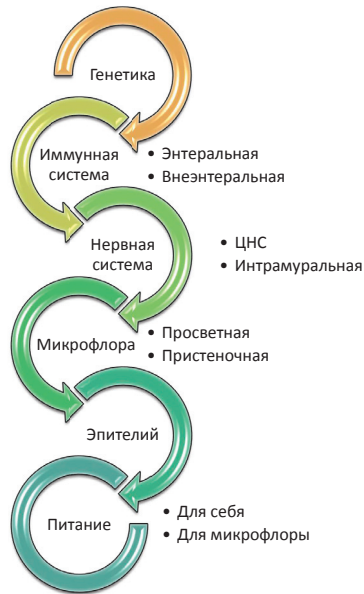
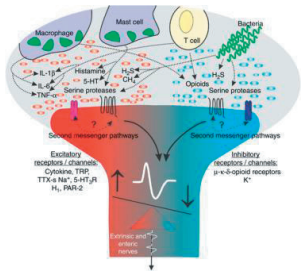
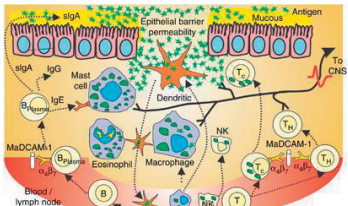


# ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

# 1



## Когда все хорошо

Организм человека представляет собой сложноорганизованную систему стимулирующих и сдерживающих взаимодействий, распространяющуюся до клеточного и субклеточного уровня. Многоуровневая регуляция функционирования желудочно-кишечного тракта является базисом, на котором разворачивается невидимый глазу патологический процесс, ведущий к формированию широкого круга функциональных расстройств. Одним из них является синдром раздраженного кишечника, существенный вклад в реализацию которого вносят кишечные инфекции. Термин постинфекционный синдром раздраженного кишечника (ПИ-СРК) известен много лет и активно используется самыми разными специалистами. Вместе с тем не все феномены, присущие ПИ-СРК, нашли свое объяснение, не все положения теории его формирования адекватно воспринимаются специалистами.





# 2

УТВЕРЖДАЮ  
Заместитель Министра  
здравоохранения и  
социального развития  
Российской Федерации  
В.И.СТАРОДУБОВ  
11.03.2008 г. N 1753-ВС

## МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Актуальность разработки данных методических рекомендаций заключается в значительном распространении функциональных расстройств в целом и синдрома раздраженного кишечника в частности. Во всем мире синдромом раздраженного кишечника страдает 1 млрд. человек, что составляет 10-20% взрослого населения. Пик заболеваемости приходится на молодой трудоспособный возраст - 30-40 лет. У пациентов, страдающих синдромом раздраженного кишечника, отмечается значительное снижение качества жизни, сравнимое с таковым у лиц, страдающих депрессией. Вышеуказанные проблемы обуславливают высокие экономические затраты. В методических рекомендациях изложены объемы мероприятий по выявлению и подходов ведения больных с синдромом раздраженного кишечника.

- В настоящее время в России 60% – старики и дети:  $142 \text{ млн} \times 40\% = 56,8 \text{ млн}$
- $56,8 \text{ млн} \times 15\% = 8,52 \text{ млн больных СРК}$  (5,68 – 11,36)

Захаренко С. М., 2011

## СРК: Сколько таких пациентов..?

Отсутствие достоверной информации о распространенности СРК и его постинфекционного варианта, неоднозначность критериев диагностики не позволяют врачам адекватно оценить значимость этой группы больных для собственной практики.

Распространенность СРК в Санкт-Петербурге, по данным профессора Симаненкова В. И., достигает 8,5% взрослого населения, при этом женщины страдают приблизительно в 2 раза чаще мужчин. Вместе с тем исходя из представления о том, что около 15% взрослого населения страны могут страдать от СРК, можно провести несложные расчеты, показывающие, что в России должно быть около 8,52 млн таких пациентов.



## 3

- В настоящее время в России 60% – старики и дети:  $142 \text{ млн} \times 40\% = 56,8 \text{ млн}$
- $56,8 \text{ млн} \times 15\% = 8,52 \text{ млн больных СРК}$  (5,68 – 11,36)
- $8,52 \text{ млн} \times 17,6\% = 1,5 \text{ млн больных ПИ-СРК}$  (0,3 – 2,7)

Или ~ 20% от всех ОКИ

Годы	ОКИ	ПИ-СРК
2003	674 279	<b>134 855</b>
2004	655 284	<b>131 056</b>
2005	679 763	<b>135 952</b>
2006	682 108	<b>136 421</b>
2007	734 536	<b>146 907</b>
2008	733 693	<b>146 738</b>
2009	745 137	<b>149 027</b>
2010	866 038	<b>173 207</b>
2011	778 465	<b>155 693</b>

Захаренко С. М., 2012

## Считаем пациентов с ПИ-СРК (17,6%)

Если принять за основу среднюю частоту формирования именно ПИ-СРК от всех пациентов этой группы как 17,6%, то в России должно регистрироваться около 1,5 млн больных. В то же время известно, что у каждого пятого, перенесшего острую кишечную инфекцию, в течение ближайшего времени могут появиться жалобы, типичные для синдрома раздраженного кишечника. Официальная статистика о кишечных инфекциях в России публикуется в ограниченном объеме, тем не менее, исходя из официальных данных, расчетное число больных ПИ-СРК составляет всего 134 – 155 тыс. При этом лишь около 10% пациентов с СРК связывают заболевание с перенесенной инфекцией, а около 50% из них выздоравливают в течение ближайших 6 лет.



# 4

## Хорошо изученные инфекции

Эпиданамнез

Характерные жалобы

Характерные клинические проявления

Обнаружение возбудителя и/или его антигенов, токсинов

Обнаружение антител к возбудителю

## Мало знакомые болезни

Исключение других причин

Использование таких параметров, как «чаще всего», «как правило»

**Ди-агноз**

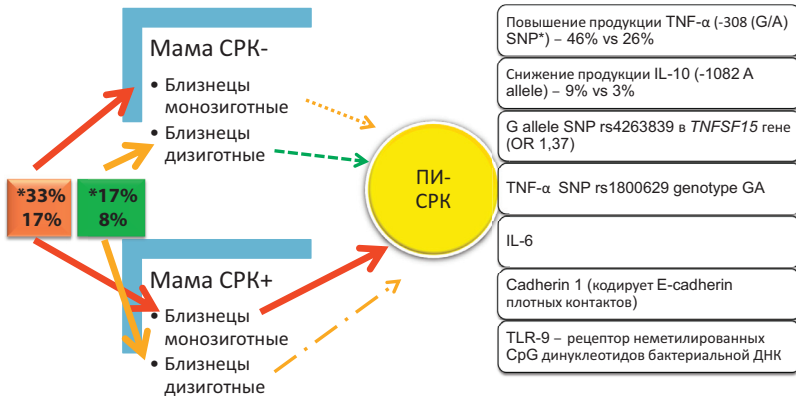


## Два подхода к диагностике

Определенную роль в столь существенных различиях играют используемые диагностические подходы. К сожалению, до настоящего времени доминирует «согласительный» характер постановки диагноза СРК. Т.е. имеющихся данных недостаточно для однозначного определения критериев диагноза и приходится использовать такие формулировки, как «как правило», «часто повторяющиеся или продолжительные», «отмечающиеся не менее 25% времени»... Крайне мало вероятно, что наши пациенты реально ведут дневник дефекаций или болей. Получаемая от пациента неизмеряемая в понятных единицах информация дополнительно преобразуется собственным восприятием ситуации врачом. В отношении формулировки критериев постинфекционного СРК возникает еще больше трудностей. Какие же особенности конкретного пациента могут способствовать не только появлению шансов на возникновение ПИ-СРК, но и позволяют им реализоваться в наибольшей мере?



## 5



\*SNP – single nucleotide polymorphism

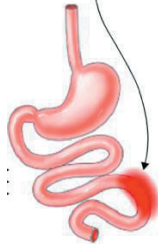
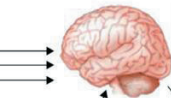
Spiller R., Lam C., 2012; \* El-Salhy M., 2012

## ПИ-СРК: генетика

Анализ конкретных генетических изменений, позволяющих реализоваться этим рискам, свидетельствует, что они связаны с полиморфизмом генов, так или иначе обеспечивающих формирование воспалительного и противовоспалительного ответов, состояние межклеточных контактов в кишечнике, систему распознавания эпителиоцитами кишечника сигналов со стороны кишечной микрофлоры. В абсолютном большинстве случаев имеет место генетическая предрасположенность к провоспалительному ответу, неадекватная реакция на просветную и пристеночную микрофлору и повышенная проницаемость кишечного барьера.

## 6

Adverse life events (RR, 2.0)

Depression (RR, 3.2)  
Hypochondriasis (RR, 2.0)Age >60 (RR, 0.36)  
Female (RR, 3.0)  
Smoking (RR, 4.8)

## Стресс

## • CRF – corticotrophin releasing factor

- Активирует CRF-1 рецепторы кишечника
  - усиление моторики при стрессе
- Провоспалительная активность
  - Повышение экспрессии IL-2 рецепторов
  - Увеличение продукции IL-1 и IL-2
  - Усиление ответа на эндотоксины продукцией TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6

## • Повышение уровня кортикостерона и эпинефрина

## • Повышение чувствительности кишечных нервов

Dinan TG et. al. *Gastroenterology* 2006; Tache Y. et. al. *Br J Pharmacol* 2004; Larauche M. et. al. *J Physiol Pharmacol* 2009; Gue M. et. al. *Neurogastroenterol Motil* 1997; Singh V.K. et. al. *Neurosci Lett* 1990; Agelaki S. et. al. *Infect Immun* 2002

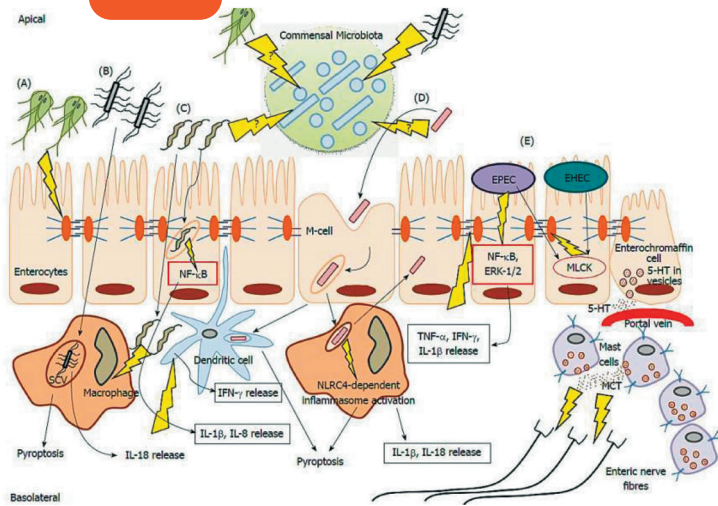
## ПИ-СРК: психический и психосоциальный факторы

Основной постулат теории СРК констатирует огромную роль нарушения функционирования оси «кишечник – головной мозг» в условиях воздействия повторяющихся факторов стресса. Как видно из представленных на слайде данных, механизмы реализации стрессового воздействия, опять же, связаны с активацией естественной для человека системы воспалительного ответа, включающей не только системный кровоток, но и кишечную стенку.

С

Р

К



Beatty J.K. et al., 2014

Каковы же критерии ПИ-СРК? Имеет ли значение прямая связь с перенесенной острой кишечной инфекцией, необходимо ли выявление признаков воспаления в кишечнике или должно быть сочетание симптомов СРК и повышение количества условно-патогенных микроорганизмов в составе кишечного микробиоценоза? К сожалению, отнесение расстройства к категории ПИ-СРК в клинической практике остается достаточно субъективным. В отечественной литературе можно встретить следующие критерии ПИ-СРК [Ручкина И. Н., Парфенов А. И., Осипов Г. А., 2006 ]:

- 1) соответствие диагноза Римским критериям;
- 2) упоминание в анамнезе о перенесенных кишечных инфекциях, предшествующих заболеванию;
- 3) обнаружение маркеров острых кишечных инфекций в биологических средах больного;
- 4) нарушение состава микрофлоры в бактериологических посевах кала;
- 5) избыточный бактериальный рост в тонкой кишке;
- 6) изменение мукозной микрофлоры слизистой оболочки тонкой кишки;
- 7) снижение напряженности иммунитета;
- 8) положительный эффект от терапии кишечными антисептиками и пробиотиками.

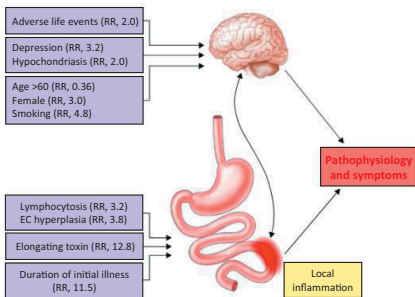
Насколько достоверны они?

Кишечная инфекция паразитарной, бактериальной или вирусной природы реализуется благодаря конкретным патоген-специфическим и патоген-неспецифическим реакциям, протекающим на разных уровнях желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем и сальмонеллы, и кампилобактеры, и лямблии, и энтеропатогенные кишечные палочки вызывают ответную воспалительную реакцию. В патологический процесс вовлекаются не только эпителиоциты, в нем участвует весь клеточный комплекс кишечной стенки.



