, Beretta A, Orsenigo G, et al. Irritable bowel syndrome. Still far from a positive diagnosis. *Dig Dis Sa* 1992; 37: 164-167.

13. Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, Mayer E. Patient-perceived severity of irritable bowel syndrome in relation to symptoms, health resource utilization and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:553-559.

14. Ivashkin V.T., Polouektova E.A., Minushkin A.N. et al. Clinical evaluation of the rome ii questionnaire for the diagnosis of functional gastrointestinal disorders (fgid), as compared with the diagnostic of the clinician, in patients consulting in gastroenterology. Results of a multicentre russian trial // *Gut* 2005; 54 (Suppl VII) A3.

15. Irritable bowel syndrome. *Gasrtroenterology clinics of North America*. Guest editor W.D.Chey. March 2011; volume 40; № 1.

16. Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford M. Physical and psychological co-morbidity in irritable bowel syndrome: a matched cohort study using the General Practice Research Database. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(5): 879-886.

17. Kilkens, T. O., et al., Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. *Gut*, 2004. 53 (12): p. 1794–800.

18. Kruis W, Thieme CR, Weinzirl M. et al. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome: its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 1984; 87:1-7.

19. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001;121:799-804.

20. Locke GR, III, Zinsmeister A, Talley NJ, Fett SL, Melton J. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc* 2000;75:907-912.

21. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *BMJ* 1978; 2: 653-654.

22. Mitsui, R., et al., Neural and non-neural mediation of propionate-induced contractile responses in the rat distal colon. *Neurogas- troenterol Motil*, 2005. 17 (4): p. 585–94.

23. Scarpellini E. et al. Efficacy of butyrate in the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis.* 2007; Suppl. 1: 19-22.

24. Soret, R., et al., Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats. *Gastroenterology*, 2010. 138 (5): P. 1772–82.

25. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP. et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000;47(6):804-11..

26. Spiller RC. Role of infection in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol.* 2007;42:41-7.

27. Talley N.J., Weaver A.I., Zinsmeister A.R., Melton L.I. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 165-177.

28. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. – In: Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, eds. *The functional gastrointestinal disorders. 2nd ed.* Washington: Degnon, 2000.

29. World Gastroenterology Organization. *Global Guideline. Irritable bowel syndrome: a global perspective.* 2009.