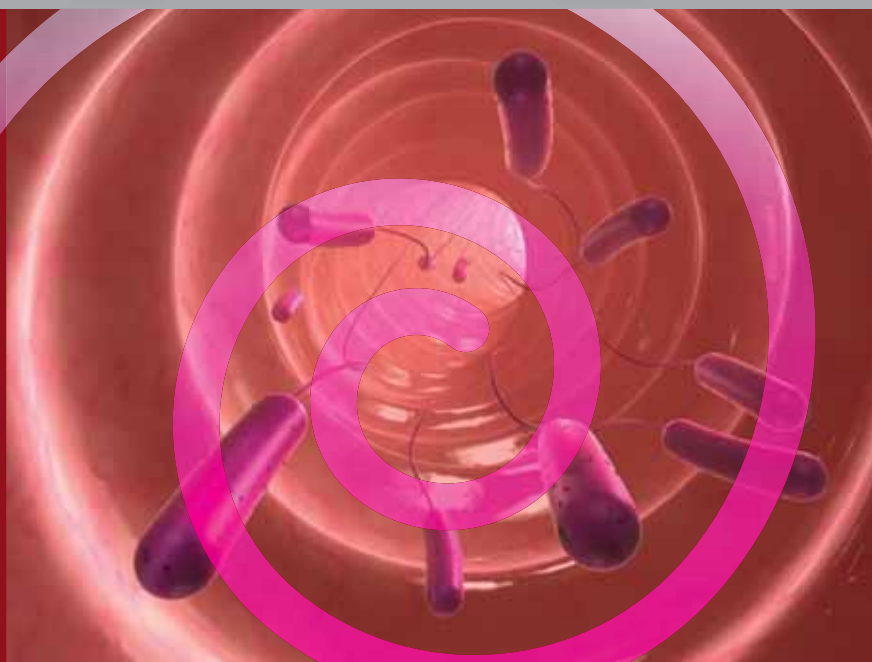


И.В. Маев, С.В. Черёмушкин, Ю.А. Кучерявый
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России,
кафедра пропедевтики внутренних болезней
и гастроэнтерологии, Москва



Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV.

О роли висцеральной
гиперчувствительности
и способах ее коррекции

Москва, 2016

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

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

**Синдром раздраженного кишечника.
Римские критерии IV.**

**О роли висцеральной
гиперчувствительности и способах
ее коррекции**

Москва, 2016

УДК 616.34/.35-002-02-07-08(075.9)
ББК 54.133,11я77
М13

Маев И. В.

Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции / И. В. Маев, С. В. Черёмушкин, Ю. А. Кучерявый ; ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. – М. : Прима Принт, 2016. – 64 с. : ил., табл. – ISBN 978-5-9907558-3-3.

I. Черёмушкин С. В.

II. Кучерявый Ю. А.

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.

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

Кучерявый Ю.А. – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кандидат медицинских наук, Главный гастроэнтеролог Центральной дирекции здравоохранения ОАО «РЖД»

Черёмушкин С.В. – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кандидат медицинских наук, Главный терапевт Центральной дирекции здравоохранения ОАО «РЖД»

УДК 616.34/.35-002-02-07-08(075.9)
ББК 54.133,11я77

ISBN 978-5-9907558-3-3

© Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В., 2016

Содержание

Введение	4
1. Дефиниция и эволюция клинических критериев СРК	4
2. Эпидемиология СРК	8
2.1. Сложности эпидемиологической оценки СРК	8
2.2. Заболеваемость	9
2.3. Глобальная распространенность	10
2.4. Обращаемость	12
2.5. Пол и возраст	14
2.6. Влияние социально-экономического статуса на развитие СРК.....	16
2.7. Генетическая предрасположенность или формирование СРК у ребенка родителями?	17
2.8. Естественное течение СРК.....	18
2.9. Коморбидные состояния, утяжеляющие течение СРК	20
2.10. Ошибочность диагноза, хирургия и СРК, смертность	21
3. Классические концепции патофизиологии СРК.....	23
3.1. Висцеральная гиперчувствительность – основная причина боли при СРК... 23	
3.2. Психологические аспекты	26
3.3. Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта	27
3.4. Нейроэндокринная система (ось «головной мозг–кишка»).....	27
3.5. Воспаление при СРК	28
3.6. Концепция постинфекционного СРК.....	31
3.7. Микробиота.....	32
3.8. Факторы питания	33
4. Диагностика	29
5. Лечение	32
Литература	60

ВВЕДЕНИЕ

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, функциональную диарею и неспецифические функциональные расстройства кишечника. И СРК занимает в этом списке первую позицию по праву наибольшей распространенности и изученности.

1. ДЕФИНИЦИЯ И ЭВОЛЮЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ СРК

Сегодня синдром раздраженного кишечника (СРК) – это хроническое функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, при котором пациенты испытывают боль или дискомфорт в животе с постоянной ассоциацией с изменением кишечной привычки, проявляющейся либо преобладанием диареи (СРК-Д), либо запоров (СРК-З), либо их чередованием (СРК-С, смешанный вариант). Сложность изучения этого заболевания, особенно с точки зрения эпидемиологии, заключается в отсутствии до сих пор биологического маркера, что позволяет диагностировать СРК только лишь клинически.

Самые ранние научные публикации, описывающие СРК, относятся к рубежу XIX и XX веков. В начале XIX века диагноз устанавливался только на основании исключения опухолевых, воспалительных или инфекционных заболеваний после выполнения всеобъемлющего обследования больных, а в ряде случаев после выполнения «обширных необоснованных операций». И к 1970-м годам СРК оставался «слишком часто неправильно диагностируемым и плохо понятным состоянием» с сохранением явной главной проблемы этого заболевания, актуальной и в наши дни, выполнением этим больным неудачных или ненужных операций.

В попытке повлиять на эту ситуацию, стандартизировать диагностику СРК и сократить количество выполняемых необоснованных операций этим пациентам Мэннинг создал первый набор формальных критериев, которые позволили с определенной долей достоверности диагностировать синдром без необходимости обширного дорогостоящего обследования. И этот набор симптомов лег в основу разработки Римских диагностических критериев СРК в существовавшей до недавнего времени третьей редакции.

При оценке и обобщении результатов эпидемиологических исследований СРК важно учитывать применяемые диагностические критерии, так как они отражают, как обстояли дела с диагностикой СРК, и обнажают различия между исследованиями в различные годы изучения синдрома.

В большинстве подобных исследований, заслуживающих внимания с точки зрения доверия к их результатам, использовались либо критерии Мэннинга, либо Римские критерии II или III (таблица 1).

В мае 2016 мировое гастроэнтерологическое сообщество на Американской гастроэнтерологической неделе познакомилось с Римскими критериями IV (таблица 2), и сегодня можно сказать что, возлагаемые на них надежды не совсем оправдались, поскольку, к сожалению, и теперь практикующие гастроэнтерологи мира в своих руках все еще не имеют универсальных инструментов для курации больных СРК.

Необходимо подчеркнуть ряд важных нюансов данных критериев, позволяющих отличать функциональную патологию ЖКТ от других расстройств, а именно, анамнез (начало клинических проявлений в течение не менее 6 месяцев до постановки диагноза), текущая активность (наличие симптомов в течение последних 3 месяцев), частота (указанные в критериях симптомы беспокоят как минимум 1 раз в неделю, в отличие от 3 дней в месяц, как предлагалось в Римских критериях III) и все это при отсутствии очевидных анатомических и физиологических отклонений при проведении рутинного клинического обследования по показаниям, иными словами, отсутствие «симптомов тревоги».

Таблица 1.

Эволюция диагностических критериев СРК

Мэннинг (1978) ¹	Рим I (1989) ²	Рим II (1999) ³	Рим III (2006) ⁴
2 или более из следующих симптомов: - вздутие живота; - облегчение боли при дефекации; - частый стул с болью; - жидкий стул в начале болей; - пассаж слизи; - ощущение неполного опорожнения.	По крайней мере 3 месяца непрерывной или рецидивирующей боли в животе: - облегчение при дефекации или связь с изменением консистенции стула. Как минимум 2 из следующих симптомов по крайней мере 25% дней: - изменение частоты стула; - изменение формы стула; - изменение пассажа стула; - пассаж слизи; - вздутие живота или его растяжение.	По крайней мере 12 недель за последние 12 месяцев непрерывной или рецидивирующей абдоминальной боли или дискомфорта. По крайней мере 2 из следующих симптомов: - облегчение при дефекации; - изменение частоты стула; - изменение формы стула. Появление симптомов более чем за 12 месяцев до постановки диагноза.	По крайней мере 3 дня в месяц за последние 12 недель непрерывной или рецидивирующей абдоминальной боли или дискомфорта. По крайней мере 2 из следующих симптомов: - облегчение при дефекации; - изменение частоты стула; - изменение формы стула. Появление симптомов более чем за 6 месяцев до постановки диагноза.

- 1 – Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. Br Med J. 1978;2(6138):653–654.
2 – Saito YA, Locke GR, Talley NJ, Zinsmeister AR, Fett SL, Melton LJ, 3rd A comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigations of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2000;95(10):2816–2824.
3 – Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut. 1999;45(Suppl 2):II43–II47.
4 – Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006;130(5):1480–1491.]

Кроме того, в отличие от предыдущих редакций Римских критериев из текущего определения исключен термин дискомфорт, на том основании, что, во-первых, не все языки мира имеют это слово, а во-вто-

рых, и это, пожалуй, главное, различная и неопределенная трактовка этого термина пациентами. И последний факт был подтвержден в исследовании Palsson, 2014 г.

Таблица 2.

Римские диагностические критерии СРК IV

Рецидивирующая абдоминальная боль, в среднем, как минимум 1 день в неделю за последние 3 месяца, ассоциированная с 2 и более следующими симптомами:

- связанная с дефекацией;
- ассоциированная с изменением частоты стула;
- ассоциированная с изменением формы стула.

Критерии валидны при условии их наличия в течение последних 3 мес. с началом симптомов не менее 6 мес. назад!

Таким образом, сегодня главный симптом СРК – это боль в животе, связанная с дефекацией в ассоциации с нарушением кишечной привычки, а не дискомфорт, вздутие, растяжение или другие ощущения больного.

Еще одной отличительной чертой обновленных рекомендаций является замена фразы «облегчение после дефекации» на «связанную с дефекацией», т.к. мировой клинический опыт показывает, что у довольно значительной части больных этого облегчения не происходит, более того, ряд пациентов с СРК отмечают ухудшение после дефекации.

Мы полагаем, что все эти нюансы нового определения СРК позволят существенно снизить количество ложных диагнозов и гипердиагностики этого синдрома.

Несмотря на это, многие скептики до сих пор утверждают, что Римские критерии полезны только для клинических исследований и не применимы в клинической практике. Критерии были составлены по оценкам специалистов второго и третьего уровня медицинской помощи, которые, несомненно, оценивали популяцию пациентов, существенно отличающуюся от когорты больных первичного звена здра-

воохранения, где критерии и должны быть широко реализованы. К сожалению, этот факт находит свое отражение в реальной жизни. Интернисты часто используют совершенно другие «решающие» клинические признаки (например, такие как вздутие живота или психологический стресс) при диагностике СРК и совершенно не придерживаются рекомендованного набора симптомов.

Мы полагаем, что это больше проблема адекватной и квалифицированной пропаганды Римских критериев в массы практикующих врачей, преодоление инерционности, которая так ей присуща. И эта позиция находит свою поддержку со стороны международных согласительных документов по оптимальной диагностике и лечению СРК, поощряющих следовать Римским критериям.

