



Практическая гастроэнтерология

Маев И.В., Дичева Д.Т.,
Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В.,
Кучерявый Ю.А.

СРК-ПОДОБНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА

Пособие для врачей

Москва
2019



ЗАКОФАЛЬК® NMX —

комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



Масляная кислота – основной метаболит микрофлоры, источник энергии колоноцитов и регулятор метаболических и сигнальных процессов в кишечнике.



Инулин – природное пищевое волокно, стимулирует рост собственной микрофлоры, источник эндогенной масляной кислоты.



Полимерная мультиматриксная система NMX – инновационная лекарственная форма доставляет действующие вещества в толстую кишку с высвобождением на всем ее протяжении.



Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 4, 5
+7 (495) 933-99-04
info@drfalkpharma.net, www.drfalkpharma.ru



БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Маев И.В., Дичева Д.Т.,
Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В.,
Кучерявый Ю.А.

СРК-ПОДОБНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА

Пособие для врачей

Москва
2019

УДК 616.34-008-02-07-08(07)
ББК 54.133,2-1-48-5я7
СЗ8

СРК-подобные расстройства в практике клинициста : пособие для врачей / Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. [и др.] – М.: Прима Принт, 2019. – 44 с.: ил. – (Практическая гастроэнтерология). – ISBN 978-5-6042242-7-4.

И. Маев Игорь Вениаминович.

В настоящем пособии освещены современные данные о генезе и критериях дифференциальной диагностики СРК-подобных расстройств. Особое внимание уделено терапевтическим подходам при каждом из заболеваний, проявляющимся СРК-подобной симптоматикой.

Пособие рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, студентов медицинских высших учебных заведений и врачей, обучающихся на циклах постдипломного образования.

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ.

Дичева Диана Тодоровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Андреев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Черёмушкин Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

УДК 616.34-008-02-07-08(07)
ББК 54.133,2-1-48-5я7

ISBN ISBN 978-5-6042242-7-4

© Коллектив авторов 2019 г.

Сдано в набор 03.07.2019
Подписано в печать 03.08.2019
Бумага мелованная, 115 г/м²
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная
Тираж 15 000 экз. Заказ ДФ279

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

Содержание

Предисловие.....	4
Список сокращений.....	5
Синдром раздраженного кишечника: актуальные диагностические критерии	6
СРК-подобные расстройства	11
Дивертикулярная болезнь ободочной кишки ..	11
Язвенный колит в стадии ремиссии	16
Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке.....	19
Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.....	22
Микроскопический колит	24
Целиакия.....	27
Нецелиакичная чувствительность к глютену	28
Непереносимость лактозы	29
Селективный дефицит IgA.....	31
Подходы к лечению СРК-подобных расстройств ...	32
Литература	40

Предисловие

В рутинной клинической практике пациенты достаточно часто обращаются за медицинской помощью с жалобами на рецидивирующую абдоминальную боль, метеоризм, изменение кратности и консистенции стула, что в ряде случаев при имплементации Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) позволяет диагностировать синдром раздраженного кишечника (СРК). Однако подобная симптоматика может развиваться и при целом ряде других заболеваний. Практикующему врачу чрезвычайно важно дифференцировать собственно СРК и СРК-подобную симптоматику, чтобы избежать диагностических ошибок и назначения несоответствующей терапии.

В настоящем пособии мы постарались систематизировать данные о генезе СРК-подобных проявлений при различных патологических состояниях. Большое внимание уделено особенностям дифференциальной диагностики, нередко требующей углубленного обследования пациента. Подробно описаны терапевтические подходы при каждом из заболеваний, проявляющемся СРК-подобной симптоматикой. Мы надеемся, что данное издание будет полезно широкому кругу практикующих специалистов, включая врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, а также врачей смежных специальностей, сталкивающихся с рассматриваемой проблемой.

*Искренне ваши,
авторы*

Список сокращений

БГД – безглютеновая диета

ВНПЖ – внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

ДИ – доверительный интервал

ДПК – двенадцатиперстная кишка

КК – коллагенозный колит

ЛК – лимфоцитарный колит

МК – микроскопический колит

НЦЧГ – нецелиакийная чувствительность к глютену

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

СИБР – синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке

СРК – синдром раздраженного кишечника

СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с диареей

СРК-З – синдром раздраженного кишечника с запором

СРК-С – смешанный подтип синдрома раздраженного кишечника

ЯК – язвенный колит

Синдром раздраженного кишечника: актуальные диагностические критерии

Согласно современным представлениям, СРК – это функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, проявляющееся периодической болью в животе, связанной с изменением кратности дефекаций и/или изменением консистенции стула. Нарушение функции кишечника у пациентов с СРК, как правило, сопровождается избыточным газообразованием и вздутием живота. Актуальность СРК в структуре заболеваний гастроэнтерологического профиля подчеркивается не только отчетливым снижением качества жизни больных, но и прямыми и косвенными экономическими издержками на диагностические мероприятия, направленными на исключение причин органической патологии.

Согласно различным эпидемиологическим исследованиям, распространенность СРК в зависимости от региона мира варьируется от 10 до 25% (рис. 1). В одном из последних метаанализов, объединившем результаты 80 исследований, было показано, что СРК страдает 11,2% мировой популяции (95% доверительный интервал (ДИ): 9,8-12,8%). В России официальных эпидемиологических данных федерального уровня по распространенности СРК до сих пор нет. Опираясь на некоторые региональные данные, можно сделать заключение, что эта цифра находится на уровне примерно 15%. Показатель заболеваемости СРК составляет от 1,35% до 1,5% в год, что было продемонстрировано в двух различных популяционных исследованиях с периодом наблюдения 10-12 лет. При этом заболеваемость СРК среди женщин, как правило, в 1,5-3,0 раза выше, чем среди мужчин. СРК можно назвать заболеванием молодого и среднего возраста, т.к. среди пациентов преобладают люди, не достигшие 50 лет.

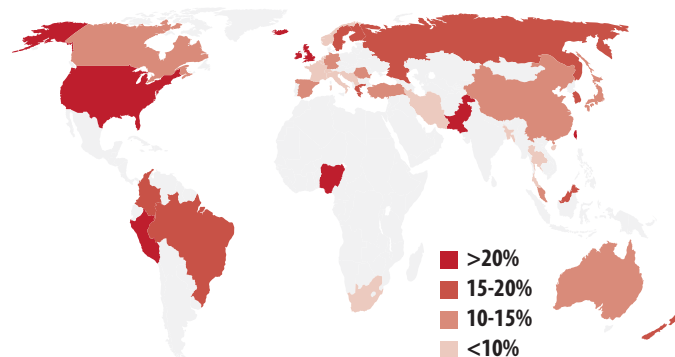
В соответствии с актуальными Римскими критериями IV пересмотра (2016 г.), для постановки диагноза СРК требуется наличие у пациента рецидивирующих

болей в животе по крайней мере 1 день в неделю в течение последних 3 месяцев, ассоциированных с двумя и более нижеприведенными критериями:

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

Рисунок 1

Распространенность СРК в мире (Canavan C., et al. 2014)



Римские критерии IV пересмотра, опубликованные в мае 2016 года, обобщили мировой опыт диагностики и лечения пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ и, в частности, с СРК. В этом согласительном документе с опорой на рационализаторские предложения экспертного сообщества и результаты последних клинических исследований были уточнены критерии диагностики СРК.

В отличие от Римских критериев III пересмотра, термин «дискомфорт в животе» был исключен из настоящего определения и диагностических критериев в связи с тем, что не во всех языках встречается аналог английского термина «discomfort» и разница интерпретаций при его переводе приводит к неоднозначному пониманию как специалистами, так и пациентами. Так, в одном из исследований, изучающих эту проблему, было показано, что понимание этого термина разными пациентами с СРК варьирует в широких пределах. Другое исследование продемонстрировало, что в 4 из 5 случаев диагноз СРК

был бы выставлен независимо от описания, которое в данном случае использовалось.

В нынешней дефиниции СРК также подверглась изменению частота абдоминальных болей. Так, констатируется, что боль должна проявляться по крайней мере 1 день в неделю в течение последних 3 месяцев, в отличие от Римских критериев III пересмотра, в которых СРК определялся как наличие болей в животе (или дискомфорт) по меньшей мере в течение 3 дней в месяц. Помимо этого, фраза «облегчение после дефекации», относящаяся к характеру болей, была заменена в обновленном документе на «боли, связанные с дефекацией», т.к. большая группа пациентов с СРК не испытывает уменьшения абдоминальных болей после дефекации, но и ухудшения состояния при этом не отмечает. Кроме того, слово «onset» (начало обострения) было исключено из обновленных критериев, т.к. не все пациенты с СРК указывают на единовременное возникновение боли в животе и изменение частоты или консистенции стула.

Диагностика СРК требует внимательного подхода к сбору анамнеза пациента и выстраивания последующей дифференциально-диагностической концепции. Используя Римские критерии IV пересмотра для постановки диагноза СРК, врачи в первую очередь должны опираться на анамнестические данные пациента и клиническую симптоматику (наличие болей в абдоминальной области, частота и характер дефекаций с анамнезом не менее 6 мес.). При необходимости более глубокой дифференциально-диагностической оценки клинических проявлений требуется проведение дополнительных лабораторных и инструментальных методов обследования пациента.

