

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

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННОЙ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ



Москва, 2023

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

**СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА
С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННОЙ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ**

2-е издание

Москва, 2023

УДК 616.34-008.1-036-07(07)

ББК 54.133,2-35-4я7

С38

Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины: [пособие] / Маев И.В., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. – 2-е изд. – М.: Прима Принт, 2023. – 96 с.: ил. – ISBN 978-5-6048826-5-8.

И. Маев Игорь Вениаминович.

В настоящем пособии освещены современные данные о синдроме раздраженного кишечника, включая вопросы его дефиниции, эпидемиологии, этиопатогенеза, особенностей клинической картины, естественного течения и критериев диагностики. Особое внимание уделено ведению пациентов с рассматриваемым функциональным заболеванием кишечника с позиций доказательной медицины и современных рекомендаций Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.) и Российской гастроэнтерологической ассоциации в коллаборации с Ассоциацией колопроктологов России (2021–2022 г.).

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.

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, заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница».

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

Рецензенты:

Трухманов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Заборовский Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

УДК 616.34-008.1-036-07(07)

ББК 54.133,2-35-4я7

ISBN 978-5-6048826-5-8

© Коллектив авторов, 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| Предисловие | 4 |
| Список сокращений | 5 |
| Дефиниция | 6 |
| Эпидемиология | 9 |
| Распространенность и заболеваемость | 10 |
| Гендерная и возрастная специфичность | 12 |
| Обращаемость за медицинской помощью | 14 |
| Факторы риска | 16 |
| Ошибочность диагноза, необоснованные хирургические вмешательства, летальность | 18 |
| Классификация | 19 |
| Этиология и патогенез | 21 |
| Генетическая предрасположенность | 23 |
| Перенесенные кишечные инфекции | 25 |
| Качественные и количественные изменения кишечной микробиоты | 26 |
| Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника | 28 |
| Психосоциальные факторы | 33 |
| Диетические факторы | 34 |
| Висцеральная гиперчувствительность | 36 |
| Нарушения моторики кишечника | 38 |
| Диагностика | 40 |
| Клинические проявления | 41 |
| Физикальное обследование | 44 |
| Лабораторное и инструментальное обследование | 44 |
| Диагностические критерии | 45 |
| Биомаркеры заболевания | 48 |
| Дифференциальная диагностика | 54 |
| Лечение | 55 |
| Построение взаимоотношений «пациент – врач» | 57 |
| Коррекция образа жизни и диетотерапия | 61 |
| Фармакотерапия | 63 |
| Пробиотики, витамины и биологически активные вещества | 77 |
| Прогноз | 80 |
| Литература | 81 |

ПРЕДИСЛОВИЕ

На сегодняшний день функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются наиболее актуальной сферой современной гастроэнтерологии и областью пересечения интересов практической и фундаментальной медицины. Классическим примером одного из самых изучаемых функциональных заболеваний ЖКТ является синдром раздраженного кишечника (СРК), который представляет собой функциональное расстройство нижних отделов ЖКТ, проявляющееся периодической болью в животе, связанной с изменением кратности дефекаций и/или консистенции стула. 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. Помимо этого, чрезвычайно важным представляется и тот факт, что СРК преимущественно страдают лица активного трудоспособного возраста и субъективное восприятие тяжести переживаемого страдания приводит к значительному снижению производительности труда, а также частому обращению за предоставлением больничного листа, увеличивая экономическое бремя на систему практического здравоохранения.

В первом издании данного пособия, вышедшем в 2019 году, мы постарались систематизировать современные данные о СРК, включая вопросы его дефиниции, эпидемиологии, этиопатогенеза, особенностей клинической картины, естественного течения, критериев диагностики и методов лечения. Однако, учитывая перманентную динамику медицинской науки, эти данные требуют постоянной актуализации. Во втором издании мы обновили разделы новым материалом, стремясь, насколько возможно, сохранить общий характер оформления и логического изложения материала, внутреннюю организацию первого издания. Особое внимание уделено ведению пациентов с рассматриваемым функциональным заболеванием кишечника с позиций доказательной медицины и современных рекомендаций Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.) и Российской гастроэнтерологической ассоциации в коллаборации с Ассоциацией колопроктологов России (2021–2022 г.).

Мы надеемся, что данное предлагаемое издание будет полезно не только научным работникам, которые занимаются проблемой рассматриваемой функциональной патологии, но и практическим специалистам, включая врачей общей практики, терапевтов и гастроэнтерологов.

*Искренне ваши,
авторы*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВЗК** – воспалительные заболевания кишечника
- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения
- ГМС** – гигантские мигрирующие сокращения
- ДИ** – доверительный интервал
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт
- КРГ** – кортикотропин-рилизинг-гормон
- МКБ** – международная классификация болезней
- ОР** – относительный риск
- ОШ** – отношение шансов
- ПАМП** – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны
- ПИ-СРК** – постинфекционный синдром раздраженного кишечника
- РФС** – ритмичные фазовые сокращения
- СИБР** – синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке
- СОЭ** – скорость оседания эритроцитов
- СРБ** – С-реактивный белок
- 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
- СРС** – стандартизованная разность средних
- ФД** – функциональная диспепсия
- PAR-2** – рецептор, активируемый протеазами, 2-го типа
- SERT** – белок-транспортер серотонина

ДЕФИНИЦИЯ

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, сопровождаются избыточным газообразованием и вздутием живота.

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 следующими критериями:

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

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

В системе Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ВОЗ диагноз «Синдром раздраженного кишечника» кодируется следующим образом:

- K58.0 – Синдром раздраженного кишечника с диареей;
- K58.9 – Синдром раздраженного кишечника без диареи.

Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11, утвержденный 25 мая 2019 г. странами-участниками Всемирной ассамблеи здравоохранения ВОЗ, который рекомендован к имплементации с 1 января 2022 г., предлагает более гибкий подход к кодированию диагноза «Синдром раздраженного кишечника», учитывающий все подтипы, выделяемые Римскими критериями IV пересмотра:

- DD91.00 Синдром раздраженного кишечника с запором;
- DD91.01 Синдром раздраженного кишечника с диареей;
- DD91.02 Синдром раздраженного кишечника, смешанный подтип;
- DD91.03 Синдром раздраженного кишечника, неклассифицируемый.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ

Стоит отметить, что дефиниция и диагностические критерии СРК, представленные выше, неоднократно эволюционировали за последние несколько десятилетий (рис. 1). Термин «синдром раздраженного кишечника» существует уже более 65 лет, хотя первое клиническое описание данного синдрома, скорее всего, было опубликовано Powell в 1818 г. Название оказалось долговечно, потому что оно довольно неспецифично, кроме того, оно не указывает, какая часть кишечника является «раздраженной», или что именно вызывает это раздражение. Как известно, формулировка «синдром» предполагает полисимптомность. Мысль о единстве патогенеза определенного набора кишечных симптомов и необходимости выделения их в самостоятельный синдром впервые возникла у N.A. Chaudhary и S.P. Truelove в 1962 г. Затем, в 1978 г., A.P. Manning постарался выделить наиболее достоверные для клинической диагностики синдрома симптомы и их сочетания, получившие в дальнейшем название «критерии Мэннинга», которые и по сей день нередко используются для постановки предварительного диагноза СРК в практике клинициста. После активного распространения в клинической практике критериев Мэннинга возникла одна из основных проблем, обусловленная их низкой специфичностью. Стало расти количество ложных диагнозов СРК, следствием чего являлось несвоевременное распознавание и поздняя терапия органической патологии.

В 1984 г. W. Kruis и соавт. сформулировали собственную систему критериев диагностики СРК на основе жалоб и результатов обследования, которые понизили бы риск нераспознавания органической патологии в случаях, когда СРК рассматривался как один из дифференциальных диагнозов. Однако, несмотря на ряд преимуществ, эти критерии не получили столь широкого распространения по сравнению с критериями Мэннинга.

В последующем с целью систематизации накопленных данных и разработки алгоритмов диагностики и лечения СРК более 20 лет назад была создана экспертная группа по изучению функциональных заболеваний ЖКТ, результатом деятельности которой явилось создание первых консенсусных рекомендаций, получивших назва-

ние «Римские критерии». Именно эта система диагностических критериев получила самое широкое распространение и признание у практикующих специалистов. Первая редакция Римских критериев была принята в 1988 г. во время работы IX Всемирного конгресса гастроэнтерологов. За это время дефиниция, классификационные принципы и лечебно-диагностическая тактика СРК эволюционировали с учетом появляющихся новых данных как фундаментальной, так и клинической медицины. Актуализация поступающей информации производилась с позиций доказательной медицины, учитывающей результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов. К настоящему времени Римские критерии претерпели три редакции, а последний их пересмотр был произведен в 2016 году.