## 8

## ПИ-СРК: взаимодействие хозяина и патогенных бактерий

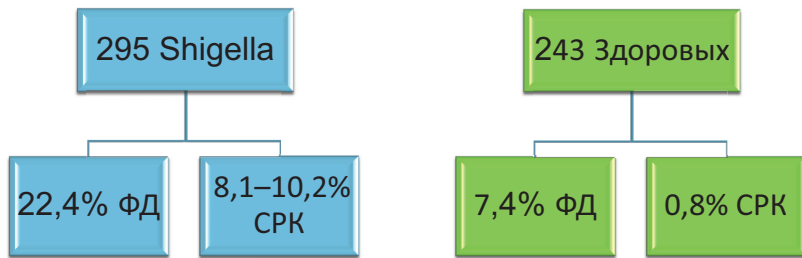


- Электронная база данных (1985-2010)
- Средние значения  
 POR=6.03; 95% CI 3.58 - 10.13
- Вероятность ПИ-СРК после кишечной инфекции
  - 3 мес. (POR=8.47)
  - 6 мес. (POR=4.58)
  - 12 мес. (POR=6.19)
  - 24-36 мес. (POR=4.05)

Dai C., Jiang M. *Hepatogastroenterology*. 2012, Jan-Feb



По мнению большинства врачей, временной интервал между перенесенной кишечной инфекцией и появлением клинических проявлений ПИ-СРК составляет 3 месяца. Анализ данных электронной базы публикаций по этой теме за период с 1985 по 2010 год показал, что действительно чаще всего возникновение ПИ-СРК приурочено именно к этому периоду времени. Однако после снижения риска формирования ПИ-СРК к 6 месяцам отмечается повторное возрастание риска уже к периоду 1 года после кишечной инфекции. Данная закономерность пока не получила сколько-либо логичного объяснения.



1–2 года наблюдения  
 $p < 0,01$

Wang L.H., et al., 2004

## Постдизентерийный СРК


Традиционно развитие ПИ-СРК связывают с перенесенной острой дизентерией или другой бактериальной инфекцией. Следует помнить, что не только ПИ-СРК с большей частотой выявляется у переболевших шигеллезной инфекцией, в этой группе чаще выявляются и другие функциональные нарушения, например, в 3 раза чаще диагностируется функциональная диспепсия.

С Р К

- У 24 –32 % больных, перенесших ОКИ, в течение **3 месяцев** развивается СРК-подобный синдром (*Stewart G.T. Post-dysenteric colitis. Br Med J 1950; 1: 405-409*)
- У 7–33% пациентов в срок от **3–4 месяцев до 6 лет** развивается СРК-подобное состояние (*McKendrick M.W., 1994; Neal K.R., 1997; Spiller R.C., 2000*)
- Около 10% пациентов с СРК связывают заболевание с перенесенной инфекцией, а **около 50% из них выздоравливают в течение ближайших 6 лет** (*Neal K.R., Barker L., Spiller R.C. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study. Gut. 2002 Sep;51(3):410-3*)
- ОГЭ (*C. jejuni*, *Escherichia coli* 0157:H7) у 15,4% пациентов симптомы персистировали до **8 лет** (*Marshall J.K., 2010*)
- **Норовирусный** гастроэнтерит – частота СРК через 3 мес. 23,6% vs 3,4%, риск – 6,9; а при наличии рвоты – риск 10,5 (1,3–85,5;  $P = 0,028$ ) (*Marshall J.K., 2007*)

## ПИ-СРК: бактерия или вирус?

Большой опыт диагностики бактериальных кишечных инфекций, большая эффективность традиционных методов микробиологической диагностики создают некоторую ошибочную уверенность у врачей в большей «опасности» бактериальных диарей в сравнении с вирусными. Вероятность возникновения ПИ-СРК после острого бактериального гастроэнтерита колеблется от 12% до 33%, однако и при норовирусной инфекции этот показатель может достигать 23%.



В мае 2000 года зарегистрирована вспышка острого гастроэнтерита (*E. coli* O157:H7 и *Campylobacter*) в Walkerton (Онтарио, Канада)

В исследование включены пациенты моложе 16 лет на момент заболевания

- 305 пациентов, перенесших ОГЭ (130 клинически подтвержденных и 175 по опросу), и 162 человека в контрольной группе, не болевших ОГЭ в тот период

**Наблюдение 8 лет**

СРК у перенесших ОГЭ встречался чаще в сравнении с контролем – 10,5% vs. 2,5% (OR 4.6, 95% CI 1,6–13,3)

*Thabane M. et al., 2010*

## «Привет» из детства

Еще одним распространенным заблуждением является уверенность, что ключевое значение в формировании ПИ-СРК имеет кишечная инфекция, перенесенная во взрослом возрасте. Вместе с тем, как показали исследования М. Thabane (2010), СРК у перенесших острый гастроэнтерит, обусловленный *E. coli* O157:H7 и кампилобактерами, встречался в 5 раз чаще в сравнении с контролем. А отношение шансов для СРК среди людей, подвергшихся воздействию сальмонелл, составило 1,92 (95% ДИ 1,23–2,98) (С. Cremon, 2014).



В 1994 году 1811 человек (в основном дети) в Болонье (Италия) перенесли сальмонеллез (*S. Enteritidis*)

- Через 16 лет (2010) 757 пациентам был направлен опросник
- Случайно выбрана когорта из 250 взрослых, которые были в 1994 году в детском возрасте, и все 127 пациентов, перенесших заболевание «как взрослые»
- Подобрана по количеству, возрасту, полу и месту жительства контрольная группа

#### Результаты

- Из 198 участников 64 сообщили ФД (32,3%) по сравнению с 51 из 188 в контроле (27,1%;  $P = 0,268$ )
- Из 204 участников 75 сообщили о симптомах СРК (36,8%) по сравнению с 44 из 189 в контроле (23,3%;  $P = 0,004$ )
- Отношение шансов для СРК среди людей, подвергшихся воздействию сальмонелл – 1,92 (95% ДИ 1,23–2,98)
- Распространенность СРК была выше у лиц, перенесших сальмонеллез в детском возрасте, чем в контрольной группе (35,3% против 20,5%;  $P = 0,008$ ), но не у взрослых.

*Cremon C. et al., 2014*

## Последствия сальмонеллеза

Перенесенная в детском возрасте инфекция увеличила частоту возникновения функциональной диспепсии с 27,1% до 32,3%, а частоту СРК с 23,3% до 36,8%.

Распространенность СРК у лиц, перенесших сальмонеллез в детском возрасте, выше в сравнении с контрольной группой – 35,3% против 20,5%.



Выраженное воспаление

Повышение проницаемости  
кишечного барьера

Снижение высоты и ширины  
ворсинок

Интраэпителиальная  
инфильтрация лимфоцитами

Разной степени выраженности  
повреждение эпителия

- Сохранение снижения высоты ворсинок
- Лейкоцитоз
- Инфильтрация собственной пластинки лейкоцитами
- Увеличение числа тучных клеток
- Персистирующая Т-лимфоцит-зависимая гиперплазия ЕС-клеток
- Повышение экспрессии тахикининов
- Пролонгация моторной дисфункции
- Сохраняющееся повышение висцеральной чувствительности

## Острая фаза ОКИ. Предпосылки СРК

Анализ патогенеза острой кишечной инфекции позволяет вычлнить отдельные звенья, которые тесно связаны с последующими событиями, ведущими к формированию ПИ-СРК.

С Р К

### Источник антигенов

- **Сами возбудители**
  - какая клинической форма болезни?
- **Макрофаги и другие фагоцитарные клетки**
  - как правило, они погибают через 2–3 недели, и антигены перестают обнаруживаться

### ПЦР-диагностика

- кДНК ротавирусов группы А (Rotavirus A), норовирусов 2 генотипа (Norovirus 2 генотипа) и астровирусов (Astrovirus)
- ДНК микроорганизмов рода шигелла (*Shigella* spp.) и энтероинвазивных *E.coli* (EIEC), сальмонелл (*Salmonella* spp.), термофильных кампилобактерий (*Campylobacter* spp.)

### Каким методом и где найдены антигены?

- В крови
  - Почти всегда период ранней реконвалесценции
- В кале
  - Нужны уточнения

## Антигены возбудителя ОКИ

Диагностические возможности XXI века существенно шире века прошлого. Одним из направлений диагностики многих инфекционных заболеваний является обнаружение антигенов возбудителя. Вместе с тем практикующим врачам трудно сформулировать свое отношение к факту обнаружения антигенов сальмонелл, шигелл и т.д. в биосубстратах. Подтверждает ли их наличие диагноз СРК или напротив – диагноз ОКИ? Требуется ли напротив дальнейшее уточнение диагноза ОКИ или пересмотр диагноза СРК? Современный врач должен четко понимать как диагностические возможности, так и диагностическое значение каждого применяющегося метода диагностики. Следует помнить, что в раннем послеинфекционном периоде антигены возбудителей могут еще содержаться в макрофагах и эпителиоцитах, но сама кишечная инфекция уже закончилась. Возбудитель к этому времени нежизнеспособен. Длительное обнаружение сальмонелл, реже шигелл, возможно при различных вариантах носительства. Но это состояние никак не может называться ПИ-СРК.

### Правила проведения серологического исследования

- Исследуются парные сыворотки, взятые с интервалом 7-10 дней
- Сыворотки исследуются одновременно

### Диагностическими считаются:

- Титры антител в первой пробе выше порогового значения
- Нарастание титров антител в 4 и более раз
- При исследовании на поздних сроках снижение титров антител в 4 и более раз

## Серологические исследования при ОКИ

Не может приниматься в качестве критерия ПИ-СРК и «обнаружение маркеров ОКИ в биологических средах больного» и «определение титров антител в низких титрах или их отсутствие». Незнание правил серологической диагностики, отсутствие опыта трактовки таких исследований приводят к ошибочной диагностике. Отсутствие антител в крови к конкретному микроорганизму у иммунокомпетентного человека означает отсутствие инфекционного заболевания, вызванного этим микроорганизмом, или очень ранний период болезни, когда еще количество антител не достигло уровня определения, или напротив – поздний период заболевания, когда антитела уже разрушились (не при всех заболеваниях!). Обнаружение низких (недиагностических) титров антител требует повторного исследования через некоторое время. Делать какое-то заключение по такому исследованию не стоит, особенно при наличии клинических проявлений, сходных с этой нозологической формой.



- Индукция колита введением в кишку тринитробензенсульфоновой кислоты (TNBS) в водном растворе этанола
- Изучали характерные гистологические изменения, накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -лейкоцитов, сывороточные уровни ИЛ-2 и ИЛ-6 уровней и висцеромоторный ответ на колоректальное растяжение через 2 часа, 5, 14 и 28 дней.

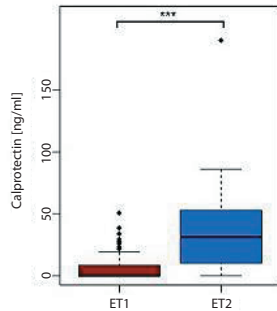
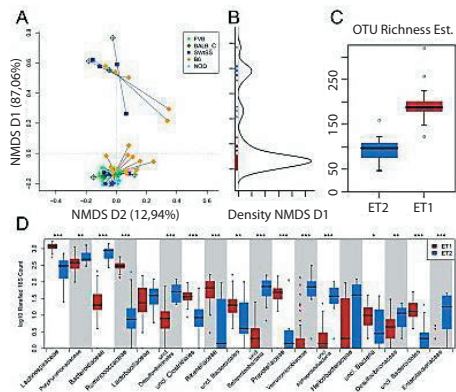
Показатели	2 часа		5 день		14 день		28 день	
	Lewis	F344	Lewis	F344	Lewis	F344	Lewis	F344
Максимальные изменения	+	+	+	+	-	-	-	-
Видимые повреждения СО	+	+	+	+	-	-	-	-
ИЛ-2 и ИЛ-6	↑	↑	↑	↑	↑	-	-	-
Накопление $^{99m}\text{Tc}$ -лейкоцитов	↑	↑	↑	↑	↑	-	↑	-
Висцеромоторный ответ	↑	↑	↑	↑	↑	-	↑	-

Adam B. et al., 2013

## Воспаление + генетика = гиперсенситивность

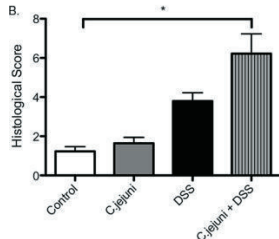
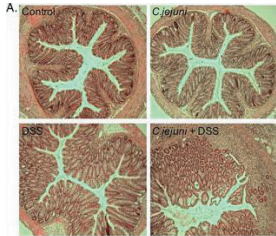
Перенесенная кишечная инфекция запускает воспалительный ответ, влияет на моторику кишечника, меняет чувствительность кишки к раздражителям, воздействует на связь кишечника с ЦНС. Определенные генетические предпосылки могут усиливать такое влияние, приводя к возникновению феномена гиперсенситивности в постинфекционном периоде. Инициация инфекции и воспаление сначала приводят к активации макрофагов, следствием чего являются сенсорно-моторные нарушения. В результате увеличивается выработка местных медиаторов и длительность экспрессии антигенов в просвете кишечника. Инфекция и вызванное ею воспаление поддерживают дисфункцию кишечника посредством иммунного ответа Т-хелперов типа 2. ИЛ-4 и ИЛ-13 иницируют гиперконтрактильность гладкой мускулатуры. Индукция циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) также повышает сократительную активность кишечника. Таким образом, в ряде случаев воспаление в слизистой оболочке может детерминировать висцеральную гиперсенситивность.





