



Практическая гастроэнтерология

Н.А. Агафонова

Постинфекционный синдром раздраженного кишечника

Пособие для врачей



Москва
2015

Н.А. Агафонова

**Постинфекционный синдром
раздраженного кишечника**

Пособие для врачей

Москва
2013

УДК 616.34-002
ББК 54.133
А23

Агафонова Наталья Анатольевна

Постинфекционный синдром раздраженного кишечника :
пособие для врачей / Н. А. Агафонова. - М. : Форте принт, 2013.
- 52 с. : ил. - (Практическая гастроэнтерология).

ISBN 978-5-905757-37-2

В пособии обобщены данные литературы, посвященные вопросам, этиологии, патогенеза, диагностики и лечения постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПИ-СРК) – одного из вариантов синдрома раздраженного кишечника (СРК). В работе обсуждаются новые данные о влиянии изменений микрофлоры кишечника на формирование симптомов СРК и в частности на механизм развития висцеральной гиперчувствительности – важной составляющей болевого синдрома у этой группы больных. Рассматриваются вопросы диагностики и дифференциальной диагностики ПИ-СРК. Подробно представлены основные направления симптоматического лечения. Особое внимание уделено лечебному эффекту препаратов, способствующих восстановлению микрофлоры кишечника и оказывающих противовоспалительное действие. В частности приводятся установленные механизмы действия препаратов Мукофальк® и Зацифальк®, Салофальк®, а также результаты исследования их эффективности при ПИ-СРК.

Сведения об авторе:

Агафонова Наталья Анатольевна – доцент кафедры гастроэнтерологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кандидат медицинских наук. Электронная почта kafgastro@mail.ru тел. 8 (499) 464–39–63.

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии.

УДК 616.34-002
ББК 54.133

Сдано в набор 05.11.2013
Подписано в печать 13.12.2013
Формат 60x90^{1/16}. Бумага мелованная, 115 г
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная
Тираж 10 000 экз. Заказ 3179

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

ISBN 978-5-905757-37-2

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Взаимосвязь СРК и нарушений кишечной микрофлоры	5
Постинфекционный синдром раздраженного кишечника	6
Патогенез ПИ-СРК	7
Диагностические критерии ПИ-СРК	15
Диагноз ПИ-СРК	22
Лечение ПИ-СРК	25
Купирование диареи	30
Нормализация состава кишечных бактерий	31
Список литературы	51

Введение

Среди всех функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта синдром раздраженного кишечника (СРК) является наиболее распространенным заболеванием. Во всем мире приблизительно 10–20 % взрослого населения имеют симптомы, соответствующие СРК. По данным большинства исследований, женщины страдают в 2 раза чаще мужчин. Пик заболеваемости приходится на самый активный трудоспособный возраст: 24–41 год. Симптомы СРК продолжаются в течение долгого времени, могут накладываться на другие функциональные расстройства, а в ряде случаев на имеющиеся органические заболевания и могут серьезно ухудшать качество жизни. Согласно современным представлениям СРК определяется как биопсихосоциальное расстройство, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических механизмов: психосоциального воздействия и сенсорно-моторной дисфункции (нарушения висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника). Что касается патогенеза СРК, то традиционно рассматриваются следующие факторы: измененная моторика желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), висцеральная гиперчувствительность, расстройство взаимодействия в системе «головной мозг – кишка», вегетативные и гормональные сдвиги, генетические факторы и факторы окружающей среды, последствия перенесенных кишечных инфекций, – психосоциальные расстройства. В то же время практически при всех органических заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): дивертикулярная болезнь, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, злокачественные опухоли, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит и др. и несколько реже – других органов и систем отмечаются симптомы, свойственные СРК, что позволило ряду авторов высказать предположение о существовании синдрома перекреста СРК с другими заболеваниями или обозначить их как СРК-подобные расстройства или симптомы. Подходы

к диагностике и лечению СРК-подобных расстройств строятся по тем же принципам, что и при СРК – с учетом основного заболевания, на фоне которого формируются эти расстройства.

Взаимосвязь СРК и нарушений кишечной микрофлоры

В последнее время накопилось большое количество данных, свидетельствующих о роли нарушения кишечной микрофлоры в формировании СРК и СРК-подобных нарушений. Показано, что изменение состава и мест обитания кишечной микрофлоры сопровождается нарушениями двигательной активности и сенсорной чувствительности кишечника, что лежит в основе формирования симптоматики кишечной диспепсии, включающей абдоминальные боли, нарушения стула, метеоризм.

Взаимосвязь бактериальной флоры и СРК может быть подтверждена несколькими положениями, которые в настоящее время интенсивно изучаются:

- эпидемиологические, клинические и экспериментальные доказательства существования постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПИ-СРК);
- доказательства, как экспериментальные, так и клинические наличия низкой степени активности воспаления при СРК, которое запускается внутрипросветной микрофлорой;
- предположение, что СРК может быть ассоциировано с наличием синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) или с другими изменениями в кишечной микрофлоре;
- положительный эффект использования при лечении СРК антибактериальных препаратов, пре- и пробиотиков.

Постинфекционный синдром раздраженного кишечника

Связь острых кишечных инфекций (ОКИ) и последующего формирования СРК была выявлена в ретроспективном анализе исследований Stewart G.T. еще в 1950 году. Автором обнаружено, что у 24–32 % больных, перенесших ОКИ, вызванных различными кишечными возбудителями, такими как *Campylobacter*, *Salmonella*, диарейные штаммы *Escherichia coli*, *Shigella*, *Entamoeba histolytica*, *Yersinia*, *Cryptosporidium*, *Legionella*, в последующие 3 месяца развивался СРК-подобный синдром, получивший в последствии название ПИ-СРК. В качестве факторов риска формирования ПИ-СРК приводятся различные показатели. Так, некоторые авторы полагают, что риск развития ПИ-СРК коррелирует с тяжестью острой кишечной инфекции и повышается, по крайней мере, в два раза, если диарея продолжается более 1 недели, и в три раза, если диарея продолжается более 3 недель. Спазмы в животе и боль, потеря веса, кровавый стул во время ОКИ увеличивают риск возникновения ПИ-СРК в четыре раза. По мнению других авторов, наиболее значимым фактором риска развития ПИ-СРК является рвота в момент ОКИ.

Дискутабельным является вопрос о значимости этиологии ОКИ для формирования ПИ-СРК. При этом в одних исследованиях этиологическим фактором ПИ-СРК чаще отмечали *C. jejuni* и *Shigella*, так как *Campylobacter* и *Shigella* могут вызвать более серьезные повреждения слизистой и более длительные заболевания, чем *Salmonella*. В других исследованиях не отмечали преимущества какого-либо возбудителя.

В отечественных работах для изучения роли ОКИ в формировании ПИ-СРК использовали реакцию коаггутинации (РКА) для определения антигенов возбудителей острых кишечных инфекций. У 62,3 % больных СРК с помощью РКА обнаружены антигены ОКИ. Их находили в копрофильтратах или в сы-

воротке крови в составе циркулирующих иммунных комплексов. Чаще встречались сочетания антигенов *Shigella* и *Salmonella*, несколько реже присутствовали также антигены *Yersinia* и *Campylobacter*.

В дальнейшем проспективные исследования анамнеза пациентов, проходивших лечение по поводу острого гастроэнтерита, показали, что формированию ПИ-СРК в большей степени подвержены женщины с психоневротическими чертами, имеющие длительный эпизод острого заболевания, проявляющийся диареей, лечение инфекционной диареи антибиотиками. К независимым факторам риска формирования ПИ-СРК относили наличие до ОКИ органического заболевания ЖКТ, а также длительный прием антибиотиков.

Патогенез ПИ-СРК

К настоящему времени получены убедительные доказательства того, что микрофлора фекалий у больных СРК, и особенно ПИ-СРК, существенно отличается от микрофлоры здоровых. У больных СРК методом количественной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) выявлены существенные различия в содержании некоторых родов бактерий в разных библиотеках клонов. С помощью современных иммунологических методов и ПЦР обнаружена новая форма взаимодействия организма с патогенной микрофлорой – длительная персистенция маркеров кишечных инфекций. Показано, что при взаимодействии патогенной микрофлоры с иммунными механизмами защиты организма снижаются их вирулентные свойства, и возбудитель приобретает способность к длительной персистенции в организме больных. Выделение маркеров ОКИ происходит по мере обновления кишечного эпителия, и антигены выделяются в просвет кишки в виде остатков микробной клетки липополисахаридов в свободном виде либо в соединении с секреторным IgA. Таким образом, маркеры ОКИ могут являться свидетелями длительно существующего дисбактериоза кишечника

ка, плохо поддающегося медикаментозной коррекции. При этом нарушается микробное пищеварение, повышается проницаемость кишечной стенки под влиянием продуктов метаболизма условно-патогенной микрофлоры. Возрастает атака антигенами на организм больного, что в свою очередь приводит к еще более выраженному нарушению иммунного ответа и тем самым создаются условия для роста условно-патогенной микрофлоры. Ослабление иммунной системы, обнаруженное у больных ПИ-СРК, проявляющееся снижением фагоцитарной активности, ослаблением клеточного и гуморального иммунитета, дефицитом Т-хелперов, ростом NK-клеток, снижением цитолитической активности компонента, относительно низким уровнем IgG, лимфо- и лейкопенией, могут способствовать рецидивированию заболевания.

При морфологическом исследовании слизистая оболочка тонкой кишки у больных ПИ-СРК не изменена, а в толстой кишке наблюдается умеренная инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами и плазматическими клетками на фоне ее отека, свидетельствующая о наличии воспалительного процесса. У ряда больных СРК признаки хронического иммунного воспаления, характеризующегося увеличением количества интраэпителиальных лимфоцитов, CD3+, CD 25+ клеток в собственной пластинке слизистой оболочки (СО) кишки были обнаружены с помощью гистохимического метода, тогда как при использовании обычного гистологического исследования подобные изменения отсутствовали. Наличие низкой степени активности воспаления СО кишечника у больных СРК связывают либо с патологической реакцией на нормальную флору, либо с ответом на количественные или качественные изменения внутрипросветной кишечной микрофлоры при наличии дефицита противовоспалительных цитокинов. Доказательством воспаления у больных ПИ-СРК является также обнаружение повышенного уровня провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1 b, 10 и фактора некроза опухоли в биопта-

тах СО прямой кишки. В настоящее время в процессе изучения находится генетический полиморфизм уровня выработки цитокинов у этой группы больных. В ряде независимых работ была выявлена связь полиморфизма в генах IL-4, IL-6, IL-10 и фактора некроза опухоли-альфа, кодирующих провоспалительные интерлейкины, с развитием ПИ-СРК.