Безусловно, правдивость и диагностическая ценность представленных в таблице критериев были изучены, однако это не было сделано с точки зрения стандартной оценки чувствительности и специфичности в обобщенной популяции больных СРК. И, как мы уже неоднократно говорили, обусловлено это прежде всего отсутствием универсального биомаркера заболевания, способного выступить независимым подтверждением диагноза. Поэтому специфичность оценивалась в сравнении с лицами с органической патологией ЖКТ, а чувствительность среди лиц, у которых диагноз уже был установлен (потенциально не типичная маленькая выборка). В соответствии с этими условиями и были получены более чем скромные результаты специфичности критериев для диагностики СРК среди лиц с органической гастроинтестинальной патологией, которая составила 0,7, что отражает факт общности симптомов СРК с другой патологией ЖКТ. Специфичность возрастает до 0,9 при условии обнаружения симптомов—«красных флагов» СРК, таких как анемия, редукция массы тела или ректального кровотечения, что присуще только 3% пациентов, и дальнейшее углубленное обследование позволяло исключить диагноз СРК. Чувствительность по всем критериям колеблется от 0,4 до 0,9, напрямую зависит от опыта клинициста и, предположительно, отражает степень уверенности и доверия к критериям с позиции возможности утвердительно устанавливать диагноз.

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СРК

2.1. СЛОЖНОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СРК

Чтобы максимально объективно оценивать полученные в многочисленных эпидемиологических исследованиях данные, необходимо учитывать определенные нюансы, вытекающие все из того же отсутствия золотого стандарта определения СРК. Как уже было указано выше, диагностические критерии синдрома и по сей день не являются универсальными, имеются большие погрешности в их практическом применении и потому результаты получаемых данных не совсем объективно отражают реальную картину. С другой стороны, отсутствие универсальной или стандартизированной терапии СРК, множество препаратов с безрецептурным доступом и большое количество пациентов, не принимающих лекарственную терапию вообще, также не позволяют достоверно оценить эпидемиологию этого заболевания с позиции лекарственной терапии. Ну и в заключение необходимо отметить, что СРК никогда не является причиной летального исхода, часть больных направляется на госпитализацию с уже установленным диагнозом, который опровергается в процессе обследования в стационаре, а у части больных происходит обратная ситуация. Все это затрудняет эпидемиологическую оценку синдрома и влияет на критический отбор максимально объективных из многочисленных исследований, посвященных этому вопросу, для последующей интерпретации полученных данных.

2.2. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Согласно накопленному опыту, появление первых симптомов СРК, как правило, не совпадает с установлением впервые диагноза, поскольку в большинстве случаев обращение к врачу происходит отсрочено. В связи с этим лишь немногие исследования способны приоткрыть завесу тайны в этом вопросе.

В одном исследовании, выполненном в США, когда заболеваемость оценивалась на стратифицированной по полу и возрасту выборке 1021 жителя округа Олмстед, штат Миннесота, путем двукратного опроса высланным по почте специально составленного вопросника с разницей во времени 1 год, 9% из 582 ответчиков, изначально не имевших признаков СРК, отметили появление первых симптомов заболевания, что составило показатель заболеваемости 67 на 1000 человек в год. В то же время исследования, в которых диагноз СРК устанавливается только врачом, демонстрируют более скромные данные заболеваемости – около 2 на 1000 человек в год.

2.3. ГЛОБАЛЬНАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Данные о распространенности СРК значительно отличаются на международном уровне, причем порой как внутри одной страны, так и между различными регионами мира, что наглядно представлено на рисунке 1.

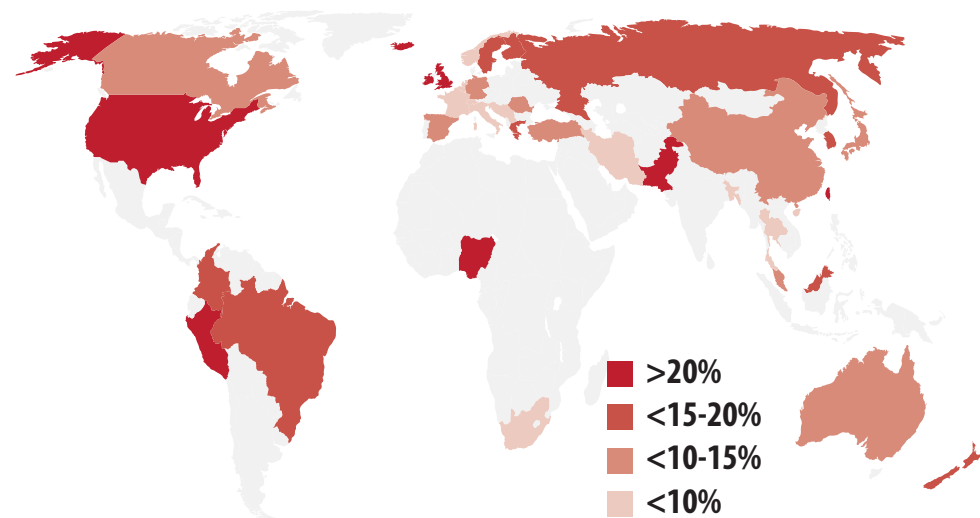


Рисунок 1.

Распространенность синдрома раздраженного кишечника в мире, согласно представленным официальным отчетам (взято у Canavan C., 2014)

Большинство исследований, касающихся оценки распространенности СРК в мире, выполнены в странах Европы, Юго-Восточной Азии и в Северной Америке. И опираются они на массовые опросы населения, часто проведенных с помощью почтовых анкет или телефонных интервью. Полученные результаты опроса, а по сути самооценка своих симптомов опрошенными субъектами, подвергается анализу специалистами сквозь призму соответствия их одним из диагностических критериев. Ряд других исследований включает в себя опрос пациентов, обратившихся за консультацией по поводу имеющейся у них симптоматики, в результате которой им был установлен диагноз СРК. Согласно обобщенным данным таких исследований распространенность СРК в мире колеблется в пределах между 10% и 25%. И согласно метаанализу Lovell R. суммарная оценка распространенности заболевания составила 11,2% (95% ДИ, 9,8-12,8) с различием в регионах земного шара: от самой низкой в Южной Азии (7%) до самой высокой в Южной Америке (21%).

Мы неоднократно подчеркивали гетерогенность имеющихся эпидемиологических данных. Раса, социально-экономический статус, уровень развития страны, различная трактовка определения СРК, применяемые диагностические критерии и используемая методика – вот лишь некоторые причины этого. Интересно, что в исследованиях, в которых в процессе отбора больных опирались на критерии Мэннинга, результаты распространенности СРК были выше результатов тех исследований, в которых использовались Римские критерии. Однако, по данным упомянутого нами метаанализа, эти различия в целом были недостоверными и распространенность СРК существенно не зависела от календарного года выполнения исследования.

Вполне вероятно, что в основе указанной гетерогенности лежат международные различия в доступе к медицинскому обслуживанию и приемлемость диагноза, причем как со стороны врачей, так и со стороны пациентов, которым он устанавливается. Легкая доступность к медицинской помощи, повышенная стрессовость современной жизни и сниженное качество жизни будут приводить к повышению распространенности, а стигма трактовки симптомов и диагноза СРК как вариация нормы будет определять низкую обращаемость и, соответственно, снижать распространенность.

2.4. ОБРАЩАЕМОСТЬ

Отдельно рассматривая вопрос обращаемости за медицинской помощью при СРК широко известен эпидемиологический «феномен айсберга», вероятно, он характерен для функциональной патологии в целом. Заключается он в том, что значительная часть больных СРК не ищет консультативной помощи, и в англоязычной литературе эта группа пациентов трактуется как nonconsulters, в отечественной литературе – «непациенты с СРК». В мире, по данным различных исследований, доля пациентов с таким поведением составляет от 10% до 70%.

Те же, кто ищет консультативной помощи, отнесены в группу consulters, или «пациенты с СРК». Так, к помощи первичного звена здравоохранения в Великобритании прибегают 30-50%, в Германии – 10-50%. В Италии 50% консультирующихся, в Нидерландах – 30%, 20% в Бельгии и 10% в Швейцарии, Франции и Испании. Такой значительный разброс данных обусловлен теми же причинами, которые указывались выше. Кроме того, они основаны на субъективном критерии оценки, основанном на воспоминании пациентов о своем консультативном поведении. Лишь одно исследование, выполненное в США, позволяет с высокой долей доверия говорить о 30% консультирующихся, среди которых 80% имели СРК-Д.

В попытке разобраться в причинах такого поведения больных СРК, ученые пришли к выводу, что существенных различий в тяжести имеющихся желудочно-кишечных симптомов в обеих группах пациентов нет, однако те, кто активно обращался за медицинской помощью, демонстрировали более высокий уровень ощущения боли, значительную тревожность и весомое снижение качества жизни.

И здесь интересно разобраться, к какому же специалисту попадает на прием больной СРК. По обобщенным данным, подавляющее большинство, 55% пациентов, впервые обращаются к врачу общей практики, составляя 12% от всего количества принятых больных этим специалистом за отчетный период. 25% пациентов с СРК впервые приходят к гастроэнтерологу, составляя 28% контингента больных,

наблюдающихся у него. Подсчитано, что половина рабочего времени гастроэнтеролога тратится на больных СРК. Примерно 15% больных изначально обращаются к психиатру по поводу той или иной психопатологии, сопровождающей течение СРК, и лишь 5% пациентов попадают к врачам других специальностей – чаще всего к гинекологам, хирургам, эндокринологам. Председатель Римского комитета по изучению функциональной патологии ЖКТ профессор Drossman D.A. в одной из своих работ пишет о том, что «от того, к какому специалисту попадет на первичный прием пациент с СРК, будет зависеть в целом исход его лечения». И с этим утверждением невозможно не согласиться.

2.5. ПОЛ И ВОЗРАСТ

Согласно данным большинства исследований, женщины испытывают симптомы СРК в 1,5-3 раза чаще мужчин, причем это не зависит от используемых диагностических критериев (рисунок 2).

В целом в мире общая распространенность СРК у женщин на 67% выше, чем у мужчин (отношение шансов 1,67 [95% ДИ 1,53–1,82]). Это относительное различие отражает абсолютную разницу в распространенности СРК немногим более 5% между мужчинами и женщинами с преобладанием у женщин – 14% (95% ДИ 11,0–16,0) по сравнению с 8,9% у мужчин (95% ДИ 7,3–10,5). Справедливости ради надо сказать, что в таких регионах планеты, как Южная Азия, Южная Америка и Африка частота диагностирования СРК у мужчин близка к таковой у женщин, а в некоторых случаях и выше. Что же касается обращаемости, то в этом вопросе гендерных различий не обнаруживается: и мужчины, и женщины в равной пропорции ищут помощи в первичном звене здравоохранения.

Надо полагать, что такие различия и в гендерном вопросе при СРК вполне можно объяснить теми же причинами, что и различия в данных по общей распространенности. С большей уверенностью можно говорить о том, что рост заболеваемости СРК может служить показателем неудовлетворенной потребности населения, в здравоохранении в том числе.