Диагностика СРК начинается с тщательного сбора анамнеза и оценки клинической картины заболеваний. **Обязательным признаком СРК является абдоминальная боль. Отсутствие боли в животе исключает диагноз СРК.** Боль может локализоваться в любой области живота, однако чаще отмечается в нижних отделах. Нарушения сту-

ла у пациентов с СРК выражаются в появлении диареи или запора. Для диареи наиболее характерно возникновение после еды, чаще в первой половине дня; частота дефекаций колеблется от 2 до 4 раз за короткий период времени. Достаточно характерными являются императивные позывы к дефекации, существенно снижающие качество жизни пациентов и ограничивающие их социальную активность. Нередко императивные позывы к дефекации становятся причиной формирования у пациента невротических расстройств различной тяжести из-за страха возникновения позыва к дефекации вне дома (например, в транспорте, на работе и др.). В случае СРК с преобладанием запоров возможен «овечий» кал, стул в виде карандаша, а также пробкообразный стул (выделение плотных оформленных каловых масс в начале дефекации, а затем кашицеобразный или в ряде случаев водянистый стул). Нередко пациенты испытывают чувство неполного опорожнения кишечника. Повышенное газообразование (метеоризм) в животе присутствует у большинства пациентов с СРК. Этому симптому может сопутствовать ощущение распирания в животе, которое тем не менее не является необходимым условием для постановки диагноза СРК.

СРК подразделяется на 3 основных подтипа в соответствии с преобладающим видом расстройства функции толстой кишки: СРК с запором (СРК-З), СРК с диареей (СРК-Д) и смешанный подтип СРК (СРК-С) (табл. 1). Пациенты, которые соответствуют диагностическим критериям СРК, но точное определение одного из трех типов вызывает сложности, должны быть отнесены к категории неклассифицированного СРК. Эта группа больных не слишком распространена. Трудности выбора 1 из 3 основных подгрупп, к которой относится пациент, могут возникнуть в результате частых изменений диеты и применения различных лекарственных препаратов, влияющих на транзит по желудочно-кишечному тракту. Выбор подтипа должен быть основан на преобладающем виде нарушения сократительной активности кишеч-

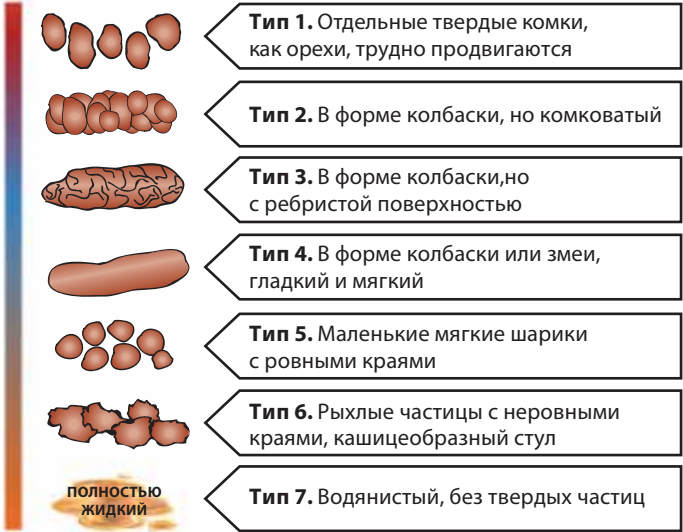
ника. Для оценки консистенции кала следует пользоваться бристольской шкалой формы стула (рис. 2). В рамках этой системы следует использовать 1-й и 2-й типы форм стула для определения запора и 6-й и 7-й типы форм стула – для определения диареи. Для более точной классификации нарушения сократительной активности кишечника оценка должна происходить на фоне полного отказа от слабительных и противодиарейных препаратов.

Таблица 1
Диагностические критерии подтипов СРК (Римские критерии IV, 2016 г.)

Подтип	Характеристика
СРК-Д	Более четверти (25%) всех актов дефекации – 6-й или 7-й тип (жидкий или водянистый) по бристольской шкале формы стула и менее одной четверти (25%) – 1-й или 2-й тип (твердый или фрагментированный стул)
СРК-З	Более четверти (25%) всех актов дефекации – 1-й или 2-й тип (твердый или фрагментированный стул) по бристольской шкале формы стула и менее четверти (25%) – 6-й или 7-й тип (жидкий или водянистый)
СРК-С	Более четверти (25%) испражнений 1-го или 2-го типа (твердый или фрагментированный стул) по бристольской шкале формы стула и более четверти (25%) – 6-й или 7-й тип (жидкий или водянистый)
Неклассифицированный СРК	Пациенты, которые соответствуют диагностическим критериям СРК, но точное определение одного из трех типов вызывает сложности

Наличие симптомов тревоги (семейный анамнез по раку толстой кишки, ректальные кровотечения при отсутствии документированных геморроидальных кровотечений или анальных трещин, немотивированная потеря веса или анемия) требуют более детального обследования пациента с целью исключения органической патологии даже при выявлении диагностических критериев СРК.

Рисунок 2
Бристольская шкала формы стула



СРК-подобные расстройства

В настоящий момент в литературе описан целый спектр патологических состояний, способных имитировать СРК-подобную симптоматику. Практикующему врачу чрезвычайно важно дифференцировать собственно СРК и СРК-подобную симптоматику, чтобы избежать диагностических ошибок и назначения несоответствующей терапии.

Дивертикулярная болезнь ободочной кишки

Дивертикулы ободочной кишки – это небольшие грыжевые выпячивания, образующиеся в ослабленных местах кишечной стенки вследствие специфических изменений соединительной ткани. В соответствии с современными представлениями важным

этиологическим аспектом формирования дивертикулов является дефицит клетчатки в пищевом рационе, так называемый европейский тип диеты. Низкое потребление клетчатки приводит к снижению содержания воды в кале, замедлению пассажа каловых масс по кишечнику, уменьшению объема стула, что ведет к большей сегментации толстой кишки во время перистальтических сокращений. Сегментация кишки приводит к увеличению внутрипросветного давления, которое, в свою очередь, может приводить к образованию дивертикулов.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки, разработанным Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Ассоциацией колопроктологов России (2016 г.) предложены следующие состояния, связанные с дивертикулами ободочной кишки, складывающиеся из трех дефиниций:

- дивертикулез ободочной кишки;
- клинически выраженный дивертикулез;
- дивертикулярная болезнь.

Классификационные признаки вышеперечисленных состояний разнятся в зависимости от наличия клинической симптоматики, признаков воспалительного процесса и осложнений (табл. 2). В рамках СРК-подобных расстройств особое место занимает клинически выраженный дивертикулез ободочной кишки, характеризующийся появлением симптоматики, происхождение которой может быть связано с наличием дивертикулов в кишечной стенке. Согласно литературным данным, клинические проявления возникают лишь у 20% пациентов с выявленными при обследовании дивертикулами.

Дивертикулез, как правило, характеризуется следующими симптомами: абдоминальная боль/дискомфорт, метеоризм, нарушения сократительной активности кишечника от констипации до диареи. Таким образом, данный спектр клинических признаков может быть охарактеризован как СРК–

подобный. Тем не менее в рамках проведения дифференциальной диагностики между этими двумя состояниями можно выделить некоторые особенности (рис. 3). Так, дивертикулез чаще выявляется у лиц старше 60 лет, в то время как пик заболеваемости СРК приходится на возраст от 30 до 40 лет. Помимо этого, СРК в большей степени поражает женщин, тогда как для дивертикулеза гендерная специфика не характерна. В отличие от функционального заболевания кишечника при дивертикулезе имеют место более продолжительные и четко локализованные боли – обычно в левом нижнем квадранте живота, ввиду того что чаще выявляется левосторонняя локализация дивертикулов. При СРК в преобладающем большинстве случаев абдоминальная боль носит кратковременный характер и не имеет четкой локализации.

Таблица 2
Определение и классификационные признаки состояний, связанных с дивертикулами ободочной кишки (Ивашкин В.Т. и соавт. 2016)

Определение	Классификационные признаки
Дивертикулез ободочной кишки	1. Наличие дивертикулов. 2. Отсутствие каких-либо симптомов, причиной которых могут быть дивертикулы
Клинически выраженный дивертикулез	1. Наличие дивертикулов. 2. Наличие клинической симптоматики, происхождение которой может быть связано с формированием дивертикулов в кишке. 3. Отсутствие признаков воспалительного процесса или кровотечения, источником которых является один из дивертикулов
Дивертикулярная болезнь	1. Наличие дивертикулов. 2. Наличие воспалительного процесса или кровотечения, источником которых является один или несколько дивертикулов ободочной кишки

Механизмы генеза СРК-подобных клинических проявлений дивертикулеза продолжают изучаться. В настоящее время активно обсуждается роль низкоактивного воспаления слизистой оболочки кишечника, феномен висцеральной гиперчувствительности, нарушение кишечной микробиоты, а также мотор-