Воспаление в СО кишечника у пациентов с ПИ-СРК сопровождается увеличением количества энтерохромаффинных клеток. Энтерохромаффинные клетки – энтероэндокринные клетки эпителиальной выстилки ЖКТ, помимо выделения множества других гормонов, производят и запасают серотонин (5 НТ). Серотонин играет важную роль в регуляции моторики и секреции в ЖКТ, усиливая его перистальтику и секреторную активность. Кроме того, серотонин играет роль фактора роста для некоторых видов симбиотических микроорганизмов, усиливает бактериальный метаболизм в толстой кишке. Сами бактерии толстой кишки также вносят некоторый вклад в секрецию серотонина кишечником, поскольку многие виды симбиотических бактерий обладают способностью декарбоксилировать триптофан. Установлено, что увеличение количества энтерохромаффинных клеток у больных ПИ-СРК сопровождается диареей и более высоким уровнем постпрандиального серотонина в плазме крови, чем у пациентов СРК с запором и у здоровых добровольцев.

Важно отметить ведущую роль серотонина в формировании висцеральной гиперчувствительности у больных СРК. Серотонин – один из основных химических медиаторов, участвующих в ноцицептивной передаче и регуляции потока болевых импульсов.

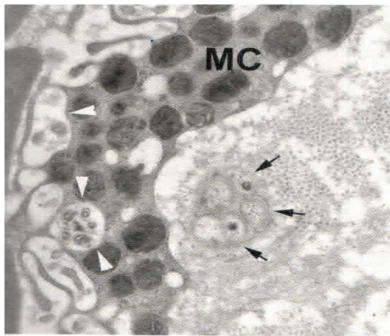
Висцеральная гиперчувствительность в настоящее время рассматривается в качестве первичного патофизиологического механизма, который обуславливает возникновение и интенсивность абдоминальной боли и моторных нарушений кишечника при СРК. Различают гипералгезию – боль, возникающую под воздействием мелких повреждающих стимулов и аллодинию – боль, возникающую

под воздействием стимулов, не повреждающей интенсивности. Таким образом, может быть более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге её восприятия или снижение порога восприятия боли. К факторам, способствующим формированию висцеральной гиперчувствительности в настоящее время кроме психо-социального стресса, хронических физических перегрузок, наследственности относят кишечные инфекции.

В СО толстой кишки больных ПИ-СРК обнаружен феномен дегрануляции тучных клеток. При дегрануляции тучных клеток, как известно, высвобождается гистамин и ряд ферментов (химаза, триптаза, арилсульфатаза, калликреин, супероксиддис-мутаза и экзоглукозидазы), участвующих в воспалении. Дегрануляция тучных клеток была выявлена, в частности, и в непосредственной близости от нервных волокон в СО толстой кишки у больных ПИ-СРК, что может служить подтверждением участия воспаления в сенсibilизации нервных окончаний с последующим формированием висцеральной гиперчувствительности у этой группы больных (рис. 1).

Рисунок 1

Воспаление вызывает сенсibilизацию нервных окончаний слизистой оболочки толстой кишки при СРК

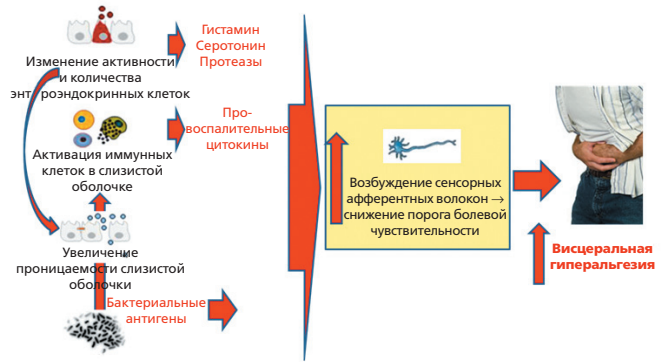


Типичное появление дегранулирующих тучных клеток (MC) (показаны белыми стрелками) в непосредственной близости (<5 мкм) от нервного волокна (черные стрелки) в слизистой оболочке толстой кишки пациента с СРК*

Накопленные к настоящему времени результаты исследований позволили предположить наличие взаимосвязи между воспалением в СО толстой кишки и расстройством функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у больных СРК. Благодаря данным о выявленной взаимосвязи предложено новое объяснение висцеральной гиперчувствительности, свойственной больным СРК, согласно которому болевые ощущения могут быть следствием повреждения энтеральной нервной системы в условиях изменения состава бактериальной микрофлоры кишечника или в результате перенесенной кишечной инфекции. Механизм развития висцеральной чувствительности представлен на рис 2.

Рисунок 2

Механизм развития висцеральной гиперчувствительности при СРК



СИБР. В формировании клинических проявлений у больных СРК значительную роль играет нарушение кишечной микрофлоры не только в толстой кишке, но и развитие (СИБР) в тонкой кишке. В физиологических условиях содержание бактерий в тонкой кишке колеблется от 10^{3-4} на 1 мл содержимого в тощей кишке до 10^7 – в подвздошной. В проксимальных отделах тонкой кишки обнаруживаются преимущественно грамположительные аэробные

бактерии и факультативные анаэробы, а в дистальных – грамотрицательные энтеробактерии и анаэробы. Постоянно обитающая микрофлора толстой кишки представлена анаэробами (бактериоиды, бифидобактерии, непатогенные штаммы клостридий). Сопутствующую флору составляют аэробные бактерии (кишечные палочки, лактобациллы, энтерококки и др.). К остаточной микрофлоре относят стафилококки, клостридии, протей, грибы и др. Поступлению микроорганизмов в тонкую кишку из верхнего этажа ЖКТ препятствует соляная кислота, ферменты желудочного сока, лизоцим, желчные кислоты, секреторный иммуноглобулин, нормальная пропульсивная перистальтика тонкой кишки. Из толстой кишки проникновение микробов в подвздошную кишку ограничивает пропульсивная моторика тонкой кишки и илеоцекальный клапан. Нарушения этих механизмов способствует формированию СИБР.

Под СИБР понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки, преимущественно фекальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей, мальабсорбцией жиров и витамина В₁₂. Микробиологическим критерием СИБР считают обнаружение более 10⁵ микроорганизмов в одном мл аспирата из тощей кишки и/или появление флоры, характерной для толстой кишки.

Основными механизмами развития СИБР у больных СРК являются нарушение моторики тонкой и толстой кишки, приводящее к застою кишечного содержимого и создающее благоприятные условия для размножения микроорганизмов в тонкой кишке, и недостаточность илеоцекального клапана, способствующее ретроградному поступлению бактерий из толстой кишки в тонкую. Известно, что СРК сопровождается 2 типами моторных нарушений: развитием гипермоторной (СРК с диареей) или спастической (СРК с запором) дискинезии, при этом в той или иной степени создаются условия для нарушения состава кишечной микрофлоры. Так, ускоренный тран-

зит химуса по кишке, обусловленный повышением двигательной активности продольного мышечного слоя (гипермоторная дискинезия) сопровождается диареей. Основные патогенетические последствия быстрого транзита сводятся к нарушению процессов гидролиза и всасывания компонентов пищи, что приводит к повышению осмолярности кишечного содержимого за счет уменьшения времени контакта ингредиентов пищи с ферментами, формированию избыточного бактериального роста в кишечнике, увеличению содержания в толстой кишке желчных кислот, а также коротко и средне-цепочных жирных кислот; накоплению в кишке раздражающих субстанций. Замедленный транзит химуса за счет гипертонуса циркулярной мускулатуры (спастическая дискинезия) толстой кишки сопровождается запором. Основные патогенетические последствия спастической дискинезии при запоре включают повышение внутрипросветного давления не только в толстой, но и в тонкой и двенадцатиперстной кишке, а также в желудке, что лежит в основе развития сопутствующих функциональных заболеваний при СРК (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной желудочной диспепсии, функционального нарушения сфинктера Одди и др.). Длительный стаз кишечного содержимого приводит к нарушению количественного и качественного состава кишечной микрофлоры в толстой кишке и ретроградному поступлению толстокишечной флоры в тонкую кишку.

СИБР тонкой кишки вызывает как местные, так и системные патологические процессы, которые тесно взаимосвязаны. Местно толстокишечная микрофлора, обладающая свойствами условно-патогенной флоры, при проникновении в тонкую кишку вызывает: нарушение барьерной функции, повышение проницаемости и воспалительные изменения СО; нарушение деятельности пищеварительных ферментов в просвете кишки; расстройство секреции воды и электролитов. При участии микрофлоры происходит бактериальный гидролиз белков с образованием аммиака и кетоновых кислот, окисление жирных

кислот, деконъюгация желчных кислот, образование из углеводов короткоцепочечных жирных кислот. В условиях нарушенного полостного пищеварения нутриенты подвергаются гнилостному разложению и активному брожению, что снижает, наряду с сохранением гиперосмолярности химуса, всасывание воды и электролитов, формируя гиперосмолярную диарею. Потенцируют диарею деконъюгированные соли желчных кислот, бактериальные токсины через активацию аденилатциклазы вызывают секреторную диарею. Повышенная продукция газов бактериальной флорой, нарушение рассасывания газов, возникающее вследствие воспаления и нарушения микроциркуляции, приводит к появлению выраженного метеоризма, провоцируемого приемом пищи. Метеоризм вызывает дистензионный болевой синдром – ноющая боль в нижней половине живота, пупочной области, уменьшающаяся после отхождения газов или дефекации. Доказано, что проведение деконтаминационной терапии значительно уменьшает выраженность симптомов, особенно у больных СРК с преобладанием диареи и метеоризма как с наличием СИБР, так и без доказательств его присутствия.

В результате снижения колонизационной резистентности СО в отношении патогенной и условно-патогенной флоры могут создаваться условия для нарушения кишечного слизистого барьера и проникновения бактерий за пределы кишечной стенки. При транслокации кишечных бактерий в патологический процесс могут вовлекаться различные органы–мишени. Так, при поступлении бактерий в лимфатические узлы возможно развитие мезаденитов и лимфаденитов брюшной полости. Транслокация бактерий в кровь приводит к циркуляции и накоплению в тканях бактериальных токсинов, активации гуморальных иммунных реакций, формированию перекрестной иммунологической реактивности и других патологических процессов, приводящих к появлению полиартралгий, реже реактивных артритов, миалгий, аллергических дерматозов, пище-

вой псевдоаллергии. Кроме того, при элиминации бактерий из организма могут поражаться почки и мочевыводящие пути с развитием острых и хронических пиелонефритов, мочекаменной болезни. Нарушение микрофлоры кишки, особенно СИБР, увеличивает риск развития метаболических заболеваний печени и поражения внепеченочной билиарной системы.