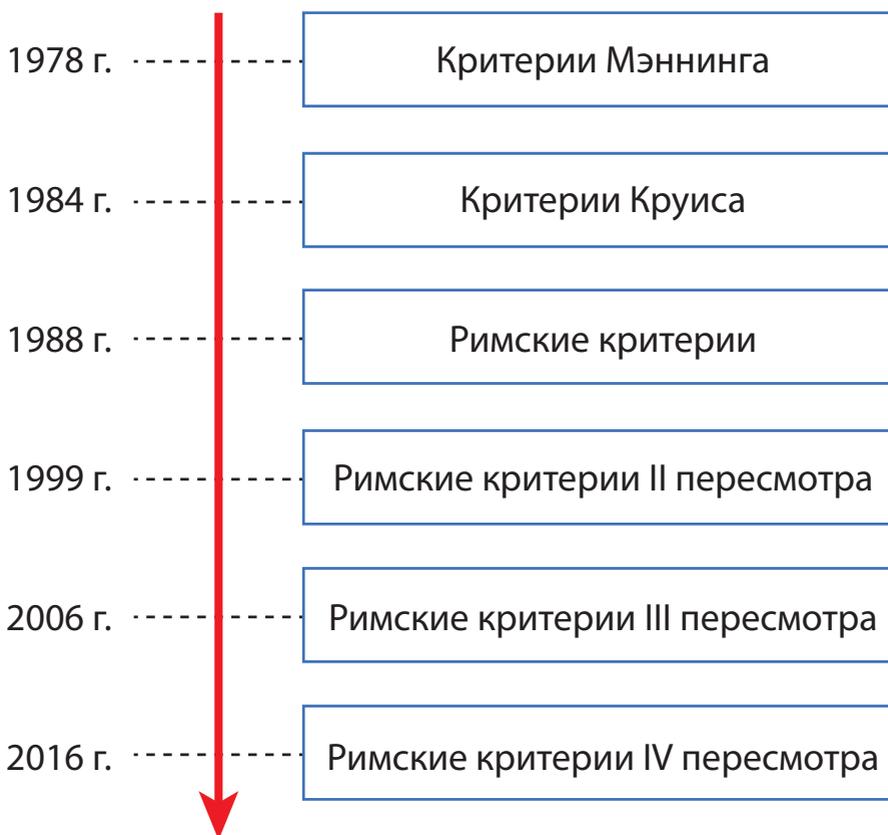


Рисунок 1. Эволюция диагностических критериев СРК

Клинически релевантные изменения, внесенные в Римские критерии IV пересмотра, по сравнению с предшествующей редакцией от 2006 года минимальны. Так, 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, изучающим 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, констатировано, 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 испытывают уменьшения абдоминальных болей после дефекации, но и ухудшения состояния при этом не отмечают. 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.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

СРК является чрезвычайно распространенным функциональным заболеванием ЖКТ. По некоторым оценкам, каждый 10-й человек на планете страдает этой болезнью. Тем не менее эпидемиологические исследования, оценивающие заболеваемость, распространенность и факторы риска СРК, сталкиваются с рядом проблем, не позволяющих в полной мере объективизировать эпидемиологическую струк-

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

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Данные о распространенности СРК значительно отличаются на международном уровне, причем порой как внутри одной страны, так и между различными регионами мира. Большинство исследований, касающихся оценки распространенности СРК в мире, выполнены в странах Европы, Северной Америки и Юго-Восточной Азии и опираются на массовые опросы населения, часто почтовой анкетой или телефонным интервью. Полученные результаты опроса, а по сути, самооценка своих симптомов опрошенными субъектами, подвергают анализу специалистами сквозь призму соответствия их одним из диагностических критериев. Ряд других исследований включает в себя опрос пациентов, обратившихся за консультацией по поводу имеющейся у них симптоматики, в результате которой им был установлен диагноз СРК.

Согласно различным эпидемиологическим исследованиям, обобщенная распространенность СРК в зависимости от региона мира варьируется от 10 до 25%. В одном из ранних метаанализов было показано, что СРК страдает 11,2% популяции мира (95% доверительный интервал (ДИ): 9,8-12,8). Другой метаанализ, оценивающий распространенность заболевания среди молодого населения мира (возраст от 4 до 19 лет), продемонстрировал, что СРК страдает 8,8% населения данной возрастной группы (95% ДИ: 6,2-11,9). Последняя метааналитическая работа, обобщившая результаты 57 исследований (более 400 000 участников), продемонстрировала, что общемировая распространенность СРК среди взрослого населения при использовании критериев Рим-III составляет 9,2% (95% ДИ: 7,6-10,8), тогда как при имплементации критериев Рим-IV – 3,8% (95% ДИ: 3,1-4,5) (рис. 2). Эти эпидемиологические данные фактически совпадают с результатами недавнего мультинационального исследования Sperber A.D. и соавт. (2021 г.), полученными при использовании интернет-опроса респондентов (n=54,127), базировавшегося на последней итерации римских критериев, и показавшими, что общемировая частота СРК составляет 4,1% (95% ДИ: 3,9-4,2).

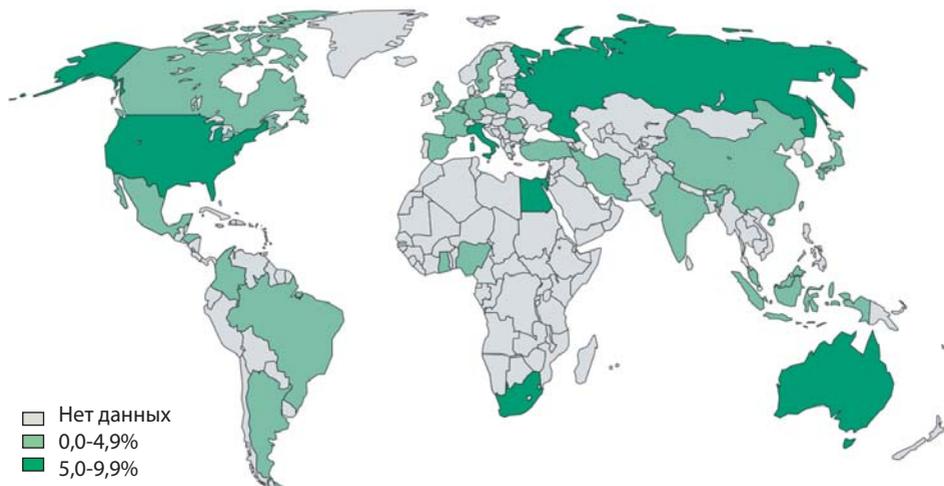


Рисунок 2. Глобальная распространенность СРК (Ока Р. и соавт., 2020)

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 примерно на уровне 15%, если использовать Римские критерии II–III пересмотра. Последнее исследование с применением онлайн-опроса показало, что распространенность СРК в выборке респондентов нашей страны (n=2000) составляет 5,9% (95% ДИ: 4,8-6,9) при использовании критериев Рим-IV.

Оценка истинной заболеваемости СРК существенно затрудняется, т.к. согласно накопленному опыту, появление первых симптомов заболевания, как правило, не совпадает с первоначально установленным диагнозом, поскольку в большинстве случаев обращение к врачу происходит отсрочено. Согласно данным двух различных популяционных исследований с периодом наблюдения 10-12 лет показатель заболеваемости СРК составляет от 1,35% до 1,5% в год.

ГЕНДЕРНАЯ И ВОЗРАСТНАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ

Согласно данным большинства исследований, женщины испытывают симптомы СРК в 1,5-3 раза чаще мужчин, причем это не зависело от используемых диагностических критериев (рис. 3). В целом в мире общая распространенность СРК у женщин на 67% выше, чем у мужчин (ОШ 1,67; 95% ДИ: 1,53-1,82). Это относительное различие отражает абсолютную разницу в распространенности СРК немногим более 5% между мужчинами и женщинами, с преобладанием у женщин – 14,0% (95% ДИ: 11,0-16,0) по сравнению с 8,9% у мужчин (95% ДИ: 7,3-10,5). Справедливости ради, надо сказать, что в таких регионах планеты, как Южная Азия, Южная Америка и Африка частота диагностирования СРК у мужчин близка к таковой у женщин, а в некоторых случаях и выше. Что же касается обращаемости, то в этом вопросе гендерных различий не обнаруживается, и мужчины и женщины в равной пропорции ищут помощи в первичном звене здравоохранения. Надо полагать, что такие различия и в гендерном вопросе при СРК вполне можно объяснить теми же причинами, что и различия в данных по общей распространенности. С большей уверенностью можно говорить о том, что рост заболеваемости СРК может служить показателем неудовлетворенной потребности населения, в здравоохранении в том числе.

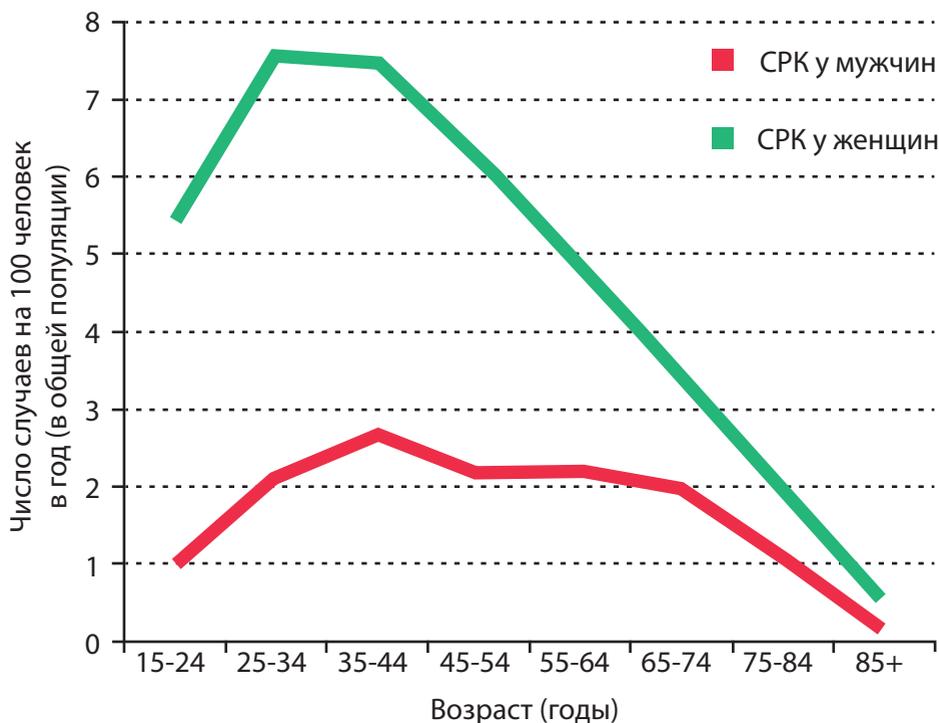


Рисунок 3. Гендерные отличия при СРК (Jones R. и соавт., 2006)