Рисунок 3

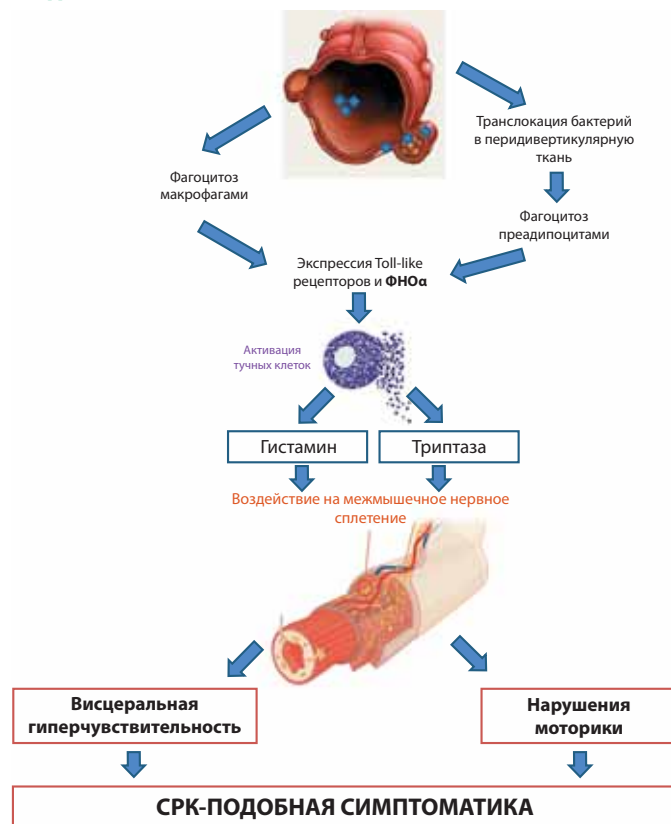
Анамнестические и клинические отличия клинически выраженного дивертикулеза и СРК



ные расстройства кишки. При гистологическом исследовании у пациентов с дивертикулезом отмечается увеличение количества тучных клеток во всех слоях кишечной стенки. Помимо этого, выраженность лимфоцитарного и нейтрофильного инфильтрата нередко коррелирует с тяжестью заболевания. Транслокация бактерий в поврежденную стенку дивертикула вызывает фагоцитоз как макрофагами самой кишечной стенки, так и преадипоцитами жировой ткани, окружающей кишку. Это активирует экспрессию различных провоспалительных молекул, которые поддерживают хроническое воспаление, а также активируют тучные клетки. Последние достоверно чаще встречаются во всех слоях кишечной стенки у больных с неосложненной дивертикулярной болезнью, чем у здоровых лиц. Выделяемые тучными клетками гистамин и триптаза оказывают прямое воздействие на межмышечное нервное сплетение, регулирующее моторику толстой кишки и оказывающее влияние на висцеральную чувствительность (рис. 4). Любопытно, что изменения в этом сплетении у больных дивертикулезом обнаруживаются не только в зоне дивертикулов, но и в отделах толстой кишки не имеющих дивертикулов. Активные вещества тучных клеток стимулируют синтез тахикининов (нейропептидов, например, субстанции Р) и уменьшают активность транспортера серотонина. В це-

Рисунок 4

Генез СРК-подобной симптоматики у лиц с дивертикулезом ободочной кишки



лом при неосложненной дивертикулярной болезни описано сокращение абсолютного числа кишечных нейронов и повышение числа энтерохромафинных клеток. Все вышеперечисленное приводит к изменениям, аналогичным таковым при СРК. Как и при СРК, у больных с клинически выраженным дивертикулезом снижается порог болевой чувствительности. В свою очередь, у пациентов с дивертикулами, но без клинических проявлений, порог чувствительности остается таким же, как и у здоровых добровольцев.

Язвенный колит в стадии ремиссии

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое рецидивирующее заболевание, вызывающее иммунное, негранулематозное воспаление слизистой оболочки прямой кишки и различных по протяженности участков ободочной кишки. Заболеваемость ЯК составляет от 8 до 14 случаев на 100 000 населения, тогда как распространенность колеблется от 120 до 200 случаев на 100 000 населения. Этиология ЯК остается неизвестной. Считается, что заболевание развивается у генетически предрасположенных лиц в условиях дисбаланса кишечного микробиома, нарушенной проницаемости слизистой оболочки кишки и иммунной дисрегуляции.

Классическими для обострения симптомами ЯК считаются диарея, примеси крови в кале, боль в животе, тенезмы, а также императивные позывы к дефекации. Критериями клинически достигнутой ремиссии ЯК являются отсутствие примесей крови в каловых массах при частоте дефекации не более 3 раз в сутки, а также отсутствие императивных позывов. Однако у пациентов с ЯК в стадии ремиссии могут сохраняться СРК-подобные симптомы абдоминального дискомфорта в виде метеоризма, урчания, кратковременной боли в животе, а также диареи без примеси крови в стуле. Таким образом, **диагностическим критерием СРК-подобной симптоматики в ремиссии ЯК для клинициста должно являться отсутствие крови в стуле при наличии типичных симптомов СРК (боль, диарея, вздутие) на фоне поддерживающей терапии ЯК.**

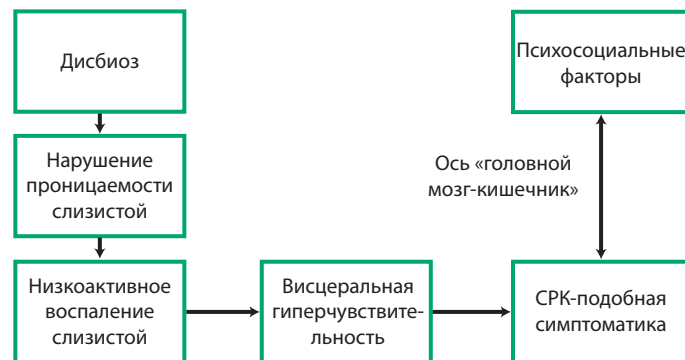
Недавний систематический обзор и метаанализ, обобщивший результаты нескольких кросс-секционных работ и исследований типа случай-контроль, продемонстрировал, что у трети пациентов с ЯК отмечается наличие СРК-подобной симптоматики. При этом рассматриваемые симптомы выявляются у пациентов, достигших ремиссии ЯК, в 4 раза чаще, чем в контрольной группе. Помимо этого,

интересными представляются результаты одного кросс-секционного исследования, показавшего более высокие уровни фекального кальпротектина у пациентов с ЯК на фоне ремиссии, предъявлявших жалобы на СРК-подобную симптоматику, в сравнении с пациентами, у которых СРК-подобные симптомы отсутствовали.

Таким образом, полученные данные наводят на мысль о наличии сходных патогенетических механизмов развития симптоматики у лиц, страдающих СРК и ЯК. В настоящей момент патогенез СРК представляется мультифакториальным процессом с участием низкоактивного воспаления, нарушений кишечного микробиома и увеличением проницаемости слизистой оболочки кишечника с опосредованной активацией тучных клеток. Примечательно, что все вышеперечисленные факторы также характерны и для ЯК (рис. 5).

Рисунок 5

Предполагаемая модель генеза СРК-подобной симптоматики у пациентов с ЯК

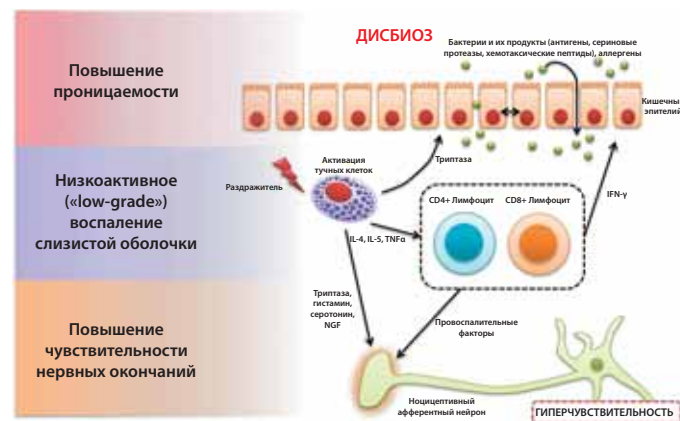


Исследования, завершенные к настоящему времени, продемонстрировали, что у пациентов с СРК отмечаются высокие уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов в периферической крови, а также высокое содержание инфильтратов с провоспалительными клетками в биоптатах слизистой кишечника в сравнении с группами контроля.

Истинная причина вышеописанных изменений не ясна, однако предполагается ее связь с качественными и количественными изменениями микробиома в сторону семейств микроорганизмов, потенциально обладающих провоспалительными свойствами. Такой кишечный дисбиоз ассоциирован с увеличением экспрессии toll-подобных рецепторов на апикальной мембране эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника, которые ответственны за распознавание бактериальных липополисахаридов. Экспрессия данных рецепторов в сочетании с наличием провоспалительных бактериальных единиц индуцирует активацию энтеральной нервной системы, воспаление слизистой, альтерацию экспрессии плотных контактов клеток, дисфункцию эпителиального барьера с увеличением проницаемости слизистой, последующей активацией тучных клеток, что в комплексе ведет к формированию феномена висцеральной гиперчувствительности и стимуляции оси «головной мозг – кишечник» (рис. 6). В одном исследовании типа случай-контроль было продемонстрировано, что у пациентов с ЯК и СРК-подобными симптомами отмечается более высокая парацеллюлярная проницаемость по сравнению с группой лиц без данных клинических проявлений. Более того, парацеллюлярная проницаемость у пациентов без СРК-подобной симптоматики оказалась эквивалентной таковой у здоровых лиц. Наряду с этим у лиц с ЯК и СРК-подобной симптоматикой отмечалось снижение экспрессии м-РНК белков плотных контактов и увеличение инфильтрации тучными клетками слизистой оболочки. Представленные факты свидетельствуют о важной роли низкоактивного воспаления в генезе СРК-подобных симптомов у пациентов с ЯК в ремиссии. Примечательно, что в сравнении со здоровыми лицами у пациентов с ЯК в биоптатах слизистой обнаруживается значимое количество тучных клеток, большинство из которых лоцируется вблизи нервных волокон. Именно такие изменения описаны и при СРК.