Таким образом, изменение кишечной микрофлоры вносит определенный вклад в формирование симптомов у больных СРК.

Диагностические критерии ПИ-СРК

Подходы к диагностике ПИ-СРК основаны на общих подходах к диагностике СРК. В соответствии с Римским консенсусом III (2006) диагностические критерии СРК включают: наличие рецидивирующей абдоминальной боли или дискомфорта, продолжающихся, по крайней мере, 3 дня в месяц в течение последних 3 месяцев на протяжении 6 месяцев, предшествующих установлению диагноза, в сочетании со следующими признаками (не менее двух):

1. Уменьшение или купирование боли после дефекации;
2. Начало, связанное с изменением частоты стула;
3. Начало, связанное с изменением формы (внешнего вида) кала.

Симптомы, подтверждающие диагноз, но не являющиеся частью диагностических критериев СРК, включают:

1. Нарушение частоты стула – стул менее трех раз в неделю или более трех раз в день;
2. Нарушение формы кала: твердый или бобовидный, разжиженный или водянистый;
3. Натуживание на протяжении акта дефекации, или безотлагательность акта дефекации, или чувство неполного опорожнения кишечника;
4. Выделение слизи;
5. Наличие вздутия.

Разделение на подтипы СРК основано на Бристольской шкале форм кала (табл. 1).

Таблица 1

Бристольская шкала форм кала

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

1-й и 2-й тип форм кала используется для определения запора, 6-й и 7-й тип – для диареи. Основываясь на показателях Бристольской шкалы рекомендуется выделять следующие подтипы СРК:

1. СРК с запором – при наличии твердого или бобовидного кала при > 25 % из общего числа опорожнений кишечника, однако допускается и наличие разжиженного (кашицеобразного) или водянистого кала при < 25 % из общего числа опорожнений кишечника;
2. СРК с диареей, для которого характерно наличие кашицеобразного или водянистого кала при > 25 % из общего числа опорожнений кишечника, однако допускается и наличие твердого или бобовидного кала при < 25 % из общего числа опорожнений кишечника;
3. СРК – смешанный тип, при котором имеет место чередование твердого или бобовидного кала и кашицеобразного или водянистого кала при $\geq 25\%$ из общего числа опорожнений кишечника;

4. Неклассифицированный СРК – недостаточная выраженность отклонений консистенции кала для вышеуказанных типов.

Наиболее часто в клинической практике встречаются подтипы СРК с запором и СРК с диареей. Следует отметить, что у пациента, страдающего СРК в разные периоды времени подтипы могут меняться и терапия должна пересматриваться в соответствии с симптомами пациента. **При ПИ-СРК превалирует подтип СРК с диареей.**

При любом из подтипов СРК ведущим симптомом является абдоминальная боль. Клинические варианты болевого абдоминального синдрома при СРК отличаются вариабельностью и многообразием. Боли в животе могут быть: тупыми, ноющими, распирающими, неопределенными, острыми, режущими, кинжальными, схваткообразными, жгучими, различной локализации и интенсивности. Наиболее частой локализацией болей является нижняя часть живота, реже прямая кишка. При выраженной интенсивности болей возможна иррадиация их в спину. Нередко боли усиливаются в вертикальном положении или появляются в левом подреберье или левой половине грудной клетки, что связано с накоплением кишечных газов в самом высоко расположенном отделе толстой кишки – селезеночном углу. Купирование или снижение интенсивности данного типа болей наблюдается при отхождении газов, которое облегчается в положении больного лежа на животе с поднятыми вверх ягодицами, что обозначается термином «синдром селезеночного изгиба». Наличие последнего позволяет исключить кардиальную, сосудистую и легочную патологию как причину болевого синдрома. Если наблюдается связь болей с приемом пищи, то ее появление или усиление провоцируется не столько ее составными компонентами, сколько самим актом еды. Болевой синдром при СРК относится к висцеральному типу болей и его следует дифференцировать с соматической болью, поскольку тактика ведения этих больных совершенно различна.

Висцеральная боль возникает при наличии патологических стимулов в органах брюшной полости, иннервируемых вегетативной нервной системой, которые проводятся симпатическими волокнами в спинальные ганглии, нейроны которых первыми их воспринимают. В дальнейшем болевой импульс по спинномозговым афферентным путям достигает ретикулярной формации и моста зрительного бугра с последующей передачей его в лимбическую систему и передние отделы коры головного мозга, на уровне которых происходит окончательное формирование и эмоциональная окраска боли. Основными пусковыми факторами для ее возникновения являются быстрое повышение давления в полой органе и растяжение его стенки, обусловленные спазмом гладкой мускулатуры (наиболее частая причина), растяжение капсулы паренхиматозных органов, натяжение брыжейки, сосудистые нарушения. Висцеральная боль характеризуется:

- отсутствием четкой локализации, так как передается преимущественно посредством С-волокон и воспринимается как глубокая, сжимающая, схваткообразная;

- в месте локализации боли отмечается болезненность при пальпации;

- может отличаться ритмичностью, т. е. быть связанной с приемом пищи, временем суток, актом дефекации;

- может сопровождаться тошнотой, рвотой; вегетативными реакциями, такими как слабость, бледность, потливость, одышка; изменением артериального давления и пульса (особенно характерно для острой боли);

- при патологии висцеральных органов наряду с глубокой болью появляются зоны отраженной боли («иррадиационная» боль – зоны Геда–Захарьина).

Соматическая боль обусловлена наличием патологических процессов в париетальной брюшине и тканях, имеющих чувствительные окончания диа-

фрагмальных и межреберных нервов, и ее возникновение связано с патологическими процессами, сопровождающимися повреждением брюшной стенки и/или брюшины. Дифференциально-диагностические признаки висцеральной и соматической боли представлены в табл. 2.

Неотъемлемыми и тягостными для пациента симптомами СРК являются вздутие или ощущение абдоминального растяжения, а также отрыжка и избыточное отделение газа через прямую кишку. Данные симптомы минимально выражены в утренние часы и усиливаются в вечернее время. В основе их формирования лежит не столько увеличение объема внутрипросветного газа, сколько снижение толерантности к растяжению кишечной стенки у больных СРК. Основными причинами избыточного содержания газа в кишке является увеличение его продукции кишечной микрофлорой, замедление транзита в результате спастической дискинезии, а также нарушение всасывания кишечной стенкой в кровь, в частности, при быстром транзите в период диареи.

При СРК у большинства пациентов в кале появляется прозрачная или молочно-белая слизь, иногда в большом количестве. В ранних работах появление слизи в кале всегда связывалось с наличием воспаления в кишке и обозначалось термином «мукозный или спастический колит», который в настоящее время считается некорректным. Механизмы, лежащие в основе избыточного слизиобразования при СРК пока еще недостаточно изучены, но предполагается связь продукции слизи с раздражением СО кишки содержимым, спазмом гладкой мускулатуры, а также стимуляцией вегетативной нервной системы.

Особенности течения ПИ-СРК заключаются в более выраженной и длительной диарее и стойком болевом синдроме.

В ряде случаев при ПИ-СРК, перенесенная ОКИ приводит к усилению интолерантности к лактозе, которая усиливает и провоцирует эпизоды диареи. Не исключается также и роль пищевой непереносимости в формировании ПИ-СРК на фоне измененной

Таблица 2
Характеристика висцеральных и соматических абдоминальных болей

Признаки	Тип боли			
	Висцеральная, обусловленная			Соматическая
	Гипертонической (спастической) и гиперкинетической дискинезией полого органа	Гипотонической дискинезией полого органа	Растяжением капсулы, брыжейки органа	
Характер	Острая или тупая, приступообразная, жгучая	Давящая, тупая, монотонная	Острая, колющая, тянущая, сверлящая, режущая, кинжальная	Острая интенсивная
Локализация	Разлитая, неопределенная, по срединной линии	Разлитая, неопределенная, по срединной линии	Разлитая, но может соответствовать пораженному органу	Точечная, в месте пораженного органа
Длительность	От минуты до месяцев	Длительная от недели до месяцев	Длительная от недели до месяцев	Постоянная
Ритмичность (связь с приемом пищи, временем суток, актом дефекации и др.)	Характерна (ритм может быть правильным и неправильным)	Не отчетлива	Усиливается при физических нагрузках, с определенным положением тела, в ночные часы	Отсутствует
Иррадиация	Возникает при интенсивном характере и соответствует пораженному органу	Отсутствует	Характерна и соответствует пораженному органу	Присутствует в большинстве случаев
Болезненность при пальпации	В месте локализации боли	В месте локализации боли	В месте локализации больного органа	В месте локализации больного органа
Лекарственная терапия	Эффективны спазмолитические препараты	Эффективны прокинетики	Эффективны анальгетики	Неэффективна и противопоказана
Клинические примеры	Неосложненная язвенная болезнь, хронический обструктивный панкреатит, синдром раздраженного кишечника, желчная колика, функциональное нарушение сфинктера Одди, спастическая дискинезия толстой кишки, ассоциированная с любым заболеванием органов пищеварения (дивертикулярная болезнь, язвенный колит, лимфоцитарный колит и др.), тенезмы при патологии прямой кишки	Гастро-дуоденостаз, гипомоторная дискинезия кишечника, функциональное расстройство желчного пузыря гипомоторного типа	Острый панкреатит, хронический кальцифицирующий панкреатит, поражение лимфатических узлов, острый гепатит, опухоли органов брюшной полости	Перфоративные и пенетрирующие язвы, острый деструктивный холецистит, перитонит, опухоли с поражением париетальной брюшины, корешковые боли

(Яковенко Э. П., 2010)

кишечной микрофлоры. Выявление этих факторов важно для подбора диетических рекомендаций и ведения данной группы больных.

Определенное значение в формировании ПИ-СРК имеет и психический статус пациента. Было установлено, что люди с психиатрическими преморбидными диагнозами, в частности, с тревожными расстройствами, депрессией, невротизацией соматизированными расстройствами, стрессом и негативным восприятием болезни, могут быть подвержены повышенному риску развития ПИ-СРК.

Диагноз ПИ-СРК

Диагноз ПИ-СРК, так же как и СРК, устанавливается методом исключения:

- других заболеваний кишечника (кроме дивертикулярной болезни);
- заболеваний других органов пищеварения;
- заболеваний других органов и систем, при которых имеют место функциональные расстройства кишечника;
- приема лекарственных препаратов, влияющих на функцию кишечника.