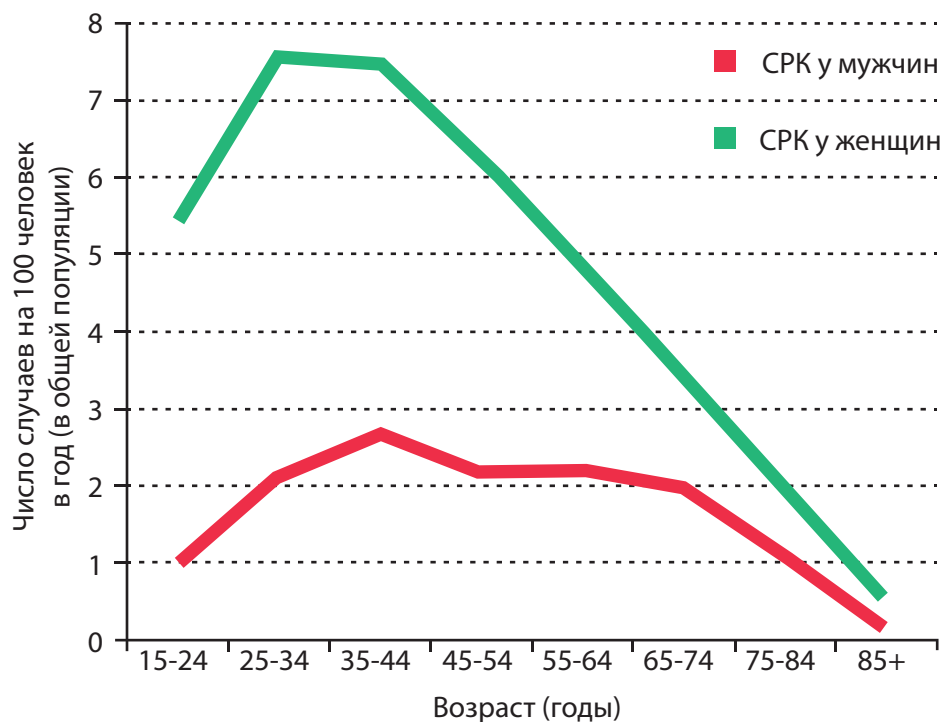


Рисунок 2.

Гендерные отличия при СРК (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

СРК – заболевание, которое встречается во всех возрастных группах, включая детей и стариков, при этом возраст существенно не влияет на частоту распределения подтипов. Но все же более 50% больных СРК сообщают о появлении у них симптомов в возрасте до 35 лет, а данные о распространенности СРК свидетельствуют о значительном ее снижении на 25% в группе лиц старше 50 лет, по сравнению с теми, кто моложе. Эти данные позволяют предположить способность симптомов заболевания угасать и возобновляться со временем, что не соответствует расхожему мнению о том, что СРК является хроническим пожизненным состоянием, потому что если бы это было бы так, распространенность СРК тогда должна оставаться как минимум постоян-

ной, а возможно, и увеличиваться с возрастом. В связи с этим, вероятно, более правильно назвать СРК рецидивирующим состоянием.

Кроме того, пациенты в возрасте старше 50 лет отмечают у себя уменьшение болевого синдрома, тем не менее их общее качество жизни становится хуже. Talley N. в своем исследовании приводит еще одно интересное наблюдение – лица старше 65 лет до обращения за первичной консультацией к врачу имели продолжительность своих симптомов более года, в то время как у тех, кто был моложе 65 лет, продолжительность симптомов была значительно короче. Однако необходимо отметить, что появление СРК-подобных симптомов у больных старше 60 лет впервые ставит под сомнение диагноз СРК. Таким пациентам следует особенно тщательно исключать органические заболевания, в первую очередь колоректальный рак, дивертикулез, полипоз, ишемический и микроскопический колит.

2.6. ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО СТАТУСА НА РАЗВИТИЕ СРК

Еще в 1993 году в своей работе Drossman D. предположил связь развития функциональной патологии ЖКТ и СРК, в частности, с более низким социально-экономическим статусом, что в последующем находило свое подтверждение такими факторами развития заболевания, как низкий уровень доходов, ведущий к неполноценному медицинскому обслуживанию, снижение общего качества жизни и повышение жизненных стрессоров.

Однако есть и другое мнение на этот счет. Дети, относящиеся к высшей социально-экономической группе, имеют более высокую распространенность СРК среди своих сверстников. Более того, отмечается, что в тех областях, в которых меньшая часть населения занята физическим трудом, наблюдается большая частота встречаемости СРК. Так, у сельских жителей, которые занимаются преимущественно физическим трудом и в достаточной степени питаются растительной пищей, синдром встречается значительно реже, чем у жителей городов. В свою очередь, среди горожан СРК наиболее распростра-

нен в крупных мегаполисах и столицах, несколько реже встречается у жителей мелких городов и еще реже наблюдается среди населения поселков городского типа. Это поддерживает гипотезу о том, что СРК – это болезнь индустриализации и урбанизации, что глобально подтверждается ростом распространенности этого заболевания в Азии, Южной Америке и Африке, где в регионах возросшего достатка жизнь становится более насыщенной стрессами, меняются пищевые предпочтения, здравоохранение становится более доступным, а пациенты более комплаентны.

2.7. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ ИЛИ ФОРМИРОВАНИЕ СРК У РЕБЕНКА РОДИТЕЛЯМИ?

Анализ генетической предрасположенности показывает, что относительный риск развития СРК в два раза выше у лиц, близкий (биологический) родственник которых уже имеет это заболевание. В то же время при исследовании близнецов наличие матери или отца, имеющих СРК, является независимым фактором риска приобретения заболевания детьми, и этот факт более сильный предиктор, нежели вероятность развития СРК у обоих близнецов. Лишь в менее чем 20% пар монозиготных близнецов у обоих развивается этот синдром.

Все эти факты свидетельствуют о том, что наследуемость СРК в большей степени связана с так называемым поведением изученной болезни, нежели с генетическим кодированием, и подтверждает постулат о биопсихосоциальной модели развития этого заболевания.

2.8. ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ СРК

Симптоматика, наблюдаемая у пациентов с СРК, с течением времени может существенно колебаться. На протяжении первых двух лет от начала заболевания, как правило, наблюдается персистирование клинической картины, однако в течение коротких периодов времени одни симптомы могут прекращаться, а вслед за ними появлять-

ся другие, новые. В первые три месяца после постановки диагноза больные испытывают в среднем четыре атаки клинических проявлений в месяц, самая длинная из которых может длиться до 5 суток, и большинство пациентов описывают продолжительность ощущений составляющую более полусуток. Однако уже через год после установления диагноза около 30-45% страдающих СРК отмечают длительные периоды времени без симптомов, потенциальное состояние ремиссии, а после 10-летнего стажа заболевания порядка 50-70% больных сообщают о персистировании у них симптомов.

Интересно, что почти половина (45%) пациентов с СРК, у которых наблюдается ремиссия синдрома, впоследствии будет иметь симптоматику других функциональных желудочно-кишечных расстройств и приблизительно у двух третей из них разовьется клиника функциональной диспепсии, распространенность которой среди больных СРК более чем в семь раз выше по сравнению с контрольной группой.

В тех случаях, когда при курации больных СРК удается устранить желудочно-кишечные симптомы, возникает высокая вероятность появления у большинства из них клиники других функциональных заболеваний. А субъекты с исходно низким качеством жизни и повышенным уровнем тревоги изначально чаще остальных страдают перекрестом с другими различными функциональными расстройствами.

Таким образом, если обобщить эти данные с ролью социальных факторов в развитии СРК, семейного анамнеза заболевания, небезосновательно рассматриваемый часто вариант «поведения изученной болезни», высокую степень способности к соматизации симптомов, можно сделать вывод о том, что СРК является одним из проявлений заложенной предрасположенности к развитию функциональной патологии.

2.9. КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ, УТЯЖЕЛЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ СРК

Приблизительно у половины больных СРК почти вдвое чаще, чем в популяции, наблюдаются такие состояния-спутники, как фибромиалгия, синдром хронической усталости, синдром хро-

нической боли в спине, хронической тазовой и головной боли и дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. Перечисленные состояния не имеют морфологического подтверждения, их наличие определяется лишь клинически, на основании характерных симптомов, часто перекрещиваются между собой и другими заболеваниями и также остаются малоизученными. И, вероятно, пациенты, имеющие тот или иной набор перекреста этих состояний, должны рассматриваться под единым термином «функционально-соматические синдромы». В то же время необходимо учитывать, что СРК вполне могут сопутствовать соматические состояния, и систематический обзор, выполненный Whitehead W в 2002 году, подтверждает идею о том, что они не являются результатом соматизации. Однако у таких пациентов СРК протекает более тяжело по сравнению с теми, кто не имеет коморбидных соматических заболеваний. Ну и, конечно же, «соседство» СРК с депрессией или тревогой, которыми страдает более половины этих больных, значительно утяжеляет проявления соматических симптомов.

2.10. ОШИБОЧНОСТЬ ДИАГНОЗА, ХИРУРГИЯ И СРК, СМЕРТНОСТЬ

У пациентов, не имеющих симптомов «тревоги», при уже установленном диагнозе СРК частота выявления какой-либо органической патологии при выполнении в последующем колоноскопии не выше, чем у здоровых лиц, и колеблется, по данным различных авторов, в пределах 10-40%. Более того, выполнение колоноскопии больным, имеющим симптомы «тревоги», в большинстве случаев не подтверждает наличие какой-либо органической патологии.

Однако эндоскопическое исследование позволяет от 9 до 16 раз чаще диагностировать воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) у больных СРК, чем в общей популяции, тем самым подтверждая гипотезу возможности начального протекания ВЗК под «маской» СРК и некой общности симптомов этих заболеваний. И в среднем промежуток между установлением этих диагнозов составляет 2-3 года. Заболеваемость колоректальным раком в первый год

установления диагноза СРК составляет около 1%, что несколько выше ее значений в целом у населения, но уже через год она возвращается к популяционному уровню.

Исходя из коварства протекания СРК, нередко клиническая картина может ошибочно восприниматься или маскировать какую-либо органическую патологию органов ЖКТ или малого таза. Это обуславливает существующий повышенный риск у пациентов с СРК быть подвергнутыми ненужному хирургическому вмешательству. Тому свидетельством являются клинические исследования, которые демонстрируют следующие неутешающие данные, касающиеся этого вопроса: больным СРК почти в три раза чаще выполняется ненужная холецистэктомия и в два раза чаще аппендэктомия или гистерэктомия.

Что же касается смертности, то, несмотря на то что СРК – это функциональное состояние, которое значительно снижает качество жизни пациентов, часто связанное с депрессией и суицидальными наклонностями, высоким риском подверженности инвазивных процедур и хирургических вмешательств, обобщенные данные исследований показали, что СРК не ассоциирован с повышенной смертностью. Наиболее крупное исследование, проведенное в этой области в США и охватившее более 4000 больных, составивших в сумме более 30 000 пациенто-лет и с 1101 смертью в исходе, не продемонстрировало повышенную смертность в группе больных СРК по сравнению с таковой в общей популяции (отношение шансов 1,06 [95% ДИ 0,86–1,32]).

Таким образом, лица, обратившиеся к врачу с очевидной клинической картиной СРК, становятся «СРК-пациентами». Далеко не все субъекты с симптомами СРК направляются к специалисту. Однако, такие пациенты составляют не менее 12% всех больных, посещающих врачей общей практики, и около 30% больных, консультирующихся у гастроэнтерологов. Распространенность «СРК-пациентов» значительно ниже, чем лиц с симптомами, у которых можно было бы диагностировать СРК. Количество консультируемых женщин по сравнению с мужчинами примерно одинаковое – около 50%, в то

время как женщины страдают этим заболеванием чаще мужчин. Вероятность оказаться «СРК-пациентом» определяется не только количеством симптомов, но также и психосоциальными детерминантами (Drossman D.A. и соавт., 1988).

3. КЛАССИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ СРК

Фундаментальное изучение основ патофизиологии СРК сегодня направлено на открытие неуловимого до сих пор биомаркера заболевания. В будущем это позволит с высокой достоверностью дифференцировать СРК не только от других функциональных желудочно-кишечных расстройств, но и от органических заболеваний кишечника. Такова задача перед учеными на ближайшее время. Сложность решения последней заключается в многофакторности заболевания и тесной взаимосвязи всех его звеньев. Ниже рассмотрим современные концепции патогенеза синдрома раздраженного кишечника в свете достижений в его изучении в последние годы.

3.1. ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ – ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА БОЛИ ПРИ СРК

Висцеральная гиперчувствительность (ВГЧ) сегодня рассматривается как одна из основных гипотез в объяснении болевого синдрома при СРК и даже была предложена в качестве «биологического маркера» этого заболевания.

Феномен висцеральной гиперчувствительности был обнаружен в 80-е годы прошлого столетия в результате оценки порога ощущений больных в ответ на ректальное растяжение. Методика этого теста, с одной стороны, достаточно проста: в прямую или сигмовидную кишку заводятся зонд с раздуваемым воздухом или жидкостью баллоном и в зависимости от того, на какой объем баллона реагирует пациент, делают выводы о степени чувствительности. С другой сторо-

ны, несмотря на кажущуюся простоту проведения теста, эта методика не нашла широкого применения в рутинной практике и пока продолжает использоваться исключительно в научных целях.

ВГЧ – это повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые стимулы. По данным исследований, выраженность ВГЧ достоверно коррелирует с симптомами СРК. Она может реализовываться посредством как периферических, так и центральных механизмов, влияющих на восприятие боли. Оптимальные методы для ее оценки у человека пока еще до конца не определены. Современные методики выявления ВГЧ включают стимуляцию ободочной кишки с помощью компьютеризированного баростата или электростимуляцию. Оценка степени выраженности ответной реакции в числе прочих производят по рефлексу нижних конечностей, а также методиками визуализации головного мозга, такими как функциональная МРТ и позитронноэмиссионная томография. В большом количестве исследований с различными методиками было показано, что у пациентов с СРК сенсорные пороги восприятия боли в ответ на раздувание ректального баллона достоверно снижены.

В 2000 году Mertz H и соавторы показали различия в активации участков мозга в ответ на болезненный стимул прямой кишки при СРК у пациентов в сравнении с контрольной группой.

А спустя год в другом исследовании была ярко продемонстрирована роль центральных механизмов висцеральной гиперчувствительности у больных СРК. В этом исследовании 12 здоровым добровольцам и 12 пациентам с СРК (форма без запора!) на фоне балонно-дилатационного теста выполнялась позитронно-эмиссионная томография, при которой по изменению интенсивности регионального мозгового кровотока оценивалась центральная обработка висцеральной афферентной информации. Пациенты с СРК продемонстрировали различие в мозговых ответах на ректосигмоидные раздражители, и, вероятно, связано это с измененной центральной норадренергической модуляцией. Исследования

с использованием электростимуляции и оценки рефлекса нижних конечностей также подтверждают феномен повышенного висцерального восприятия при СРК.

В сложной патофизиологической цепи формирования висцеральной гиперчувствительности при СРК безусловно имеет значение каждое ее звено: от патологической реакции стенки кишки в ответ на растяжение или другое физико-химическое воздействие до аномальной центральной обработки сигнала, включая эмоциональную и когнитивную модуляцию сенсорной информации, а ее детерминанты рассматриваются как сочетание внутренних и внешних факторов.

Таким образом, опираясь на вышеизложенное, фармакологические методы лечения заболевания сегодня направлены не просто на текущее купирование болевого синдрома, но и на способность лекарственного препарата воздействовать на феномен ВГЧ. Подтверждением тому служит факт оценки в подавляющем большинстве клинических исследований долгосрочного влияния фармацевтического агента на общее состояние или так называемое глобальное улучшение, достижение которого невозможно без влияния на ВГЧ.

3.2. 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 личност-

ный опросник, ММПИ), 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 ММПИ 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 пациентов 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 помощью первично обращается к врачу общей практики, то именно на поликлинического врача ложится ответственность за их дальнейшую судьбу.

3.3. НАРУШЕНИЕ МОТОРИКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта признано одним из основных патофизиологических механизмов СРК, однако четкой корреляции этих нарушений с симптоматикой синдрома не прослеживается. Двигательная активность толстой кишки у здоровых людей в основном состоит из нераспространяющихся спорадических локальных сокращений и высокоамплитудных распространяющихся сокращений (ВАРС), приводящих к продвижению содержимого кишки. Считается, что частым возникновением ВАРС у пациентов с СРК можно объяснить частые испражнения, которые присущи СРК-Д, тогда как редкие ВАРС определяют клинику у больных СРК с преобладанием запора. Согласно целому ряду исследований, кишечный транзит, как правило, ускоряется при СРК-Д и замедляется при СРК-З, однако сообщения о взаимосвязи и корреляции между перистальтикой толстого кишечника и подтипами СРК весьма противоречивы.

3.4. НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

(ОСЬ «ГОЛОВНОЙ МОЗГ–КИШКА»)

Изменения в нейроэндокринной системе – относительно новая концепция в патофизиологии СРК. Ось «головной мозг-кишечник» включает в себя несколько отделов центральной и периферической нервных систем: периферическая нейроэндокринная система, вегетативная нервная система и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Под контролем этой всеобъемлющей оси протекают все основные процессы, происходящие в кишечнике: моторика, секреция, всасывание, микроциркуляция, местная иммунная защита и пролиферация клеток. Психовегетативная дисрегуляция в этой системе сегодня служит теоретической основой, позволяющей объяснить возникновение висцеральной гиперчувствительности и следующих за ней нарушений моторики, главных звеньев патофизиологии СРК. Моторная и сенсорная функция кишечника регулируется энтероэндокринной системой посредством высвобождения сигнальных молекул, двумя важнейшими из которых является серотонин (5-НТ) и семейство хромогранинов. Энтерохромоафинные клетки рассредоточены в слизистой оболочке на всем протяжении пищеварительной трубки и в организме человека представляют собой главный источник биогенного амина серотонина, около 95% которого производится именно в желудочно-кишечном тракте. Именно серотонину отводится главенствующая роль в регуляции ответа кишки на различные механические и химические стимулы, включая бактериальные. Множество исследований демонстрируют изменения в концентрации энтерохромоафинных клеток и продуцируемого серотонина при ВЗК и СРК. Известно, что более половины больных ВЗК, длительно находящихся в ремиссии, имеют СРК-подобную симптоматику, по мнению ряда ученых, эту ситуацию необходимо трактовать как СРК у больных ВЗК в состоянии ремиссии. Тем не менее объяснение этой СРК-симптоматики заключается в наличии так называемого невыраженного (low-grade) воспаления, которое реализуется вследствие измененного серотонинового сигнального каскада. Роль серотонина в патофизиологии СРК сегодня является наиболее изученной. Серотонин рассматривается как медиатор, способный регулировать выражен-

ность воспалительной реакции, оказывая воздействие на выработку воспалительных медиаторов иммунными клетками и опосредуя взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунным ответом.

3.5. ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ СРК

В течение длительного времени СРК рассматривался как исключительно функциональное расстройство и, соответственно, как заболевание, не имеющее под собой органической основы. Исследования последних лет все чаще и чаще подтверждают роль неярко выраженного (low-grade) воспаления в биоптатах большинства больных СРК. Иммуногистологическая оценка показала увеличение числа активированных иммунокомпетентных клеток, включая Т-лимфоциты, нейтрофилы и тучные клетки в слизистой оболочке кишечника, что свидетельствует о роли местной иммунной системы в патогенезе синдрома. Это воспаление особенно чаще и убедительнее обнаруживается у больных с постинфекционной формой заболевания.

В 2009 году в своем исследовании Cremon С. и соавт. подтвердили наличие признаков воспаления в собственной пластинке слизистой оболочки ободочной кишки у 72% пациентов с СРК, однако выраженность этого воспаления была существенно ниже (low-grade), чем у больных с микроскопическим или язвенным колитом. Более того, была произведена попытка установить взаимосвязь между типом воспалительных клеток и определенным симптомом СРК, однако корреляционной связи обнаружено не было. Возможной причиной этого несоответствия является значительное влияние на тяжесть проявления клинических симптомов психосоциальных факторов и процессов соматизации. Авторам исследования удалось показать статистически значимую связь лишь между инфильтрацией слизистой оболочки тучными клетками и частотой вздутия живота. И, вероятно, данное наблюдение скорее лишь раз подтверждает нейроэндокринное влияние на сенсомоторную функцию ЖКТ посредством еще одного механизма – тучных клеток и выделяемых ими медиаторов при дегрануляции. Тучные клетки в организме человека тесно связаны с процессами заживления ран, защиты от патогенов и формирования гиперчувствительности ЖКТ.

Еще в 2006 году было подтверждено, что острый стресс вызывает инфильтрацию тучными клетками собственной пластинки слизистой оболочки и их активацию, однако роль хронического стресса пока до конца не изучена.

Помимо тучных клеток в слизистой оболочке у пациентов с СРК обнаруживают и другие виды воспалительных клеток. Среди них Т-лимфоциты, которые являются проводниками адаптивного иммунитета, играя роль в активации В-лимфоцитов и макрофагов. Другим аргументом в пользу рассматриваемого звена патофизиологии СРК является увеличение уровня провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и интерлейкин-8, в равной степени обнаруживаемых в сыворотке больных, страдающих различными вариантами заболевания (преобладание диареи, запора и смешанный).

Более того, согласно генетическим исследованиям, представлены доказательства предрасположенности к воспалению у большинства пациентов с СРК. В частности, сравнительно хорошо изучен ген TNFSF15, посредническая роль которого в поддержании воспаления в слизистой оболочке у больных СРК была подтверждена в геном-ассоциированных исследованиях. Его роль заключается в регулировании воспалительной реакции в кишечнике, активации функции ядерного фактора каппа В (универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла), потенцировании сигнальной активности интерлейкина-2 и секреции гамма-интерферона Т-лимфоцитами.

Также сегодня доказана роль Toll-подобных рецепторов (TLR), а именно значительно повышенная экспрессия TLR2- и TLR4-типов при различных типах СРК, что ранее рассматривалось как признак, характерный исключительно для ВЗК. Эти рецепторы играют ключевую роль во врожденном иммунитете, распознавая структуры микроорганизмов и активируя клеточный иммунный ответ, повышая экспрессию провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 и интерлейкина-8.

Таким образом, цитокиновый дисбаланс и наличие различных воспалительных клеток при синдроме раздраженного кишечника доказаны, но остается вопрос о том, является ли это тем самым недостаю-

щим звеном, которое непосредственно связывает в единое целое предыдущие гипотезы и реализует СРК как заболевание в том виде, с которым мы сталкиваемся с ним в своей повседневной практике.