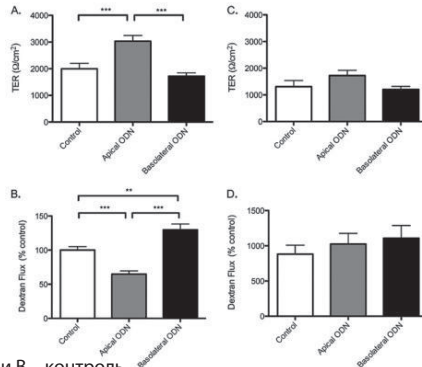
Hildebrand F. et al., 2013

На основании анализа ДНК, выделенной из испражнений человека, выделены три основных варианта кишечного микробиоценоза (энтеротипа). Энтеротипы представляются сегодня как внерассовые, вненациональные, вневозрастные и внеполовые характеристики наиболее типичных сочетаний кишечной микрофлоры человека. Энтеротип 1 характеризуется преобладанием *Bacteroides*, энтеротип 2 – *Prevotella*, а энтеротип 3 – *Ruminococcus*. Оказалось, что именно 2-му энтеротипу присущи более высокие уровни кальпротектина в кишечнике, что связывают с «большей готовностью» таких людей к избыточному воспалительному ответу.



DSS – dextran sulfate sodium

### Трансэпителиальное сопротивление (TER) и транспорт декстрана



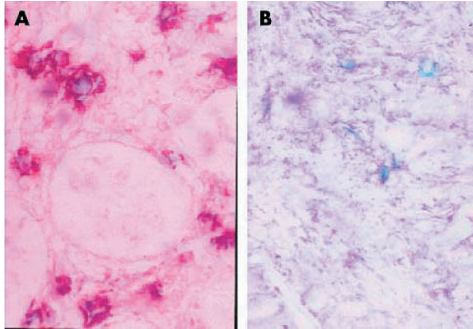
А и В – контроль  
С и D – предварительно-инкубированные с *C. jejuni*

O'Hara J.R. et al., 2012

## Посткампилобактерные изменения

Перенесенная кампилобактерная инфекция даже после клинического выздоровления сопровождается рядом негативных изменений со стороны кишечного эпителиального барьера. Так, отмечается повышение кишечной проницаемости, выше индекс гистологической активности при экспериментальном повторном колите у животных, *C. jejuni* нарушает TLR9-индуцированное усиление плотности кишечного эпителиального барьера. Эти нарушения сохраняются в течение недель и даже месяцев.

Увеличение: x 1000



Post-Shigella-IBS

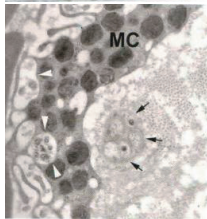
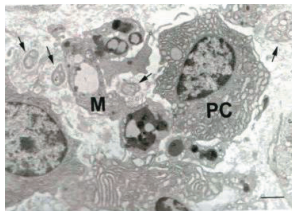
Здоровые

Энолаза кишечных нервов (красная) и тучные клетки (синие) в подвздошной кишке

В подвздошной кишке возрастало число нервов с большим количеством вещества P (SP), 5-гидрокситриптамина (5-НТ) или гена кальцитонина-пептид (CGRP)

*Wang L.H. et al., 2004*

Сцепленность иммуновоспалительных и нейроэндокринных нарушений при ПИ-СРК была продемонстрирована в опубликованной в 2007 году работе J.K. Lehrer и G.R. Lichtenstein. Дальнейшие исследования убедительно продемонстрировали сложный характер постинфекционных расстройств как в самой энтеральной нервной системе, так и в тканях, непосредственно окружающих нервные окончания. Повышение числа нейроэндокринных клеток в слизистой оболочке толстой кишки сочеталось с усилением секреции серотонина и увеличением кишечной секреции, что может провоцировать диарею.

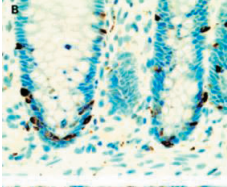


- Кишечная стенка пронизана нервами, которые оказываются в окружении «клеток воспаления»
- После перенесенной инфекции, вызванной трихинеллами, кампилобактерами, сальмонеллами и шигеллами отмечается длительное снижение миоэлектрической активности и нервно-мышечная дисфункция с висцеральной гипералгезией

*Sninsky CA et al., 1985; Spiller RC., 2003; De Giorgio R et al., 2004*

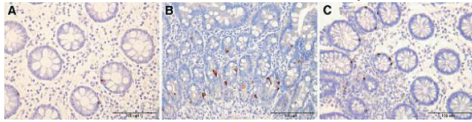
Биопсия и иммуногистохимические исследования у таких пациентов демонстрируют повышенную экспрессию некоторых цитокинов, включая уровень провоспалительного цитокина интерлейкина-1b в сравнении с пациентами, которые перенесли острую кишечную инфекцию, но без развития в дальнейшем клинических признаков ПИ-СРК, а также чаще обнаруживается увеличение количества клеток «хронического воспаления» и CD3+лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки.

Увеличение: x 40

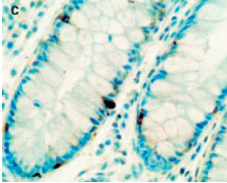


Энтероэндокринные клетки крипт эпителия прямой кишки (синаптофизин позитивные – коричневые) через 3 недели после *Campylobacter jejuni*-инфекции

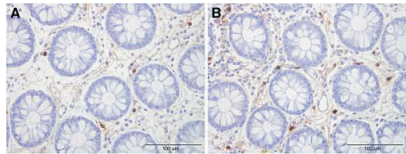
*Spiller RC et al., 2000*



Serotonin immunoreactive cells до (A), во время (B) и 4 мес. после (C) инфекции



Здоровые



Тучные клетки в собственной пластинке до (A) и (B) 4 мес. после инфекции

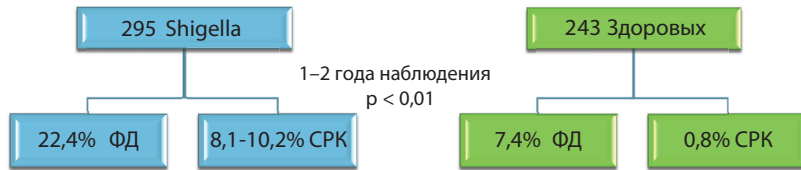
*El-Salhy M. et al., 2013*

## Посткампилобактерные изменения

Увеличение числа энтероэндокринных клеток и их функциональной активности явилось еще одним механизмом, объясняющим пути реализации ПИ-СРК.

С Р К





CRK = Диарея 7 суток [OR 3,49; CI 95% 1,71 - 7,13]

Экспрессия ИЛ-1 $\beta$  мРНК в подвздошной кишке

2,73	1,50 (p < 0,01)
------	-----------------

Экспрессия ИЛ-1 $\beta$  мРНК в ректосигмоидном отделе

2,32	1,27 (p < 0,01)
------	-----------------

Количество тучных клеток в СО подвздошной кишки

10,78	11,19	6,05 (p < 0,01)
-------	-------	-----------------

Количество тучных клеток в ректосигмоидном отделе

5,96	6,14	5,79 (p > 0,05)
------	------	-----------------

Wang L.H. et al., 2004

## Постдизентерийный CRK

Неоднозначный характер изменения клеточного состава и продукции цитокинов в тонкой и толстой кишке длительное время не позволял выявить наиболее типичные закономерности постинфекционного процесса при кампилобактериозе и шигеллезе. Длительный период наблюдения за пациентами позволил выявить типичные изменения экспрессии ИЛ-1 $\beta$  мРНК и численности тучных клеток в слизистой оболочке подвздошной кишки и ректосигмоидном отделе.

С Р К

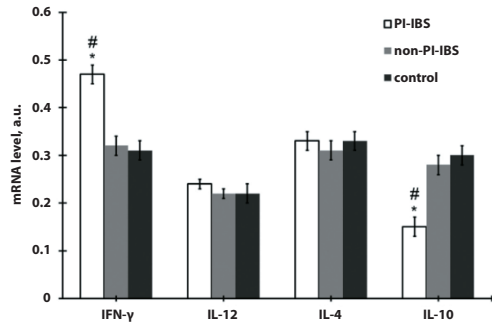


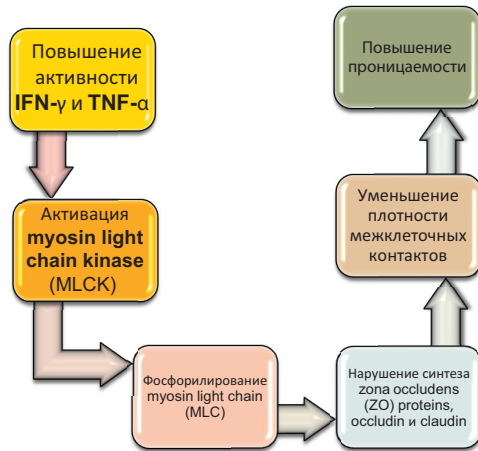
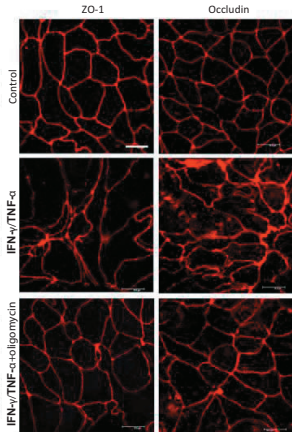
Figure 1 Expression of the cytokine mRNA levels in the intestinal mucosa in the PI-IBS (n=20), non-PI-IBS (n=18) and control groups (n=20). Data are presented as mean  $\pm$  SD, \*P < 0.05 versus controls, #p < 0.05 versus non-PI-IBS group.

Chen J. et al., 2012

## ПИ-СРК: цитокины

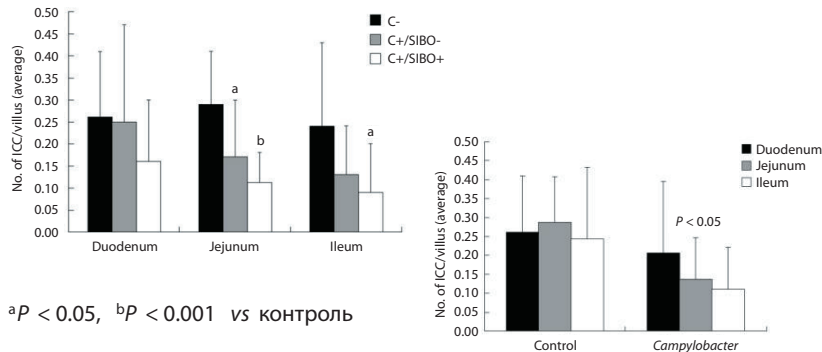
Типичным для ПИ-СРК оказалось и повышение продукции интерферона-гамма.





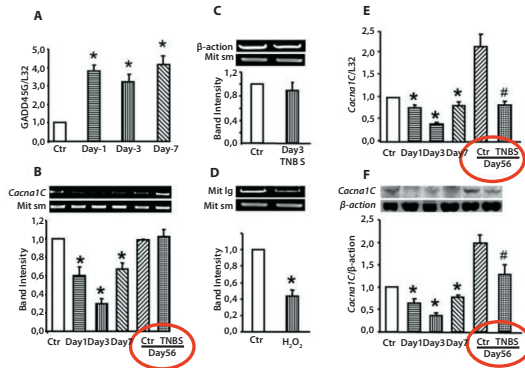
## Влияние IFN- $\gamma$ и TNF- $\alpha$ на эпителиальный барьер

В результате синергидного влияния разных факторов низкоактивного воспаления страдают механизмы, обеспечивающие плотность межклеточных контактов, следствием чего является рост проницаемости кишечного барьера. Так, повышение активности IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  приводит к активации myosin light chain kinase (MLCK), фосфорилированию myosin light chain (MLC), нарушению синтеза zona occludens (ZO) proteins, occludin и claudin и далее уменьшению плотности межклеточных контактов и повышению проницаемости. Обратимость данных изменений позволяет восстанавливать в ряде случаев поврежденный эпителиальный барьер.



Jee S.R. et al., 2010

Еще одной мишенью кампилобактеров являются пейсмекеры моторной активности кишечника – клетки Кахала. Среднее число этих клеток на одну ворсинку после кампилобактерной инфекции прогрессивно убывает по направлению от двенадцатиперстной кишки к тощей. Сочетание кампилобактериоза с последующим формированием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке еще больше нарушает функционирование «пускового механизма» кишечной моторики.



Воспаление повреждает ДНК промотора *CACNA1C* и подавляет экспрессию  $\alpha 1C$  субъединицы.

- (A) Воспаление усиливает экспрессию мРНК GDD45G (индикатор повреждения ДНК), нарастающее к 7 суткам.  
 (B) Целостность промотора *CACNA1C* снижается к 3 суткам, затем начинает восстанавливаться до 56 суток.  
 (C) Воспаление не влияет на целостность  $\beta$ -актина.  
 (D) Повреждение митохондриальной ДНК мышечной ткани при воздействии 200 мкМ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в течение 30 минут.  
 (E) и (F) мРНК и белки *CACNA1C*.

Choi K. et al., 2011

Помимо клеток Кахаля, повреждаются и сами кальциевые каналы мышц кишечной стенки, непосредственно участвующие в сократительной деятельности. При этом восстановление работы этих каналов может растягиваться до 56 суток.



- Были собраны образцы кала 24 пациентов с СРК и 23 здоровых лиц.
- Изучены 3753 клонов гена субъединицы 16S рибосомной РНК.
  - **Различия между больными СРК и здоровыми лицами оказались достоверны ( $p < 0,0253$ ).**
  - Основные различия обнаружены в содержании микроорганизмов родов Coprococcus, Collinsella и Coprobacillus.

*Su Y.C. et al., 2000*

Выполнен Terminal-restriction fragment (T-RF) length polymorphism (T-RFLP) анализ генов бактериальной 16S rRNA фекальной и мукозной микрофлоры у здоровых лиц и больных СРК-Д

- Биоразнообразие фекальной микрофлоры при СРК-Д было меньше в 1,2 раза
- **Мукозная микрофлора не различалась**

*Carroll I.M. et al., 2011*

## СРК и микрофлора

Исследования кишечного микробиоценоза у больных с СРК и ПИ-СРК до настоящего времени не позволили обнаружить однозначно трактуемые закономерности или выявить конкретных «виновников» функционального страдания. Вместе с тем анализ некультивируемых в настоящее время микроорганизмов и характер метаболической активности кишечной микрофлоры позволяют утверждать, что при СРК с преобладанием диареи снижается биоразнообразие кишечного микробиоценоза, страдает в большей степени пристеночная микрофлора в толстой кишке и снижается ее суммарный метаболический потенциал.