Дифференциальный диагноз при ПИ-СРК следует проводить с другими заболеваниями или состояниями, которые сопровождаются хронической диареей: функциональная диарея, пищевая непереносимость (в редких случаях), пищевая аллергия, целиакия, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, микроскопический колит, инфекции тонкого кишечника, лямблиоз, тропическая спру, хроническая недостаточность поджелудочной железы, рак поджелудочной железы и кистозный фиброз, стероид-зависимый аутоиммунный хронический панкреатит, мальабсорбция желчных солей (при внезапном возникновении диареи или ночной диареи), лучевой энтерит, неоплазия: рак толстой кишки, лимфома кишечника; лекарственные препараты (ингибиторы протонной помпы – омепразол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы, статины, метформин и др.), алкоголь; нарушения обмена веществ (гипертиреоз, сахарный диабет), нейроэндокринные опухоли (карциноидная опухоль, гастринома, ВИПома), брыжеечная ишемия (в редких случаях), вегетативная нейропатия, а-беталипопротеинемия, кишечная лимфангиэктазия, болезнь Уиппла.

Тщательный расспрос и осмотр пациента имеет решающее значение в определении заболевания. Уже на этом этапе важно выявление так называемых симптомов тревоги, указывающих на более серьезную патологию и симптомов, подтверждающих их функциональную природу (табл. 3).

Таблица 3

Признаки, свидетельствующие в пользу функционального генеза клинических симптомов:	Симптомы, исключающие СРК:
<ul style="list-style-type: none"> • Изменчивость жалоб • Рецидивирующий характер жалоб • Отсутствие прогрессирования • Отсутствие уменьшения массы тела • Усиление расстройства под действием стресса • Связь с другими функциональными расстройствами, такими как синдром диспепсии, синдром вегетативной астении ортостатические сосудистые расстройства, неврозы, синдром раздраженного мочевого пузыря и др. 	<ul style="list-style-type: none"> • Потеря массы тела • Начало заболевания в пожилом возрасте • Сохранение симптомов в ночные часы (в период сна)* • Постоянные интенсивные боли в животе как единственный и ведущий симптом • Лихорадка • Наличие патологии органов брюшной полости при физикальном исследовании (исключая болезненность при пальпации кишечника и признаки метеоризма) • Изменение лабораторных показателей (анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, отклонения в биохимических тестах и др.)

* кроме болей при билиарной дисфункции

По мнению некоторых авторов, для подтверждения диагноза могут быть использованы следующие клиничко-лабораторные критерии ПИ-СРК:

1. Упоминание в анамнезе ОКИ, предшествовавшей заболеванию.
2. Обнаружение маркеров ОКИ в биологических средах больного.
3. Признаки дисбиоза в бактериологических посевах кала.
4. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке
5. Снижение напряженности иммунитета.
6. Положительный эффект терапии биологически активными препаратами, пре- и пробиотиками.

В процессе обследования используется целый ряд лабораторных и инструментальных методов исследования. Решающее значение имеют инструментальные методы исследования: ректороманоскопия, колоноскопия, ирригоскопия, которые позволяют исключить органическую патологию. Определение антител к кишечным инфекциям поможет подтвердить связь формирования симптомов СРК и перенесенной прежде кишечной инфекции.

Скрининговые методы: клинический анализ крови; биохимический анализ крови с определением электролитов и белкового спектра; гормоны щитовидной железы в сыворотке крови; копрограмма после соответствующей подготовки, трехкратное исследование кала на кишечную группу инфекций, глистов, простейших; лейкоциты и эритроциты в кале; антитела к кишечным инфекциям, паразитам и простейшим; антитела к тканевой трансглутаминазе, ректосигмоскопия; ирригоскопия, колоноскопия; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; эзофагогастродуоденоскопия.

Дополнительные методы обследования: исследование биоптата тонкой кишки, ступенчатая биопсия из всех отделов толстой кишки, калпротектин, водородный дыхательный тест для выявления СИБР, эластаза в кале.

Следует остановиться на методах, позволяющих оценить состояние кишечной микрофлоры, по-

скольку коррекция выявленных изменений может улучшать течение ПИ-СРК. Состояние кишечной микрофлоры определяется с помощью бактериологического исследования кала, посева содержимого и биоптатов слизистой тонкой и толстой кишки, используется также определение метаболической активности микрофлоры кишечника по пулу летучих жирных кислот в фекалиях, содержанием тонкой кишки с помощью газожидкостной хроматографии, существует также метод газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией, основанный на определении компонентов бактериальных клеток, а также ПЦР диагностика. Для диагностики СИБР в настоящее время используется водородный дыхательный тест. Данный тест относится к непрямым методам, применяется для ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки, является неинвазивным и относительно простым в исполнении. Обсеменение тонкой кишки находится в прямой зависимости от концентрации водорода в выдыхаемом воздухе натошак. Водород – продукт метаболизма кишечной микрофлоры, поступает в кровоток, достигает альвеол легких и выделяется с выдыхаемым воздухом. При наличии СИБР концентрация водорода в выдыхаемом воздухе значительно превышает 20 ppm. Применяется также нагрузка глюкозой, лактулозой. В норме лактулоза не расщепляется в тонкой кишке и метаболизируется микробной флорой толстой кишки. При обсеменении тонкой кишки пик высокой концентрации водорода в выдыхаемом воздухе появляется гораздо раньше.

Лечение ПИ-СРК

Лечение ПИ-СРК, как правило, симптоматическое и включает в себя диетические рекомендации, средства, предназначенные для купирования болей, метеоризма, нарушений стула, психотерапию.

Диетические рекомендации направлены на исключение продуктов, провоцирующих нарушение

стула и метеоризм. В период обострения: пища должна быть малошлаковой, не раздражающей, в мягком теплом виде, в кулинарной обработке. Следует исключить продукты, содержащие лактозу, многоатомные спирты, жирные кислоты, сырую растительную клетчатку. Разрешается и рекомендуется: нежирные сорта мяса, рыбы; яйца, каши, белый хлеб, макаронные изделия, небольшое количество овощей и фруктов в кулинарной обработке. В период ремиссии: расширение диеты в пределах индивидуальной переносимости.

При назначении медикаментозной терапии у больных ПИ-СРК следует учитывать патогенез развития симптомов и придерживаться следующих принципов: **нормализация моторных нарушений кишечника; восстановление состава кишечной микрофлоры; уменьшение агрессивности кишечного содержимого и защита слизистой оболочки толстой кишки; снижение активности местного воспаления и уменьшение кишечной проницаемости; снижение висцеральной чувствительности; нормализация функции центральной нервной системы.**

Нормализация моторных нарушений кишечника. Поскольку гладкомышечный спазм является одной из основных составляющих абдоминальной боли при СРК, то препаратами выбора для снятия спазма любого генеза и купирования боли, особенно при функциональных нарушениях ЖКТ, считаются миотропные спазмолитики. В практических руководствах по СРК (Guideline IBS) разных стран рекомендуются спазмолитики различных групп: отилония бромид, тримебутин, циметропия бромид, гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, алверина цитрат, мебеверин, масло перечной мяты. Почти все они показали значительное преимущество по сравнению с плацебо.

В зависимости от основного механизма воздействия на этапы сокращения мышечного волокна выделяют следующие группы мышечных релаксантов (табл. 4).

Таблица 4

Механизм действия основных мышечных релаксантов

Этапы сокращения мышечного волокна (точки приложения лекарственных средств)	Препараты, блокирующие сокращение мышечного волокна
Активация М-холинорецепторов мышечного волокна	Антихолинэргические (М-холиноблокаторы): атропин, метацин, платифиллин, гиосцина бутилбромид и др.
Открытие Na ⁺ -каналов и поступление Na ⁺ в клетку	Блокаторы Na ⁺ -каналов: мебеверин
Открытие Ca ²⁺ -каналов и поступление Ca ²⁺ в клетку из внеклеточного пространства	Блокаторы кальциевых каналов: пинавериум бромид
Мобилизация и поступление Ca ²⁺ из внутриклеточных депо в цитоплазму и блокада их наполнения кальцием; выход K ⁺ из клетки (начало реполяризации)	Мебеверин предупреждает развитие длительной релаксации мышечного волокна
Активация фосфодиэстеразы, распад цАМФ, обеспечение энергии сокращения мышечного волокна	Блокаторы фосфодиэстеразы: альверин, дротаверин, папаверин и др.
Регуляция транспорта ионов кальция в клетку с участием серотониновых рецепторов	Агонисты 5-NT3 рецепторов, Антагонисты 5-NT4 рецепторов (не используются)
Регуляция мышечного сокращения с участием опиатных рецепторов	Блокаторы μ- и δ и активаторы κ-рецепторов – тримебутин (тримедат)

Антихолинэргические средства снижают концентрацию интрацеллюлярных ионов кальция, что приводит к мышечной релаксации. Важно отметить, что степень релаксации находится в прямой зависимости от предшествующего тонуса парасимпатической нервной системы. Последнее обстоятельство определяет существенные различия индивидуальной эффективности препаратов данной группы. Довольно низкая эффективность, отсутствие селективности (действие практически на всю гладкую мускулатуру, включая мочевыделительную систему, сосуды и др., а также на секреторные железы), широкий спектр побочных эффектов, а также опасность развития гиперрелаксации мышечного волокна ограничивают их применение для курсового лечения при купировании болевого синдрома у значительной части больных.

Блокаторы фосфодиэстеразы (миотропные спазмолитики) способствуют накоплению в клетке цАМФ и уменьшению концентрации ионов кальция, что тормозит соединение актина с миозином. Эти эффекты могут достигаться ингибированием фосфодиэстеразы, или активацией аденилатциклазы, или блокадой аденозиновых рецепторов, либо их комбинацией. При использовании данной группы спазмолитиков необходимо учитывать существенные индивидуальные различия их эффективности, отсутствие селективности, развитие гипомоторной дискинезии и гипотонии сфинктерного аппарата пищеварительного тракта, особенно при длительном применении. Данные препараты используются кратковременно (от однократного приема до недели) для купирования спазма, но не для курсового лечения, направленного на купирование и профилактику рецидива заболевания. Альверина цитрат, входящий в эту группу спазмолитиков выпускается в России под названием метеоспазмил. Помимо спазмолитического эффекта, альверина цитрат блокирует серотониновые рецепторы 5-HT_{1A}, снижая висцеральную гиперчувствительность. В состав препарата также входит симетикон, уменьшающий газообразование в кишечнике, благодаря снижению поверхностного натяжения находящихся в ЖКТ пузырьков газа. В результате этого улучшается всасывание газа стенками кишки, ускоряется и облегчается прохождение газов через ЖКТ, уменьшается боль, вызванная растяжением кишки газами. Благодаря спазмолитическому действию, воздействию на висцеральную чувствительность препарат успешно применяется при СРК и других функциональных нарушениях ЖКТ.