3.6. КОНЦЕПЦИЯ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО СРК

Возможно, впервые термин «постинфекционный СРК» (ПИ-СРК) прозвучал в исследовании, выполненном в 1950 году, посвященном «постдизентерическому колиту». Спустя много лет стало очевидно, что примерно у 10% больных, перенесших инфекционный гастроэнтерит, в последующем стойко сохраняются симптомы, которые соответствуют диагностическим критериям СРК. Точная причина того, почему одни пациенты полностью выздоравливают, а у других формируется устойчивый симптомокомплекс, характерный для СРК, до конца не изучена. Предполагаемый механизм этого явления заключается в генетическом полиморфизме генов, отвечающих за иммунную реакцию на внедрение патогенного микроорганизма и следующее за этим специфическое воспаление. И в случае ПИ-СРК в многочисленных исследованиях также были получены доказательства наличия low-grade воспаления, как главного звена его патофизиологии, реализуемое в виде инфильтрации слизистой оболочки различными иммунными клетками, такими как лейкоциты, лимфоциты и тучные клетки. К сожалению, установить точную корреляционную связь какой именно возбудитель будет реализовать ту или иную симптоматику и как надолго) не представляется возможным, поскольку исследования на эту тему носят ретроспективный характер и сильно зависят от возможности пациентов вспомнить подробности своего анамнеза.

3.7. МИКРОБИОТА

Еще одной интересной областью исследований патогенеза СРК является изучение роли кишечной микрофлоры. Многие ученые, говоря о микробиоте, называют ее «виртуальным органом», подчерки-

вая ее важность. Откровенно говоря, не такой уж он и виртуальный, этот орган, по данным ряда исследователей, если попытаться взвесить всю кишечную микрофлору, то ее вес, по самым скромным оценкам, составит более 1,5 кг. Связь СРК с нарушением микрофлоры строится на поисках прямых и непрямых доказательств. Прямые доказательства основываются на идентификации различных представителей тонкокишечной и фекальной флоры и количественной их оценке. Считается, что именно разнообразный, но стабильный состав микрофлоры кишечника является определяющим для здорового его функционирования. Предполагается, что некоторые видовые различия в микробиоме здоровых и пациентов с СРК имеются, однако прямой связи с килинической картиной до сих пор не выявлено. Косвенные доказательства роли микробиоты опираются на разрозненные исследования, демонстрирующие благотворное влияние различных пробиотиков на течение СРК, и по этой причине пока нет ни одного, подтверждающего эту гипотезу. С другой стороны, имеются данные о повышении распространенности СРК на фоне растущего применения антибиотиков широкого спектра действия. Также не исключается определенная роль микробиоты и при ПИ-СРК.

3.8. ФАКТОРЫ ПИТАНИЯ

Несмотря на то что «реакция на пищевые продукты» не входит в диагностические критерии СРК, значительная доля больных все же отмечает ее существование. Многие совершенно определенно описывают связь своих симптомов с употреблением различных продуктов, приема которых в последующем приходится избегать, чтобы облегчить течение болезни.

С одной стороны, существуют попытки все объяснить так называемой пищевой аллергией или непереносимостью – аллергической реакцией у предрасположенных лиц в ответ на прием определенных продуктов, например коровьего молока, арахиса, сои и др. В более широком смысле пищевую непереносимость следует определять как нетоксическую и не иммунно опосредованную

побочную реакцию организма на компоненты пищи и фармакологические пищевые препараты в ней, в их числе гистамин, серотонин, мононатриевый глутамат, сульфаты, норадреналин и тирамин. Именно поэтому в последние годы многие исследователи сосредоточили свое внимание на изучении роли диеты в общем и элиминационных диет в частности при СРК, и некоторые из них обнаруживали определенные успехи по позитивному влиянию на симптоматику и улучшение качества жизни. Однако на сегодня убедительных универсальных диет, которые можно было бы предложить для курации какого-либо из вариантов СРК, к сожалению, так и не существует. Единство мнений имеется лишь в вопросе необходимости дальнейших тщательно спланированных стандартизированных исследований, впрочем это касается и большинства вопросов патофизиологии и терапии СРК.

С другой стороны, недавно был предложен механизм, посредством которого пищевые факторы могут способствовать поддержанию СРК-симптоматики – это плохо всасываемые нутриенты, нарушающие желудочно-кишечную функцию и чувствительность, действуя осмотически и посредством ферментации в ободочной кишке. Наиболее изученными компонентами пищи, влияние которых пагубно сказывается на течение СРК, являются ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и сахарные спирты (FODMAP= Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides and Polyols), поэтому больным, у которых прослеживается это влияние, следует отдавать предпочтение продуктам с пониженным их содержанием.

4. ДИАГНОСТИКА

Диагноз СРК должен устанавливаться с неременной опорой на 4 ключевые позиции: анамнез и клиническая картина, физикальный осмотр с соблюдением методологии пропедевтики, минимально необходимые лабораторные тесты и, если имеется клиническая необходимость, инструментальная диагностика.

Перечень нозологий, с которыми должна проводиться дифференциальная диагностика, и их характерные черты представлены в таблице 3. Объем обследования больного СРК в итоге, безусловно, зависит от уровня профессионализма врача и должен быть регламентирован показаниями. Из инструментальных методов исследования кишечника определяющими будут эндоскопические (колоноскопия, ректороманоскопия) и рентген-контрастное исследования – ирригоскопия, особенно в случаях невыполнения их ранее.

Таблица 3.

Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника

Целиакия

- хроническая диарея
- утомляемость, отставание в развитии (у детей)
- IgA тканевые трансглутаминазные 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, периаанальные 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

Рак яичников (комбинация первых трех симптомов выявляется у 43% пациенток с установленным диагнозом рака яичников, против 8% здоровых женщин)

- увеличение живота в объеме
- вздутие
- срочные позывы на мочеиспускание
- тазовые боли

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

5. ЛЕЧЕНИЕ

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 и так называемого «синдрома перекреста» функциональных заболеваний, наиболее частым из которых является «перекрест» СРК и функциональной диспепсии, что вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов. В свою очередь, фармакологические 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 не проста из-за сложности и многокомпонентности патофизиологии СРК, отсутствии биологического маркера и достаточно высокого эффекта плацебо у «функциональных» пациентов в целом.

Согласно Римским рекомендациям IV лекарственную терапию предлагается назначать с учетом преобладания у больных СРК тех или иных клинических симптомов (табл. 4).

Изучая эту таблицу, можно отметить появление в ней новых групп препаратов, часть из которых имеют доказательства эффективности применения, но пока еще не представлены на российском рынке. Есть и другая группа, в частности, пробиотики, своим мнением о которой мы уже делились в разделе патофизиологии СРК. Здесь имеется диссонанс между обширной представленностью различных пробиотиков в Российской Федерации и их изученной эффективностью в клинических исследованиях. Дело в том, что практически ни один штамм, прошедший в западных странах научную оценку возможности применения при СРК, не зарегистрирован в РФ. И мы полагаем, что экстраполировать эффективность этих штаммов на все препара-

ты с пробиотическими свойствами, представленными в широкой российской аптечной сети, не правомочно и ошибочно.

Сегодня стало очевидным, что у данной категории больных необходимо избегать стремления «лечить симптомы», а при выборе лечебной стратегии использовать рациональные комбинации препаратов, способные охватить различные патофизиологические звенья как СРК, так и всех других участников «перекреста». Одной из главных мишеней терапии при СРК является висцеральная гиперчувствительность.

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 курсами (особенно если учесть «любовь» российского пациента к курсовому лечению) или по необходимости, в последнем случае это рекомендуется пациентам с периодически возникающими симптомами и различной их интенсивностью. У большинства больных целесообразно рациональное 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, учитывая их стоимость, в том числе, чтобы добиться комплаентности (приверженности, дисциплинированности) со стороны пациента и тем самым добиться успеха в его лечении.

Интерес к использованию представленного в таблице препарата Мукофальк, созданного из оболочек семян подорожника *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 (рис. 3), о чем подробно будет сказано далее.

Таблица 4.

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

Симптом	Терапия	Доза	Комментарии
Диарея	Лоперамид	2-4 мг по требованию, максимально до 16 мг/сут	Снижает частоту стула, не влияет на симптомы СРК, нельзя принимать длительно, ситуационный прием
	Диета	С низким содержанием глютена или безглютеновая, с низким содержанием FODMAP-углеводов	
	Секвестранты желчных кислот: - Холестирамин - Колестипол - Колесевелам	9 г 2-3 р в сутки 2г 1-2 р в сутки 625 мг 1-2 р в сутки	Недоступны в РФ сегодня (холестирамин ранее был зарегистрирован). В качестве альтернативного лечения псиллиум 10 г/сут
	Пробиотики, содержащие отдельные штаммы микроорганизмов или их комбинацию	Согласно инструкции	Исследованные штаммы не зарегистрированы в РФ
	Рифаксимин	550 мг 3 р в сутки, курс 14 дней	С осторожностью – антибиотикорезистентность!
	Антагонисты 5-HT ₃ -серотониновых рецепторов: - Алосетрон - Ондасетрон - Рамосетрон	0,5-1 мг 2 р в сутки 4-8 мг 3 раза в сутки 5 мг 1 р в сутки	Не зарегистрированы в РФ. Назначение возможно только врачами, аккредитованными в специальной программе
	Элюксадолин (комбинированный агонист μ-опиоидных рецепторов/антагонист δ-опиоидных рецепторов)	100 мг 2 раза в день	Не зарегистрирован в РФ

Запор	Псиллиум	Максимально до 30 г в день, раздельный прием	Доступен в РФ. Эффективность отмечена в РКИ и метаанализе. Рекомендованная стартовая доза 10 г в сутки
	Полиэтиленгликоль	17-34 г/сут	Возможно уменьшение дозы в 2 раза при хорошем эффекте. Предполагается эффект последствия (т.н. обучения кишки) после курсового лечения
	Любипростон	8 мг 2 р в сутки	Не зарегистрирован в РФ
	Линаклотид	290 мг 1 р в сутки	Не зарегистрирован в РФ
Абдоминальная боль	Гладкомышечные миорелаксанты	Согласно инструкции	В РФ доступны для длительного применения: пинаверия бромид, гиосцина бутилбромид, тримебутин, альверина цитрат, мебеверин
	Масло мяты перечной	Кишечнорастворимые капсулы 250-750 мг 2-3 р в день	Не зарегистрированы в РФ
	Трициклические антидепрессанты	Стартовая доза 10-50 мг, далее коррекция дозы	Антихолинергические побочные эффекты
	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Начало с малых доз, постепенное увеличение дозы	Возможны побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота, рвота, диарея
	Любипростон	8 мг 2 р в сутки	Не зарегистрирован в РФ
	Линаклотид	290 мг 1 р в сутки	Не зарегистрирован в РФ
	Алосетрон	0,5-1 мг 2 р в сутки	Не зарегистрирован в РФ