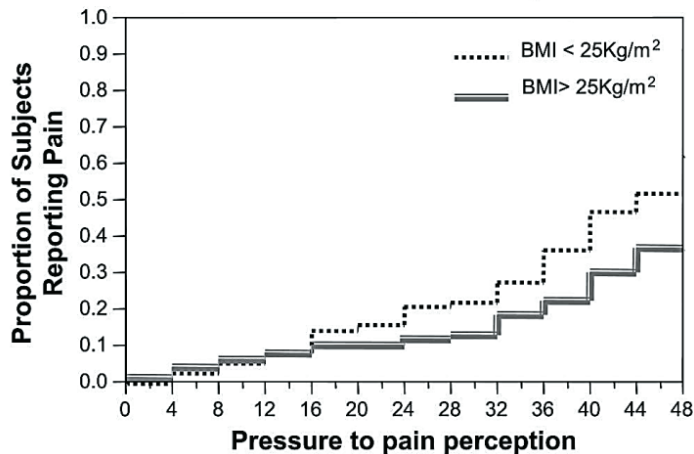


Факты	Ссылки
Присутствие в кишечнике метана ассоциируется с СРК-3	Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al Holt PR Pimentel M, Chow EJ, Lin HC Pimentel M, Mayer AG, Park S, et al Chatterjee S, Park S, Low K, et al Shah ED, Basseri RJ, Chong K, Pimentel M
Субъективная выраженность запора, пропорциональная количеству метана	Pimentel M, Chow EJ, Lin HC Pimentel M, Mayer AG, Park S, et al
Объективная оценка тяжести запора, пропорциональная количеству метана	Chatterjee S, Park S, Low K, et al
Присутствие метана ассоциируется с замедлением транзита по кишечнику	Cloarec D, Bornet F, Gouilloud S, et al Soares AC, Lederman HM, Fagundes-Neto U, de Morais MB Stephen AM, Wiggins HS, Englyst HN, et al Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, et al
Введение метана в тонкую кишку замедляет транзит	Pimentel M, Lin HC, Enayati P, et al
Подавление с помощью антибиотиков метаногенной флоры уменьшает выраженность запора	Pimentel M, Chow EJ, Lin HC Pimentel M, Chatterjee S, Chow EJ, et al Pimentel M, Chow EJ, Lin HC Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H, et al Pimentel M, Park S, Mirocha J, et al

*Basseri R.J. et al., 2011*

Еще одним важным структурным изменением явилось увеличение активности и количества метаногенных бактерий. Установлено, что присутствие метана в кишечнике ассоциируется с СРК с преобладанием запоров. Чем больше концентрация метана, тем выраженнее моторные нарушения и тем медленнее кишечный транзит. Отчасти угнетением метаногенной флоры рядом антибиотиков (метронидазол, например), может быть объяснено уменьшение выраженности запора у части пациентов.

### Pressure Threshold for First Perception of Pain

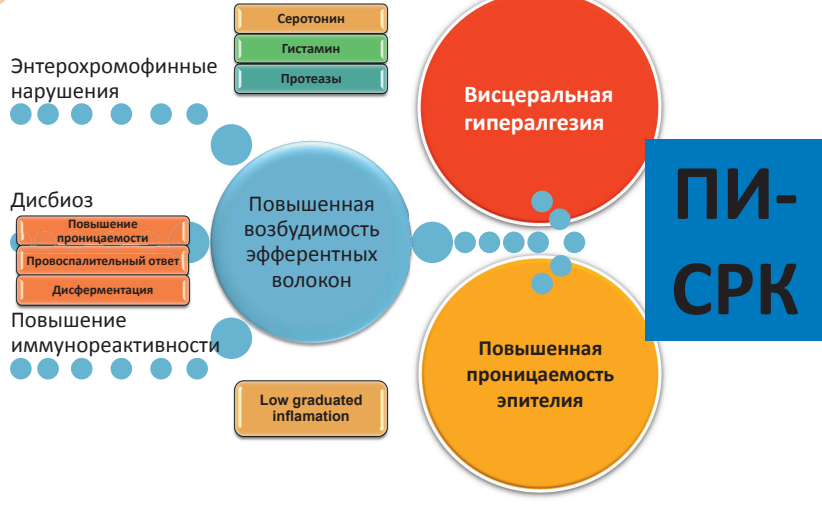


*Delgado-Aros S. et al., 2008*

## Толстые против худых

Еще одним важным фактором, влияющим на формирование клинической картины заболевания, является масса тела пациента. Как видно из представленных данных, лица с индексом массы тела выше 25 кг/м<sup>2</sup> менее чувствительны к растяжению кишечника в сравнении с лицами, имеющими ИМТ ниже 25.

30



## Патологический каскад

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день научные данные позволили доказать наличие у больных СРК (и ПИ-СРК в частности) целого ряда нарушений на тканевом и клеточном уровне, реализующихся через повышение иммунореактивности, энтерохромофинные и энтероэндокринные изменения, низкоактивное местное воспаление, дисбиотическую реакцию и т.д. ростом проницаемости кишечного эпителиального барьера и возбудимости эфферентных нервов, висцеральной гипералгезией и формированием типичной для СРК картины заболевания.

- Повреждение эпителия возбудителем ОКИ
- Повреждение эпителия антибиотиками
- Поликомпонентное нарушение состава микрофлоры
- Дисфункция микробно-тканевого комплекса
- Незавершенность репаративных процессов
- Неразрешившееся воспаление

Субклиническое воспаление

Нарушенная моторная активность

Поврежденный микробно-тканевый комплекс

Повышенная проницаемость кишечного барьера

Диспролиферативный процесс

## ПИ-СРК: патогенетические особенности

ПИ-СРК имеет ряд особенностей, связанных со спецификой предшествовавшей острой кишечной инфекции. Типичная реакция на внедрение энтеропатогена у части пациентов с генетическими предпосылками и «неоптимальным внешним фоном» не заканчивается полным разрешением.

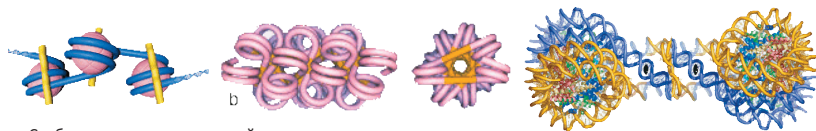
Сочетание психических и психосоциальных нарушений с низкоактивным воспалением в кишечнике на фоне затягивающейся дисбиотической реакции ведет к формированию патологического круга, в центре которого и находится нарушенная моторика и измененная сенситивность кишечника.



## Диета



## Нормализация моторной деятельности кишечника



- Слабительные или антидиарейные препараты
- Пеногасители
- Пре- и пробиотики
- Антагонисты рецепторов холецистокинина (ССК1), влияющие на висцеральную чувствительность
- Возможно антагонисты  $\mu$ -опиоидных рецепторов и агонисты  $\kappa$ -опиоидных рецепторов
- Активатор хлоридных канальцев в стенке кишки
- Агонист гуанилатциклазы, стимулирующий секрецию хлоридов, бикарбонатов и жидкости в просвете кишки

## Терапия СРК

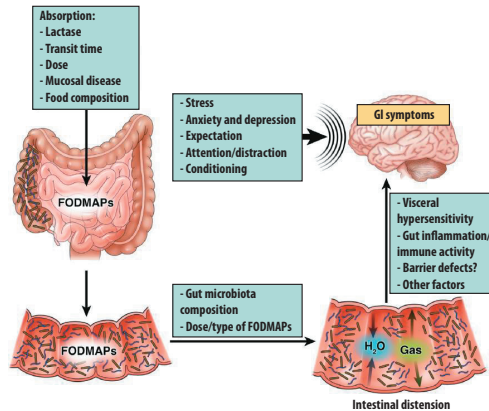
Так же, как наша ДНК имеет двухспиральную структуру, в основу терапии больных СРК положены два основных направления лечебных воздействий – рациональная диета и нормализация моторной деятельности кишечника.

Длинная макромолекула ДНК имеет хитрую упаковку – вторичную, третичную и четвертичную структуру.

Точно также, индивидуализируя терапию, врач к первым двум «безусловным» направлениям лечения добавляет дополнительные препараты, пре- и пробиотики, усиливающие терапевтический потенциал выбранного лечебного комплекса.

Sue Shepherd (Мельбурн, Австралия), 1999

**Fermentable**  
**Oligosaccharides**  
 [фруктаны (инулин) и галактаны]  
**Disaccharides**  
 [лактоза]  
**Monosaccharides**  
 [фруктоза]  
 and  
**Polyols** [сорбит, маннит, мальтит, ксилит и изомальт]



<http://www.ibsgroup.org/brochures/fodmap-intolerances.pdf>

## Low-FODMAP diet

Особую популярность среди врачей в последние годы получила так называемая Low-FODMAP diet, предложенная Sue Shepherd (Мельбурн, Австралия) в конце прошлого века. Основной задачей, как ее видел на том этапе автор, было уменьшение газообразования и выраженности вздутия и урчания в животе у пациентов с СРК на период построения индивидуальной программы терапии этих пациентов.

Явный клинический эффект на фоне устранения из диеты легкоперевариваемых (F) олигосахаридов (O), дисахаридов (D), моносахаридов (M) и (a) полиолов (P) привел к широкому распространению этого типа диетических рекомендаций и активному обсуждению на научных форумах перспективности такой диеты

С основными продуктами, рекомендованными для включения и исключения для пациентов с СРК можно ознакомиться здесь - <http://www.ibsgroup.org/brochures/fodmap-intolerances.pdf>.





23 марта 2014 года отмечался 175-летний юбилей этого термина



**ОК!  
Вылечили?**

## Low-FODMAP diet

Внимательный взгляд на рекомендованные исключения весьма недвусмысленно указывает на явное совпадение этого списка с перечнем веществ, обладающих пребиотической активностью. Может ли простое устранение пребиотиков из пищевого рациона привести к выздоровлению пациента и не повлиять на состояние нормофлоры кишечного биотопа?

Безусловно, как временная мера, позволяющая разобраться в клинической ситуации, подобрать вариант комплексной терапии, данные рекомендации могут применяться клиницистами. Однако не следует забывать, что эти рекомендации существенным образом влияют и на функциональную активность кишечного микробиоценоза.

Per day	Typical Australian diet	Low FODMAP diet	P value
Energy, MJ	8.17 [7.37–8.97]	8.17 [7.09–9.24]	NS
Protein, g	96.1 [84.7–107]	98.1 [83.7–113]	NS
Fat, g	71.6 [49.4–93.8]	74.4 [51.9–97.0]	NS
Carbohydrate, g	219 [180–259]	215 [181–249]	NS
Sugars, g	120 [103–137]	122 [106–139]	NS
Starch, g	94.0 [52.8–135]	95.4 [59.7–131]	NS
Total dietary fiber, <sup>a</sup> g	29.7 [23.9–35.7]	30.4 [24.2–36.5]	NS
Fiber, g	25.9 [21.3–30.6]	23.4 [18.7–28.2]	NS
Resistant starch, g	3.74 [1.85–5.63]	6.93 [3.56–10.3]	NS
Total FODMAPs, g	23.7 [16.9–30.6]	3.05 [1.86–4.25]	<.001
Oligosaccharides, g	5.49 [2.34–8.65]	1.57 [0.47–2.66]	.009
Polyols, g	4.21 [2.57–5.85]	0.20 [-0.04 to 0.44]	.002
Lactose, g	1.35 [0.20–2.49]	0.05 [-0.01 to 0.10]	.033 <sup>b</sup>
Fructose in excess of glucose, g	12.7 [8.06–17.3]	1.24 [0.41–2.07]	.001
Gluten	Present	Present	

Ежедневно при Low-FODMAP к диете добавляли 3 г псиллиума и 5 г Hi-Maize 220 (National Starch & Chemical Company, Bridgewater, NJ) для обеспечения пищевыми волокнами и крахмалом.

	IBS (n = 30)	Healthy controls (n = 8)	P value
<b>Demographics</b>			
Female <sup>a</sup>	21 (70%)	6 (75%)	NS
Age, y <sup>b</sup>	41 (29–53)	31 (23–60)	NS
Body mass index <sup>b</sup>	24 (23–26)	24 (23–27)	NS
Fructose malabsorber <sup>c</sup>	17/22 (77%)	2/4 (50%)	NS
<b>Baseline dietary intake</b>			
Energy, MJ	9.1 [8.4–9.9]	8.3 [7.2–9.3]	NS
Protein, g	93.6 [84.1–103]	88.0 [74.2–102]	NS
Fat, g	87.8 [77.9–97.6]	78.8 [63.6–93.8]	NS
Carbohydrates, g	233 [205–260]	208 [158–259]	NS
Sugars, g	107 [87.8–127]	100 [63.4–137]	NS
Starch, g	138 [123–153]	116 [86.7–145]	NS
Fiber, g	24.0 [21.1–26.8]	20.6 [16.2–25.0]	NS
Total FODMAPs <sup>d</sup>	16.3 [14.1–18.5]	16.5 [11.4–21.8]	NS
Oligosaccharides, g	3.8 [3.3–4.3]	3.5 [2.7–4.3]	NS
Polyols, g	1.7 [1.3–2.1]	2.0 [0.7–3.3]	NS
Lactose, g	10.8 [8.5–13.1]	11.0 [7.0–15.1]	NS
Fructose, g	18.3 [13.9–22.7]	19.2 [8.6–29.8]	NS
Glucose, g	23.4 [17.4–29.3]	25.3 [13.2–37.4]	NS
Gluten	Present	Present	
<b>Baseline gastrointestinal symptoms</b>			
Overall	36.0 [29.5–42.5]	17.8 [4.0–31.7]	.012
Bloating	37.6 [29.6–45.6]	18.1 [4.9–31.2]	.022
Abdominal pain	35.5 [28.2–42.8]	14.8 [3.2–26.4]	.008
Passage of wind	39.0 [31.7–46.3]	23.1 [10.3–35.9]	.041
Dissatisfaction with stool consistency	35.1 [27.7–42.4]	21.2 [11.1–31.3]	.068

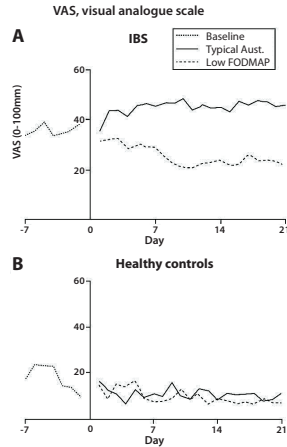
Halmos E.P. et al., 2014

При сопоставимой энергетической ценности, содержании белков, жиров и углеводов типичная «австралийская» диета достоверно отличается от рекомендуемой при СРК Low-FODMAP диеты по содержанию олигосахаридов, полиолов, лактозы и фруктозы. Как видно из представленных данных, при СРК существенно чаще отмечаются жалобы на вздутие живота, боли в животе, метеоризм, неудовлетворенность пациентов консистенцией стула и т.д.