Для купирования абдоминальной боли у больных СРК предпочтение отдается селективным спазмолитикам, действие которых ограничивается ЖКТ. К ним относятся мебеверин и пинаверия бромид.

Механизм действия мебеверина сводится к блокаде быстрых натриевых каналов клеточной мембраны миоцита, что нарушает поступление натрия в клетку, замедляет процессы деполяризации и бло-

кирует вход кальция в клетку через медленные каналы. В результате нарушается фосфорилирование миозина и прекращается сокращение мышечного волокна. Кроме того, препарат блокирует пополнение внутриклеточных депо ионами кальция что в конечном итоге приводит лишь к кратковременному выходу ионов калия из клетки и ее гипополяризации, что предупреждает развитие длительной релаксации миоцита. Таким образом, важно отметить, что купирование гладкомышечного спазма мебеверин не сопровождается последующей гипотонией.

Селективные антагонисты Ca²⁺ блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы миоцитов кишечника, резко снижают поступление в цитозоль клетки экстрацеллюлярных ионов кальция и тем самым предотвращают мышечное сокращение. Основным представителем данной группы лекарственных средств является селективный блокатор α₁-субъединицы Ca²⁺ канала L-типа гладкомышечных клеток ЖКТ – пинаверия бромид. Препарат не оказывает нежелательных кардиоваскулярных эффектов.

Определенное значение в регуляции моторной функции органов ЖКТ отводится эндогенным опиатам. Тримебутин (тримедат) является агонистом периферических опиатных (μ, δ, κ) рецепторов. Благодаря связыванию с опиатными рецепторами препарат снижает висцеральную гиперчувствительность за счет воздействия на каппа-энцефалические рецепторы (контроль боли), снимает спазм благодаря блокаде Na⁺ каналов и блокаде Ca²⁺ каналов клеток гладких мышц ЖКТ, останавливает патологическую моторику посредством блокады мю-рецепторов и запускает физиологический ритм кишечника, регулируемого клетками Кахаля. Успешно используется при лечении функциональных нарушениях ЖКТ, в том числе и СРК всех подтипов.

Как уже было отмечено, в регуляции моторики ЖКТ существенную роль играет серотонин. Выделяют несколько подтипов серотониновых рецепторов (5-NT₁₋₄), однако наиболее изучены 5-NT₃ и 5-NT₄. Связывание серотонина с 5-NT₃ способствует рассла-

блению, а с 5-NT4-сокращению мышечного волокна. Антагонисты 5-NT3 (алосетрон) для лечения СРК с диареей, прошел клинические исследования и несмотря на его доказанную эффективность, продажи были прекращены из-за редких случаев (1 на 700) возникновения ишемического колита. Рамосетрон и ондансетрон являются альтернативными антагонистами рецептора 5 NT3 с доказанной эффективностью (в России препараты не зарегистрированы). Агонисты 5-NT4 применимы у пациентов СРК с запором: частичный агонист 5-NT4 – тегасерод (в связи с серьезными побочными эффектами снят с производства в Европе, в России не был зарегистрирован), полный агонист 5-NT4 – прукалоприд (резолор) зарегистрирован в России и рекомендуется для лечения запоров в качестве последней линии терапии.

Купирование диареи

При незначительном увеличении частоты стула у больных ПИ-СРК возможно применение адсорбентов – карбоната кальция, активированного угля, псиллиума (Мукофальк), диосмектита. Однако необходимо учитывать, что антидиарейное действие этих препаратов наступает не ранее чем через 3–5 дней при систематическом приеме и используются препараты чаще всего в режиме по требованию в комплексной терапии.

При неэффективности комбинированного назначения спазмолитиков и адсорбентов и значительном увеличении частоты стула может быть назначен лоперамид. Препарат относится к агонистам μ -опиатных рецепторов. Связываясь с опиоидными рецепторами в стенке кишечника, лоперамид подавляет высвобождение ацетилхолина и простогландинов, снижая тем самым перистальтику и увеличивая время прохождения содержимого по кишечнику. Замедление пассажа жидкой части химуса сопровождается повышением реабсорбции жидкости и электролитов в кишечнике. Препарат повышает тонус анального сфинктера, уменьшая недержание каловых масс и по-

зывы на дефекацию. Начальная доза лоперамида для взрослых составляет 4 мг (2 капсулы). Поддерживающая доза не должна превышать максимально допустимую суточную дозу для взрослых – 16 мг (8 капсул).

Нормализация состава кишечных бактерий

Опыт ведения пациентов с СРК показал, что у 80 % больных с СРК и 100 % ПИ-СРК эффективны мероприятия, направленные на нормализацию кишечной микрофлоры. Для коррекции нарушенной микрофлоры кишечника используются антибиотики, пре- и пробиотики, метаболиты кишечной микрофлоры. Показаниями для назначения антибиотиков являются:

- а) избыточный бактериальный рост в тонкой кишке,
- б) транслокация кишечных бактерий за пределы кишки,
- в) воспалительные процессы в кишечнике,
- г) выявление условно-патогенной флоры в кишечнике,
- д) отсутствие эффекта от лечения без проведения деконтаминации кишечника.

При выборе антибактериальной терапии для селективной деконтаминации предпочтение отдается невсасывающимся кишечным антисептикам (интетрикс, рифаксимин, нифуроксазид). Альфа Нормикс (рифаксимин) является препаратом первого выбора для деконтаминации тонкой кишки, обладает широким спектром действия на грамположительную и грамотрицательную, аэробную и анаэробную флору, хорошо переносится, обладает высокой эффективностью и благодаря низкой резистентности может использоваться повторно. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 124 пациента с СРК получали 10-дневный курс рифаксимины 400 мг 3 раза в день или плацебо. Рифаксимин статистически значимо уменьшал вздутие живота и флатуленцию. Эти результаты были подтверждены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 87 пациентов с СРК в 2006 году. По окончании лечения большинство пациентов в группе рифаксимины отмечали значи-

тельное уменьшение симптомов СРК (37,7% против 23,4%) ($p < 0,05$) и стойкий клинический ответ (37,2% против 15,9%) ($p < 0,05$). Pimentel M (2012) используя мета анализ 18 рандомизированных плацебо контролируемых исследований, включающих 1803 пациента СРК с диареей, подтвердил эффективность рифаксимины в отношении уменьшения вздутия живота, а также диареи и боли. Данные водородного дыхательного теста показали, что рифаксимин приводил к редукции СИБР у 84% пациентов с СРК. Уровень доказательности этих исследований 1, уровень практических рекомендаций – категория В.

Препараты висмута (Де-нол) традиционно применяются в качестве вяжущих средств при воспалительных заболеваниях ЖКТ. Препарат обладает антибактериальным действием и его относят к кишечным антисептикам. Необходимо подчеркнуть, что в отличие от антибиотиков Де-Нол не подавляет рост нормофлоры в различных отделах кишечника. Благодаря вяжущему действию применение препарата приводит к замедлению моторики кишечника и может способствовать наступлению ремиссии СРК с преобладанием диареи. В проведенном исследовании после завершения 3-недельного курса Де-Нолом у 20 больных с ПИ-СРК с диареей достигнута клиническая ремиссия и получена положительная динамика в составе фекальной и мукозной микрофлоры тощей кишки, проявляющаяся прежде всего снижением концентрации условно-патогенной микрофлоры, однако лечение не сопровождалось восстановлением нормальной микрофлоры, что потребовало в дальнейшем назначения пробиотиков. Де-Нол может быть использован в комплексной терапии больных ПИ-СРК в качестве вяжущего агента и кишечного антисептика.

При транслокации бактерий за пределы кишечной стенки применяют системные антибактериальные средства. К наиболее используемым препаратам относятся: метронидазол, цiproфлоксацин, доксицилин, амоксициллин.

Для коррекции микрофлоры при ПИ-СРК используют пробиотики и пребиотики, в качестве самосто-

ятельного курса или после проведения антибактериальной терапии.

Пробиотики содержат живые микроорганизмы (бифидо- и лактобактерии) и вещества микробного происхождения, при естественном способе введения нормализующие микробиологический статус макроорганизма. Важным механизмом действия пробиотиков является антагонистический эффект в отношении ненормальных штаммов кишечной микрофлоры, обусловленный действием метаболитов нормальных бактерий, основными из которых являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) и молочная кислота. КЖК являются основным источником питания эпителия кишки, способствуя его регенерации и росту, нормализации функций СО кишечника; улучшают всасывание электролитов и воды; участвуют в адаптации толстой кишки к его содержимому; влияют на моторику желудочно-кишечного тракта. Пробиотики не только предотвращают колонизацию СО патогенами, но и способствуют стабилизации эпителиального барьера, предотвращая транслокацию бактерий во внутреннюю среду. Механизм действия пробиотиков обусловлен также конкуренцией за нутриенты (даже кратковременное лишение только одного питательного субстрата, необходимого для жизнедеятельности определенного вида кишечной микрофлоры, приводит к подавлению его роста). Определено, что максимальный положительный эффект оказывают препараты, содержащие бифидобактерии в количестве не менее 10^8 КОЕ/мл. Бифидобактерии являются сахаролитическими микроорганизмами, продуцирующими большое количество продуктов, снижающих рН кишечного содержимого (уксусную, молочную, муравьиную и янтарную кислоты). К положительным свойствам бифидобактерий следует отнести обеспечение оптимальных условий для метаболической деятельности лактобактерий, что в целом создает благоприятную среду для полноценного функционирования кишечной палочки и самих бифидобактерий. В настоящее время получены данные

о возможном влиянии бифидобактерий, в частности *B. Infantis* на висцеральную чувствительность у больных СРК, что открывает перспективы дальнейшего исследования этого эффекта.