Рисунок 6

Механизмы формирования висцеральной гиперчувствительности при СРК



Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке

Согласно современным представлениям синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) – полиэтиологичный синдром, характеризующийся увеличением числа нормальной микробной флоры и/или появлением микрофлоры патологического типа в тонкой кишке, приводящим к развитию функциональных нарушений пищеварительного конвейера.

Распространенность СИБР в общей популяции неизвестна, среди лиц, не страдающих органическими и функциональными заболеваниями кишечника, она колеблется в диапазоне от 0 до 20%. При этом среди пациентов с СРК доля распространения СИБР, как правило, высока и колеблется от 4 до 64% (84% в некоторых случаях). Согласно мнению целого ряда исследователей, СИБР в основном диагностируется у пациентов с СРК-Д. В то же время ряд работ демонстрирует значимость нарушений микробиоты при всех формах СРК.

Клиническая картина СИБР, вероятно, является отражением степени вовлеченности микробного кишечного сообщества в патологический процесс и/или ответом макроорганизма на патологическую колонизацию. Определенно, клинические симптомы СИБР переменны и не являются специфическими, часто бывают скрыты под маской основного заболевания, что является причиной диагностических ошибок. Считается, что СИБР порой может протекать субклинически или же напоминать симптомы СРК присущими ему метеоризмом, абдоминальным дискомфортом, диареей и болью в животе. По мере усугубления тяжести процесса развиваются признаки мальабсорбции и мальдигестии, поскольку бактерии могут довольно значительно влиять на ферментативные, метаболические процессы в кишечнике и сорбцию. Необходимо сказать, что единого мнения о причинно-следственной связи между СИБР и СРК или ее отсутствием в научном сообществе пока нет. Является ли СРК первичным по отношению к СИБР, а СИБР лишь его усугубляющим фактором, или наоборот, до сих пор остается спорным вопросом. Однако, по результатам метаанализа, включающего 11 исследований, очевидно, что патологические дыхательные тесты значительно чаще регистрируются у больных СРК, чем у здоровых лиц (ОР 4,46; 95% ДИ: 1,69-11,80).

Однозначного мнения по поводу точного диагностического критерия СИБР на сегодняшний день достигнуть не удалось, большинство исследователей считают, что избыточный бактериальный рост может быть установлен при выявлении $\geq 10^5$ КОЕ/мл в аспирате из тонкой кишки. Однако существует мнение, что диагноз СИБР может быть установлен даже при более низких значениях $> 10^3$ КОЕ/мл, если колонии образованы преимущественно толстокишечными бактериями.

Отечественными учеными выделены три степени выраженности СИБР в зависимости от характера и количества микрофлоры в тонкой кишке:

- I степень – при увеличении аэробной нормальной кишечной микрофлоры ($> 10^5$ - 10^6 КОЕ/г);

- II степень – при увеличении аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появлении анаэробных бактерий ($> 10^6$ - 10^7 КОЕ/г);
- III степень – при преобладании анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^9 КОЕ/г и более).

Следует отметить, что получение аспирата из тонкой кишки в асептических условиях весьма трудоемко, инвазивно (требует проведения интестинотомии под общей анестезией), дорогостояще и в рутинной практике не используется. Таким образом, упомянутая выше классификация представляет ценность только для клинических исследований. Лучшей альтернативой диагностики СИБР в настоящее время является проведение дыхательных тестов: неинвазивных, быстрых и сравнительно дешевых методов исследования. В настоящий момент дыхательные тесты с углеводсодержащими субстратами (водородный и метановый) еще не стандартизированы, протоколы ведения отличаются по дозе и концентрации субстрата, временным рамкам и значению пиковых уровней. Часть исследователей считает, что более точным для диагностики СИБР тестом является все же водородный тест.

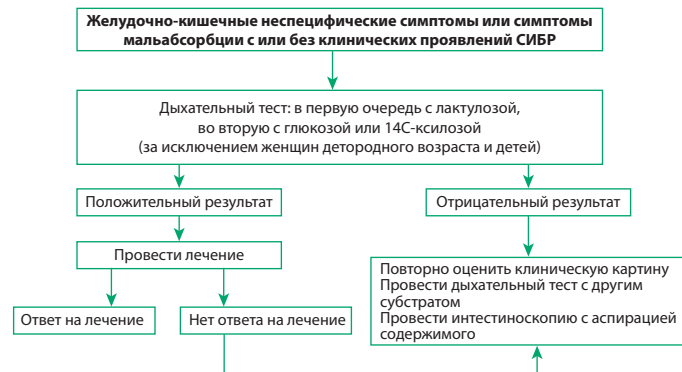
Дыхательные тесты с углеводсодержащими субстратами (лактоза, глюкоза, ксилоза) основаны на способности кишечных бактерий метаболизировать различные вещества с последующей регистрацией в выдыхаемом воздухе их метаболитов – водорода и/или метана. В норме все эти вещества должны метаболизироваться толстокишечными бактериями, появление же метаболитов этих веществ раньше, чем они достигают толстой кишки, является маркером наличия СИБР. Одной из диагностических проблем, возникающих при проведении дыхательных тестов, является наличие двух пиков содержания водорода в выдыхаемом воздухе: ранний пик – тонкокишечный и поздний – толстокишечный. При этом временные характеристики появления водородных пиков связаны с индивидуальными особенностями двигательной активности кишки. Согласно данным большинства авторов, базальный уровень водорода

и метана составляет 20 или более ppm (промилле, ‰), от 10 до 20‰ – так называемая серая зона. Если через 120 мин после употребления глюкозы уровень метана или водорода в выдыхаемом воздухе увеличивается на 12‰ и более относительно исходного, то проба оценивается как положительная, в этом случае можно говорить о наличии избыточного бактериального роста.

На наш взгляд, наиболее целесообразен алгоритм диагностики СИБР, приведенный испанскими учеными R. Quera и соавт. в 2005 г. (рис. 7). Как следует из предлагаемой схемы, интестиноскопия с аспирацией тонкокишечного содержимого является исключительной мерой и должна выполняться только у ограниченного числа больных.

Рисунок 7

Алгоритм диагностики и лечения СИБР (Quera R., et al. 2005)



Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) – это патологическое состояние, при котором количество секретируемых панкреатических ферментов (липаза, амилаза, трипсин, химотрипсин) недостаточно для поддержания нормального пищеварения. ВНПЖ может быть обусловлена как непосредственно разрушением паренхимы

органа вследствие воспалительно-деструктивных заболеваний, так и нарушением нейрогуморальной регуляции панкреатической секреции. Таким образом, ВНПЖ может быть ассоциирована с целым рядом заболеваний, включая хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, состоянием после резекции органа, а также сахарный диабет.

Основой диагностики ВНПЖ в рутинной клинической практике является определение активности эластазы-1 в кале (панкреатическая эластаза) с помощью иммуноферментного анализа. Уровень активности панкреатической эластазы в кале менее 200 мкг/г свидетельствует о наличии слабовыраженной ВНПЖ, тогда как показатель менее 100 мкг/г – о тяжелой, требующей постоянной заместительной коррекции ферментными препаратами на основе панкреатина.

Нередко пациенты, предъявляющие жалобы на эпизодически возникающую боль в левом подреберье или левом верхнем квадранте живота, как правило, усиливающуюся после еды, требуют проведения дифференциальной диагностики между обострением хронического панкреатита и СРК. Анатомически в левом подреберье располагается хвост поджелудочной железы, а также левый (селезеночный) изгиб ободочной кишки, представляющий собой острый угол, образованный свисающим поперечно-ободочным и нисходящим отделом. Эта анатомическая особенность обуславливает затруднение при прохождении данного отдела кишки как химусом, так и кишечными газами, и при наличии висцеральной гиперчувствительности может обуславливать выраженный болевой синдром, локализующийся в левом подреберье. Дискоординацию моторной активности может усугублять разбалансированное сокращение левого сфинктера Кеннона и сфинктера Пайра. Возможное усиление/появление боли после еды связано с работой желудочно-кишечного рефлекса, активирующего сократительную активность как тонкой, так и толстой кишки после приема пищи. Ранее ряд авторов описывали данную функциональ-

ную патологию под термином «синдром селезеночного (левого) изгиба», подчеркивая особенность локализации болевого синдрома, хотя более правильно рассматривать ее в рамках СРК. В рутинной клинической практике рассматриваемая функциональная патология является наиболее частой причиной диагностических ошибок, когда у пациента необоснованно выставляется диагноз «обострение хронического панкреатита». В то же время по мере прогрессирования (увеличения анамнеза) хронического панкреатита у пациентов нарастают явления ВНПЖ, что приводит к наличию стойких кишечных симптомов: метеоризм, флатуленция, неоформленный кашицеобразный стул, учащенный до 2-4 раз, что может рассматриваться как СРК-подобная симптоматика. По мере удлинения анамнеза хронического панкреатита нередко угасает интенсивность и изменяется характер болевого синдрома, нарастают проявления ВНПЖ, для которых характерны менее продолжительные и интенсивные боли в левом подреберье, не имеющие иррадиации в спину, а также в левый бок по типу «левого полупояса». Эту клиническую картину можно охарактеризовать как СРК-подобную симптоматику.