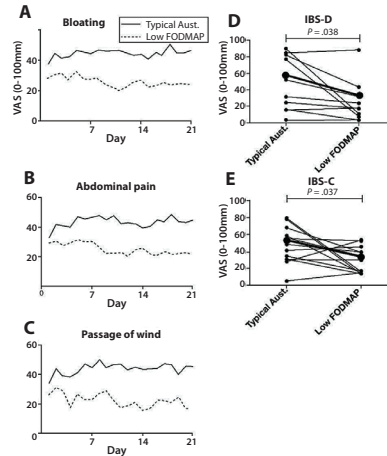
Для компенсации дефицита пищевых волокон и пребиотиков в Low-FODMAP диете E.P. Halmos и соавторы предложили ежедневно добавлять к пище 3 г псиллиума и 5 г Hi-Maize 220 (National Starch & Chemical Company, Bridgewater, NJ).

Были сформированы две группы здоровых волонтеров и две группы пациентов с СРК, находившихся в течение 3 недель на одном из вариантов диеты.

Ежедневно при Low-FODMAP diet добавляли 3 г псиллиума и 5 г Hi-Maize 220 (National Starch & Chemical Company, Bridgewater, NJ) для обеспечения пищевыми волокнами и крахмалом.

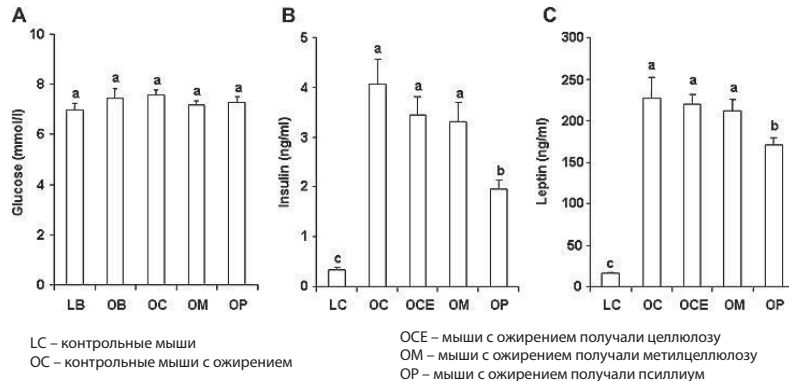


Индекс выраженности гастроинтестинальных симптомов



Halmos E.P. et al., 2014

В течение трех недель пациенты отмечали в дневнике выраженность основных гастроэнтерологических симптомов – вздутие живота (A), боль в животе (B), метеоризм (C), удовлетворенность консистенцией стула (D) при СРК с диареей и (E) при СРК с запором – по аналоговой визуальной шкале в балах. Оказалось, что при такой продолжительности диетического питания здоровые люди практически не отмечают достоверных различий между привычным вариантом питания и Low-FODMAP диетой. В то же время абсолютное большинство пациентов с СРК отмечают достоверное снижение выраженности симптомов, оказывающих существенное влияние на качество жизни, и улучшение консистенции стула.

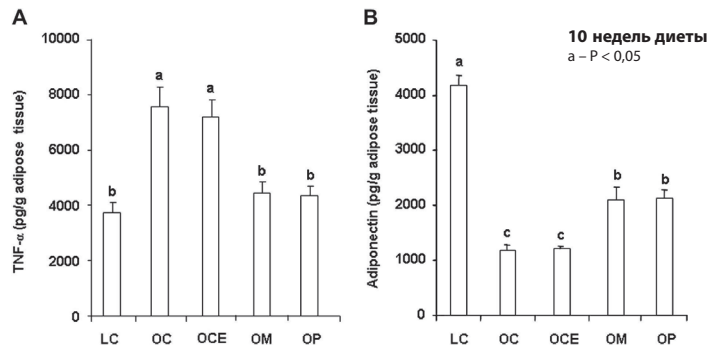


Galisteo M. et al., 2010

Не только улучшение характера стула и уменьшение выраженности основных симптомов СРК достигается при включении псиллиума в состав диеты. Метаболические расстройства – огромнейшая проблема XXI века. И пациенты с СРК и без него все чаще имеют тот или иной вариант нарушения метаболических процессов.

А избыточная масса тела стала очевидным признаком таких нарушений. Количество лиц «чуть полнее, чем хотелось бы» в отдельных странах превышает число лиц с нормальной массой тела. В течение многих лет внимание кардиологов и терапевтов приковано к различным способам «химической коррекции» метаболических дисфункций (прием статинов и т.п.), но значимого улучшения ситуации мы так и не увидели. Вместе с тем принципиальная важность коррекции «энтерального компонента» самых распространенных метаболических процессов известна уже второе столетие.

К примеру, как показали в эксперименте Milagros Galisteo и соавторы, при избыточной массе тела у мышей назначение псиллиума в течение 10 недель оказывает значимое достоверно влияние на уровень инсулина и лептина.



LC – контрольные крысы  
OC – контрольные крысы с ожирением

OCE – с ожирением получали целлюлозу  
OM – с ожирением получали метилцеллюлозу  
OP – с ожирением получали псиллиум

Galisteo M. et al., 2010

Также снижается содержание фактора некроза опухоли альфа и повышается концентрация адипонектина; восстанавливается экспрессия рецепторов адипонектина в висцеральной жировой ткани (AdipoR1 и adipoR2 протеины), липидный профиль приближается к таковому у животных контрольной группы.

- Применение псиллиума имеет ряд преимуществ при метаболическом синдроме, сахарном диабете и снижает кардиоваскулярные риски
  - Снижает уровень глюкозы
  - Повышает чувствительность к инсулину
  - Снижает АД
  - Улучшает липидный профиль
  - Увеличивает чувство насыщения
- Достоверный эффект отмечается при приеме псиллиума в течение как минимум 12 недель

*Pal S. et al., 2011; Pal S., Radavelli-Bagatini S., 2012*

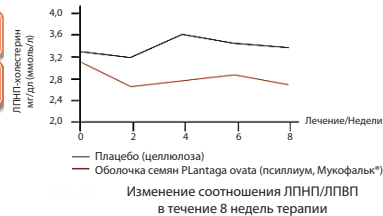
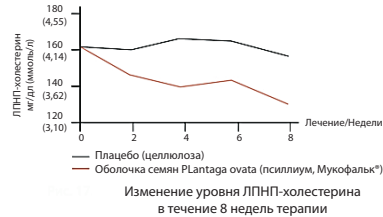
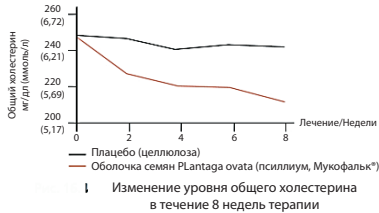
*Pal S et. al., 2012*

## Такой простой псиллиум

Метаболическая активность псиллиума подтверждена и в серии исследований Pal S. и соавторов. При этом необходимо учитывать, что достоверный эффект отмечается при приеме псиллиума в течение как минимум 12 недель. Спектр «полезных эффектов» включает снижение уровня глюкозы и артериального давления, повышение чувствительности к инсулину, улучшение липидного профиля и увеличение чувства насыщения.

С Р К





50 рандомизированных исследований

3 пакетика Мукофалька в сутки

- снижение уровня общего холестерина в среднем на 14,8%
- уровня ЛПНП – на 20,2%
- Соотношение ЛПНП/ЛПВП улучшилось в среднем на 14,8%

## Мукофальк: гиполипидемия – лирика?

Достаточно убедительно продемонстрировано влияние псиллиума на липидный обмен. Прием Мукофалька по 1 пакету 3 раза в сутки в течение 8 недель способствует снижению уровня общего холестерина в среднем на 14,8%, уровня ЛПНП – на 20,2%, улучшению соотношения ЛПНП/ЛПВП в среднем на 14,8%.

При этом необходимо помнить, что рекомендованная доза для снижения уровня холестерина составляет 3–6 пакетиков Мукофалька в день, а рекомендованная длительность курса должна быть не менее 2 месяцев, возможно вплоть до постоянного приема.

Гиполипидемическое действие выражено в большей степени при приеме препарата во время еды, чем при употреблении в перерыве между приемами пищи.

**Точка отсчета:**

- Псиллиум способен снижать уровень глюкозы у больных с сахарным диабетом II типа

**Задумка**

- Использовать псиллиум в качестве носителя с замедленным высвобождением для Метформина в лечении больных сахарным диабетом II типа

**Эксперимент**


- Псиллиум в разных соотношениях с Метформином и добавками в виде таких полимеров как НРМС К15М и carborol обеспечивает замедленное высвобождение Метформина в течение 12 часов, что способствует более точному контролю уровня глюкозы крови у больных

*Rathnanand M. et al. 2013*

## Псиллиум как носитель лекарственных препаратов

Способность псиллиума образовывать гелеподобную структуру из входящих в его состав натуральных полисахаридов и пищевых волокон и снижать уровень сахара в крови у больных сахарным диабетом II типа позволили предположить, что оба эти свойства могут быть использованы для создания нового препарата, представляющего собой комбинацию носителя (собственно псиллиум) и гипогликемического средства (метформин) для обеспечения контролируемого высвобождения метформина в кишечнике. Комбинация двух препаратов и полимеров позволяет обеспечить высвобождение лекарственного препарата (метформина) в течение 12 часов. Авторы предполагают, что в ближайшее время препараты с регулируемым высвобождением антидиабетических лекарственных средств получат широкое распространение и обеспечат лучший контроль над уровнем глюкозы в крови у этой группы пациентов.





При составлении пищевого рациона следует учитывать содержание пищевых волокон в продуктах.

При большом количестве употребления в пищу грубых волокон у людей с метеоризмом выделяется в среднем в 2 раза больше газов, чем при диете с умеренным их содержанием, и почти в 5 раз больше, чем при употреблении жидкой химически однородной диеты без пищевых волокон.


В этом случае исключают вызывающие повышенное газообразование: блюда из бобов, капусты, щавеля, шпината и др.

Из фруктовых соков не рекомендуются яблочный и виноградный.

## Еда действует по-разному

Продукты питания и сегодня остаются важнейшим фактором влияния на консистенцию стула, ритм опорожнения кишечника и общее настроение любого, а тем более болеющего человека. Однако практикующему врачу не следует забывать, что на первый взгляд «простые» пищевые волокна могут по-разному влиять на функцию желудочно-кишечного тракта.

Грубые пищевые волокна могут усиливать метеоризм, а при недостаточном потреблении жидкости – увеличивать плотность каловых масс. Мы знаем последствия употребления бобовых и капусты, но часто забываем о таких же свойствах традиционных соков.

- 
- Рекомендации в отношении пищевых волокон при СРК неоднозначны. Хотя прием пищевых волокон при СРК рекомендуется, не все национальные рекомендации с этим согласны. Например, в Великобритании рекомендуется уменьшить потребление пищевых волокон (в первую очередь нерастворимых) до 12 г в день, поскольку потенциально они могут обострить симптоматику
  - **Растворимые пищевые волокна (псиллиум)**, но не нерастворимые (отруби) **эффективны в отношении симптомов СРК**
  - Предполагаемый механизм действия псиллиума при СРК с диареей включает связывание воды и желчных кислот, при запоре – увеличение объема стула и «смазывающее действие» за счет гель-формирующей фракции

*Ford A.C. et al., 2008*

## Пищевые волокна при СРК

Как мы уже видели ранее, дефицит пребиотиков и пищевых волокон – типичная «погрешность» современных диет. Какими пищевыми продуктами или лекарственными препаратами мы можем компенсировать этот недостаток? Особенности пищевых волокон не позволяют сформулировать однозначные универсальные рекомендации. Кто-то рекомендует ограничить потребление грубых пищевых волокон, кто-то предлагает вводить дополнительное количество растворимых волокон.

Однако в отношении псиллиума при СРК существуют достаточно аргументированные рекомендации в пользу включения этого типа пищевых волокон как при СРК с диареей (за счет связывания воды и желчных кислот), так и при СРК с запором (за счет увеличения объема стула и «смазывающего действия» благодаря гель-формирующей фракции).