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

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

ОБРАЩАЕМОСТЬ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ

Обращаемость за медицинской помощью при СРК хорошо иллюстрируется эпидемиологическим феноменом «айсберга» (рис. 4). Заключается он в том, что значительная часть больных СРК не ищет консультативной помощи, и в англоязычной литературе эта группа пациентов трактуется как «nonconsulters», в отечественной литературе – «не-пациенты с СРК». В мире по данным различных исследований доля пациентов с таким поведением составляет от 10% до 70%. Те же, кто ищет консультативной помощи, отнесены в группу «consulters» или «пациенты с СРК». Так, к помощи первичного звена здравоохранения в Великобритании прибегают 30-50%, в Германии – 10-50%. В Италии – 50% консультирующихся, в Нидерландах – 30%, 20% – в Бельгии и 10% – в Швейцарии, Франции и Испании. Такой значительный разброс данных обусловлен теми же причинами, которые указывались выше. Кроме того, они базируются на субъективном критерии оценки, основанном на воспоминании пациентов о своем консультативном поведении. Лишь одно исследование, выполненное в США, позволяет с высокой долей доверия говорить о 30% консультирующихся, среди которых 80% имели СРК-Д.

В попытке разобраться в причинах такого поведения больных СРК, ученые пришли к выводу, что существенных различий в тяжести имеющихся желудочно-кишечных симптомов в обеих группах пациентов нет, однако те, кто активно обращался за медицинской по-

мощью демонстрировали более высокий уровень ощущения боли, значительную тревожность и весомое снижение качества жизни.

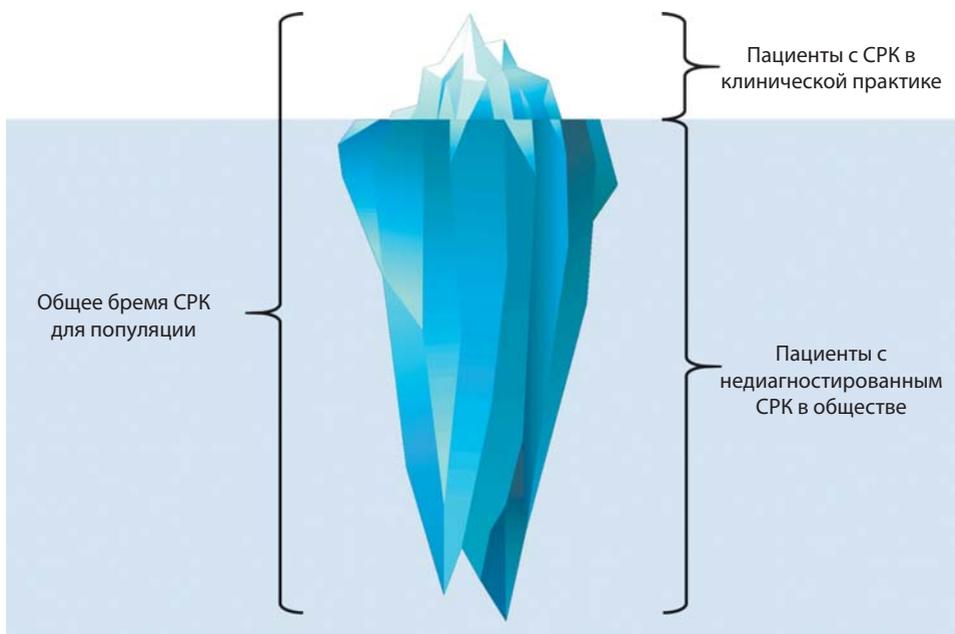


Рисунок 4. Эпидемиологический феномен «айсберга» применительно к СРК

И здесь интересно разобраться, к какому же специалисту попадает на прием больной СРК? По обобщенным данным подавляющее большинство, 55% пациентов, впервые обращаются к врачу общей практики, составляя 12% от всего количества принятых больных этим специалистом за отчетный период. 25% пациентов с СРК впервые приходят к гастроэнтерологу, составляя 28% контингента больных, наблюдающихся у него. Подсчитано, что половина рабочего времени гастроэнтеролога тратится на больных СРК. Примерно 15% больных изначально обращаются к психиатру по поводу той или иной психопатологии, сопровождающей течение СРК, и лишь 5% пациентов попадают к врачам других специальностей – чаще всего к гинекологам, хирургам, эндокринологам. Председатель Римского комитета по изучению функциональной патологии ЖКТ профессор Drossman D.A. в одной из своих работ пишет о том, что «от того, к какому специалисту попадет на первичный прием пациент с СРК,

будет зависеть в целом исход его лечения», и с этим утверждением невозможно не согласиться.

ФАКТОРЫ РИСКА

На сегодняшний день СРК можно охарактеризовать как болезнь индустриализации и урбанизации, что глобально подтверждается ростом распространенности этого заболевания в Азии, Южной Америке и Африке, где в регионах возросшего достатка жизнь становится более насыщенной стрессами, меняются пищевые предпочтения, а здравоохранение становится более доступным. Дети, относящиеся к высшей социально-экономической группе, имеют более высокую распространенность СРК среди своих сверстников. Более того, отмечается, что те области, в которых меньшая часть населения занята физическим трудом, имеют большую частоту встречаемости СРК. Так, у сельских жителей, которые занимаются преимущественно физическим трудом и в достаточной степени питаются растительной пищей, синдром встречается значительно реже, чем у жителей городов. В свою очередь, среди горожан СРК наиболее распространен в крупных мегаполисах и столицах, несколько реже встречается у жителей мелких городов и еще реже наблюдается среди населения поселков городского типа.

Распространенность СРК достоверно увеличивается у лиц, подвергающихся повышенной частоте психоэмоциональных стрессов, и снижается с возрастом. В одном из недавних метаанализов Sibelli A. и соавт. (2016 г.) было показано, что риск развития СРК выше у лиц с текущими тревожными расстройствами (ОР 2,38; 95% ДИ: 1,58-3,60) и депрессией (ОР 2,06; 95% ДИ: 1,44-2,96) по сравнению с здоровыми лицами. У пациентов с СРК чаще отмечается пищевая аллергия и чувствительность к продуктам питания, что потенциально может играть роль в развитии этого заболевания. В нескольких исследованиях, проведенных к настоящему времени, было продемонстрировано, что прием эстрогенов и антибактериальная терапия являются факторами риска развития СРК. В частности, в одной из последних когортных работ было отмечено, что недавний прием антибактериальных препаратов способствует повышению риска СРК практически в 2 раза (ОШ 1,9; 95% ДИ: 1,1-3,1). Помимо этого,

в ряде работ из стран Азии и Ближнего Востока отмечена связь СРК и табакокурения.

Отдельно стоит отметить, что риск развития СРК в два раза выше у лиц, близкий (биологический) родственник которых уже имеет это заболевание. В недавнем крупном когортном исследовании (24 633 случаев СРК) были выявлены следующие перинатальные и семейные факторы риска СРК: кесарево сечение (ОШ 1,10; 95% ДИ: 1,05-1,11), низкий вес при рождении (<2500 г) (ОШ 1,11; 95% ДИ: 1,01-1,22), молодой материнский возраст (<20 лет) (ОШ 1,09; 95% ДИ: 1,02-1,17), семейное положение матери (разведена/овдовела) (ОШ 1,12; 95% ДИ: 1,08-1,17), СРК у родителей в анамнезе (ОШ 1,54; ДИ: 95%, 1,42-1,66), тревожность в анамнезе (ОШ 1,21; 95% ДИ: 1,17-1,26) и депрессия у родителей в анамнезе (ОШ 1,09; 95% ДИ: 1,02-1,17).

Важным и общепризнанным фактором риска СРК являются перенесенные острые желудочно-кишечные инфекции. На сегодняшний день постинфекционный СРК (ПИ-СРК) представляет собой одну из общепризнанных форм этого заболевания, которая по своей симптоматике напоминает СРК, ассоциированный с диареей, но обычно имеет острое начало после эпизода инфекционного гастроэнтерита. В роли каузативного агента ПИ-СРК выступают бактериальные, вирусные и простейшие патогены. Согласно одному из последних метаанализов Klem F. и соавт. (2017 г.), общая распространенность СРК в течение года после инфекционного энтерита составила 10,1% (95% ДИ: 7,2-14,1), а спустя 12 месяцев – 14,5% (95% ДИ: 7,7-25,5). В большинстве случаев ПИ-СРК был связан с перенесенным энтеритом, вызванным простейшими или паразитами (41,9%), реже бактериальными (13,8%) и вирусными (6,4%) агентами. При этом факторами риска формирования ПИ-СРК являлись:

- женский пол (ОШ 2,2; 95% ДИ: 1,6-3,1);
- прием антибактериальных препаратов в анамнезе (ОШ 1,7; 95% ДИ: 1,2-2,4)
- тревожность (ОШ 2; 95% ДИ: 1,3-1,9);
- депрессия (ОШ 1,5; 95% ДИ: 1,2-1,9);
- соматизация (ОШ 4,1; 95% ДИ: 2,7-6,0);
- невротизм (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,6-6,5).