В специально спланированных исследованиях, ставивших целью выявление частоты ВНПЖ у пациентов, подпадающих под Римские критерии СРК-Д, отклонение уровня панкреатической эластазы в кале выявлялось у 4,6-6,1% пациентов. Эти результаты приводят к мысли о целесообразности определения и последующего мониторингирования уровня панкреатической эластазы у пациентов с симптоматикой СРК-Д и при необходимости проведения заместительной ферментной терапии, способствующей разрешению клинической симптоматики.

Микроскопический колит

Микроскопический колит (МК) – это заболевание кишечника неизвестной этиологии, преимущественно поражающее женщин старше 50 лет, характери-

зующееся хронической водянистой диареей, отсутствием макроскопических признаков поражения толстой кишки при наличии специфических патоморфологических изменений. Распространенность МК составляет около 100 случаев на 100 000 населения, что сопоставимо с другими воспалительными заболеваниями кишечника, такими как язвенный колит и болезнь Крона. Выделяют две основные формы МК, сходные по клинической картине, однако различные по гистологическим критериям: коллагенозный колит (КК) и лимфоцитарный колит (ЛК).

У всех пациентов, страдающих МК, доминирующим патогномичным симптомом является водянистая диарея. Помимо этого, в клинической картине у данных пациентов нередко наблюдаются абдоминальная боль и метеоризм, что позволяет рассматривать такой комплекс симптомов как СРК-подобный. На первичном приеме заподозрить диагноз МК возможно при наличии у пациента следующих признаков: интермиттирующая или персистирующая, а также ночная водянистая диарея в течение нескольких недель (частота дефекации ≥ 3 /день), возраст обычно старше 50 лет, преимущественно женский пол, жалобы на недержание кала. В то же время СРК, в отличие от МК, как правило, поражает лиц младше 50 лет. Более того, важно отметить, что для СРК характерна переменная консистенция стула, обязательное наличие боли и дискомфорта в животе, а также частое ощущение неполного опорожнения кишечника (табл. 3).

С целью подтверждения или исключения диагноза МК необходимо проведение колоноскопии и биопсии толстой кишки для гистопатологического исследования. При этом необходим тотальный эндоскопический осмотр толстой кишки с проведением биопсии из разных ее отделов. Диагностика МК базируется на данных гистологического исследования биоптатов, характерных для КК и ЛК (табл. 4), в отсутствии каких-либо макроскопических изменений при выполнении эндоскопического исследования. Согласно рекомендациям Европейской группы по

Таблица 3

Критерии дифференциальной диагностики СРК и МК

	СРК	МК
Возраст пациентов	В большинстве случаев младше 50 лет	В большинстве случаев старше 50 лет
Консистенция стула	Варьирует от мягкой до твердой	Водянистая/мягкая
Боли и дискомфорт в животе	Обязательно	Вариабельно
Ночная диарея	Очень редко	Возможна
Ощущение неполного опорожнения кишечника	Часто	Нет
Потеря веса	Редко	Часто
Недержание кала	Редко	Часто
Ощущение переполнения/вздутия	Часто	Редко
Коморбидность с аутоиммунными заболеваниями	Нет	Да

Таблица 4

Гистологические критерии основных форм МК

	КК	ЛК
Основной критерий	Утолщение субэпителиальной коллагеновой выстилки (>10 мкм)	Повышенное количество интраэпителиальных лимфоцитов (>20 интраэпителиальных лимфоцитов/100 эпителиоцитов)
Дополнительные критерии	- Небольшое повышение количества интраэпителиальных лимфоцитов (>10-20%) - Дегенерация поверхностного эпителия - Повышение содержания лимфоцитов и плазмочитов в собственной пластинке слизистой оболочки	- Дегенерация поверхностного эпителия - Повышение содержания лимфоцитов и плазмочитов в собственной пластинке слизистой оболочки - Нормальное строение крипт

изучению микроскопического колита (EMCG, 2012 г.) и Европейского общества по изучению болезни Крона и колитов в коллаборации с Европейским обществом патологов (ECCO-ESP, 2013 г.), основным гистологическим критерием диагностики КК является утолщение субэпителиальной коллагеновой выстилки (>10 мкм), а для ЛК – повышенное количество интраэпителиальных лимфоцитов (>20 интраэпителиальных лимфоцитов/100 эпителиоцитов).

В настоящее время топический глюкокортикоид будесонид (Буденофальк) является единственным препаратом с существенной доказательной базой эффективности как с целью индукции, так и для поддержания ремиссии МК.

Целиакия

Целиакия – это хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием атрофической энтеропатии и связанного с нею синдрома мальабсорбции. Распространенность заболевания составляет около 1% в общей популяции.

Клинические проявления целиакии могут широко варьировать от эпизодов неоформленного и учащенного (до 3-4 раз в сутки) стула до профузной диареи, сопровождающейся снижением веса, что обусловлено выраженным синдромом мальабсорбции. Помимо этого, большинство пациентов с целиакией предъявляют жалобы на боль в животе, часто связанную с актом дефекации, метеоризм, флатуленцию, а также шумное урчание. Часто такие пациенты годами наблюдаются с диагнозом СРК. Это послужило обоснованием для включения целиакии в раздел «Дифференциальная диагностика» последних клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК (2017 г.). С другой стороны, нередко верификацию диагноза затрудняет преобладание внекишечных проявлений целиакии, среди которых: железодефицитная анемия, остеопения и остеопороз, артрит, герпетиформный дерматит, экзема, псориаз, глютенотеночная атаксия и аутизм. Также могут наблюдаться печеночные, сердечно-сосудистые, легочные, панкреатические, репродуктивные и стоматологические проявления, большинство из которых имеют воспалительную и/или аутоиммунную этиологию.

Диагноз «целиакия» ставится на основании гистологического исследования биоптата слизистой оболочки тонкой кишки на фоне обычного количества глютен-содержащих продуктов в рационе пациента. Достаточно специфичным является обнаружение увеличения количества межэпителиальных лимфоцитов, атрофии ворсинок и гиперплазии крипт. Дополняют диагностику выявление специфических и чувствительных серологических антител: IgA и/или IgG к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG) и эндомизию (ЕМА). Генетическая диагностика целиакии предполагает наличие у пациента характерных для данного заболевания аллелей HLA-DQ2 (90-95%) и HLA-DQ8 (5-10%). В настоящее время единственным доступным методом лечения целиакии является пожизненная безглютеновая диета (БГД).

Нецелиакийная чувствительность к глютену

Как уже было упомянуто, в современной литературе утверждается, что пшеничная клейковина (глютен) может вызвать целый ряд неблагоприятных эффектов по отношению к желудочно-кишечному тракту и спровоцировать кишечные расстройства, в т.ч. аллергию на пшеницу. Распространенностью этого состояния составляет около 0,1%.

К сожалению, на сегодняшнем этапе четкие дифференциально диагностические критерии целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену (НЦЧГ) не сформулированы. Нередко пациенты с упорной СРК-подобной симптоматикой при исключенном ранее диагнозе целиакии самостоятельно начинают соблюдение БГД, что приводит к выраженному клиническому улучшению или полному купированию кишечных проявлений. В таких случаях целесообразна постановка диагноза НЦЧГ. Однако иммунопатологические процессы, лежащие в основе рассматриваемой патологии, до сих пор не ясны, отсутствуют специфические диагностические биомаркеры, хотя до 75% больных НЦЧГ являются носи-

телями аллелей HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8, характерных для целиакии.

Определенный интерес представляет разработка Picarelli A. и соавт. (2016 г.), предложивших тест на сенсибилизацию к глютену в виде пластыря для слизистой полости рта (GOMPT). Проведенные клинические исследования продемонстрировали, что этот тест может считаться надежным и быстрым методом подтверждения диагноза НЦЧГ со 100%-ной специфичностью и 75%-ной чувствительностью. Поскольку слизистая оболочка полости рта и кишечника имеет одинаковое эмбриональное происхождение, для оценки местных и общих реакций от прямого контакта с глютену в качестве места применения пластыря используется слизистая оболочка верхней губы. Через два часа после наложения GOMPT пациенты с НЦЧГ обычно отмечают гиперемию слизистой оболочки, отек, волдыри и жжение в месте испытания. В течение 48 часов пациенты могут отмечать общие реакции, такие как диарея, вздутие живота, боль в животе, затуманенное сознание, усталость, зуд, головная боль и артралгия. GOMPT представляется надежным методом диагностики НЦЧГ, хотя для более широкого внедрения теста в общемедицинскую практику необходимы дальнейшие исследования, поскольку до настоящего времени была изучена лишь небольшая группа пациентов в одном клиническом центре.

Непереносимость лактозы

Лактоза – углевод группы дисахаридов, содержащийся в молоке и молочных продуктах и состоящий из остатков молекул галактозы и глюкозы. Гидролиз лактозы катализирует фермент из семейства -галактозидаз – лактазы. Первичный или вторичный дефицит лактазы приводит к патологическому состоянию известному как непереносимость лактозы или гиполактазия. У пациента может отмечаться как абсолютная недостаточность лактазы (первичная), так и приобретенная недостаточность на фоне СИБР, инфекционного энтерита (например, лямблиоза),

воспалительных заболеваний кишечника, полихимиотерапии и других состояний, которые приводят к снижению абсорбционной способности или снижению синтеза лактазы в тонкой кишке. Стоит также отметить, что активность лактазы постепенно снижается в течение жизни, достигая стабильно низкого уровня в возрасте 10 лет.