## Диета

Диета с высоким содержанием волокон не рекомендуется:

- Для людей с неподвижным или малоподвижным образом жизни
- При потреблении малого количества жидкости – менее 1,5 л/сут

Суточная потребность в пищевых волокнах

- Для женщин в возрасте 51-70 лет – 21 г/сут
- Для мужчин в возрасте 51-70 лет – 30 г/сут

Традиционно рекомендуют потреблять от 25-30 г до 20-35 г в сутки

- Минимальное количество жидкости при этом не должно быть менее 1,5 л/д

## Рекомендации по лечению и профилактике запоров (США, 2009)

Некоторые рекомендации по применению пищевых волокон при преобладании запоров приведены на данном слайде. Врач должен в обязательном порядке учесть несколько важных факторов, среди которых возраст пациента, двигательная активность, водный режим и характер питания. Игнорирование любого из этих компонентов может привести к ложной неэффективности рекомендаций.

- Закрепляющий эффект связан с «сухой» формой
- Все остальные эффекты – с «мокрой» и/или гелевой формой

При запоре назначение пищевых волокон без достаточного количества жидкости – типичная ошибка



## Эффекты пищевых волокон и псиллиума

Пищевые волокна, и псиллиум в том числе, в зависимости от ряда условий способны оказывать достаточно широкий спектр терапевтических воздействий (от закрепляющего до послабляющего). Рациональное использование того или иного количества препарата и определенного объема жидкости способно реализовать весь спектр полезных эффектов псиллиума. Как оказалось, определенное значение имеет не только объем жидкости, но и ее температура.



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Carbohydrate Research 339 (2004) 2009–2017

### The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (*Plantago ovata* Forsk)

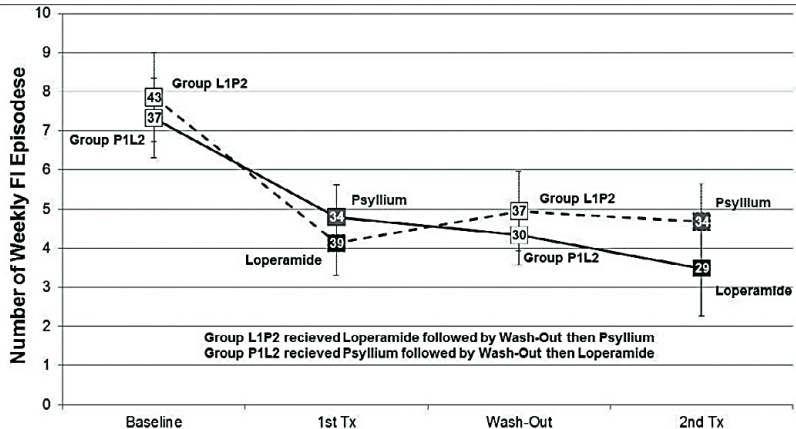
Milton H. Fischer,<sup>a</sup> Nanxiang Yu,<sup>b</sup> Gary R. Gray,<sup>b</sup> John Ralph, Laurens Anderson<sup>a,\*</sup> and Judith A. Marlett<sup>a</sup>

#### 1. Introduction

The seed husk of *Plantago ovata* Forsk has a long history of use as a dietary fiber supplement to promote the regulation of large bowel function,<sup>1</sup> and more recently it has been shown to lower blood cholesterol levels.<sup>2</sup> In early chemical studies Laidlaw and Percival<sup>3,4</sup> analyzed the polysaccharide mucilage extracted from whole seeds by first cold, then hot water. They secured evidence for two components, which they characterized as a polyuronide and a neutral arabinoxylan. Later Kennedy and co-workers<sup>5,6</sup> studied the mucilage obtained from *Plantago* seed husk by extraction with

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	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Антидиарейное действие</li> <li>▶ Гиполипидемическое действие</li> <li>▶ Слабительное действие</li> <li>▶ Противовоспалительное действие</li> </ul>
III. Быстроферментируемая кишечными бактериями фракция	Рост бифидо- и лактобактерий	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Пребиотическое действие</li> <li>▶ Противовоспалительное действие</li> </ul>

Как было показано в самых первых исследованиях, формирование геля из полисахаридов, входящих в состав псиллиума, происходит по-разному в зависимости от температуры воды, используемой для обработки препарата. Холодная и горячая вода позволяют в большей мере воздействовать или на полиурониды (пектиноподобные вещества, гидролизующиеся легче, чем нейтральные гликаны), или нейтральные арабиноксиланы, имеющие необычный потенциал формирования вязкости и высокую молекулярную массу. Отличия в свойствах этих субстанций обеспечивают желаемый клинический эффект, описанный в последующих работах по изучению различных вариантов применения псиллиума.

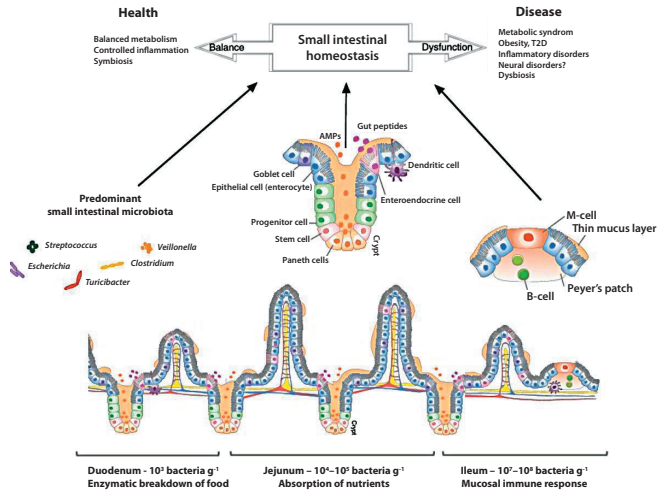


Markland A.D. et al. DDW Abstract, May 2014

## Формирование каловых масс

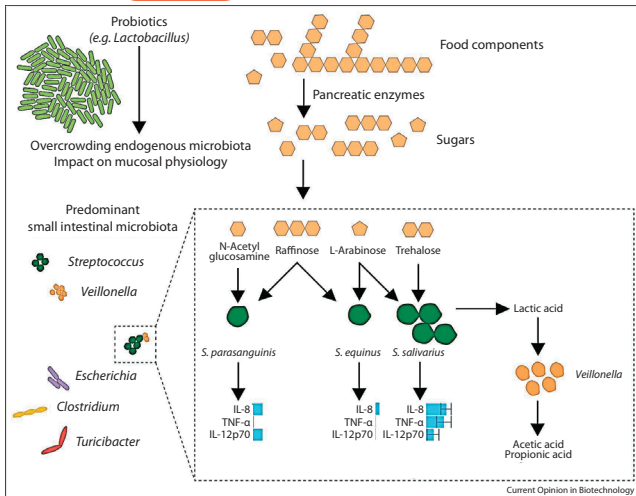
Псиллиум не менее эффективно, чем лоперамид, уменьшает число эпизодов недержания кала (FI), способствуя не только формированию каловых масс, оказывая пребиотическое действие и снижая тяжесть состояния (Fecal Incontinence Severity Index (FISI) и Modified Manchester Health Questionnaire (MMHQ) scores). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у взрослых 80 участников были рандомизированы для получения лоперамида (+плацебо) с последующим приемом псиллиума (+плацебо) или псиллиума (+плацебо) с последующим приемом лоперамида (+плацебо). После первого этапа терапии, длившегося 4 недели, пациенты, получавшие лоперамид, отметили снижение числа еженедельных эпизодов FI с 7,9 до 4,1 ( $p < 0,001$ ), а получавшие псиллиум с 7,3 до 4,8 ( $p = 0,004$ ). После 2-недельного вымывания была произведена смена препарата и лечение продолжено еще 4 недели. В течение 2 недельного периода вымывания количество еженедельных эпизодов FI достоверно не менялось в обеих группах, хотя после приема лоперамида несколько увеличилось. Суммарный анализ показал, что лоперамид ( $p = 0,02$ ) и псиллиум ( $p = 0,04$ ) значительно уменьшают частоту эпизодов еженедельного недержания стула (FI) в обеих группах. В целом, различия между эффектами лоперамида и псиллиума не были значимыми ( $p = 0,4$ ). Комбинированный анализ показал, что лоперамид снижает значение FISI в обеих группах рандомизации без каких-либо межгрупповых различий. В то же время лоперамид снижает MMHQ без каких-либо межгрупповых различий. Таким образом, псиллиум и лоперамид были эффективными для уменьшения частоты FI, тяжести недержания кала и улучшения качества жизни.





Aidy S.E.I. et al. *Current Opinion in Biotechnology*, April, 2015

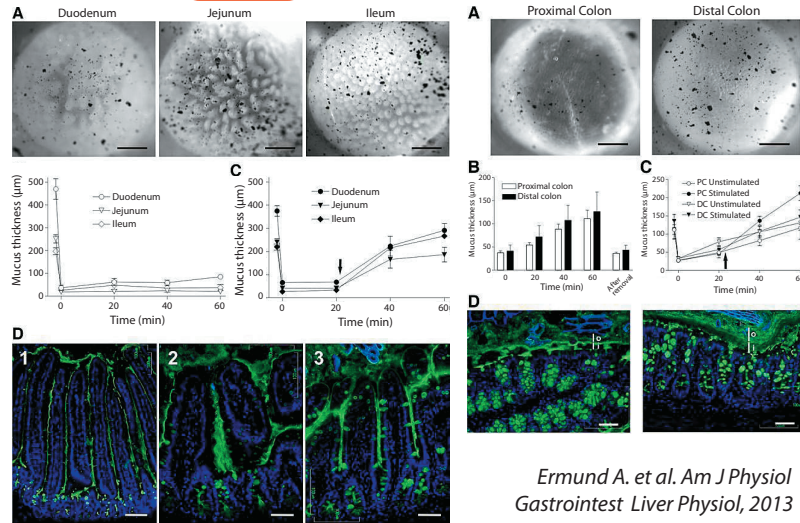
Гомеостаз тонкой кишки формируется за счет правильного сочетания многих факторов, среди которых важнейшее место занимает нормальная микрофлора различных эпителиев этого отдела кишечника, весь объем клеток, как собственно эпителия, так и мигрирующих из кровотока. Физиологическое распределение по длине тонкой кишки микробной метаболической активности, ферментативных и репаративных процессов, иммуноопосредованных событий обеспечиваются зональным распределением основных микробных популяций, характером и объемом образующего муцина, плотностью контакта микрофлоры с иммунокомпетентными клетками и нюансами распределения иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке. Излишняя активность микробиоценоза в «зоне пищеварительных процессов» может сопровождаться усиленной продукцией газов и приводить к «феномену обкрадывания». Чрезмерная неадекватная активация иммунокомпетентного звена ведет к формированию атипичных, в том числе и аллергических реакций.



Aidy S.E.I. et al. *Current Opinion in Biotechnology*. April, 2015

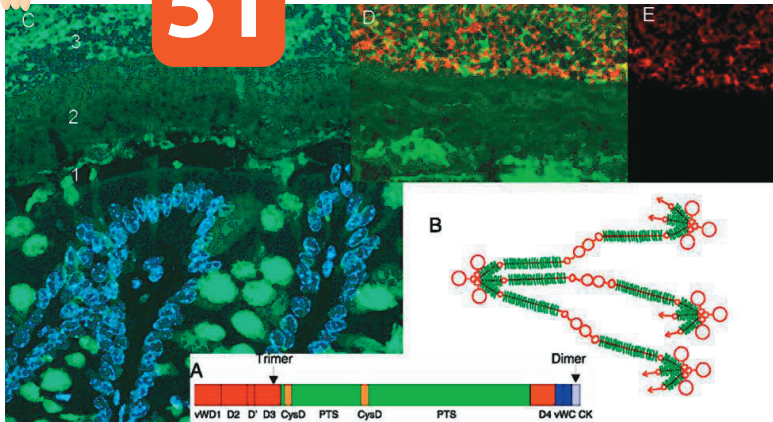
## Нормофлора тонкой кишки

Наши представления о важности для тонкой кишки бифидобактерий и лактобацилл сегодня являются существенно устаревшими. Современные представления о составе, функциональной роли и «болезнях» микробиоценозов нашего организма основываются прежде всего на важности совокупной метаболической и суммарной антигенной активности того или иного микробиома. Если микробиоценоз способен обеспечить конкретный эпителий необходимыми метаболическими реакциями, то значение отдельных его компонентов (больше одних или других видов бактерий) имеет относительно меньшее значение. Имеющиеся данные свидетельствуют об огромной роли стрептококков и вейлонелл в обеспечении метаболизма углеводов в тонкой кишке. Атипичная ферментация (избыточная по скорости в связи с большой численностью микроорганизмов или по месту в связи с транслокацией микрофлоры в смежный эпителий) может сопровождаться повышенным газообразованием, ведущим к появлению вздутия живота, урчания и других симптомов, сходных с картиной СРК и типичных для синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке.



Ermund A. et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013

Одним из компонентов защиты слизистой оболочки и обеспечения необходимых функциональных взаимосвязей является муцин. Секреция, плотность и деградация муцина имеют свои особенности в каждом отделе желудочно-кишечного тракта. На серии микрофотографий (A, B) отчетливо видны различия в объеме и плотности муцина от двенадцатиперстной кишки до дистального отдела толстой кишки. Скорость секреции муцина (C) в тонкой кишке наибольшая в двенадцатиперстной (защита от кислотности желудочного содержимого) и минимальна в тощей кишке (зона активного пристеночного пищеварения). Визуально характер распределения муцина виден на рисунках (D).