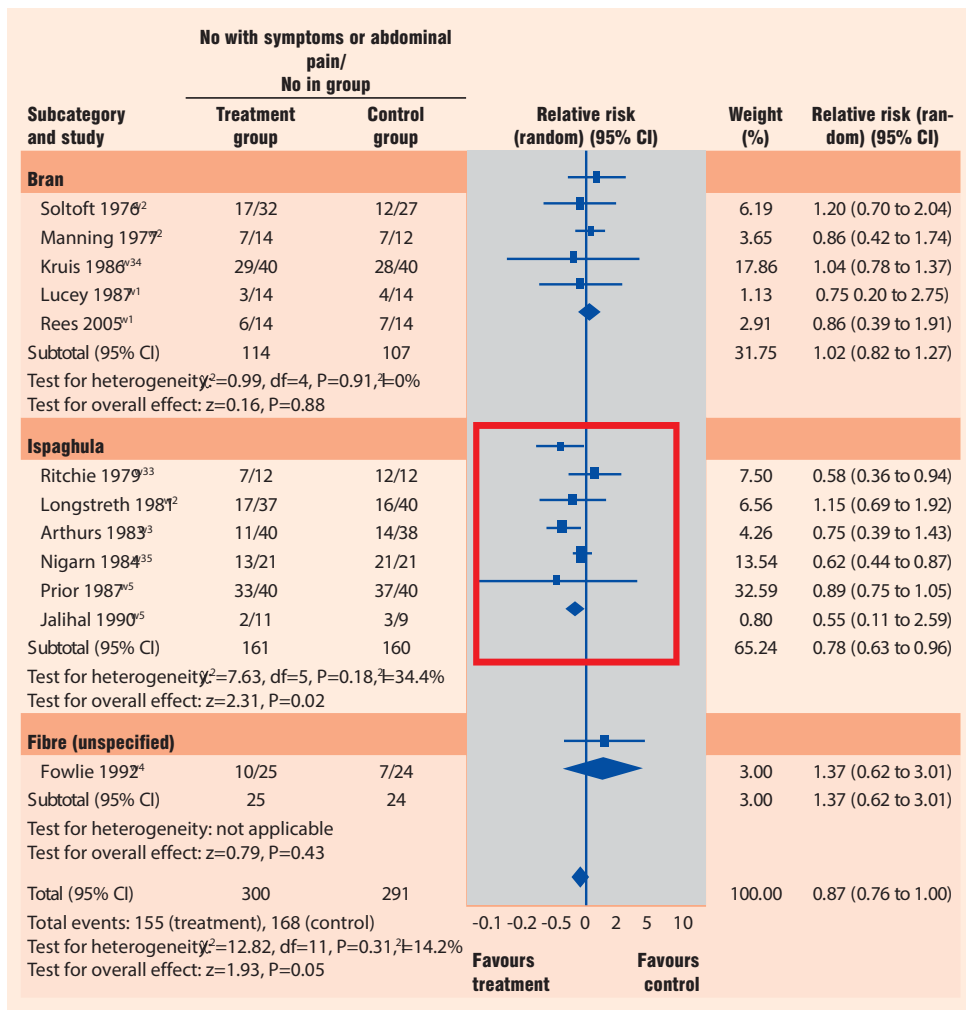


Рисунок 3.

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

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

- 1. спазмолитики** (бускопан, 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).

Необходимо отметить, что эффективность ранее применяемой при СРК группы препаратов с механизмом селективного ингибирования обратного захвата серотонина сегодня подвергается сомнению и Американская гастроэнтерологическая ассоциация (АГА) с 2014 года уже не рекомендует ее использование. Несмотря на это, как мы видим, эта лекарственная группа, вероятно, сохраняет актуальность в курации определенной когорты пациентов с СРК.

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 (особенно у пожилых), существенно ограничивают их использование в клинической практике, а с учетом высокого риска развития запора их назначение при СРК с преобладанием запоров и вовсе нецелесообразно.

Ввиду 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 метаанализах.

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 метаанализа 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 метаанализе, посвященном оценке эффективности мукофалька и спазмолитиков и опубликованном в 2008 году, авторы во главе с А. Ford пришли к выводу, что «псиллиум и спазмолитики (особенно гиосцина бутилбромид) значительно превосходят плацебо при лечении СРК; врачам следует рассматривать псиллиум и спазмолики (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 кишечни-

ка, 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:

1. диета с высоким содержанием пищевых волокон или объем-формирующие агенты, к которым относится препарат псиллиум (Мукофальк);
2. осмотические слабительные – полиэтиленгликоль.

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. 5).

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.

Гель-формирующая 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 так же, как смазка, облегчая прохождение каловых масс, а также выступает как активное лекарственное вещество, оказывая через изменение рН кишечного содержимого прямое и косвенное влияние на активность различных ферментов, участвующих в обмене липидов.

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 гипополипдемическое 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 псиллиума 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, взаимодействие фракций псиллиума с кишечным содержимым существенно отличается 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 ПВ, 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.

Таблица 5.

Механизм действия и клинические эффекты при применении Мукофалька

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

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 – C.

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, поликарбофил кальция (увеличивает объем кишечного содержимого), метилцеллюлоза, сенна и бисакодил.

Кроме того, в результате сравнительных исследований мукофалька с лактулозой и плацебо при лечении запора было показано, что назначение мукофалька предпочтительнее с той точки зрения, что наблюдается не только нормализация количества дефекаций, но достоверное влияние на главный симптом синдрома – абдоминальную боль. Также немаловажным преимуществом мукофалька является отсутствие таких серьезных побочных эффектов, как метеоризм и диарея, присущих лактулозе (табл. б).

При наличии такой выраженной эффективности при запорах мукофальк обладает и антидиарейным действием. Оно обусловлено двумя основными механизмами: гель-формирующая фракция связывает воду, конечные токсические продукты обмена и канцерогены, быстросферментируемая 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 действия при диарее псиллиум через блокаду Ca²⁺ каналов и активацию NO-циклической гуанозин монофосфатазы вносит дополнительный вклад в лечение диареи.

Более того, в рамках сравнительного исследования Полевой Е.В. *in vitro* изучались адсорбционные свойства 6 сорбентов: полиметилсилоксана полигидрата, смектита диоктаэдрического (диосмектита), повидона (поливинилпирролидона низкомолекулярного), угля активированного, лигнина гидролизного и оболочек семян подорожника овального (псиллиума).

Таблица 6.

Клинические исследования по эффективности Мукофалька в сравнении с плацебо и лактулозой

Автор	Тип исследования	Доза	Контроль	n	Длительность	Эффект
Fenri	Параллельное	3,6 г х 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 х 2 раза/сут	Плацебо	22	8 нед. после 4 нед. плацебо	Достоверные преимущества над плацебо по частоте, консистенции стула, комфорту при дефекации
	Параллельное	3,5 г х 2 раза/сут	Другие слабительные, включая лактулозу	381	4 нед.	Частота нормализации стула, консистенция стула сопоставимы с другими препаратами. Достоверно реже боли в животе, диарея, побочные реакции
Rouse	Параллельное	3,5 г х 2 раза/сут	Лактулоза 30 г/сут	112	4 нед.	Сопоставимый эффект*

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 подчеркнуть, 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:

1. 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!);
2. 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. В Российской Федерации серотонинэргические препараты пока не зарегистрированы.

При вздутии и метеоризме применимы:

1. коррекция диеты, соблюдение которой помогает определенному числу пациентов;
2. убедительных доказательств эффективности уголь-содержащих агентов, симетикона и других препаратов при СРК нет;
3. антибактериальный препарат рифаксимин в дозе 400 мг 3 раза в день существенно снижает выраженность вздутия, очевидно, влияя на синдром избыточного бактериального роста, нередко встречающегося при СРК.

Необходимо подчеркнуть, что учитывая часто редицивирующее течение СРК невсасывающиеся антибиотики не рекомендованы FDA к применению у этих пациентов, а согласно рекомендациям АГА могут быть использованы, но с осторожностью из-за опасений развития антибиотикорезистентности вследствие потенциально возможного необоснованно частого их назначения.

В большинстве стран мира для лечения диареи, вздутия, метеоризма при СРК **применяется ряд дополнительных лекарственных агентов, обладающих высоким профилем эффективности и безопасности.**

К числу таких препаратов относится Закофальк – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина с непосредственной доставкой действующих веществ в толстую кишку. Препарат используется в качестве дополнительного источника масляной кислоты и инулина (табл. 7).

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, ФНО α).

Таблица 7.

Эффекты масляной кислоты и потенциальная область ее применения

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

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 реализовать свои основные биологические функции, масляная кислота при приеме внутрь должна попадать в толстую кишку, избегая преждевременного всасывания в вышележащих отделах желудочно-кишеч-

ного 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, активизируемых 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.

Таким образом, масляная кислота за счет снижения висцеральной гиперчувствительности позволяет повысить эффективность спазмолитиков в купировании боли у пациентов СРК (рис. 4)

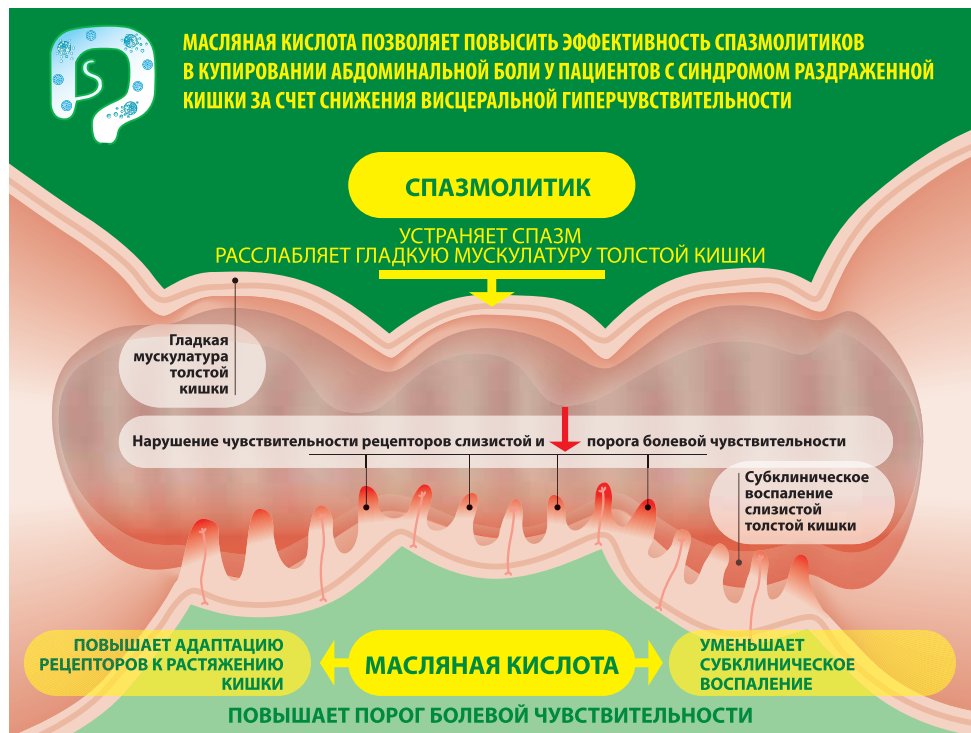


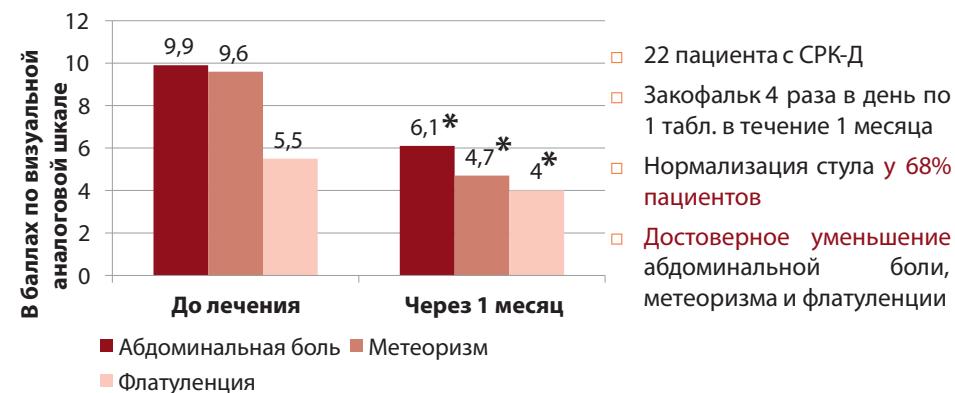
Рисунок 4.