В клиническом плане для непереносимости лактозы в основном характерны диарея и метеоризм, реже боль в животе после употребления молока и молочных продуктов. Выраженность этих симптомов зависит от потребленного количества молока (как правило, при употреблении <10 г лактозы), а также состояния микробиоценоза кишечника. Сходность клинической симптоматики требует дифференциальной диагностики лактазной недостаточности и СРК. Стоит отметить, что в ретроспективном обзоре у 85% пациентов с СРК выявлялась различная степень непереносимости лактозы. При ограничении лактозы в пищевом рационе этих пациентов удавалось достигнуть уменьшения абдоминального дискомфорта. Тем не менее проспективные исследования продемонстрировали, что изолированное ограничение лактозы недостаточно для эффективного купирования симптомов.

В настоящее время для диагностики непереносимости лактозы предложено множество тестов, включая водородные дыхательные тесты, тест на толерантность к лактозе, молекулярно-генетический тест на полиморфизмы C/T-13910 и G/A-22018 и оценку активности лактазы на щеточной кайме тощей кишки. Лечение непереносимости лактозы должно подразумевать не полное ее исключение, а клинически обоснованное сокращение потребления лактозы, т.к. дефицит молочных продуктов может привести к остеопении и как следствие остеопорозу, особенно у малоподвижных женщин в менопаузе. В настоящее время для пациентов с первичным дефицитом лактазы доступна ферментная заместительная терапия, что позволяет расширить их рацион питания и в целом улучшить качество жизни.

Селективный дефицит IgA

Селективный дефицит IgA является достаточно распространенным первичным иммунодефицитом. В странах Западной Европы частота данного заболевания составляет 1 случай на 100-700 человек. Однако истинная распространенность селективного дефицита IgA неизвестна, т.к. в 85-90% случаев клинические проявления болезни отсутствуют. Данное состояние является врожденным, однако модель наследования до сих пор неизвестна. Точная генетическая детерминанта селективного дефицита IgA неизвестна, однако у части пациентов данная патология потенциально связана с мутацией генов *TNFRSF13B* и *MSH5*, что опосредованно приводит к нарушению терминальной дифференцировки В-клеток в IgA-секретирующие плазматические клетки.

Диагностическим критерием селективного дефицита IgA считается уровень IgA менее 7 мг/дл при нормальном уровне других сывороточных иммуноглобулинов (IgG и IgM), а также нормальном уровне антител в ответ на вакцинные антигены.

У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно, однако у некоторых больных отмечается рецидивирующие синусо-пульмональные инфекции, атопические заболевания, а также диарея, которая носит хронический характер и обусловлена гастроинтестинальными инфекциями. По мнению ряда авторов у пациентов, страдающих селективным дефицитом IgA, частой причиной диареи является рецидивирующий лямблиоз, хотя причиной могут быть и другие паразитарные и бактериальные инфекции. В этом случае необходима дифференциальная диагностика с СРК-Д, в силу этого в круг диагностических мероприятий целесообразно включить копрограмму, анализ кала на паразитарные и бактериальные инфекции, а также идентификацию специфичных сывороточных маркеров.

Подходы к лечению СРК-подобных расстройств

С современных позиций лечение СРК-подобных расстройств должно быть комплексным, обеспечивая нивелирование основного этиологического фактора (если это возможно) и регресс клинических проявлений, механизмы генеза которых обладают существенной общностью между рассматриваемой группой патологий.

Совершенствование подходов к диетотерапии пациентов с СРК-подобной симптоматикой на основе доказательной медицины привело к актуализации применения у этой категории больных диеты со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов (фруктаны и галактаны), дисахаридов (лактоза), моносахаридов (фруктоза) и полиолов (сахарные спирты – изомальтит, мальтит, маннит, ксилит, сорбит). Данные короткоцепочечные углеводы объединены термином FODMAP, представляющим собой англоязычный акроним: Fermentable Oligo-, Di-, Mono- and Polyol. Все FODMAP плохо всасываются и осмотически активны в просвете кишечника. Низкая абсорбция FODMAP приводит к их активной ферментации микрофлорой толстой кишки с образованием двуокси углерода, водорода и метана. Повышенное газообразование через реализацию феномена висцеральной гиперчувствительности может индуцировать симптоматику заболевания. Также FODMAP являются осмотически активными молекулами, приводящими к увеличению объема внутрипросветной жидкости в тонкой кишке. Данное свойство может отразиться в манифестации болевого синдрома, а в случае недостаточного адаптивного поглощения воды в толстой кишке привести непосредственно к диарее. В настоящее время снижение выраженности симптоматики СРК при ограничении потребления FODMAP было доказано в ряде рандомизированных исследований. Таким образом, диетическое ограничение потребления продуктов с высоким содержанием FODMAP (табл. 5) является эффективным немедикаментозным способом терапии СРК-подобных расстройств.

Таблица 5
Структура FODMAP-диеты

FODMAP	Исключить (высокое содержание FODMAP)	Возможные альтернативы (низкое содержание FODMAP)
Фруктоза	Фрукты: яблоки, персики, манго, груши, консервированные фрукты в собственном соку, арбуз	Фрукты: бананы, виноград, грейпфрут, дыня, канталупа, карамбола, дуриан, киви, лимон, лайм, апельсин, маракуйя, папайя, танжело
	Мед и медсодержащие продукты	Заменители меда: светлая патока, кленовый сироп
	Повышенная концентрация фруктозы: большие порции фруктов, сухофруктов, фруктовый сок, концентрированные фруктовые соусы	Сахарозаменители: любые подсластители, кроме полиолов
Лактоза	Молоко: обычное и с низким содержанием жира, козье молоко, мороженое на основе цельного молока и сливок	Молоко: безлактозное, соевое. Заменители мороженого: замороженные соки, шербет
	Йогурты: обычные и нежирные	Йогурты: безлактозные
	Сыры: мягкие, сливочные с повышенной жирностью, моцарелла, адыгейский, сулугуни	Сыры: твердые
Олигосахариды и/или галактаны	Овощи: артишоки, спаржа, свекла, брокколи, брюссельская капуста, белокачанная капуста, укроп, бамия (okra), чеснок, репчатый лук, лук-порей, лук-шалот	Овощи: китайская капуста, стручковый перец, морковь, сельдерей, зеленый лук, кукуруза, баклажаны, зеленая фасоль, салат, пастернак, тыква, мангольд, побег бамбука
	Зерновые: крупы из ржи и пшеницы, а также печенье, хлеб, макаронные изделия	Зерновые: безглютеновые и полба / крупяная продукция
	Бобовые: запеченная фасоль, нут, чечевица, красная фасоль, горох, стручковая фасоль	
Полиолы	Фрукты: яблоки, хурма, арбузы, белые персики, рамбутан	Фрукты: бананы, дыня, карамбола, дуриан, виноград, грейпфрут, киви, лимон, лайм, апельсин, маракуйя, папайя
	Фрукты: яблоки, абрикосы, авокадо, вишня, личи, груша, нектарин, персик, груша, слива, чернослив, арбуз	
	Овощи: капуста, стручковый горох	
	Грибы	
	Подсластители: изомальтит, мальтит, маннит, сорбит, ксилит и другие подсластители, оканчивающиеся на "-ol"	Сахарозаменители: глюкоза, сахар (сахароза), другие искусственные подсластители не заканчивающиеся на "-ol"

В силу наибольшей значимости в клинической картине СРК-подобных расстройств болевого абдоминального синдрома ведущее место в фармакотерапии должно отводиться селективным спазмолитикам: пинаверия бромид (50-100 мг 3 раза в сутки), мебеверин (200 мг 2 раза в сутки), тримебутин (200 мг 3 раза в сутки). Эффективность препаратов данной группы в сравнении с плацебо (56% против и 38% соответственно) подтверждена в метаанализе 23 рандомизированных контролируемых исследований (1888 пациентов). Согласно Римским критериям IV пересмотра, для уменьшения выраженности болевого абдоминального синдрома у пациентов с СРК также можно использовать такие антидепрессанты, как дезипрамин (25-100 мг 4 раза в день), пароксетин (10-40 мг 4 раза в день), сертралин (25-100 мг 4 раза в день), циталопрам (10-40 мг 4 раза в день).

В рамках терапии СРК-подобной симптоматики у пациентов с СИБР целесообразно использовать неабсорбируемый антибиотик рифаксимин, эффективно подавляющий избыточный рост бактерий в кишечнике. Рифаксимин необратимо связывается с бета-субъединицей ДНК-зависимой РНК полимеразы, что приводит к ингибированию синтеза РНК и белков бактерий, способствуя снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки. В одном из последних метаанализов, включившем в себя 32 исследования (1331 пациент), было показано, что применение рифаксими́на приводит к разрешению СИБР в 72,9% (95% ДИ: 65,5-79,8) случаев.