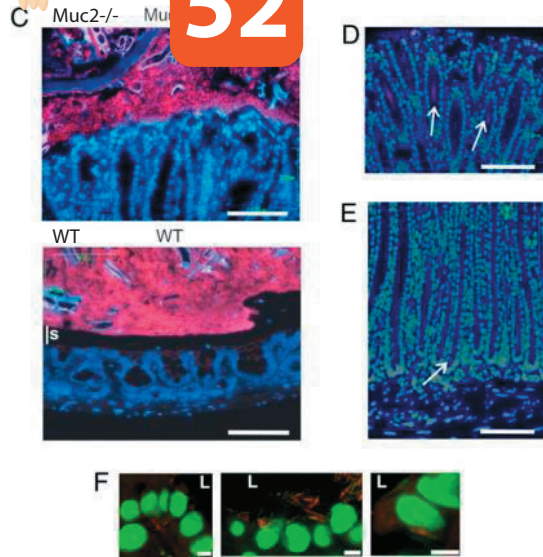
Характерной чертой гистологического строения **толстой кишки** является отсутствие ворсинок и большое количество бокаловидных клеток в эпителии крипт.

В тонкой кишке бокаловидные клетки:

- Располагаются на кишечных ворсинках поодиночке среди каёмчатых энтероцитов.
- Обычно отсутствуют на самой вершине ворсинки, а также на дне крипты.
- В тонкой кишке человека составляют 9,5% от всех клеток эпителиального пласта

## Особенности формирования муцинового слоя

Распределение бокаловидных клеток, продуцирующих муцин, в толстой и тонкой кишке имеет существенные различия. Кроме того, степень полимеризации муцина достоверно возрастает от тонкой кишки к толстой. Количество тримеров (красный цвет) в толстой кишке больше, плотность слоя слизи тут выше, она имеет слоистую структуру – нежный приклеточный слой, более плотный средний слой и постепенно разрушающийся внутрипросветный слой. Одна из функций такого «слоёного пирога» – разделение обильного пула толстокишечной микрофлоры и клеток слизистой оболочки. Истончение слоя муцина ведет к увеличению влияния микрофлоры на слизистую оболочку, следствием чего может быть активация местного провоспалительного ответа и повышение проницаемости.



**У мышей  $Muc2^{-/-}$  микрофлора находится в тесном контакте с эпителием и внедряется в крипты**

*Johansson M E V et al. PNAS, 2008*

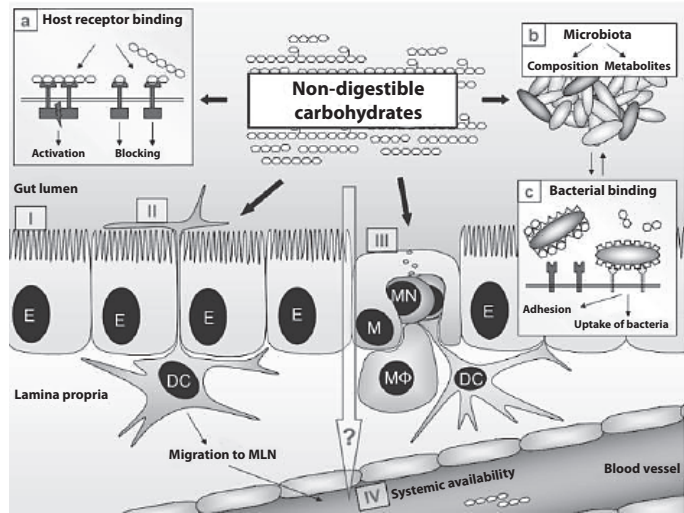
## Последствия истончения муцинового слоя

Последствия истончения муцинового слоя в толстой кишке представлены на серии иммунофлуоресцентных снимков в эксперименте на мышах, имеющих «дефектный ген», отвечающий за синтез муцина. Проникновение бактерий в глубину крипт рассматривается как фактор риска воспалительных заболеваний кишечника.

Таким образом, распределение муцина в тонкой и толстой кишке имеет существенные и принципиально важные различия.

Врачу в повседневной практике чрезвычайно важно иметь в своем арсенале препараты, способные обеспечить физиологическую компенсацию дефицита муцина, специфического для каждого отдела кишечника.

Сложный состав псиллиума обеспечивает постепенную «активацию» гелеформирующих фракций Мукофалька. С учетом вышеизложенных особенностей растворения псиллиума и возможности манипуляций с водой, именно псиллиум способен обеспечить компенсаторное восстановление защитного слоя на всем протяжении кишечника.



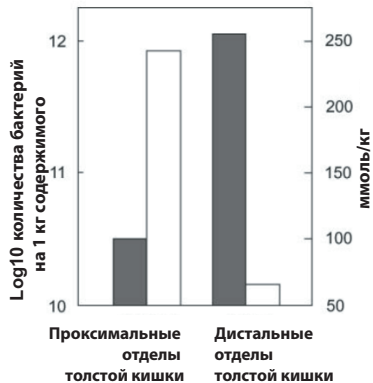
## Модулирующие эффекты пищевых волокон

Пищевые волокна оказывают многофакторное действие. Помимо собственно пребиотического действия, пищевые волокна оказывают значимое влияние на активность рецепторного аппарата, метаболическую функцию кишечной микрофлоры, регулируют адгезию бактерий и грибов к рецепторам слизистой оболочки, проницаемость кишечного барьера и активность неспецифических механизмов защиты.

С

Р

К



- В правом отделе толстой кишки, особенно слепой, максимальная активность метаболических процессов и максимальная концентрация КЖК
- Несмотря на нарастание численности бактериальной флоры к дистальным отделам, концентрация КЖК снижается

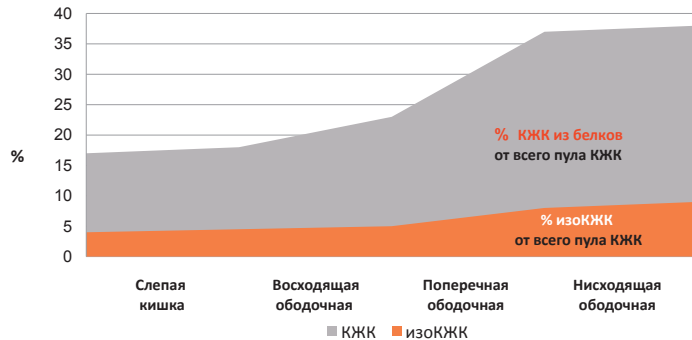
■ Количество бактерий  
□ Концентрация КЖК

Macfarlane G.T. et al. FEMS Microbiology Ecology, 1992

## КЖК: продукция в толстой кишке

Достаточно неоднозначным для восприятия специалистов являются особенности продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кишечнике. У многих врачей складывается представление, что концентрация КЖК выше там, где больше микрофлоры. Отчасти это так. Но не следует забывать, что для реализации метаболического потенциала микробиоценоза нужен биосубстрат. С учетом «вырабатывания» основных источников КЖК в верхних отделах кишечника для обеспечения адекватного энергообеспечения, сохранения про- и противовоспалительного равновесия толстой кишки необходимо наличие в составе химуса молекул, способных достигать в неферментированном виде хотя бы начальных отделов толстой кишки. К таким веществам относятся длинноцепочечные углеводы, в том числе инулин.

55



В дистальных отделах кишечника не только уменьшается концентрация KЖК, но и около 40% KЖК образуются в результате белкового метаболизма, что сопровождается также увеличением концентрации разветвленных KЖК (изоKЖК) и других токсичных продуктов белкового метаболизма

Macfarlane et al. J Appl Bacteriol, 1989

## Продукция KЖК и isoKЖК в толстой кишке

В условиях дефицита углеводного источника KЖК микрофлора находит иной выход – в метаболические цепочки вовлекаются белки. К сожалению для нас, итогом такой ферментативной цепочки будут KЖК с несколько иной структурой, зачастую значительно менее полезные для макроорганизма. В ситуации, когда онкориски для наших граждан только растут, если не полное исключение, то хотя бы значимое снижение этого фактора риска может рассматриваться как компонент системы управления рисками онкозаболеваний.





**56**

<b>Источник КЖК</b>	Гельформирующая фракция
	Быстроферментируемая фракция
<b>Объем КЖК</b>	Не превышает физиологической нормы, образующейся за счет ферментации нормофлорой
<b>Структура КЖК</b>	Увеличенная доля бутирата
<b>Эффекты</b>	Энергетика эпителия
	Противовоспалительная активность
<b>Нюансы</b>	Необходима «поправка» на выраженность дисбиоза и степень повреждения эпителия

## Энергообеспечение: псиллиум как источник КЖК

Еще раз возвращаясь к хорошо известной таблице, описывающей состав псиллиума и основное функциональное предназначение его компонентов, даже невнимательный специалист способен вычлнить в этой структуре источники продукции короткоцепочечных жирных кислот и оценить значимость продукции бутирата. Нормализующее влияние псиллиума на систему про-/противовоспалительной регуляции, адекватное энергообеспечение потребностей эпителия, выраженная пребиотическая активность позволяют существенно пересмотреть фактические показания к применению псиллиума (не столько с точки зрения нозологических форм, сколько с точки зрения определения конкретных показаний, разовой, суточной и курсовой доз) при конкретных клинических ситуациях).



Variable	Baseline <sup>1</sup>		Week 1			Week 2			Week 3			Week 4			Overall diet means			P-value <sup>2</sup>		
	Mean	SE	CON	PSY	SE	CON	PSY	SE	CON	PSY	SE	CON	PSY	SE	CON	PSY	SE	T	W	T x W
Total VFA, mmol/L	29.6	4.0	32.9	52.9	11.4	73.7	52.0	11.4	44.4	61.6	11.4	56.7	47.3	9.9	52.0	53.4	5.5	0.85	0.41	0.21
Acelate mmol/L	21.9	3.3	22.7	32.0	6.1	40.1	36.1	6.1	31.4	44.0	6.1	40.5	32.6	5.3	33.7	36.2	3.1	0.55	0.26	0.23
%	73.3	3.4	68.9	61.9	3.6	58.3	68.7	3.6	70.6	71.3	3.6	71.9	68.1	3.1	67.4	67.5	2.1	0.98	0.09	0.07
Propionate mmol/L	3.4	0.5	7.1	13.2	2.4	18.2	11.8	2.4	8.9	11.9	2.4	11.3	9.6	2.1	11.4	11.6	1.2	0.89	0.17	0.09
%	15.6	3.3	22.2	24.8	2.6	26.7	24.6	2.6	20.6	20.0	2.6	19.5	21.1	2.4	22.3	22.6	2.0	0.80	0.03	0.62
Isobutyrate mmol/L	0.45	0.07	0.5	1.5	0.4	1.5	1.0	0.4	0.8	1.1	0.4	1.2	1.0	0.3	1.0	1.2	0.2	0.51	0.91	0.32
%	1.9	0.3	1.6	2.7	0.4	1.8	1.7	0.4	1.9	1.8	0.4	2.0	2.2	0.3	2.1	1.8	0.12	0.25	0.67	0.36
Butyrate mmol/L	1.0	0.2	0.7	2.5	0.5	2.0	0.8	0.5	1.0	1.8	0.5	1.4	1.4	0.5	1.3	1.6	0.3	0.39	0.98	0.06
%	3.4	0.5	2.1 <sup>a</sup>	4.6 <sup>c</sup>	0.7	2.6 <sup>ab</sup>	1.5 <sup>a</sup>	0.7	2.5 <sup>ab</sup>	3.0 <sup>abc</sup>	0.7	2.5 <sup>ab</sup>	3.7 <sup>bc</sup>	0.6	2.4	3.2	0.5	0.05	0.12	0.04
Isovalerate mmol/L	0.4	0.04	0.4	1.9	0.6	1.8	1.1	0.6	0.8	1.2	0.6	1.2	1.0	0.5	1.3	1.1	0.3	0.54	0.84	0.27
%	1.4	0.2	1.3	3.3	0.6	2.1	1.8	0.6	1.8	1.9	0.6	2.1	2.7	0.5	1.8	2.4	0.3	0.14	0.71	0.25
Valerate mmol/L	1.0	0.2	1.4	1.6	2.8	9.9	1.1	2.8	1.3	1.4	2.8	1.2	1.1	2.4	3.4	1.3	1.4	0.27	0.34	0.30
%	4.2	1.0	4.2	2.9	2.0	8.9	2.0	2.0	2.8	2.4	2.0	2.1	2.3	1.9	4.5	2.4	1.0	0.17	0.44	0.33

<sup>a-c</sup>Means in the same row with different superscripts differ ( $P < 0.05$ ).

<sup>1</sup>Baseline values are shown for comparison but were not included in the statistical analyses.

<sup>2</sup>T = effect of treatment, W = effect of week, T x W = treatment x week interaction.

Cannon S.J. et al. *J. Dairy Sci.*, 2010

Одним из важных компонентов сложного механизма действия псиллиума является активная продукция бутирата. В эпителиальных клетках бутират быстро усваивается и метаболизируется в митохондриях, что представляет собой ключевой этап окислительного метаболического пути. Кроме своей функции исходного поставщика энергии и регулятора метаболизма для нормальных колоноцитов, масляная кислота также оказывает важные благоприятные эффекты при воспалительных процессах в толстом кишечнике.

Эти эффекты обусловлены:

- восстановлением функции эпителиального барьера;
- увеличением синтеза муцина и белков;
- снижением секреции провоспалительных медиаторов, таких как ФНО-альфа, оксид азота, гамма-интерферон, ИЛ-2, ИЛ-12;
- повышением высвобождения противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из моноцитов;
- ингибированием адгезии эндотелиальных лейкоцитов посредством модуляции экспрессии ФМА-1 и МАСЭ-1;
- активацией макрофагального NF-κB.