Масляная кислота позволяет повысить эффективность спазмолитиков в купировании абдоминальной боли у пациентов СРК за счет снижения висцеральной гиперчувствительности

Эффективность Закофалька в коррекции симптомов СРК отмечена во многих клинических и экспериментальных исследованиях, часть из которых являются плацебо-контролируемыми (рис. 5).

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 оценивались 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.



* Различия статистически достоверны при $p < 0,005$.

Рисунок 5.

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 таб. в течение 1 месяца. Отмечена нормализация стула у 68% пациентов с СРК с диареей; выявлено статистически достоверное уменьшение абдоминальной боли, метеоризма и флатуленции (из Scarpellini E. et al., 2007)

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 завершению ($p < 0,05$). Метеоризм полностью прекратился к 8-й 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.

В другом нашем исследовании 2015 года дополнительное введение Закофалька в схему лечения СРК позволило добиться купирования боли более чем у 60% пациентов с СРК, характеризующихся недостаточным ответом на терапию спазмолитиками и пищевыми волокнами (Мукофальк) (рис. 6). Ввиду отсутствия сравнительных исследований можно полагать, что оптимальных результатов можно достичь в случае назначения Закофалька в комбинации со спазмолитиками уже на старте лечения.

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 позволяют реализовывать весь спектр своих эффектов.

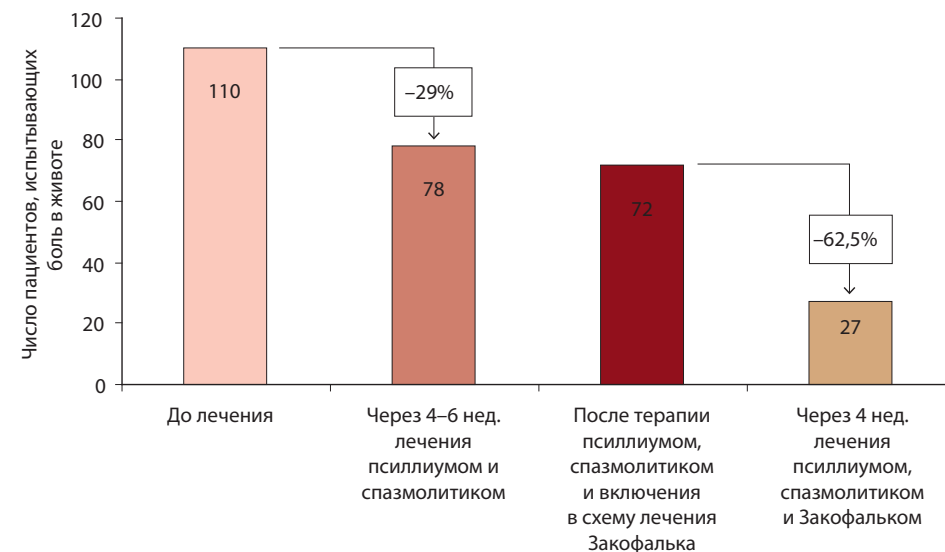


Рисунок 6.

Применение Закофалька в комбинации со спазмолитиками и псиллиумом (Мукофальк) позволяет повысить эффективность терапии болевого синдрома при СРК в 2,6 раза! [Маев И.В., Оганесян Т.С., Баркова Т.В., Чермушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Кривобородова Н.А., Чермушкина Н.В. Комбинированная терапия синдрома раздраженного кишечника: контроль моторики, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. №5, 2015].

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 за-

пахом, а главное, обеспечить равномерное рН-зависимое высвобождение действующих веществ – масляной кислоты и инулина – на протяжении всей толстой кишки. Мукофальк, изготавливаемый из шелухи семян подорожника (псиллиума), 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. 8).

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.

Таблица 8.

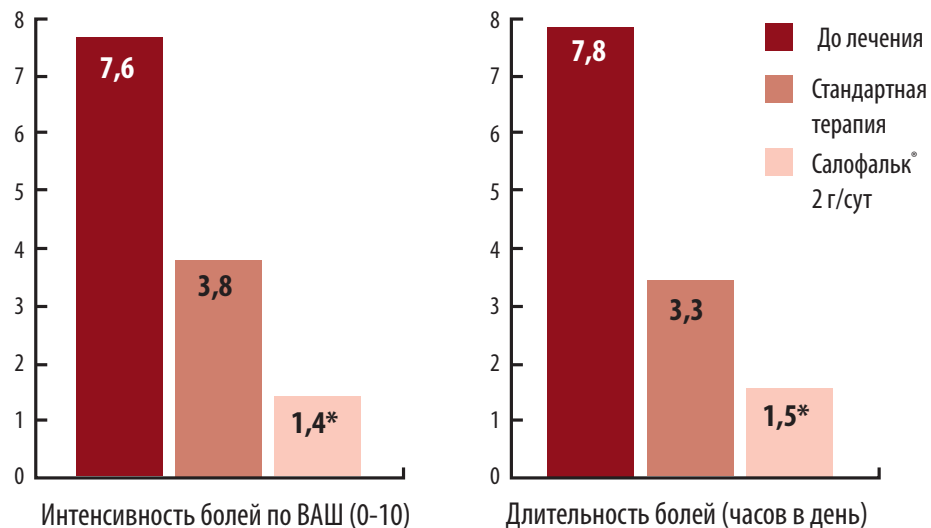
*Примерный алгоритм ведения больных СРК, адаптированный для врачей общей практики, лекарственными средствами, зарегистрированными в России**

СРК с преобладанием диареи**
<ul style="list-style-type: none"> – 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**
<ul style="list-style-type: none"> – модификация образа жизни – тримедат 200 мг 3 раза в сутки, курс 8-12 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
<ul style="list-style-type: none"> – применение вышеуказанных рекомендаций в зависимости от преобладающего симптома

Примечание: * – 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.

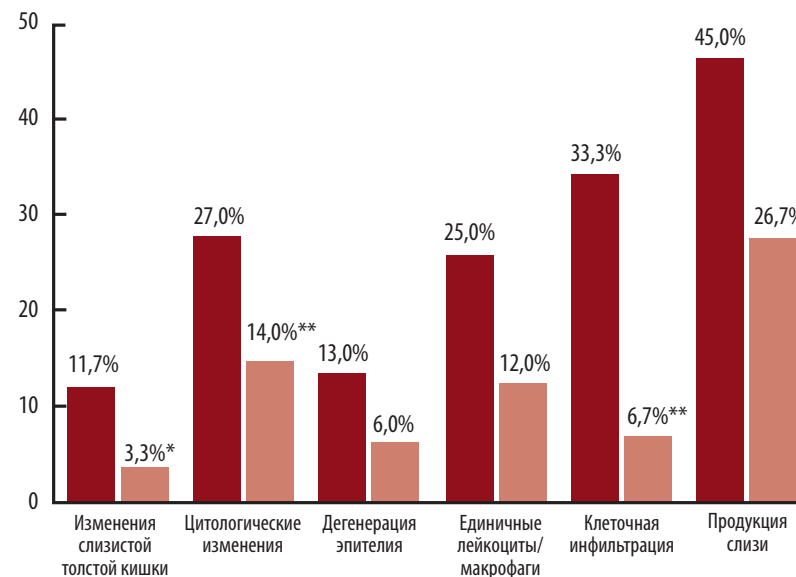
В настоящее время накоплено достаточное количество исследований, позволяющих с высокой степенью доверия предполагать эффективность применения такого широко известного своими противовоспалительными свойствами и применяемого при воспалительных заболеваниях кишечника препарата, как месалазин. Интересно, 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. 7).

Рис. 7 А



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

Рис. 7 В



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

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

Рис. 7 Б

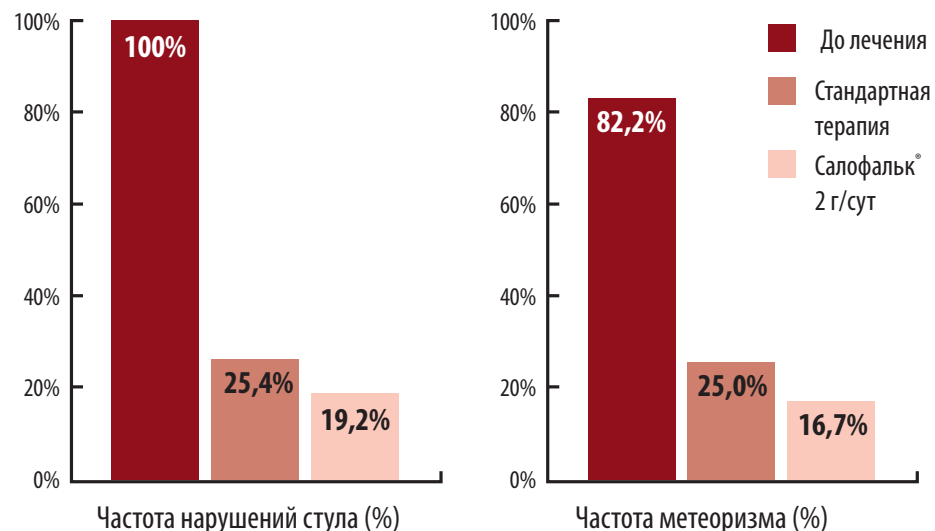


Рисунок 7.

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 Dorofeyev A.E. 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.

В недавно проведенном исследовании Aron (2012) у пациентов СРК с диареей оценивалась клиническая эффективность гранул Салофалька 1,5 г в сутки и плацебо в отношении абдоминальной боли и консистенции стула. Следует отметить, что Салофальк в форме гранул обеспечивает равномерное высвобождение месалазина по всей толстой кишке, создавая высокую концентрацию активного вещества

в дистальных отделах, где наиболее часто выявлялись воспалительные изменения слизистой у пациентов СРК. Через 12 недель Салофальк в гранулах продемонстрировал значительное уменьшение абдоминальной боли и нормализацию консистенции стула по сравнению с плацебо (47,1% vs 28%, $p=0,0432$).

Таким образом, месалазин (Салофальк) на сегодняшний день может быть рассмотрен как препарат резерва при лечении не только постинфекционного СРК, но и СРК с диареей, рефрактерного к традиционной терапии.

Обобщая вопросы подходов к терапии СРК мы хотели бы предложить интернистам примерный алгоритм фармакотерапии СРК, регламентирующий действия врача в двух наиболее часто встречающихся в практике ситуациях: первичный пациент и пациент с длительным анамнезом и отсутствием эффекта от ранее проводившегося лечения. (рис. 8 и 9). При этом все случаи неуспешной терапии, на наш взгляд, должны быть подвергнуты тщательному анализу, начиная с правильности установленного диагноза и заканчивая правильностью назначенных схем терапии.

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.



Рисунок 8.

Примерный алгоритм фармакотерапии СРК, первичный пациент

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.

Детальные данные об **экономических аспектах** ведения больных с СРК в различных странах, в том числе и России, недостаточны. 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. 9).



Рисунок 9.

Примерный алгоритм фармакотерапии СРК, пациент с длительным анамнезом, предшествующей терапией

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 которой 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.

Таблица 9.