В другом недавнем метаанализе Svendsen А.Т. и соавт. (2019 г.), обобщившем результаты 34 исследований, была оценена этиологическая структура острых бактериальных гастроэнтеритов, приведших к развитию ПИ-СРК: *Campylobacter spp.* – 12% (ДИ: 9-15%), *Salmonellosis* – 12% (ДИ: 9-15%), *Shigellosis* – 11% (ДИ: 8-15%), *C. difficile* – 14% (ДИ: 4-29%) и *E. coli spp.* 12% (ДИ: 5-20%). Последняя метааналитическая работа Saha S. и соавт. (2022 г.) показала, что обобщенная частота формирования ПИ-СРК после перенесенной *C. difficile*-инфекции составляет 21,1% (95% ДИ: 8,2-35,7).

ОШИБОЧНОСТЬ ДИАГНОЗА, НЕОБОСНОВАННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА, ЛЕТАЛЬНОСТЬ

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

Однако, эндоскопическое исследование позволяет от 9 до 16 раз чаще диагностировать воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) у больных СРК, чем в общей популяции, тем самым подтверждая гипотезу возможности начального протекания ВЗК под «маской» СРК и некой общности симптомов этих заболеваний. И в среднем промежуток между установлением этих диагнозов составляет 2-3 года. Заболеваемость колоректальным раком в первый год установления диагноза СРК составляет около 1%, что несколько выше ее значений в целом у населения, но уже через год она возвращается к популяционному уровню.

Исходя из коварства протекания СРК, нередко клиническая картина может ошибочно восприниматься или маскировать какую-либо органическую патологию органов ЖКТ или малого таза. Это обуславливает существующий повышенный риск у пациентов с СРК быть подвергнутыми ненужному хирургическому вмешательству. Тому свидетельством являются клинические исследования, которые демонстрируют следующие неутешительные данные, касающиеся

этого вопроса – больным СРК почти в три раза чаще выполняется ненужная холецистэктомия и в два раза чаще – аппендэктомия или гистерэктомия.

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

Таким образом, лица, обратившиеся к врачу с очевидной клинической картиной СРК, становятся «СРК-пациентами». Далеко не все субъекты с симптомами СРК направляются к специалисту. Однако такие пациенты составляют не менее 12% всех больных, посещающих врачей общей практики, и около 30% больных, консультирующихся у гастроэнтерологов. Распространенность «СРК-пациентов» значительно ниже, чем лиц с симптомами, у которых можно было бы диагностировать СРК. Количество консультируемых женщин по сравнению с мужчинами примерно одинаковое – около 50%, в то время как женщины страдают этим заболеванием чаще мужчин. Вероятность оказаться «СРК-пациентом» определяется не только количеством симптомов, но также и психосоциальными детерминантами.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.), 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);
- смешанный подтип СРК (СРК-С).

Пациенты, которые соответствуют диагностическим критериям СРК, но точное определение одного из трех типов вызывает сложности, должны быть отнесены к категории неклассифицированного СРК. В целом показано, что частота подтипов СРК примерно одинакова, хотя в некоторых исследованиях были получены данные о доминировании СРК-С (рис. 5). Согласно крупному эпидемиологическому исследованию ROMERUS, проведенному в России (более 1000 пациентов), у 28,1% пациентов регистрировался СРК-З, 28,9% – СРК-Д, 11,9% – СРК-С и у 31,1% – неклассифицируемый тип СРК.

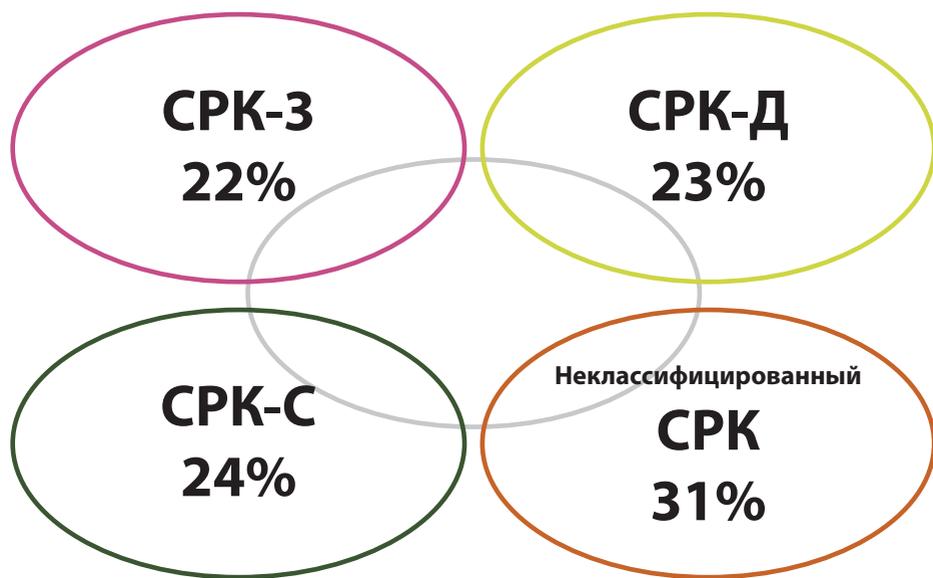


Рисунок 5. Частота подтипов СРК (Lovell R.M., Ford A.C., 2012)

Выделение вариантов течения СРК оправдано с практической точки зрения, так как определяет дальнейший выбор первичного курса лечения. Более того, в зависимости от доминирующего симптома формировался тот или иной план дополнительного обследования больных. Однако следует отметить, что такое деление весьма условно. У большинства больных выделить ведущий синдром бывает достаточно сложно в связи с тем, что часто отмечается трансформация одной формы в другую, например при смене запоров диареей и т.д. В последнее время эта особенность течения синдрома нашла патогенетическое обоснование в концепции единства механизмов

развития симптомов СРК. Помимо этого, 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.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Несмотря на существенные продвижения в области изучения механизмов, индуцирующих симптоматику СРК, к настоящему моменту единой этиопатогенетической модели формирования рассматриваемой патологии не существует. В последние десятилетия изучение функциональных заболеваний ЖКТ в значительной мере проводилось с позиций нейрогастроэнтерологии – науки, позволяющей проанализировать особенности нейральной регуляции деятельности органов ЖКТ. Работы в этой области углубили наши знания о роли центральной и периферической нервной системы в функционировании, регуляции моторики органов ЖКТ и инициации ноцицептивных сигналов. Впервые в Римских критериях IV пересмотра комитет экспертов акцентировал внимание на том, что функциональные заболевания ЖКТ – это группа расстройств, характеризующаяся нарушением взаимодействия между ЦНС (головной мозг) и периферическим звеном нервной системы, обеспечивающими деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг – ЖКТ»). По сути, в этой характеристике отражена новая дефиниция функциональных заболеваний ЖКТ, предложенная экспертным советом обновленного Римского консенсуса.

В качестве базовой концепции развития любого функционального заболевания ЖКТ рассматривается биопсихосоциальная модель, предполагающая мультифакториальность генеза (рис. 6). В детском возрасте генетические, социокультурные и средовые факторы могут оказывать большое влияние на психосоциальное развитие человека, его личностные качества, восприимчивость к стрессам и навыки преодоления трудностей. Эти факторы также во многом определяют предрасположенность к дисфункциональным расстройствам ЖКТ,

включая нарушения моторики и сенситивности, альтерацию локальных иммунных свойств слизистой оболочки и состава микробиоты. Именно в рамках этой модели формирования СРК центральное место занимает дисфункция оси «головной мозг – ЖКТ» на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях.



Рисунок 6. Биопсихосоциальная модель генеза функциональных заболеваний ЖКТ (Drossman D.A., 2016)

Таким образом, на текущий момент этиопатогенез СРК рассматривается как сложный мультифакторный процесс, причинно-следственные связи которого продолжают активно изучаться. Наиболее вероятно, что комбинация ряда физиологических, генетических, экологических и психологических факторов у конкретного пациента ведет к развитию определенных комбинаций моторных нарушений ЖКТ и, как следствие, к проявлению симптомов СРК.

В настоящий момент предполагается, что в возникновении СРК и его клинических проявлений играют роль следующие факторы:

- генетическая предрасположенность;
- перенесенные кишечные инфекции;
- качественные и количественные изменения кишечной микробиоты;
- нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника;
- психосоциальные факторы (стрессовые ситуации, депрессивные и тревожные расстройства, эмоциональное/физическое/сексуальное насилие);

- диетические факторы (продукты из пшеницы, молочные продукты, FODMAP и пр.).

Вышеперечисленные факторы могут индуцировать два основных компонента патогенеза СРК: нарушения моторной активности кишечника и формирование феномена висцеральной гиперчувствительности. Однако, несмотря на большое количество исследований, проведенных в этом направлении, результаты большинства из них носят противоречивый характер, а специфичные закономерности этиопатогенеза пока не установлены.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Наследственный компонент СРК активно изучался в последние десятилетия. Недавно проведенное в Швеции общенациональное исследование, включающее более 50 000 случаев, показало повышенный риск развития СРК среди родственников первой, второй и третьей степени, что четко указывает на наличие генетического компонента в генезе этого заболевания. В настоящее время накапливаются данные, свидетельствующие о том, что генетический риск при СРК может реализовываться как в виде сложной полигенной модели, так и в рамках редких аномалий одного гена. Для большинства пациентов с СРК генетический фон будет состоять из большого набора общих полиморфных вариантов, каждый из которых вносит небольшой вклад в генез заболевания. В то же время могут быть подгруппы пациентов, у которых генетическая изменчивость отдельных генов с высокой пенетрирующей способностью составляет большую часть фенотипа. Иллюстрацией этого феномена являются результаты исследования клиники Мейо типа «случай–контроль», продемонстрировавшие, что у 2,2% пациентов с СРК отмечаются редкие функциональные мутации гена *SCN5A*, которые абсолютно не характерны для здоровых лиц. Данный ген кодирует ионный канал $NaV1.5$, экспрессированный в интерстициальных клетках Кахаля, играющих важнейшую роль в управлении спонтанной моторикой ЖКТ, в том числе являющихся пейсмейкерами, задающими частоту медленных волн электрического потенциала гладкой мышечной ткани ЖКТ. Аналогичные результаты были недавно продемонстрированы применительно к гену

SI, кодирующего сахаразу-изомальтазу, кишечную дисахаридазу, ответственную за переваривание 60% пищевого крахмала и сахарозы в кишечнике.