Не менее эффективны в поддержании нормально-го биоценоза кишечника и лактобактерии (род, объединяющий до 56 видов микроорганизмов). Наиболее изученными являются *L. acidophilus*, *L. salivarium*, *L. casei*, *L. plantarum* и *L. brevis*. Лактобактерии обладают особенностью эффективно подавлять гнилостную и гноеродную условно-патогенную микрофлору (протей, клостридии), а также возбудителей группы острых кишечных инфекций. Осуществление данной защитной функции обеспечивается продукцией органических кислот (в основном молочной), перекисей, антибиотиков и бактерицидных субстанций (лизоцим и спирт). Кроме того, лактобактерии индуцируют синтез интерферона, провоспалительных цитокинов, иммуноглобулина А. Пробиотики, содержащие бифидобактерии, предпочтительно использовать при нарушениях микробного состава толстой, а аэробные штаммы – тонкой кишки. В то же время комбинированные препараты имеют преимущество в восстановлении микробного биоценоза всех отделов кишечника. Предпочтение отдается мультивидовым пробиотикам, которые обладают явным преимуществом над одноштабмовыми и даже над мультиштабмовыми пробиотиками, так как способны оказывать свое действие в различных биотопах ЖКТ и воспроизводить сложную экосистему в просвете кишечника. Любой пробиотик назначают, как правило, 2–3 раза в сутки в течение не менее 2 недель, в случае проведения курса кишечного антисептика – после его окончания.

Следует обратить внимание, что пробиотики не всегда способны колонизировать кишку и эффект чаще имеет временный характер, только во время приема препарата (заместительная терапия), поэтому возникает необходимость длительного приема пробиотика в больших концентрациях или назначить одновременно пребиотик. Существует также

проблема биосовместимости пробиотика с эндогенной микрофлорой.

Пребиотики – препараты или биологически активные добавки немикробного происхождения, неперевариваемые в кишечнике, наиболее физиологично оптимизируют состояние кишечного биоценоза, являясь питательным субстратом для собственной эндогенной флоры, селективно стимулируют рост и/или размножение одного или определенной группы микроорганизмов собственной микрофлоры, имеют более стойкий клинко-бактериологический эффект по сравнению с пробиотиками. Пребиотики могут усиливать действие пробиотиков и назначаться одновременно. К типичным представителям пребиотиков относят пищевые волокна, которые широко распространены в природе, и соединения, которые синтезируются химически (лактитол, лактулоза). Эти вещества принадлежат к низкомолекулярным углеводам (дисахаридам и олигосахаридам). Натуральные пищевые волокна являются пищевым субстратом для сахаролитических бактерий, прежде всего бифидо- и лактобактерий. Во время их ферментации в больших количествах образуются КЖК, обладающие, как уже было сказано выше, широким спектром действия на состояние ЖКТ, газы (водород, метан и др.) и энергия, поглощаемая толстокишечной микрофлорой для своего существования и роста.

Следует учитывать, что состояние микрофлоры и состояние слизистого барьера кишки тесно сопряжены, поэтому в комплексной терапии больных с нарушением микрофлоры важно назначать средства не только способствующие росту нормальной микрофлоры, но и обладающие благоприятным воздействием на состояние слизистой оболочки кишки. К таким препаратам может быть отнесен Мукофальк.

Мукофальк – единственный зарегистрированный препарат на основе растительных пищевых волокон. Препарат получен из оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*) – псиллиум. Данный вид подорожника содержит максимальную концентрацию слизей, что позволяет отнести Мукофальк к группе водорастворимых или «мягких» пищевых волокон.

Благодаря этому препарат имеет преимущества и может быть использован при ряде заболеваний ЖКТ, где не рекомендовано или запрещено использование грубых пищевых волокон, в частности при СРК.

Мукофальк состоит из трех фракций, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект.

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

Гель-формирующая фракция В (55%) (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозо-содержащими боковыми цепями). Представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты (снижает уровень холестерина), обеспечивает также «смазывание» каловых масс при запоре, при диарее – обеспечивает закрепляющее действие за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов.

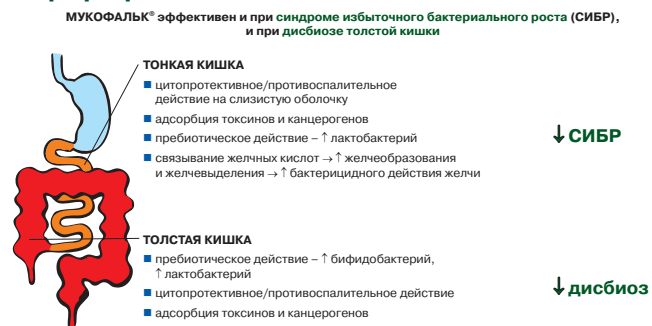
Фракция С (15%) – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция (замедление эвакуации из желудка и пребиотическое действие). Именно эта фракция является пищевым субстратом для нормальной микрофлоры кишечника и распадается до КЖК (табл. 5).

Таблица 5
Механизм действия и клинические эффекты 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	Адсорбирующее действие Антидиарейное действие Антигиперлипидемическое действие Слабительное действие Противовоспалительное действие
III. Быстроферментируемая кишечными бактериями фракция	Рост бифидо- и лактобактерий	Пребиотическое действие Противовоспалительное действие

Нормализующее действие Мукофалька на микрофлору как в тонкой, так и в толстой кишке представлено на рис. 3.

Рисунок 3
Эффекты мукофалька при нарушении кишечной микрофлоры



Следует обратить внимание, что Мукофальк обладает регулирующим действием при различных нарушениях стула (запор, понос) у больных СРК. Поскольку ПИ-СРК чаще сопровождается диареей, следует остановиться на антидиарейном действии Мукофалька. Механизм антидиарейного действия Мукофалька может быть представлен следующим образом: гель-формирующая фракция связывает воду, конечные токсические продукты обмена и канцерогены, быстроферментируемая фракция оказывает пребиотический эффект, кроме того, эти же фракции оказывают цитопротективное и противовоспалительное действия (рис. 4).

Рисунок 4



Проведены сравнительные исследования по эффективности мукофалька в качестве антидиарейного средства. Изучалась эффективность псиллиума в лечении хронической функциональной диареи. 25 пациентов с хронической диареей были включены в открытое рандомизированное перекрестное исследование, сравнивающее эффективность лоперамида и псиллиума в сочетании с препаратом кальция. Перед началом терапии среднее количество опорожнений кишечника составляло 7 в день (в диапазоне от 4 до 13), стул был разжиженный у всех пациентов, у 16 из 19 пациентов отмечались неотложные позывы на дефекацию. Оба режима терапии уменьшали частоту стула в два раза, но в отношении консистенции стула и неотложных позывов на дефекацию комбинация псиллиума с кальцием была значительно эффективнее. Кроме того, псиллиум обладает высокой безопасностью и не оказывает ингибирующего действия на моторику кишечника. Сделан вывод, что комбинация псиллиума с препаратом кальция является эффективной и безопасной альтернативой лоперамиду в лечении функциональной диареи. В экспериментальном исследовании Hayden и соавторов (1998) показана также эффективность псиллиума при инфекционной диарее, вызванной энтеротоксином E. Coli.

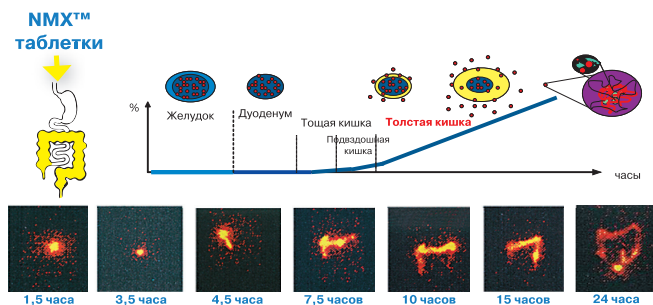
При разведении Мукофалька в воде, в отличие от грубых пищевых волокон (например, отруби), которые не рекомендованы при СРК из-за их раздражающего действия, образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая обволакивающее и противовоспалительное действие на СО кишечника. Противовоспалительное действие псиллиума объясняется несколькими эффектами: прямым обволакивающим и защитным действиями на СО кишечника, связыванием конечных токсичных продуктов метаболизма и канцерогенов в тонком и толстом кишечнике и пребиотическим действием – с образованием КЖК, которые обладают также противовоспалительным и регенеративным действиями. Подтверждением выраженности противовоспалительного действия псиллиума является его эффективность при воспалительных заболеваниях кишечника. Было показано, что псиллиум достоверно уменьшает частоту рецидивов при неспецифическом язвенном колите и может использоваться для поддержания ремиссии, в том числе и в комбинации с месалазином (Салофальк).

Таким образом, использование Мукофалька в лечении больных ПИ-СРК обосновано, поскольку препарат не содержит грубых пищевых волокон, не усиливает абдоминальную боль, нормализует перистальтику кишечника, регулирует стул, оказывает пребиотический и противовоспалительный эффект. Может применяться длительно.

Большинство про- и пребиотиков действуют в проксимальном отделе толстой кишки, тогда как дистальный отдел толстой кишки в наибольшей степени подвержен риску развития заболеваний, в частности при ПИ-СРК воспалительные изменения СО обнаруживаются преимущественно в дистальных отделах толстой кишки. Использование медленно-ферментируемых пребиотиков (с большей длиной цепи и разветвленных – мукофальк) способно оказывать частичный эффект на дистальные отделы толстой кишки, но может быть использован второй путь – применение пребиотиков в специальной лекарственной форме (**Закофальк**).

Закофальк – комбинированный препарат, содержащий в своем составе масляную кислоту 250 мг (в виде бутирата кальция) – один из основных метаболитов кишечной микрофлоры, регулирующий гомеостаз и инулин 250 мг, являющийся натуральным пребиотиком. Препарат выпускается в инновационной лекарственной форме на основе полимерной матричной структуры, обеспечивающей непосредственную доставку и высвобождение действующих веществ на всем протяжении толстой кишки (рис. 5).

Рисунок 5
Полимерная мультиматричная система (NMX™) обеспечивает действие масляной кислоты и инулина на протяжении всего толстого кишечника в течение 24 часов



Данные скintiграфии: таблетка, меченая ^{153}Sm , доставляет радиоактивный маркер, начиная со слепой кишки через весь толстый кишечник, в область сигмовидной и прямой кишки

Основная функция масляной кислоты – это снабжение колоноцитов энергией для улучшения метаболизма и контроля нормального развития клетки. В эпителиальных клетках бутират (70 %) быстро усваивается и метаболизируется в митохондриях до CO_2 и ацетил-КоА, что представляет собой ключевой этап окислительного метаболического пути. Далее часть ацетил-КоА идет на синтез липидов мембран колоноцитов. Около 30 % бутирата используется для синтеза длинноцепочечных жирных кислот. Активность масляной кислоты в препарате Зако-

фальк усиливается присутствием инулина. Инулин, как известно, обладает способностью стимулировать рост нормальной микрофлоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты. Физиологические и фармакологические эффекты масляной кислоты представлены в табл. 6.