Прямые и косвенные затраты на лечение пациентов СРК

Прямые:
– визиты к врачам
– диагностические исследования
– лечение
– стационарная и скорая помощь
Косвенные:
– низкая работоспособность
– пропуски работы
– частое пребывание на больничном листе
– необоснованные хирургические вмешательства

ЛИТЕРАТУРА

1. Aggarwal VR, McBeth J, Zakrzewska JM, Lunt M, Macfarlane GJ. The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors? *Int J Epidemiol.* 2006;35(2):468–476.
2. Agreus L, Svärdsudd K, Nyrén O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology.* 1995;109(3):671–680.
3. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, Corinaldesi R. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Jul; 20 Suppl 2():1-9.
4. Barbara G., Stanghellini V., de Giorgio R., Corinaldesi R. Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy. *Neurogastroenterology & Motility.* 2006;18(1): 6–17. doi: 10.1111/j.1365-2982.2005.00685.x.
5. Belmonte L, Beutheu Youmba S, Bertiaux-Vandaële N, Antonietti M, Leclaire S, Zalar A, Gourcerol G, Leroi AM, Déchelotte P, Coëffier M, et al. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype. *PLoS One.* 2012;7:e42777.
6. Black TP, Manolakis CS, Di Palma JA. “Red flag” evaluation yield in irritable bowel syndrome. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21(2):153–156.
7. Brian E. Lacy, Fermín Mearin, Lin Chang, William D. Chey, Anthony J. Lembo, Magnus Simren, and Robin Spiller. *Bowel Disorders.* *Gastroenterology* 2016;150:1393–1407.
8. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014; 6: 71–80.
9. Chang JY, Locke GR, 3rd, McNally MA, et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):822–832.
10. Chang SY, Jones MP. Consulters and nonconsulters in irritable bowel syndrome: what makes an IBS patient? *Pract Gastroenterol.* 2003;6:15–26.
11. Chang, L., Lembo, A., Sultan, S. American Gastroenterological Association technical review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014; 147: 1149–1172.
12. Chaudhary NA, Trulove SC. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med.* 1962 Jul; 31():307-22.
13. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, Crowell MD, Sharkey KA, Gershon MD, Mawe GM, Moses PL. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004 Jun; 126(7):1657-64.
14. Creed F. Who needs a doctor for IBS? *Gut.* 1997;41(3):415–416. Lee V, Guthrie E, Robinson A, et al. Functional bowel disorders in primary care: factors associated with health-related quality of life and doctor consultation. *J Psychosom Res.* 2008;64(2):129–138.
15. Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A. M., et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *American Journal of Gastroenterology.* 2009;104(2):392–400. doi: 10.1038/ajg.2008.94.
16. Dancey CP, Hutton-Young SA, Moye S, Devins GM. Perceived stigma, illness intrusiveness and quality of life in men and women with irritable bowel syndrome. *Psychol Health Med.* 2002;7(4):381–395.
17. Dinan T. G., Quigley E. M. M., Ahmed S. M. M., et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology.* 2006;130(2):304–311. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.033.
18. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002 Dec; 123(6):2108-31.
19. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. US householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci.* 1993;38(9):1569–1580. Marmot M, Allen J, Bell R, Bloomer E, Goldblatt P, Consortium for the European Review of Social Determinants of Health and the Health Divide WHO European review of social determinants of health and the health divide. *Lancet.* 2012;380(9846):1011–1029.
20. Eswaran S, Tack J, Chey WD. Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40:141–162.
21. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1229–1239. quiz 1240.
22. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Wallander MA, Johansson S, Olbe L. Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel disease during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(3):306–311.
23. Gonsky R, Deem RL, Targan SR. Multiple activating and repressive cis-promoter regions regulate TNFSF15 expression in human primary mononuclear cells. *Cytokine.* 2013;63:36–42.
24. Gwee KA. Irritable bowel syndrome in developing countries: a disorder of civilization or colonization? *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(3):317–324.
25. Hahn BA, Saunders WB, Maier WC. Differences between individuals with self-reported irritable bowel syndrome (IBS) and IBS-like symptoms. *Dig Dis Sci.* 1997;42(12):2585–2590.

26. Hillilä MT, Siivola MT, Färkkilä MA. Comorbidity and use of healthcare services among irritable bowel syndrome sufferers. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(7):799–806.
27. Hopper JL, Bishop DT, Easton DF. Population-based family studies in genetic epidemiology. *Lancet.* 2005;366(9494):1397–1406.
28. Howell S, Talley NJ, Quine S, Poulton R. The irritable bowel syndrome has origins in the childhood socioeconomic environment. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(8):1572–1578.
29. Hungin AP, Chang L, Locke GR, Dennis EH, Barghout V. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(11):1365–1375.
30. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(5):643–650.
31. Irritable bowel syndrome. *Br Med J.* 1972;1(5794):197–198. No authors listed.
32. Ishihara S, Yashima K, Kushiyama Y, et al. Prevalence of organic colonic lesions in patients meeting Rome III criteria for diagnosis of IBS: a prospective multi-center study utilizing colonoscopy. *J Gastroenterol.* 2012;47(10):1084–1090.
33. Gu HX, Zhang YL, Zhi FC, Jiang B, Huang Y. Organic colonic lesions in 3,332 patients with suspected irritable bowel syndrome and lacking warning signs, a retrospective case–control study. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(7):935–940.
34. Jeffrey Aron, et al. Mesalamine Granules 1500 mg Once daily for 12 Weeks Provides Adequate Relief of IBS Symptoms in Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: Results from a Phase 2 Trial. *The American Journal of Gastroenterology*, vol 107, October, 2012
35. 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.
36. 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.
37. Koloski NA, Talley NJ, Huskic SS, Boyce PM. Predictors of conventional and alternative health care seeking for irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(6):841–851.
38. Kruse FH. Functional disorders of the colon: the spastic colon, the irritable colon, and mucous colitis. *Cal West Med.* 1933;39(2):97–103.
39. Lackner JM, Ma CX, Keefer L, et al. Type, rather than number, of mental and physical comorbidities increases the severity of symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(9):1147–1157.
40. 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(4):799–804.
41. Locke GR, 3rd, Yawn BP, Wollan PC, Melton LJ, 3rd, Lydick E, Talley NJ. Incidence of a clinical diagnosis of the irritable bowel syndrome in a United States population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(9):1025–1031.
42. Locke GR, 3rd, Zinsmeister AR, Talley NJ, Fett SL, Melton LJ., 3rd Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(9):907–912.
43. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1480–1491.
44. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology.* 2004;126(7):1665–1673.
45. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):991–1000.
46. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712–721. e4.
47. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J.* 1978;2(6138):653–654.
48. Mearin F, Baró E, Roset M, Badía X, Zárata N, Pérez I. Clinical patterns over time in irritable bowel syndrome: symptom instability and severity variability. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(1):113–121.
49. Mearin F, Lacy BE. Diagnostic criteria in IBS: useful or not? *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(9):791–801.
50. Mertz H, Morgan V, Tanner G, Pickens D, Price R, Shyr Y, Kessler R. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology.* 2000;118:842–848.
51. Mertz H., Naliboff B., Munakata J., Niazi N., Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 40–52.
52. Mitsui, R., et al., Neural and non-neural mediation of propionate-induced contractile responses in the rat distal colon. *Neurogastroenterol Motil*, 2005. 17 (4): p. 585–94.
53. Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM, Nandurkar S, Andrews G. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(8):1311–1317.
54. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(6):1340–1344.

53. Naliboff BD, Derbyshire SW, Munakata J, Berman S, Mandelkern M, Chang L, Mayer EA. Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosom Med.* 2001 May-Jun;63(3):365-75.
54. Ostgaard H, Hausken T, Gundersen D, El-Salhy M. Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep.* 2012;5:1382–1390. Mazzawi T, Hausken T, Gundersen D, El-Salhy M. Effects of dietary guidance on the symptoms, quality of life and habitual dietary intake of patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep.* 2013;8:845–852.
55. Palsson O, Heymen S, Whitehead WE. Abdominal pain versus abdominal discomfort: implications for diagnostic assessment of irritable bowel syndrome (IBS). *United Eur Gastroenterol J* 2014; 2:P405.
56. Porter CK, Cash BD, Pimentel M, Akinseye A, Riddle MS. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:55.
57. Quigley EM, Bytzer P, Jones R, Mearin F. Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis.* 2006;38(10):717–723.
58. Quigley EM. The 'con' case. The Rome process and functional gastrointestinal disorders: the barbarians are at the gate! *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(10):793–797. Ford AC, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *BMJ.* 2012;345:e5836.
59. Quigley EMM, Fried M, Gwee K-A, et al. Irritable Bowel Syndrome: A Global Perspective. Milwaukee (WI): World Gastroenterology Organisation; 2009. pp. 1–20.
60. Schwille-Kiuntke J., Enck P., Zentler C., et al. Postinfectious irritable bowel syndrome: Follow-up of a patient cohort of confirmed cases of bacterial infection with Salmonella or Campylobacter. *Neurogastroenterology and Motility.* 2011;23(11):e479–e488. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01779.x.
61. 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.
62. Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, Talley J, Chang L. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion? A survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):848–858.
63. Spiller R., Lam C. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* 2012;18(3):258–268. doi: 10.5056/jnm.2012.18.3.258.
64. Stewart G.T. Post-dysenteric colitis. *British Medical Journal.* 1950;1(4650):405–409. doi: 10.1136/bmj.1.4650.405.
65. Talley NJ, Boyce PM, Jones M. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome: a population based study. *Gut.* 1997;41(3):394–398.
66. Talley NJ, Dennis EH, Schettler-Duncan VA, Lacy BE, Olden KW, Crowell MD. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2454–2459.
67. Talley NJ, Weaver A, Zinsmeister AR, Melton LJ., 3rd Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol.* 1992;136(2):165–177.
68. Tang YR, Yang WW, Liang ML, Xu XY, Wang MF, Lin L. Age-related symptom and life quality changes in women with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18(48):7175–7183.
69. Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT, Smyth C. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. *Gut.* 2000;46(1):78–82.
70. Truong TT, Naliboff BD, Chang L. Novel techniques to study visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2008 Aug;10(4):369-78.
71. Villarreal A. A., Aberger F. J., Benrud R., Gundrum J. D. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome. *Wisconsin Medical Journal.* 2012;111(1):17–20.]. Также не исключается определенная роль микробиоты и при ПИ-СРК [Spiller R., Lam C. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* 2012;18(3):258–268. doi: 10.5056/jnm.2012.18.3.258.
72. Whitehead WE, Drossman DA. Validation of symptom-based diagnostic criteria for irritable bowel syndrome: a critical review. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):814–820. quiz 813, 821.
73. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology.* 2002;122(4):1140–1156.
74. Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(1):137–146.
75. Williams RE, Black CL, Kim HY, et al. Determinants of healthcare-seeking behaviour among subjects with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(11):1667–1675.
76. Yoo JL, Kyung SP Irritable bowel syndrome: Emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 14; 20(10): 2456–2469.

77. Маев И.В., Оганесян Т.С., Баркова Т.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Кривобородова Н.А., Черемушкина Н.В. Комбинированная терапия синдрома раздраженного кишечника: контроль моторики, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 5,2015
78. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника. Методическое пособие для врачей. Москва, 2013.
79. 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.
80. Синдром раздраженного кишечника. Методическое пособие под редакцией проф. Маева И.В. – 2004. – 70с.

Пособия для врачей

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

Синдром раздраженного кишечника.
Римские критерии IV.

О роли висцеральной гиперчувствительности и
способах ее коррекции

Сдано в набор 10.06.2016.

Подписано в печать 25.06.2016.

Формат 60x90^{1/16}. Бумага мелованная, 115 г .

Гарнитура Mugiad Pro. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 2,25. Уч.-изд. л. 2,5.

Тираж 10 000 экз. Заказ ДФ105.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