В целом на сегодняшний день более 60 генов-кандидатов, предположительно ассоциированных с СРК, было идентифицировано. Большинство из них участвуют в синтезе и повторном захвате серотонина, активации иммунокомпетентных клеток, передаче нейропептидных

Таблица 1. Приоритетные гены-кандидаты, ассоциированные с риском развития СРК

| Ген | Функция | Преимущественный фенотип СРК |
|----------------|---|------------------------------|
| <i>TNFSF15</i> | TNF-подобный лиганд 1A (TL1A), модулирующий воспалительные реакции в кишечнике | СРК-З |
| <i>TLR9</i> | Toll-подобный рецептор, который активирует иммунную систему путем распознавания специфических паттернов микроорганизмов | ПИ-СРК |
| <i>HTR3E</i> | Рецептор серотонина, являющегося нейромедиатором в ЦНС и ЖКТ | СРК-Д |
| <i>NPSR1</i> | Рецептор нейропептида <i>S</i> , экспрессируется в клетках головного мозга и энтероэндокринных клетках, участвует в тревоге, воспалении, ноцицепции | СРК |
| <i>KLB</i> | Корцептор фактора роста фибробластов 19 (FGFR4) на мембране гепатоцитов, необходим для подавления синтеза желчных кислот в печени | СРК-Д |
| <i>SCN5A</i> | Потенциал-зависимый натриевый канал (NaV1.5), экспрессируется в интерстициальных клетках Кахала, участвующих в регуляции моторики ЖКТ | СРК-З |
| <i>CDC42</i> | Небольшая ГТФаза Rho-подсемейства, участвующая в регуляции клеточного цикла и, возможно, эпителиальной барьерной функции посредством дифференцировки и пролиферации кишечных стволовых клеток | СРК-З |
| <i>IL10</i> | Цитокин IL-10, реализующий противовоспалительные свойства | СРК |
| <i>SI</i> | Сахараза-изомальтаза, участвует в переваривании пищевого крахмала и сахарозы | СРК-Д |
| <i>SERT</i> | Натрий-зависимый транспортер серотонина, участвует в обратном захвате серотонина клетками | СРК-З |
| <i>GNB3</i> | Компонент G-белков, относящихся к ГТФазам и функционирующих в качестве вторичных посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах | СРК-Д |

сигналов, ноцицепции, синтезе желчных кислот и кишечной секреции. К сожалению, большинство этих исследований проводились на достаточно маленьких выборках, а их результаты не были воспроизведены в дальнейшем. Среди наиболее релевантных генов можно назвать *TNFSF15*, *TLR9*, *HTR3E*, *NPSR1*, *KLB*, *CDC42*, *IL10*, *SERT*, *GN β 3*, а также упоминавшиеся выше *SCN5A* и *SI* (табл. 1). Недавний мета-анализ полногеномных ассоциативных исследований Bonfiglio F. и соавт. (2018 г.) выявил более 64 генов, в большей или меньшей степени ассоциированных с риском СРК, большинство из которых по функциональному классу относятся к регуляторам деятельности ионных каналов.

ПЕРЕНЕСЕННЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Примерно у более чем 10% больных, перенесших острый инфекционный гастроэнтерит, в последующем стойко сохраняются симптомы, которые соответствуют диагностическим критериям СРК. Точная причина того, почему одни пациенты полностью выздоравливают, а у других формируется устойчивый симптомокомплекс, характерный для СРК, до конца не изучена. Предполагаемый механизм этого явления заключается в полиморфизмах генов, отвечающих за иммунную реакцию на внедрение патогенного микроорганизма и, следующее за этим, специфическое воспаление. Среди генов-кандидатов, ассоциированных с ПИ-СРК, выделяют *TLR9*, *IL6* и *CDH1*. Изучение серий биоптатов после перенесенного инфекционного гастроэнтерита, вызванного *Campylobacter jejuni*, продемонстрировало наличие воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке с увеличением количества энтерохромафинных клеток, содержащих серотонин, и Т-лимфоцитов (CD3, CD4 и CD8). Гиперплазия энтерохромафинных клеток, приводящая к повышенной продукции серотонина, может индуцировать нарушения моторики нижних отделов ЖКТ, провоцируя диарею, а также инициировать феномен висцеральной гиперчувствительности. Помимо этого, на фоне воспаления, вызванного инфекционным агентом, снижается экспрессия транспортеров серотонина (SERT), что приводит к нарушению повторного захвата и деградации серотонина.

Существуют и другие теории, объясняющие формирование ПИ-СРК. Так, некоторые авторы описывают развитие идиопатической мальабсорбции желчных кислот у пациентов, перенесших острые желудочно-кишечные инфекции, что может индуцировать симптоматику СРК-Д. Помимо этого, у пациентов с ПИ-СРК в анамнезе чаще отмечается факт антибиотикотерапии – общепринятого фактора риска СРК, приводящего к альтерации качественного и количественного состава микробиоты кишечника.

КАЧЕСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

В последние 10-15 лет активно изучалась потенциальная взаимосвязь СРК с изменениями микрофлоры толстой кишки. С современных позиций кишечная микробиота представляет собой высокоорганизованную систему, реагирующую качественными и количественными сдвигами на различные состояния организма, обладающую чрезвычайно высоким метаболическим потенциалом и играющую значимую роль в развитии патологии органов пищеварения. Связь СРК с нарушением микрофлоры строится на поисках прямых и непрямых доказательств. Прямые доказательства основываются на идентификации различных представителей тонкокишечной и фекальной флоры и количественной их оценке. Считается, что именно разнообразный, но стабильный состав микрофлоры кишечника является определяющим для здорового его функционирования.

К настоящему времени многими авторитетными специалистами было высказано предположение, что микрофлора толстой кишки у пациентов с СРК характеризуется дисбиозом, что приводит к увеличению ферментации, избыточному газообразованию и развитию характерных для заболевания симптомов. Метагеномный анализ полостной кишечной микробиоты у пациентов с СРК демонстрирует различные паттерны изменений в зависимости от подтипа заболевания. Так, микробиота пациентов с СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) характеризуется снижением разнообразия. При этом отмечается достоверное количественное снижение семейств *Ruminococcaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Methanobacteriaceae* ($p < 0,006$). В свою очередь

снижение разнообразия не отмечается у пациентов с СРК-3 (рис. 7). Недавно завершённое проспективное исследование Tap J. и соавт. (2017 г.) с участием 110 пациентов с СРК показало, что степень тяжести заболевания отчетливо коррелировала с микробиотической сигнатурой, характеризующейся снижением микробного разнообразия и снижением распространенности *Methanobacteriales* и *prevotella*.

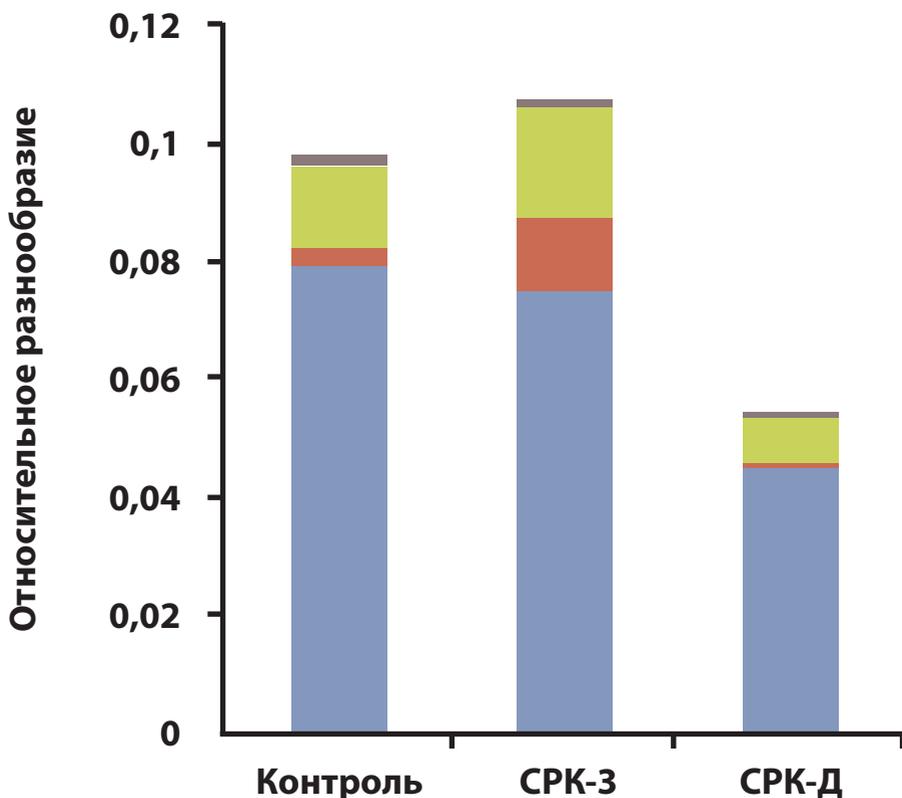


Рисунок 7. Изменения микробиома толстой кишки у пациентов с СРК (Pozuelo M. и соавт., 2015)