Учитывая наличие общности патофизиологических механизмов, потенциально лежащих в основе генеза СРК-подобной симптоматики при различных расстройствах, описанных ранее, терапевтическим потенциалом обладают препараты, положительно влияющие на состав кишечной микробиоты, что приводит к регрессии низкоактивного воспаления слизистой кишечника и прерывают каскад процессов, лежащих в основе формирования феномена висцеральной гиперчувствительности. К сожалению, тактика применения бифидо- и лактосодержащих

пробиотических препаратов не обладает потенциалом к восстановлению бутират-продуцирующей микрофлоры, снижение которой отмечается при ряде заболеваний с СРК-подобной симптоматикой и может считаться основой дисбиоза. Таким образом, для достижения вышеописанной цели наиболее обоснованным подходом является применение у данной категории пациентов препаратов масляной кислоты и инулина (Закофальк).

Масляная кислота (бутират) играет важнейшую роль в поддержании кишечного защитного барьера в здоровом функциональном состоянии, обладая плеiotропным действием (табл. 6). Она играет роль основного источника энергии и метаболического регулятора колоноцитов, а также регулирует клеточную пролиферацию. Активность масляной кислоты в препарате Закофальк усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты. Помимо этого, инулин обладает целым комплексом полезных эффектов, характерных для группы пребиотиков.

Таблица 6
Функции масляной кислоты в поддержании кишечного защитного барьера

Элемент кишечного барьера	Физиологические эффекты масляной кислоты
Муцин, слой слизи	Стимулирует синтез муцина и секрецию слизи (усиливает экспрессию гена MUC2)
Антимикробные пептиды	Индукцирует продукцию фагоцитами антимикробных пептидов LL-37 и CAP-18, которые блокируют инвазию патогенных микробов
Плотные контакты клеток	Интенсифицирует активность в колоноцитах AMP-протеинкиназы, которая усиливает связь между колоноцитами
Репарация поврежденных колоноцитов	Нормализует уровень транслутаминазы, которая усиливает процессы репарации поврежденных клеток
Колоноциты	Обеспечение энергией, регуляция пролиферации и дифференцировки

При абсорбции колоноциты слизистой оболочки кишечника быстро окисляют 95% масляной кислоты в кетоновые тела, необходимые для синтеза АТФ. Бутират обладает комплексным противовоспалительным действием, реализующимся через ряд механизмов. Его применение приводит к редукции провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8), индукции экспрессии IL-10 и TGF- β . Помимо этого, бутират способствует регрессу пролиферации и активации лимфоцитов. Однако наиболее изученным механизмом противовоспалительного действия масляной кислоты является ингибирование NF- κ B, контролирующего экспрессию генов, кодирующих провоспалительные цитокины, адгезионные молекулы, факторы роста, белки теплового шока и иммунные рецепторы. Вместе с тем бутират нарушает межклеточные взаимодействия иммунокомпетентных клеток с эндотелиальными клетками путем снижения экспрессии адгезионных молекул, регулируя процессы хемотаксиса. Кроме того, что немаловажно в рамках купирования СРК-подобных проявлений, бутират ингибирует провоспалительные медиаторы, высвобождаемые тучными клетками и нейтрофилами, что было продемонстрировано в ряде исследований.

Масляная кислота играет важную роль в поддержании барьерной функции слизистой кишечника. Слизистый барьер является важным фактором презептимальной защиты кишечного эпителия и в основном состоит из муцинов, интестинального трефойлового фактора (TFF3) и секреторного иммуноглобулина А. В экспериментальных исследованиях было показано, что бутират стимулирует продукцию защитного муцина (MUC2) и увеличивает экспрессию TFF3, обладающего способностью стабилизировать слизистый барьер и повышающего репаративный потенциал слизистой. Помимо этого, было показано, что масляная кислота способствует восстановлению плотных контактов клеток и снижает бактериальную транслокацию в подслизистый слой на животных моделях.

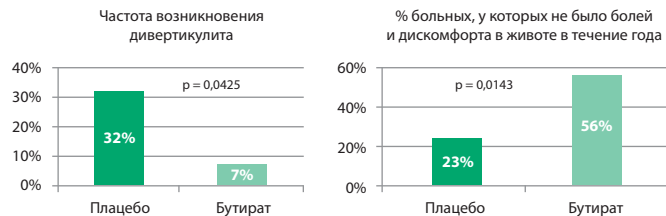
Бутират также способствует снижению оксидативного стресса, индуцированного воспалением сли-

зистой кишечника и ассоциированным нарушением его барьерной функции. В одном из исследований по данным иммуногистохимического анализа было показано, что ректальные инфузии бутирата приводят к повышению концентрации антиоксиданта глутатиона и снижению продукции мочевой кислоты по сравнению с контрольной группой. Немаловажным является тот факт, что бутират способствует снижению висцеральной чувствительности, что продемонстрировано исследованием, проведенным на группе здоровых добровольцев.

Клиническая эффективность Закофалька в терапии СРК-подобных расстройств была продемонстрирована в ряде исследований. Так, в проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (52 пациента) было показано, что длительный (12 месяцев) прием бутирата способствовал достоверному снижению частоты дивертикулита и регрессу симптоматики клинически выраженного дивертикулеза по сравнению с плацебо (рис. 8). Учитывая тот факт, что в генезе дивертикулеза и дивертикулярной болезни важную роль играет обстипационный синдром, то чрезвычайно актуальным, помимо Закофалька, представляется длительное назначение данным пациентам псиллиума (Мукофалька) в адекватных дозах. Данный препарат способствует снижению риска осложнений дивертикулеза, нормализации моторной функции кишечника и оказывает выраженное пребиотическое действие. Согласно нашему клиническому опыту, имеет смысл сочетанный прием Закофалька и Мукофалька в острый период в комплексной терапии, включающей спазмолитики, пеногасители, а в ряде случаев и антибактериальные препараты. При достижении стихания обострения показано продолжение приема Закофалька в дозе 2-3 таблетки в сутки и Мукофалька в индивидуально подобранной дозе (по 1 саше – 1-3 раза в сутки), обеспечивающей регулярный стул, что значительно улучшает клиническое течение дивертикулеза, приводя к длительной ремиссии заболевания и улучшению качества жизни больных.

Рисунок 8

Влияние длительного приема масляной кислоты на частоту развития дивертикулита и контроль симптоматики у пациентов с дивертикулезом (Krokowicz L., et al. 2014)



Использование бутирата (Закофалька) повышает эффективность базовой терапии при СРК-подобной симптоматике у пациентов, страдающих ЯК. Так, в исследовании RF Assisi (2008 г.) назначение бутирата в стандартных дозах наряду с месалазином позволило добиться редукции клинических проявлений уже через 2 месяца от начала терапии. Более того, через 6 месяцев терапии 86% пациентов находились в фазе клинической ремиссии (рис. 9). Таким образом, тактика сочетанного применения месалазина и бутирата является весьма многообещающей в рамках оптимизации лечения этой группы пациентов. Стоит отметить, что месалазин (Салофальк) является базовым препаратом для лечения легких и среднетяжелых атак ЯК, а также поддержания ремиссии вне зависимости от наличия у пациентов СРК-подобной симптоматики. Отличительной особенностью Салофалька от других препаратов месалазина является то, что оболочка препарата состоит из специального полимерного материала, который растворяется при pH больше 6 ед., т.е. в терминальном отделе тонкой кишки. Салофальк в таблетках, начинает высвобождаться в дистальных отделах подвздошной кишки оказывает максимум своего эффекта именно там, в подвздошной и правых отделах толстой кишки, а Салофальк в гранулах после раскрытия, благодаря специальной матриксной системе гранул, обеспечивает их набухание и постепенность высвобождения активного вещества, к тому же гранулы лучше рас-

пределяются по всей длине толстой кишки. Благодаря этому Салофальк в гранулах оказывает активное воздействие по всей длине толстой кишки вплоть до ее дистальных отделов. Таким образом, при ЯК с СРК-симптоматикой целесообразно применять Закофальк в комбинации с Салофальком по 1 таблетке 3-4 раза в сутки длительностью 1 месяц, с последующим переходом на 1-2 таблетки в сутки длительно.

Рисунок 9

Влияние комбинированной терапии с использованием месалазина и бутирата на клинические проявления ЯК с СРК-подобной симптоматикой (Assisi R.F. 2008)

Редукция клинических показателей уже через 2 месяца терапии



В рамках лечения СИБР, проявляющегося СРК-подобной симптоматикой, целесообразно длительное назначение Закофалька, учитывая выраженность нарушений микробиоты кишечника и снижение бутират-продуцирующих микроорганизмов. Так как лактазная недостаточность (вторичная) может зависеть от состояния микробиоценоза кишечника, то улучшение микробного пейзажа на фоне длительного приема Закофалька может приводить к уменьшению клинических проявлений. Аналогичный механизм может реализоваться и при нецелиакийной чувствительности к глютену.