Subcategory and study	No with symptoms or abdominal pain/ No in group		Relative risk (random) (95% CI)	Weight (%)	Relative risk (random) (95% CI)
	Treatment group	Control group			
<b>Bran</b>					
Soltoft 1976 <sup>22</sup>	17/32	12/27		6.19	1.20 (0.70 to 2.04)
Manning 1977 <sup>23</sup>	7/14	7/12		3.65	0.86 (0.42 to 1.74)
Kruis 1986 <sup>24</sup>	29/40	28/40		17.86	1.04 (0.78 to 1.37)
Lucey 1987 <sup>25</sup>	3/14	4/14		1.13	0.75 (0.20 to 2.75)
Rees 2005 <sup>26</sup>	6/14	7/14		2.91	0.86 (0.39 to 1.91)
Subtotal (95% CI)	114	107		31.75	1.02 (0.82 to 1.27)
Test for heterogeneity: $\chi^2=0.99$ , $df=4$ , $P=0.91$ , $I^2=0\%$ Test for overall effect: $z=0.16$ , $P=0.88$					
<b>Ispaghula</b>					
Ritchie 1979 <sup>27</sup>	7/12	12/12		7.50	0.58 (0.36 to 0.94)
Longstreth 1981 <sup>28</sup>	17/37	16/40		6.56	1.15 (0.69 to 1.92)
Arthurs 1983 <sup>29</sup>	11/40	14/38		4.26	0.75 (0.39 to 1.43)
Nigam 1984 <sup>30</sup>	13/21	21/21		13.54	0.62 (0.44 to 0.87)
Prior 1987 <sup>31</sup>	33/40	37/40		32.59	0.89 (0.75 to 1.05)
Jalihal 1990 <sup>32</sup>	2/11	3/9		0.80	0.55 (0.11 to 2.59)
Subtotal (95% CI)	161	160		65.24	0.78 (0.63 to 0.96)
Test for heterogeneity: $\chi^2=7.63$ , $df=5$ , $P=0.18$ , $I^2=34.4\%$ Test for overall effect: $z=2.31$ , $P=0.02$					
<b>Fibre (unspecified)</b>					
Fowle 1992 <sup>34</sup>	10/25	7/24		3.00	1.37 (0.62 to 3.01)
Subtotal (95% CI)	25	24		3.00	1.37 (0.62 to 3.01)
Test for heterogeneity: not applicable Test for overall effect: $z=0.79$ , $P=0.43$					
Total (95% CI)	300	291		100.00	0.87 (0.76 to 1.00)
Total events: 155 (treatment), 168 (control) Test for heterogeneity: $\chi^2=12.82$ , $df=11$ , $P=0.31$ , $I^2=14.2\%$ Test for overall effect: $z=1.93$ , $P=0.05$					

**Критерии оценки:**

количество пациентов с симптомами СРК (абдоминальный дискомфорт, метеоризм, нарушения стула) и абдоминальной болью до и после лечения

Ford A.C. et al. *BMJ*. 2008 Nov, 13

Данные мета-анализа 12 исследований свидетельствуют, что из всех пищевых волокон именно псиллиум (исфагула) показал наибольшую эффективность в лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК) в отличие от других пищевых волокон.

С Р К



## □ Мукофальк назначают

- При послаблении стула в дозе 2–3 пакетика в сутки на 7–10 дней
- При задержке стула от 3 пакетиков в сутки (регулируя объем жидкости)
- Для коррекции метаболических нарушений 3–6 пакетиков в день не менее 2(3) месяцев

## Как назначать?

Если свести в единый алгоритм принятия решения на применение псиллиума все известные сведения о водорастворимости препарата, способности связывать жидкость, сложном фракционном составе, дозозависимость эффектов, то наиболее распространенные варианты применения Мукофалька могут быть представлены следующим образом.



С Р К



60

- Энергетический субстрат для колоноцитов
- Защитный барьер и проницаемость слизистой оболочки толстой кишки
- Окислительный стресс
- Воспаление
- Субстрат для синтеза липидов мембран колоноцитов
- Уровень насыщения
- Усиливает выработку слизи
- Стимулирует синтез антимикробных белков (кателицидин, дефензины)
- Ускоряет клеточную миграцию и созревание колоноцитов
- Восстанавливает содержание транsgлутаминазы
- Подавляет выработку модуляторов воспаления

Hamer H.M. et al. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2008

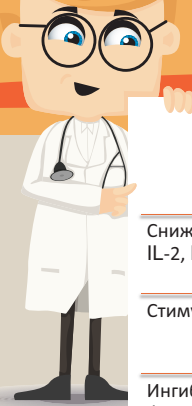
**Идеально «вписывается» в концепцию терапии ПИ-СРК, т.к. ее эффекты прямые и не зависят от уровня нормофлоры.**

## «Многослойные» эффекты масляной кислоты

Сегодня сложно найти специалиста, который бы не знал о физиологических свойствах масляной кислоты. Её продукция рассматривалась как важный компонент эффектов псиллиума. Основные эффекты, обеспечивающие реализацию «многослойного» действия бутирата, представлены на серии слайдов.

Как мы видим, сама концепция бутиратотерапии идеально вписывается в концепцию противовоспалительной терапии, реабилитации кишечника после перенесенных острых кишечных инфекций, активной фазы воспалительных заболеваний кишечника и т.д.





Снижение секреции провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , оксид азота, INF- $\gamma$ , IL-2, IL-12

Стимулирование высвобождения противовоспалительного цитокина IL-10 из моноцитов

Ингибирование адгезии эндотелиальных лейкоцитов посредством модуляции экспрессии ФМА-1 и МАСЭ-1 и активация макрофагального NF- $\kappa$ B

Бутират, но не прочие короткоцепочечные жирные кислоты, значительно уменьшает гамма-интерферон индуцируемое высвобождение белка-10 в субэпителиальных миофибробластах кишечника человека

Снижает кишечную продукцию СЛК-зависимого IL-8 и снижает кишечную экспрессию TLR4, который считается важным компонентом врожденного иммунитета и который, при избыточной продукции, приводит к проявлению воспалительных заболеваний кишечника

*Hamer H. M. et al. Aliment Pharmacol Ther., 2008*

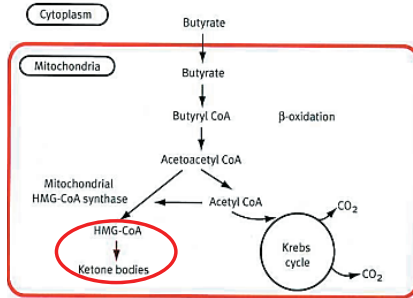
## Прямое противовоспалительное действие масляной кислоты

Противовоспалительная активность бутирата поликомпонентна. С одной стороны, имеет место снижение продукции провоспалительных цитокинов, с другой – активация продукции противовоспалительных цитокинов. Достоверность этих эффектов не вызывает сомнения.



С Р К





- Экспрессия в колоноцитах митохондриального фермента 3-гидрокси-3 метилглютарил коэнзим синтетазы (mHMGCoA), ключевого фермента кетогенеза из бутирата, снижена у стерильных крыс, тогда как активность глутаминазы усилена
- Стерильным крысам вводили или микрофлору обычных животных, или бактериальный штамм, продуцирующий бутират (*Clostridium paraputrificum*), или не продуцирующий (*Bifidobacterium breve*)

- У крыс первой группы экспрессия фермента mHMGCoA синтетазы восстанавливалась через 2 дня после введения. В группе *Clostridium paraputrificum*, но не *Bifidobacterium breve*, экспрессия mHMGCoA синтетазы была аналогична таковой у обычных крыс
- **Таким образом, именно бутират определяет метаболическое и энергетическое состояние колоноцита**

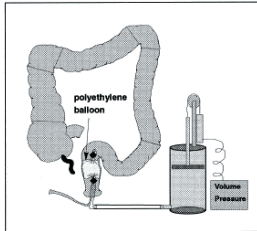
*Cherbuy C et al. Eur J Biochem. 2004, Jan*

Обеспечение энергетических процессов в слизистой оболочке – еще один немаловажный, хорошо документированный аспект эффектов бутирата.

Механизмы включения бутирата в энергообеспечение колоноцитов убедительно продемонстрированы в экспериментальных исследованиях. Принципиально важным является вовлечение в этот процесс нормальной микрофлоры кишечника.

Спектр нозологических форм, при которых данное свойство может быть использовано, чрезвычайно обширен.

63



11 здоровых добровольцев

Двойное слепое, плацебо контролируемое перекрёстное исследование

Три периода по 3 недели

Перед сном бутират (50 и 100 ммоль) или физиологический раствор (плацебо) с помощью ректальных клизм

**Снижение чувствительности к боли и снижение дискомфорта (%)**

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

*Vanhoutvin S.A. et al. Neurogastroenterol Motil., 2009 Sep*

## Бутират снижает висцеральную чувствительность толстой кишки

Одним из клинически значимых патогенетических эффектов масляной кислоты является снижение висцеральной чувствительности. Исследование, опубликованное еще в 2009 году, убедительно показало дозозависимое снижение ощущения боли и дискомфорта при введении бутирата в толстую кишку. Безусловно, эффекта анальгетиков достигнуть не получится, но возможность применения препаратов масляной кислоты при функциональных заболеваниях толстой кишки, последствиях воспалительных заболеваний, в том числе и при кишечных инфекциях, не вызывает сомнений.





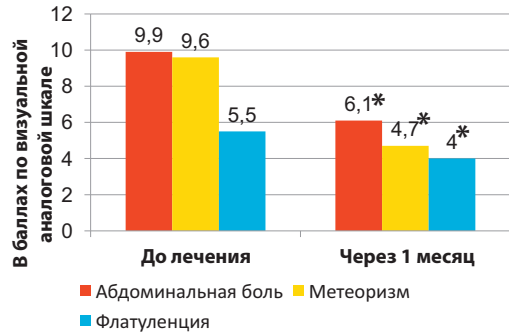
- Классическими пребиотиками являются фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды и инулин
- Метаболизм инулина сопровождается увеличением концентрации бутирата
- Инулин – водорастворимый компонент
- Инулин преимущественно метаболизируется в толстой кишке
- На фоне приема инулина снижается выраженность воспаления в кишечнике и снижается риск канцерогенеза

*Roberfroid M. Dig Liver Dis 2002; Gibson GR., et al. Gastroenterology 1995; Welters CF., et al. Dis Colon Rectum 2002; Pool-Zobel B., et al. Br J Nutr 2002*

## Закофальк: зачем к бутирату еще инулин?

Современные технологии позволяют эффективно соединять в одном препарате различные биоактивные субстанции. Примером такой композиции, основанной на матричной системе, обеспечивающей целевую доставку препарата в заданный отдел кишечника, является Закофальк.

С Р К



- 22 пациента с СРК-Д
- Закофальк 4 раза в день по 1 табл. в течение 1 месяца
- Нормализация стула у 68% пациентов
- Достоверное уменьшение абдоминальной боли, метеоризма и флатуленции

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

Scarpellini E. et al . Digestive and Liver Disease. 2007

## Закофальк NMH при СРК с диареей

Сочетанное воздействие масляной кислоты и инулина благоприятно сказывается на клиническом течении СРК с преобладанием диареи. Достижение нормализации стула у 68% пациентов в сочетании с достоверным снижением болевых ощущений, метеоризма и флатуленции – вот далеко не полный перечень клинических эффектов Закофалька.

С Р К



66



## Такой же непростой Закофальк

Точно так же, как и в случае с псиллиумом (Мукофальк), Закофальк обладает комплексным разнонаправленным действием на поврежденную слизистую оболочку, прежде всего, толстой кишки. Спектр клинически значимых эффектов включает прямое колонопротективное действие, пребиотический эффект, снижение висцеральной гиперчувствительности и др.



С Р К





67

Закофальк в моно- или комбинированной терапии:

Начальная доза 3-4 таблетки

2 недели

оценка эффективности терапии

Эффективно

1-2 таблетки

Симптомы сохраняются

Минимальный курс 1 мес. 3-4 таблетки

Поддерживающая терапия 1-2 таблетки в сутки (курс 2-3 мес.)

Закофальк для восстановления СО ТК и снижения висцеральной гиперчувствительности

Рекомендации по применению Закофалька в рамках терапевтической концепции при СРК могут быть представлены следующим образом.



С Р К

- ПИ-СРК имеет значимые различия по сравнению с идиопатическим СРК
- В основе патогенеза лежат не полностью изученные механизмы поддержания воспаления в кишечной стенке в сочетании с нарушениями интестинальных механизмов регуляции моторики
- Вероятно, ПИ-СРК потребует в ближайшее время пересмотра критериев диагностики
- Терапия может быть только комплексной и индивидуальной

Таким образом, среди всех пациентов с синдромом раздраженного кишечника в настоящее время может быть выделена особая группа лиц, у которых заболевание связано с перенесенной ранее кишечной инфекцией. В основе патогенеза постинфекционного СРК лежат не полностью изученные механизмы сохранения низкоактивного воспаления, сочетающегося с повреждением механизмов регуляции кишечной моторики.

# Русско-врачебный алфавит

В помощь пациентам и фармацевтам

А - a Б - b В - v Г - g  
Д - d Е - e Ё - e Ж - zh  
З - z И - i Й - y К - k  
Л - l М - m Н - n О - o  
П - p Р - r С - s Т - t  
У - u Ф - f Х - k Ц - c  
Ч - ch Ш - sh Щ - sh Ъ - j  
Ы - y Ь - y Э - e Ю - y  
Я - e

Слушать и слышать

Не столько  
договариваться,  
сколько понимать друг  
друга

УДК 616.34-002

ББК 54.133

3-38

Захаренко, С. М.

Постинфекционный синдром раздраженного кишечника / Захаренко С. М. - Москва:  
Прима Принт, 2014. - 140 с. : ил. - ISBN 978-5-9905962-3-8.

ISBN 978-5-9905962-3-8

Автор: Захаренко С. М.

ISBN 978-5-9905962-3-8

УДК УДК 616.34-002  
ББК 54.133

© Захаренко С. М.

Сдано в набор 26.11.2014  
Подписано в печать 15.12.2014  
Формат 60x90/16. Бумага мелованная, 115 г  
Гарнитура Муриад Pro. Печать офсетная  
Тираж 5 000 экз.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

C P K