К изменениям микробиоты у пациентов с СРК также можно отнести синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), характеризующийся увеличением числа нормальной микробной флоры и/или появлением микрофлоры патологического типа в тонкой кишке, приводящим к развитию функциональных нарушений

пищеварительного конвейера. Как было показано к настоящему времени, среди пациентов с СРК доля распространения СИБР, как правило, высока и колеблется от 4 до 64% (84% в некоторых случаях). Недавний метаанализ Chen В. и соавт. (2018 г.), обобщивший результаты 50 исследований (8398 пациентов с СРК, 1432 лиц контроля), подтвердил, что СИБР многократно чаще выявляется у больных СРК (ОШ 4,7; 95% ДИ: 3,1-7,2). При этом факторами риска наличия СИБР являются женский пол (ОШ 1,5; 95% ДИ: 1,0-2,1), пожилой возраст (СРС 3,1 лет; 95% ДИ: 0,9-5,4) и подтип СРК-Д (ОШ 1,7; 95% ДИ: 1,3-2,3). 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 фактором по отношению к СИБР, а СИБР лишь его усугубляющим или наоборот – до сих пор остается вопросом спорным.

Релевантность изменений кишечной микробиоты в генезе симптоматики СРК подчеркивается исследованиями, демонстрирующими негативное влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение заболевания. Так, одномоментное исследование методом структурированного онлайн-интервью (5157 респондентов) показало, что у 31,9% пациентов с СРК отмечалось ухудшение симптоматики во время пандемии. В другой работе продемонстрировано, что после перенесенной инфекции COVID-19 у 5,3 % ранее здоровых лиц наблюдается дебют СРК (среди последних у 60% развивается вариант заболевания с преобладанием диареи, у 20% – с запором, еще у 20% – недифференцированный вариант). Показано, что и у пациентов с СРК и у лиц, перенесших COVID-19, наблюдаются однонаправленные изменения состава кишечной микробиоты: снижается бактериальное альфа-разнообразие, повышается уровень условно-патогенных микроорганизмов, а также уменьшается доля комменсалов.

НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА

На настоящий момент нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника рассматривается многими специалистами в качестве одного из ведущих патогенетических механизмов СРК. Первые

данные о повышении проницаемости слизистой оболочки кишечника у пациентов с СРК были получены в популяции ПИ-СРК более 15 лет назад. Уже в более поздних исследованиях этот факт был подтвержден и для неинфекционно-индуцированного варианта СРК. Более того, в одном из исследований повышенная проницаемость значительно коррелировала с уровнем тревоги и депрессии пациентов. При анализе биоптатов у больных СРК отмечается альтерация экспрессии и распределения белков плотных контактов, которая отмечается во всех отделах кишечника. В частности, при сравнении со здоровыми лицами, характерными изменениями являются снижение экспрессии белка ZO-1 и протеасом-опосредованная деградация окклюдина. При сравнении профиля экспрессии белков плотных контактов между подтипами заболевания отмечается достоверное снижение экспрессии клаудина-1 и окклюдина у пациентов с СРК-Д, которое не наблюдается при других подтипах СРК.

Нарушения барьерной функции, связанные с компрометацией плотных контактов, приводят к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника и поступлению различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку слизистой, приводя к активации иммунокомпетентных клеток. Последние, вырабатывая ряд цитокинов, оказывают влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности и альтерацию моторной функции кишечника. В литературе феномен активации локального воспалительного ответа у пациентов с СРК описан термином «low-grade inflammation» (низкоактивное воспаление). Действительно, иммуногистологические исследования демонстрируют увеличение числа активированных иммунокомпетентных клеток, включая Т-лимфоциты и тучные клетки в слизистой оболочке кишечника, что свидетельствует о роли местной иммунной системы в патогенезе СРК.

Повышенное количество лимфоцитов неоднократно наблюдалось в биоптатах толстой и тонкой кишки у пациентов с СРК-Д и ПИ-СРК. В одном из исследований в слизистой тощей кишки у 90% пациентов с клинически выраженным СРК отмечались инфильтрация лимфоцитов вокруг межмышечных нервных сплетений, а ассоциирован-

ная дегенерация нейронов у 60% больных. IFN- γ , вырабатываемый активированными лимфоцитами, индуцирует фосфорилирование легких цепей миозина, приводя к сокращению актин-миозинового кольца апикальной части энтероцитов, увеличивая проницаемость плотных контактов. Помимо этого, по данным Barbaro M.R. и соавт. (2016 г.), данный цитокин снижает экспрессию белков SERT, приводя к нарушению метаболизма серотонина в слизистой кишечника. Значительно повышенные уровни INF- γ и, наоборот, пониженные уровни противовоспалительного IL-10 были обнаружены в слизистой оболочке кишечника пациентов с СРК и ПИ-СРК в ряде исследований.

Однако ключевое место в современных концепциях патогенеза СРК отводится тучным клеткам – эффекторному звену иммунного ответа. Повышенное количество этих клеток отмечается в биоптатах различных отделов кишечника пациентов с СРК в сравнении со здоровыми лицами. Метаанализ 22 исследований показал, что у пациентов с СРК по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток в ректосигмоидном отделе толстой кишки (СРС: 0,38; 95% ДИ: 0,06-0,71) и нисходящей ободочной кишке (СРС: 1,69; 95% ДИ: 0,65-2,73), при этом данные изменения характерны как для СРК-Д, так и СРК-З. Более того, в одном из исследований была продемонстрирована корреляция между наличием, выраженностью абдоминальной боли и присутствием активированных тучных клеток вблизи нервных окончаний толстой кишки. Активация тучных клеток приводит к их дегрануляции с высвобождением различных биологически-активных веществ, включая сериновые протеазы (триптаза, химаза), гистамин и серотонин. Данные факторы путем связи со специфическими рецепторами нервных терминалей ноцицептивных афферентных нейронов приводят к их сенситизации с формированием феномена висцеральной гиперчувствительности. Это подтверждается тем фактом, как уже упоминалось, что тучные клетки часто находятся вблизи нервных окончаний многих типов нейронов, иннервирующих кишечник (рис. 8). Результаты последних исследований свидетельствуют, что среди всех вырабатываемых тучными клетками медиаторов главная роль в генезе СРК принадлежит сериновым

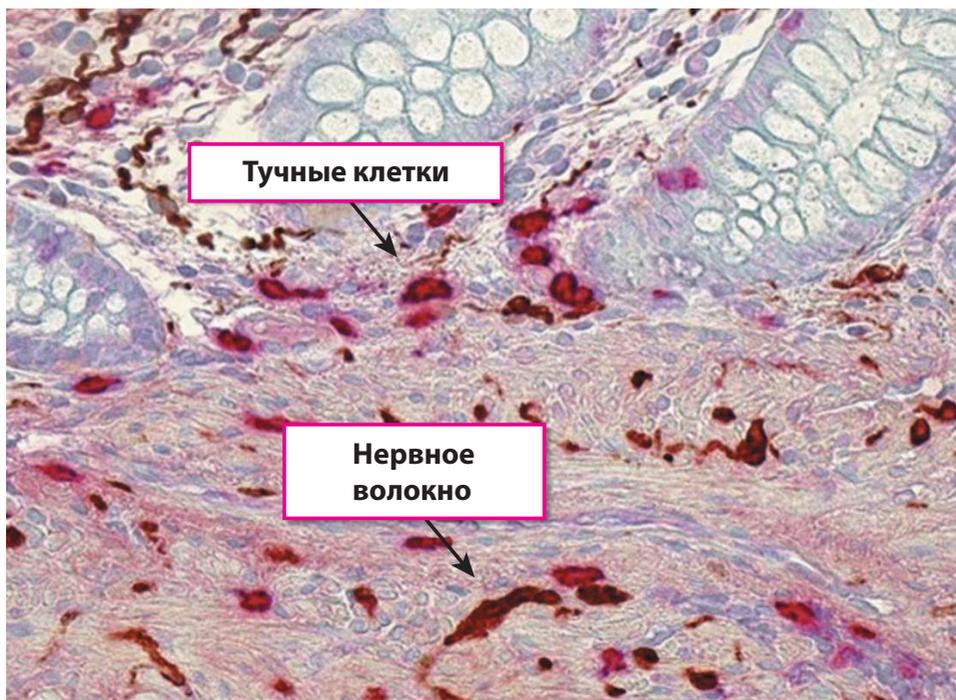


Рисунок 8. В гистологическом препарате больного СРК-Д идентифицируется большое количество тучных клеток, расположенных периневрально (Ford A.C., Talley N.J., 2015)

протеазам. Действительно, у пациентов с СРК в образцах кала обнаруживается высокая протеолитическая активность, обусловленная сериновыми протеазами. В свою очередь в биоптатах толстой кишки пациентов с СРК-Д и СРК-З достоверно чаще по сравнению с лицами контроля выявляется повышенная экспрессия мРНК триптазы и мРНК рецепторов, активируемых протеазами 2-го типа (PAR-2). В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что введение экстракта кала от этих пациентов способствовало повышению межклеточной проницаемости и снижению болевого порога у мышей. При этом появлявшиеся изменения подвергались обратному развитию при приеме ингибиторов сериновых протеаз. В другом экспериментальном исследовании Du L. и соавт. (2019 г.) было показано, что активация PAR-2 увеличивает кишечную проницаемость, снижая экспрессию белков плотных контактов, приводя к активации иммунной системы и висцеральной гиперчувствитель-

ности на модели ПИ-СРК. Помимо этого, в недавнем клиническом исследовании Edogawa S. и соавт. (2020 г.) было продемонстрировано, что пациенты с высоким уровнем протеолитической активности имели большую выраженность симптоматики и более высокую проницаемость толстой кишки *in vivo* и *ex vivo*. Таким образом, повышенная проницаемость, ассоциированная с альтерацией белков плотных контактов у пациентов с СРК, ведет к активации тучных клеток и их последующей дегрануляции с высвобождением большого количества сериновых протеаз, приводящих к формированию феномена висцеральной гиперчувствительности и инициирующих замыкание своеобразного «порочного круга» за счет собственного негативного влияния на барьерную функцию слизистой оболочки кишечника (рис. 9).