Таблица 6
Эффекты масляной кислоты и потенциальная область ее применения

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Применение
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

Воздействие Закофалька на водно-электролитный баланс, его противовоспалительное и пребиотическое действия позволяют добиться положительных результатов при использовании у больных СРК с диареей. 22 пациента с СРК с диареей получали Закофальк 1 таблетка x 4 раза в день в течение 1 месяца. Оценивали выраженность абдоминальной боли, метеоризма и флатуленции у больных до и после лечения. Отмечено статистически достоверное улучшение симптоматики у пациентов СРК с диареей (табл. 7).

Таблица 7

Выраженность симптомов у пациентов с СРК с диареей

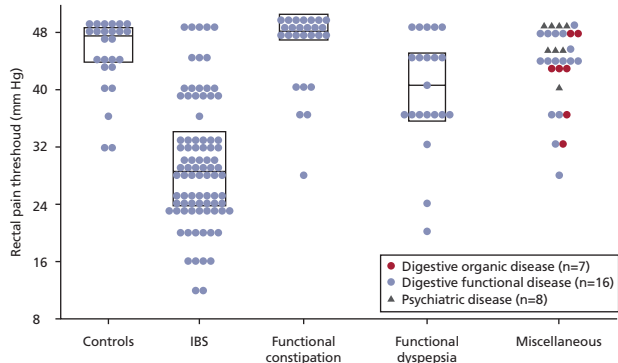
Симптом**	До лечения	После лечения
Абдоминальная боль	9,5±1	6,1±1*
Метеоризм	9,6±1	4,7±1*
Флатуленция	5,5±1	4,0±1*

** – выраженность симптомов оценивалась по визуальной аналоговой шкале

* – различия статистически достоверны при $p < 0,005$

На сегодняшний день висцеральная гиперчувствительность признается одним из ведущих и специфичных механизмов патогенеза СРК и отмечается у 60 % пациентов с СРК (рис. 6).

Рисунок 6

Висцеральная гиперчувствительность отмечается у 60% с СРК*

*Bouin M, Plourde V, Boivin M, et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: Sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* 2002; 122:1771

В качестве еще одного аргумента, подтверждающего важность нарушений висцеральной регуляции на периферическом уровне, стоит отметить, что ишемия толстой кишки встречается в 3,4–3,9 раз чаще у пациентов с СРК, чем в популяции. Полагают, что в основе большей частоты ишемии

толстой кишки при СРК лежит гиперчувствительность сосудов, повышенная реактивность автономной нервной системы и изменения чувствительности серотониновых рецепторов. Клинические и экспериментальные исследования показали, что, например, алосетрон (препарат, воздействующий на серотониновые рецепторы) увеличивает риск ишемии. Однако риск ишемии у пациентов с СРК сам по себе выше независимо от применяемой терапии (Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Ninth Edition.* 2010 Elsevier).

В контексте обсуждения роли масляной кислоты как одного из важнейших регуляторов гомеостаза слизистой оболочки толстой кишки и применительно к ее возможной роли при СРК, нельзя обойти вниманием возможность применения масляной кислоты для нормализации висцеральной гиперчувствительности. Тем более арсенал средств для ее нормализации крайне ограничен. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании Vanhoutvin с соавторами (Vanhoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO, Lindsey PJ, Hamer HM, Jonkers DM, Venema K, Brummer RJ The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2009 Sep;21 (9):952-e 76) изучали эффект ректального введения масляной кислоты на висцеральную гиперчувствительность у здоровых добровольцев. Каждый участник исследования ежедневно вводил себе перед сном бутират (50 и 100 ммоль) или физиологический раствор (плацебо) с помощью ректальных клизм. Соответственно, три режима – три периода по одной неделе. Эффект масляной кислоты на боль и дискомфорт, вызванные раздуванием ректального баллона, оценивали по визуальной аналоговой шкале. Результаты исследования представлены в табл. 8. Показано, что введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт.

Таблица 8

Снижение чувствительности к боли и снижение дискомфорта по шкале оценки (в %)

Параметр	При давлении 4 мм рт.ст.		При давлении 67 мм рт.ст.	
	50 ммоль бутирата	100 ммоль бутирата	50 ммоль бутирата	100 ммоль бутирата
Боль	-23,9%	-42,1%	-23,8%	-42,0%
Дискомфорт	-44,2%	-69,0%	-1,9%	-5,2%

Эти данные позволили разработать новые терапевтические подходы, позволяющие контролировать висцеральную гиперчувствительность при СРК. В настоящий момент накоплено значительное количество клинических данных, демонстрирующих эффективность масляной кислоты в уменьшении интенсивности и частоты абдоминальной боли у пациентов СРК. Масляная кислота запатентована в странах Европейского Союза, как средство для снижения висцеральной гиперчувствительности.

Так в исследовании Маева И.В. и соавт. у пациентов СРК с недостаточным ответом (отсутствие эффекта и неполное купирование абдоминальной боли) на базовую терапию спазмолитиками добавление в схему лечения Закофалька позволило добиться полного купирования боли дополнительно еще у более 60% пациентов (рисунок 7).

В недавно опубликованном исследовании Ардатской М.Д. и соавт., было показано, что комбинация Закофалька со стандартной спазмолитической терапией позволяет значительно повысить эффективность терапии болевого синдрома у пациентов СРК, по сравнению с только стандартной терапией.

Так в отношении полного купирования боли у пациентов с СРК Закофальк демонстрирует дополнительный эффект к спазмолитикам у 43% пациентов (рисунок 8).

Также отмечено достоверное наступление эффекта в более ранние сроки у более 50 % больных. В группе пациентов с Закофальком полное купирование боли наступало раньше, уже к 14 дню терапии (рисунок 9).

Рисунок 7

Динамика полного купирования боли у больных СРК (число больных, PP)

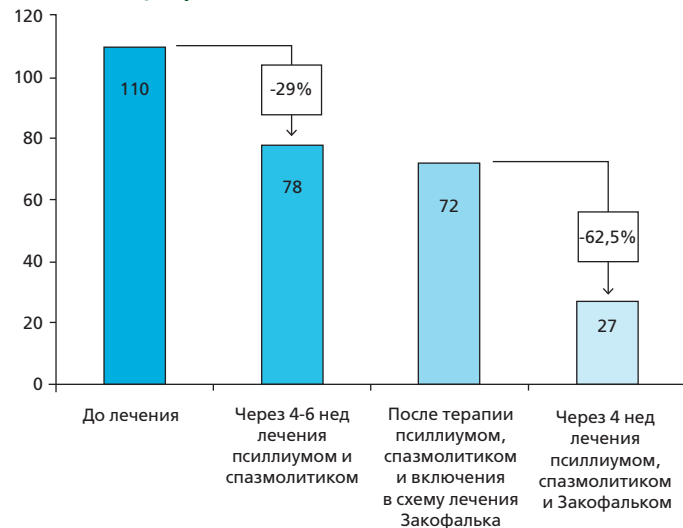


Рисунок 8

Динамика полного купирования боли у больных СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком.

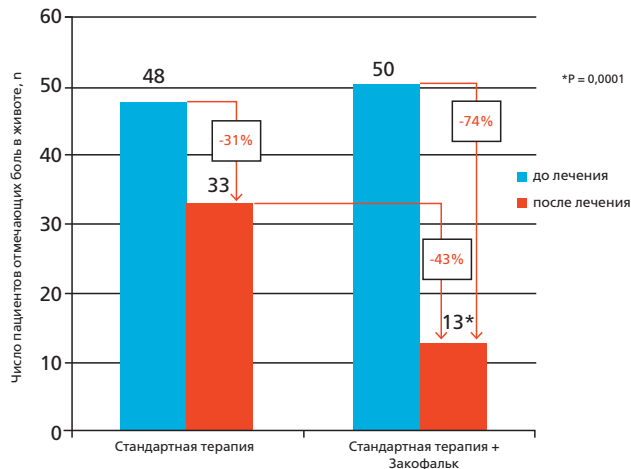
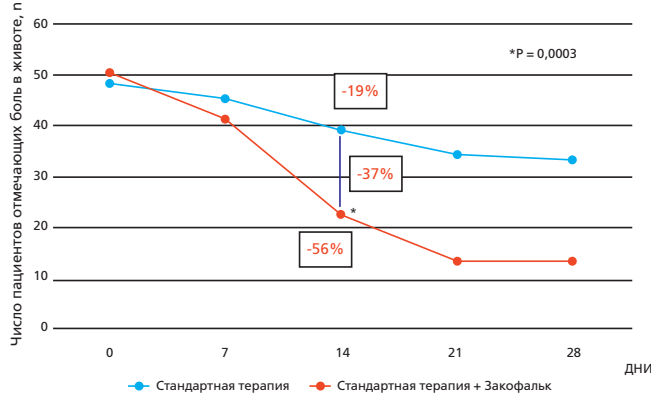


Рисунок 9

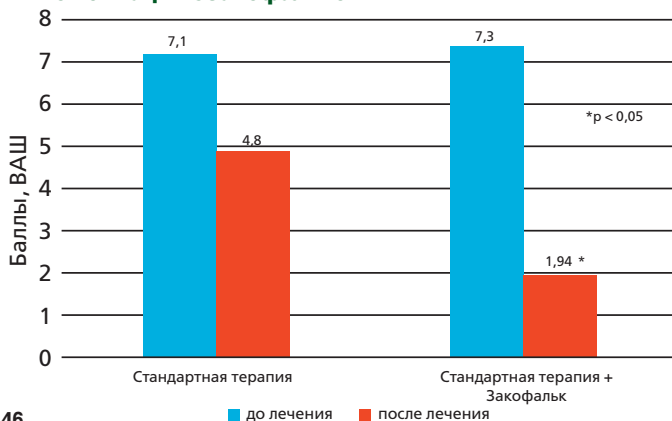
Сроки наступления полного купирования боли у больных СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком.



Включение Закофалька в комбинацию со спазмолитиками позволяет значительно снизить интенсивность болевого синдрома у больных СРК с сильной (7,3 балла по ВАШ) до минимальной – 1,94 балла по ВАШ, по сравнению с только стандартной терапией спазмолитиками 4,8 по ВАШ (слабая боль), (рисунок 10).

Рисунок 10

Динамика интенсивности абдоминальной боли по ВАШ у больных СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком.



Таким образом, Закофальк NMX зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат для лечения больных СРК. Препарат не только купирует диарею, но и воздействует на весь спектр патологических процессов: прямое патогенетическое действие на синдром диареи (восполнение дефицита бутирата); снижает воспалительную инфильтрацию и уменьшает проницаемость СО толстой кишки; предотвращает ишемию толстой кишки; улучшает метаболизм колоноцита; создает условия для восстановления микрофлоры; способствует снижению висцеральной гиперчувствительности.