Литература

1. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. Медицинский совет. 2019; 3: 118-124.
2. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные немедикаментозные и фармакотерапевтические подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника. Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014; 2: 47-52.
3. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). РЖГК. 2017; 1: 4-11.
4. Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Черёмушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника: критерии диагностики и подходы к терапии. Фарматека. 2014; 14: 6-11.
5. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Щегланова М.П., Парцвания-Виноградова Е.В. Синдром раздраженного кишечника в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Медицинский совет. 2018; 3: 60-66.
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(2): 54-80.
7. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Анкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(1): 65-80.
8. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(5): 76-93.
9. Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Русс И.С., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В. Диетотерапия со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (fodmap) при синдроме раздраженного кишечника. Consilium Medicum. 2016; 18(8): 75-78.
10. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Микроскопический колит: пособие для врачей. М.: Форте принт, 2014.
11. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В. Хронический запор: актуальность, проблемы и современные возможности лечения. Consilium Medicum. 2017; 19(8): 116-120.
12. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Синдром избыточного бактериального роста. РЖГК. 2010; 5: 63-68.
13. Маев И., Дичева Д., Андреев Д. Новые возможности лечения хронического запора. Врач. 2012; 3: 45-8.
14. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Дивертикулы желудочно-кишечного тракта. Учебно-методическое пособие для врачей. М., 2015.
15. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Сенина Ю.С. Синдром раздраженного кишечника в практике гастроэнтеролога. В сб.: Актуальные вопросы ведомственной медицины. М., 2012. С. 83-8.
16. Маев И.В., Ивашкина Н.Ю., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Эксп. клин. гастроэнтерол. 2011; 3: 125-129.
17. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гуртовенко И.Ю., Баева Т.А. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: ФКУЗ «ГКГ МВД России», 2014.
18. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016; 3(16): 118-125.
19. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В. Микроскопический колит: этиопатогенез, диагностика и лечение. Москва, 2018.
20. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В. Эволюция представлений о микроскопическом колите. Терапевтический архив. 2015; 87(4): 69-76.
21. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Современный алгоритм ведения пациентов с синдромом хронического запора с позиций внедрения новых фармакологических препаратов. Фарматека. 2012; 13: 37-43.
22. Маев И.В., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. Методическое пособие. М., 2016.
23. Маев И.В., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин Н.В. Биомаркеры в диагностике синдрома раздраженного кишечника, каковы реалии? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 10 (158): 86-91.
24. Маев И.В., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин Н.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. Consilium Medicum. 2016; 8: 79-85.
25. Маевская Е.А., Черёмушкин С.В., Кривобородова Н.А., Кучерявый Ю.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 29-40.
26. Махов В.М., Ромасенко Л.В., Панферов А.С. и др. СРК-подобные проявления при дивертикулярной болезни толстой кишки. Медицинский совет. 2019; 3: 130-135.
27. Руководство по внутренней медицине/под редакцией: Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. Москва, 2015.
28. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. Фарматека. 2014; 18: 7-14.
29. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс, 2017.
30. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. Терапевтический архив. 2018; 90(8) 13-26.

31. Ющук Н.Д., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Острая диарея у взрослых: актуальность проблемы и новые возможности терапии. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017; 4: 99-107.
32. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1050-63.
33. Assisi RF. Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicentre pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2008;54(3):231-8.
34. Aytekin C, Tuygun N, Gokce S, Dogu F, Ikinciogullari A. Selective IgA deficiency: clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. *J Clin Immunol*. 2012;32(5):961-6.
35. Bach Knudsen KE, Lærke HN, Hedemann MS. et al. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients*. 2018;10(10). pii: E1499.
36. Bai Z, Zhang Z, Ye Y, Wang S. Sodium butyrate induces differentiation of gastric cancer cells to intestinal cells via the PTEN/phosphoinositide 3-kinase pathway. *Cell Biol Int*. 2010;34(12):1141-5.
37. Bassotti G, Villanacci V, Nascimbeni R, et al. The role of colonic mast cells and myenteric plexitis in patients with diverticular disease. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28:267-272.
38. Begtrup LM, Engsbø AL, Kjeldsen J, et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:956-962.
39. Böhm M., Siwiec R.M., Wo J.M. Diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr. Clin. Pract*. 2013; 28(3): 289-99.
40. Boland K, Nguyen GC. Microscopic Colitis: A Review of Collagenous and Lymphocytic Colitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(11):671-677.
41. Borghini R, Donato G, Alvaro D, Picarelli A. New insights in IBS-like disorders: Pandora's box has been opened; a review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017;10(2):79-89.
42. Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67(9):667-70.
43. Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40 (9): 1023-34.
44. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 71-80.
45. Chen J, Winston JH, Fu Y, et al. Genesis of anxiety, depression, and ongoing abdominal discomfort in ulcerative colitis-like colon inflammation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;308(1):R18-27.
46. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61.
47. Engsbø AL, Simren M, Bytzer P. Short-term stability of subtypes in the irritable bowel syndrome: prospective evaluation using the Rome III classification. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:350-359.
48. Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology* 1991; 100:998
49. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, et al. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology* 2013;145:1262-1270.
50. Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1229-1239.
51. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8: 401-9.
52. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):604-616.
53. Gracie DJ, Ford AC. IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015;8:101-9.
54. Halder SL, Locke GR 3rd, Schleck CD, et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 2007;133:799-807.
55. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1474-82.
56. Hamer HM, Jonkers DM, Bast A, et al. Butyrate modulates oxidative stress in the colonic mucosa of healthy humans. *Clin Nutr*. 2009;28(1):88-93.
57. Hudcovic T, Kolinska J, Klepetar J, et al. Protective effect of Clostridium tyrobutyricum in acute dextran sodium sulphate-induced colitis: differential regulation of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-18 in BALB/c and severe combined immunodeficiency mice. *Clin Exp Immunol* 2012; 167:356-365.
58. Ishihara S, Kawashima K, Fukuba N, et al. Irritable Bowel Syndrome-Like Symptoms in Ulcerative Colitis Patients in Clinical Remission: Association with Residual Colonic Inflammation. *Digestion*. 2019;99(1):46-51.
59. Krokowicz L, Stojcev Z, Kaczmarek BF, et al. Microencapsulated sodium butyrate administered to patients with diverticulosis decreases incidence of diverticulitis – a prospective randomized study. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(3):387-93.
60. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393–1407.
61. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017;6(11). pii: E99.
62. Lakhdari O, Tap J, Beguet-Crespel F, et al. Identification of NF-kappaB modulation capabilities within human intestinal commensal bacteria. *J Biomed Biotechnol* 2011; 41:282356.
63. Leeds JS, Hopper AD, Sidhu R, et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):433-8.
64. Leonel AJ, Alvarez-Leite JL. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(5):474-9.
65. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-721.
66. Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 (Suppl.):S120-S127
67. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-51.
68. Münch A, Aust D, Bohr J, et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis*. 2012; 6(9):932-45.

69. Palsson O, Heymen S, Whitehead WE. Abdominal pain versus abdominal discomfort: implications for diagnostic assessment of irritable bowel syndrome (IBS). *United Eur Gastroenterol J* 2014;2:P405.
70. Picarelli A, Borghini R, Di Tola M, et al. Intestinal, Systemic, and Oral Gluten-related Alterations in Patients With Nonceliac Gluten Sensitivity. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 849-58.
71. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(3):355-61.
72. Quera R., Quigley E., Madrid A. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal. *Rev. Med. Chile.* 2005; 133: 1361-70.
73. Riegler G, Esposito I. Bristol scale stool form. A still valid help in medical practice and clinical research. *Tech Coloproctol.* 2001;5(3):163-4.
74. Scaioi E, Colecchia A, Marasco G. et al. Pathophysiology and Therapeutic Strategies for Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon. *Dig Dis Sci.* 2016;61(3):673-83.
75. Shah E.D., Basseri R.J., Chong K., Pimentel M. Abnormal Breath Testing in IBS: A Meta-Analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55(9): 2441-49.
76. Shepherd S.J., Lomer M.C., Gibson P.R. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108:707.
77. Song M, Xia B, Li J. Effects of topical treatment of sodium butyrate and 5-aminosalicylic acid on expression of trefoil factor 3, interleukin 1beta, and nuclear factor kappaB in trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis in rats. *Postgrad Med J* 2006; 82:130-135.
78. Spiegel BM, Bolus R, Agarwal N, et al. Measuring symptoms in the irritable bowel syndrome: development of a framework for clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1275-1291.
79. Talley NJ, Holtmann G, Nguyen QN, et al. Undiagnosed pancreatic exocrine insufficiency and chronic pancreatitis in functional GI disorder patients with diarrhea or abdominal pain. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(11):1813-1817.
80. Vandvik PO, Wilhelmsen I, Ihlebaek C, et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1195-1203.
81. Vanhoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO, et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:e952-e976.
82. Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, et al. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *J Nutr Biochem* 2011; 22:849-855.
83. Whitehead WE, Palsson OS, Levy RR, et al. Comorbidity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2767-2776.
84. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):10-6.



МУКОФАЛЬК®

Уникальный лекарственный препарат растительного происхождения

Улучшает переносимость диеты при избыточной массе тела и ряд ключевых показателей при метаболическом синдроме

- Увеличивает чувство насыщения (уменьшает чувство голода) за счет заполнения желудка
- Снижение массы тела до 10%
- Снижение холестерина и ЛПНП на 1 ммоль/л
- Снижение глюкозы при сахарном диабете на 2 ммоль/л

Рекомендован Российской Гастроэнтерологической Ассоциацией в качестве первой линии терапии запоров

- Препарат мягких пищевых волокон
- Практически не вызывает метеоризм
- Нормализует микрофлору кишечника
- Может безопасно применяться во время беременности и в пожилом возрасте, а также у пациентов с СРК

Новая экономичная форма Мукофальк® в банках



Все о псиллиуме и его применении на сайте

www.mukofalk.ru

Другие официальные показания:
размягчение стула при анальной трещине и геморрое, функциональная диарея, снижение уровня холестерина



эксперт в гепатологии и гастроэнтерологии

Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Москва, ул. Бутырский Вал д. 68/70, стр. 4,5
+7 (495) 933-99-04
info@drfalkpharma.net