Применение Закофалька в лечении СРК позволяет оптимизировать терапию данной группы больных благодаря: а) введению Закофалька в схему лечения СРК для достижения эффекта при неэффективности одних спазмолитиков; б) сокращению курса терапии спазмолитиками; в) уменьшению дозы спазмолитиков при комбинированной терапии с Закофальком.

Закофальк®NMX применяется по 3–4 таблетки в день до еды. Таблетки рекомендуется принимать, не разжевывая. Длительность приема не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1–2 в день.

При различных вариантах СРК возможно сочетанное применение Закофалька и Мукофалька. Мукофальк обеспечивает эффективную энтеросорбцию на уровне и тонкой и толстой кишок, а в комбинации с Закофальком усиливает противовоспалительный и цитопротективный эффект в толстой кишке, что, в частности, чрезвычайно важно учитывать при лечении больных ПИ-СРК (табл. 9).

В последние годы для лечения СРК предложено использовать препараты месалазина. Преимущества и плейотропный механизм действия месалазина хорошо известны: ингибирование липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, торможение синтеза и освобождения простагландинов и лейкотриенов, ингибирование провоспалительных цитокинов, антиоксидантное действие;

активация γ -рецепторов, активированных пролифератором пероксисомы (PPAR- γ), играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника; восстановление барьерной функции кишечника); ингибирует бактериальный рост, подавляя активность генов, ответственных за метаболизм, рост и ответ кишечных бактерий. Антимикробные свойства препаратов 5-АСК, в том числе месалазина, в отношении различных бактериальных штаммов, например таких, как *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum* и *Clostridium tetani*, защищены патентом США еще в 2001 году (US Patent 6326364).

Таблица 9

Закофальк и мукофальк в терапии СРК

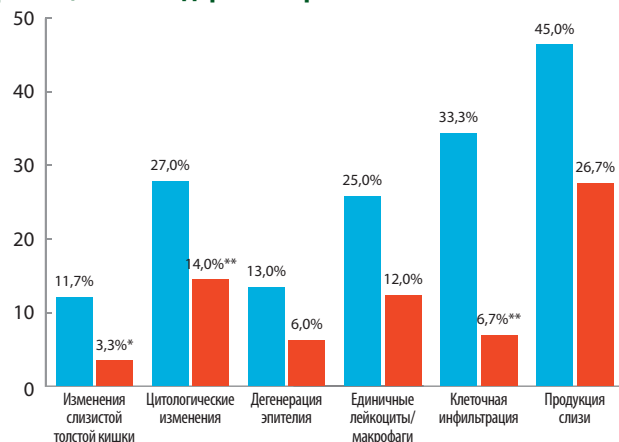
Показание	1 линия	2 линия
СРК с диарей и ПИ-СРК	Закофальк для купирования диареи и снижения висцеральной гиперчувствительности	Мукофальк в качестве антидиарейного препарата
СРК с запором	Мукофальк	Закофальк для снижения висцеральной гиперчувствительности
СРК с абдоминальной болью	Спазмолитики	Закофальк для снижения висцеральной гиперчувствительности

В России проведено контролируемое рандомизированное слепое исследование 360 пациентов СРК с различными вариантами. Сравнивалась эффективность терапии месалазином (Салофальк) 500 мг х 4 раза (n = 120) в день в течение 28 дней по сравнению со стандартной терапией (n = 240). Стандартная терапия, согласно Римским критериям III, включала: для пациентов с диареей – лоперамид 2–4 мг по требованию, для пациентов с запорами – мукофальк 3,25 г х 2 раза в день или лактулозу 15–20 мл в день; для купирования абдоминальной боли использовался мебеверин 400 мг в день, некоторым пациентам

с вздутием назначался симетикон (на 3–5 дней). Проведенное исследование показало, что использование салофалька в дозе 2 г/сут в течение 4 недель привело к достоверному уменьшению выраженности и длительности болевого синдрома, способствовало нормализации стула как при запоре, так и при диарее, к нормализации цитогистологической картины в СО кишечника за счет противовоспалительного действия (рис. 11).

Рисунок 11

Салофальк в дозе 2 г/сут более эффективен в нормализации цитоморфологических параметров при СРК, чем стандартная терапия



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

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

В ряде случаев при ПИ-СРК назначается лечение, направленное на коррекцию психосоматических нарушений. Подобное лечение должно использоваться тогда, когда симптомы СРК рефрактерны к медикаментозному лечению или имеются свидетельства, что стрессовые и психологические факторы способствуют обострению желудочно-кишечных симптомов. Лечение подбирается с участием психотерапевта. При СРК обычно назначаются трициклические

антидепрессанты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Целью назначения таких препаратов являются: коррекция психической коморбидности; нормализация функций ЖКТ (висцеральной чувствительности, моторики и секреции); снижение центральной перцепции боли, возникающей из-за афферентных сигналов из кишки. Важно понимать, что антидепрессанты назначаются при СРК как препараты, непосредственно снижающие висцеральную афферентную активность или возбуждающие нисходящие ингибирующие рефлексы и лишь во вторую очередь снимающие депрессивные симптомы, вызываемые болью. Такая терапия должна продолжаться 6–12 месяцев с постепенным снижением и переходом на прием поддерживающей дозы.

Прогноз заболевания и жизни при ПИ-СРК в целом благоприятный. Несмотря на хроническое и рецидивирующее течение заболевания, ухудшающее качество жизни пациентов, СРК не приводит к тяжелым осложнениям.

Список литературы

1. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В., Прянишникова А.С. Особенности терапии больных с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника // Фарматека. – 2011. – № 15. С. 36–41.
2. Агафонова Н.А., Попова Е.В., Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В., Прянишникова А.С. Роль кишечной микрофлоры в формировании синдрома раздраженной кишки (СРК) и СРК – подобных нарушений. Вопросы терапии // Фарматека. – 2012. – № 2. С. 26–31.
3. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон. Методическое пособие. – М: 4 ТЕАрт. – 2001. – 48 с.
4. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Синдром раздраженного кишечника, ассоциированный с дисбактериозом // Consilium medicum. – 2003. – Т. 2. – № 7. – С. 305–307.
5. Маев И.В., Самсонов А.А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста // Consilium medicum. – 2008. – № 7. – Т. 9. – С. 44–50.
6. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Атуллаханов Р.И. и др. Постинфекционный синдром раздраженной кишки // Тер. арх. 2009; 81 (2): 39–45.
7. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. № 2. – С. 78–81.
8. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю., Борщ М.В. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника – особая форма функциональной кишечной патологии // Лечащий врач. – 2012. – № 7. – С. 21–29.
9. Юшук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение. – М.: Медицина, 2001.
10. Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. и др. Нарушение нормального состава кишечных бактерий: клиническое значение и вопросы терапии // Русский медицинский журнал. – 2008. – Том 10. – № 2. – С. 41–46.
11. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Роль моторных нарушений в механизмах формирования клинических проявлений синдрома раздраженной кишки (СРК) и СРК-подобных нарушений. Вопросы терапии // Consilium Medicum. – 2011. – № 1. – С. 69–73.
12. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126 (3):693–702.
13. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108–31.
14. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006; 130 (5).
15. Drossman D A Treatment for bacterial overgrowth in the irritable bowel syndrome. *An. Intern Med* 2006; 145:626–8, 43.
16. A.E. Dorofeyev, E.A. Kiriyan, I.V. Vasilenko, O.A. Rassokhina, A.F. Elin Clinical, endoscopic and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2011;4 141–153.
17. Dunlop S.P., Jenkins D., Spiller R.S. Distinctive clinical, psychological and histological features of postinfective irritable bowel syndrome // *American J Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 98, № 7. – P. 1578–1583.
18. Dunlop S.P., Jenkins D., Neal K.R., Spiller R.C. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfections IBS // *Gastroenterology*. 2003; 125: 1651–1659.

19. Farrokhyar F., J.K. Marshall, B. Easterbrook, et al. Functional Gastrointestinal Disorders and Mood Disorders in Patients with Inactive Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Impact on Health // *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 (1): 38–45
20. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJG. Effect of a tricyclic antidepressant on small intestinal motility in health and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1995; 40:86–95
21. Gwee K. A., Collins S. M., Read N. W., Rajnakova A., Deng Y. et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1 beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome // *Gut*. 2003; 52: 523–526
22. Judith A. Marlett, Milton H. Fischer The active fraction of psyllium seed husk. *Proceedings of the Nutrition Society* (2003), 62, 207–209
23. Lancaster-Smith MJ., Prout BJ., Pinto T. et al. Influence of drug treatment on the irritable bowel syndrome and its interaction with psychoneurotic morbidity. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 66:33–41.
24. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X. et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery // *Gastroenterology*. 2006. 131. P. 445–450.
25. Neal K.R., Hebden J., Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: post al survey of patients *BMJ* 1997; 314: 779–782.
26. Qvitzau S, Matzen P, Madsen P. Treatment of chronic diarrhoea: loperamide versus ispaghula husk and calcium. *Scand J Gastroenterol*. 1988 Dec;23 (10):1237–40.
27. Scarpellini E., et al. Efficacy of butyrate in the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 2007; Suppl. 1: 19–22.
28. Spiller R S Postinfectious irritable bowel syndrome *Gastroenterology* 2003;124:1662–571.
29. Stewart G T Post-dysenteric colitis *BMJ* 1950;1:405–409.
30. Tazume S., Ozawa A., Yamamoto T. et al. Ecological study on the intestinal bacteria flora of patients with diarrhea // *Clin Infect Dis* 1993; 16 Suppl 2: S77–S82.
31. Tornblom H Holmval P/Svenungsson B Lindberg G Gastrointestinal symptoms after infections diarrhea: a five –year follow up in a swedish cohort of adults *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 461–464.
32. Vanhoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO, Lindsey PJ, Hamer HM, Jonkers DM, Venema K, Brummer RJ The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2009 Sep;21 (9):952-e 76).
33. Wang L.H., Fang X.C., Pan G.Z. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis // *Gut*. 2004. 53. P. 1096.
34. Yakovenko E., Grigoriev P., Tcherenchimediins at all. Is irritable bowel syndrome (IBS) related to altered gut flora? // *Gut*.-1997. Vol.41, suppl.3.-P. A.-123.
35. <http://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf>
36. Маев И.В., Оганесян Т.С., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Баркова Т.В., Кривобородова Н.А., Черемушкина Н.В. Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности. // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. №5, 2015.
37. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Лощинина Ю.Н, Калашникова М.А. Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки. // *Лечащий Врач*, № 12, 2015
38. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP, TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*, 2011, Jan 6, 364(1):22-32.