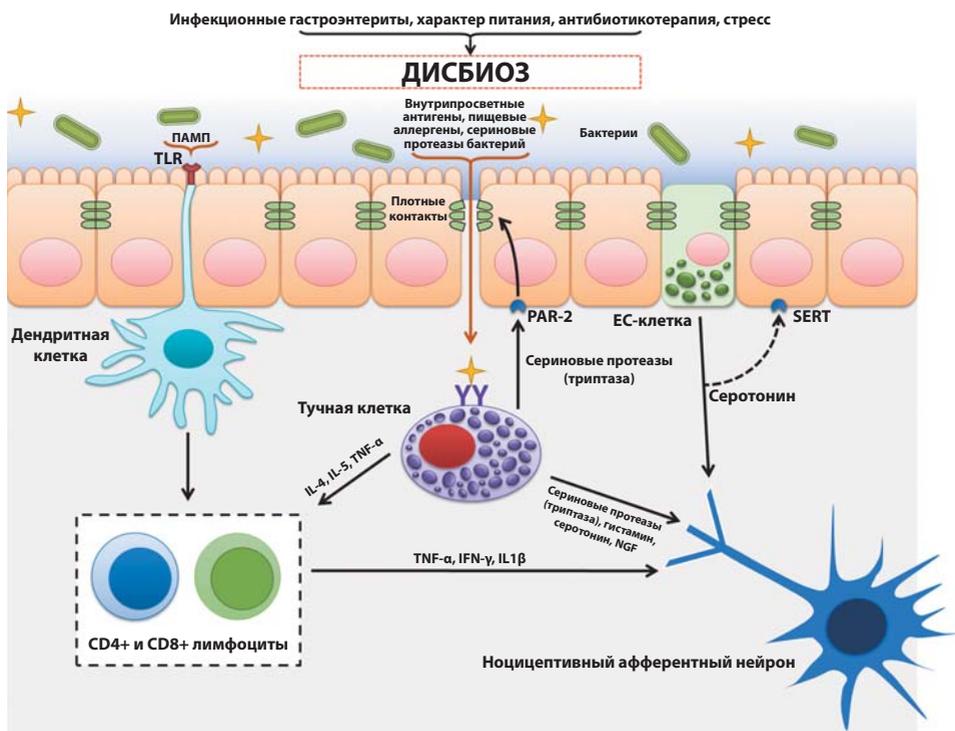


Рисунок 9. Роль повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе СРК (Андреев Д.Н., 2019)

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ

СРК не является психиатрическим или психологическим расстройством. Однако психологические факторы могут играть существенную роль в персистенции симптомов и влиять на эмоциональную оценку их тяжести, а следовательно, значительно ухудшать качество жизни, побуждая пациентов чрезмерно обращаться за медицинской помощью. Предполагается, что под влиянием стрессовых ситуаций, психических травм могут возникать эмоциональные реакции, проявляющиеся вегетативно-соматической симптоматикой. К наиболее часто встречаемым психологическим нарушениям при СРК относятся тревожные состояния, депрессия, соматизация, ипохондрия, навязчивые состояния и фобии. Особое внимание уделено тревожности и депрессии, которые по разным оценкам отмечаются у 40-94% пациентов с СРК. В недавнем метаанализе Zamaní M. и соавт. (2019 г.), обобщившем результаты 73 исследований, распространенность тревоги и тревожных расстройств у пациентов с СРК составили 39,1% (95% ДИ: 32,4-45,8) и 23% (95% ДИ: 17,2-28,8) соответственно. В свою очередь, частота депрессивных симптомов и расстройств у пациентов с СРК составили 28,8% (95% ДИ: 23,6-34) и 23,3% (95% ДИ: 17,2-29,4) соответственно. Более ранний метаанализ Zhang Q.E. и соавт. (2018 г.) продемонстрировал, что по сравнению со здоровыми лицами пациенты с СРК испытывают достоверно более частые (ОШ 9,21; 95% ДИ: 4,56-18,57) и выраженные депрессивные симптомы (стандартизованная разность средних (СРС) 2,02; 95% ДИ: 1,56-2,48). В последних работах также отмечается связь СРК и биполярного расстройства. Последний метаанализ, включивший в себя 6 исследований, показал, что распространенность биполярного расстройства достоверно выше у пациентов с СРК, чем у лиц контроля (ОШ 2,48; 95% ДИ: 2,35-2,61).

По одной из гипотез роль стресса эмоциональной нестабильности в генезе СРК базируется на выработке кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) – пептида, вырабатываемого паравентрикулярным ядром гипоталамуса и предположительно обеспечивающего ответ на стрессовую ситуацию. В ряде исследований было продемонстрировано, что гиперактивность КРГ и КРГ-рецепторной сигнальной системы ответственна за тревожность и депрессию. КРГ может вли-

ять на центральную обработку ноцицептивных сигналов, играя роль в формировании феномена висцеральной гиперчувствительности. К настоящему времени было показано, что внутривенные инфузии КРГ приводят к увеличению выраженности абдоминальной боли и нарушению моторики кишечника у пациентов с СРК в большей степени, чем у лиц контрольной группы. Более того, рассмотренная выше симптоматика может уменьшаться при введении антагонистов рецепторов к КРГ. Помимо этого, КРГ играет роль в активации тучных клеток.

ДИЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

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

С одной стороны, существуют попытки все объяснить так называемой пищевой аллергией или непереносимостью – аллергической реакцией у предрасположенных лиц в ответ на прием определенных продуктов, например коровье молоко, арахис, соя и др. В более широком смысле пищевую непереносимость следует определять как не токсическую и не иммунноопосредованную побочную реакцию организма на компоненты пищи и фармакологические пищевые препараты в ней, в их числе гистамин, серотонин, моносодиевый глутамат, сульфаты, норадреналин и тирамин. Именно поэтому, в последние годы многие исследователи сосредоточили свое внимание на изучении роли диеты вообще и элиминационных диет в частности, при СРК, и некоторые из них обнаруживали определенные успехи по позитивному влиянию на симптоматику и улучшению качества жизни. Однако на сегодня убедительных универсальных диет, которые можно было бы предложить для курации какого-либо из вариантов СРК, к сожалению, так и не существует. Единство мнений имеется лишь в вопросе необходимости дальнейших тщательно спланированных стандартизированных исследований, впрочем, это касается и большинства вопросов патофизиологии и терапии СРК.

С другой стороны, относительно недавно был предложен механизм, посредством которого пищевые факторы могут способствовать поддержанию СРК-симптоматики – это плохоусваиваемые нутриенты, нарушающие желудочно-кишечную функцию и чувствительность, действуя осмотически и посредством ферментации в ободочной кишке. Наиболее изученными компонентами пищи, влияние которых пагубно сказывается на течении СРК, являются ферментируемые олигосахариды (фруктаны и галактаны), дисахариды (лактоза), моносахариды (фруктоза) и полиолы (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, где они быстро ферментируются, вызывая симптомы вздутия живота и боли.

Причины, обуславливающие неадекватную абсорбцию FODMAP, связаны со следующими факторами:

- отсутствие внутрипросветных кишечных ферментов, способных к гидролизу гликозидных связей, содержащихся в углеводах;
- отсутствие/низкая активность ферментов щеточной каемки (лактазы);
- недостаточная эффективность эпителиальных белков-транспортеров GLUT-2, GLUT-5.

В частности, минимальная абсорбция фруктанов в тонкой кишке обуславливается отсутствием в ЖКТ человека ферментов, которые способны расщеплять β -(2-1) фруктозо-фруктозные гликозидные связи. Галактаны практически не всасываются в тонкой кишке ввиду отсутствия фермента α -галактозидазы. Низкое всасывание лактозы определяется абсолютной или относительной недостаточностью экспрессии в тонкой кишке фермента лактазы (гиполактазия), которая определяется у 70% людей. Фруктоза всасывается пассивно ворсинками эпителия путем облегченной диффузии с помощью белка-транспортера – GLUT-5. При этом глюкоза облегчает всасывание свободной фруктозы за счет активации более быстрой диффузии с участием транспортера GLUT-2. Поэтому избыток фруктозы при недостатке глюкозы приводит к ухудшению всасывания первой. Полиолы являются слишком большими молекулами для простой диффузии, что обуславливает их низкую абсорбцию в кишечнике.

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 все FODMAP являются осмотически-активными молекулами, приводящими к увеличению объема внутрисветовой 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.

ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

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

Феномен висцеральной гиперчувствительности был обнаружен в 70-е годы прошлого столетия в результате оценки порога ощущений больных в ответ на ректальное растяжение. Методика этого теста, с одной стороны, достаточно проста – в прямую или сигмовидную кишку заводится зонд с раздуваемым воздухом или жидкостью баллоном и, в зависимости от того, на какой объем баллона реагирует пациент, делают выводы о степени чувствительности. С другой стороны, несмотря на кажущуюся простоту проведения теста, эта методика не нашла широкого применения в рутинной практике и пока продолжает использоваться исключительно в научных целях.

Висцеральная гиперчувствительность – это повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые стимулы. Этот феномен выявляется среди 50-60% пациентов с СРК (рис. 10). По данным исследований, выраженность висцеральной гиперчувствительности достоверно коррелирует с симптомами СРК. Данный феномен может реализовываться посредством как периферических, так и центральных механизмов, влияющих на вос-

приятие боли. В большом количестве исследований с различными методиками было показано, что у пациентов с СРК сенсорные пороги восприятия боли в ответ на раздувание ректального баллона достоверно снижены. В 2000 году Mertz Н. и соавт. показали различия в активации участков мозга в ответ на болезненный стимул прямой кишки при СРК у пациентов в сравнении с контрольной группой. А спустя год в другом исследовании была ярко продемонстрирована роль центральных механизмов висцеральной гиперчувствительности у больных СРК. В этом исследовании 12 здоровым добровольцам и 12 пациентам с СРК (форма без запора) на фоне баллонно-дилатационного теста выполнялась позитронно-эмиссионная томография, при которой по изменению интенсивности регионального мозгового кровотока оценивалась центральная обработка висцеральной

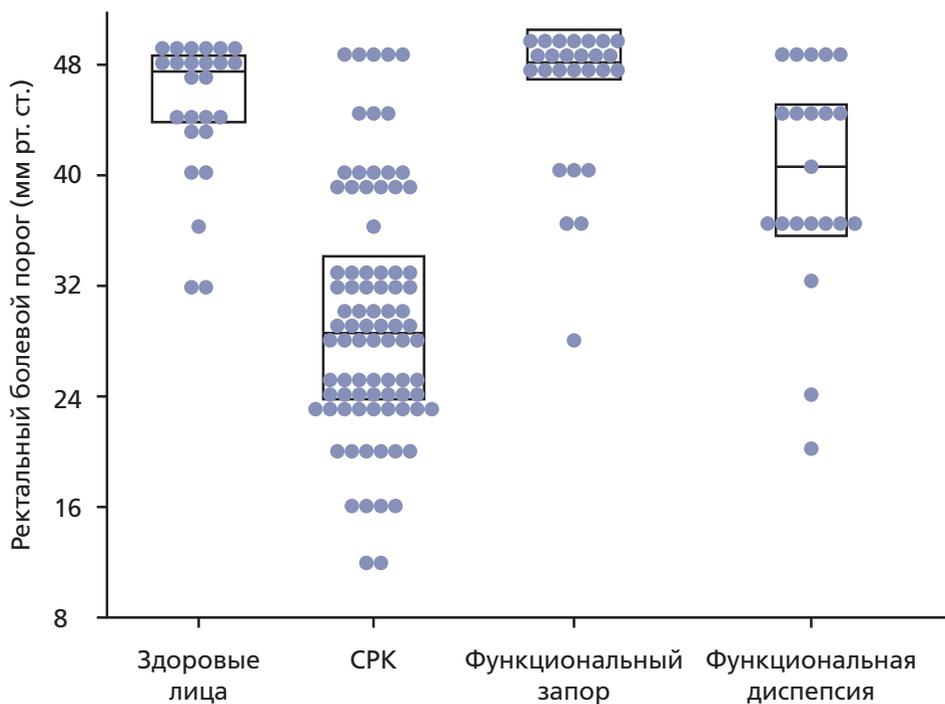


Рисунок 10. Изменение ректального болевого порога у пациентов с различными функциональными заболеваниями (Bouin M. et al., 2002)

афферентной информации. Пациенты с СРК продемонстрировали различие в мозговых ответах на ректосигмоидные раздражители и, вероятно, связано это с измененной центральной норадренергической модуляцией.

Причины формирования висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК продолжают изучаться. По наиболее распространенной гипотезе данный патофизиологический механизм индуцируется цепочкой событий, связанных с повышением проницаемости слизистой оболочки кишечника и активацией ряда иммунокомпетентных клеток. Последние, вырабатывая ряд цитокинов, оказывают влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности.

НАРУШЕНИЯ МОТОРИКИ КИШЕЧНИКА

Нарушение моторики нижних отделов ЖКТ признано одним из основных патофизиологических механизмов СРК, однако четкая корреляция этих нарушений с симптоматикой синдрома не всегда прослеживается. Двигательная активность толстой кишки у здоровых людей в основном состоит из ритмичных фазовых сокращений (РФС), обеспечивающих смешивание химуса, и ультрапропульсивных сокращений, представленных преимущественно гигантскими мигрирующими сокращениями (ГМС), ответственными за продвижение химуса по кишечнику. Важная роль в нормальном функционировании моторной функции кишечника отводится механизму нисходящего торможения, который обеспечивает расслабление нисходящего сегмента кишки с инактивацией РФС в ответ на ГМС. Именно нисходящее торможение необходимо для эффективной пропульсивной функции ГМС. Нарушение функции этого механизма, а также повышение амплитуды ГМС и формирование феномена висцеральной гиперчувствительности объясняет связь нарушений моторики нижних отделов ЖКТ с генерацией абдоминальной боли у пациентов с СРК.

У здоровых лиц афферентный сигнал, генерируемый ГМС, находится выше псевдоэффективного порога, но ниже болевого порога, что не приводит к формированию болевых ощущений,

связанных с моторикой кишечника (рис. 11). В свою очередь у пациентов с СРК боль может быть опосредована следующими механизмами:

- увеличение амплитуды ГМС генерирует афферентный сигнал, превышающий болевой порог;
- феномен висцеральной гиперчувствительности снижает болевой порог, так что афферентный сигнал, генерируемый ГМС с нормальной амплитудой, превышает порог восприятия боли;
- отсутствует нисходящее торможение в ответ на ГМС, что генерирует отдельный ноцицептивный афферентный сигнал.

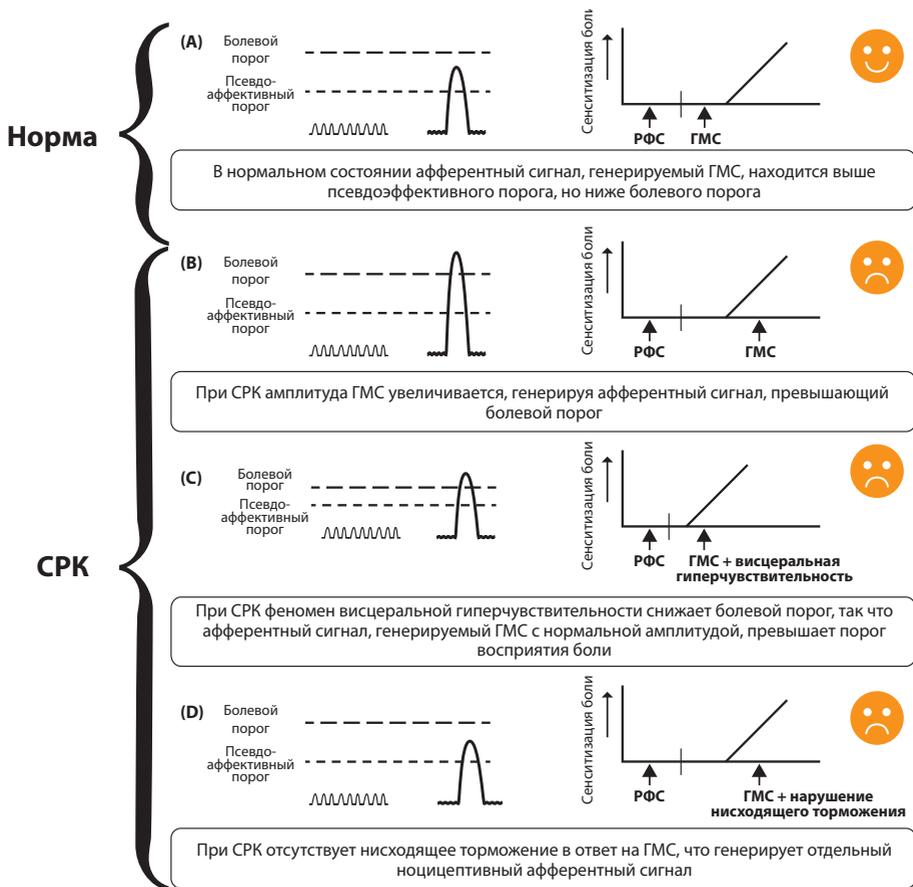


Рисунок 11. Роль нарушений моторики нижних отделов ЖКТ в формировании болевого сигнала у пациентов с СРК (Sarna S.K., 2010)

Текущие исследования демонстрируют, что частота и амплитуда ГМС значительно возрастают у пациентов с СРК-Д. Данные изменения коррелируют с выраженностью болевого синдрома/спазмов и частотой опорожнения кишечника у этих пациентов. При этом амплитуда и частота ГМС значительно снижаются у пациентов с запорами.

Нарушения моторики кишечника у пациентов с СРК, помимо формирования болевого синдрома, находят свое отражение и в изменении частоты и кратности стула. Согласно целому ряду исследований, кишечный транзит, как правило, ускоряется при СРК-Д и замедляется при СРК-З, однако сообщения о взаимосвязи и корреляции между перистальтикой толстого кишечника и подтипами СРК весьма противоречивы (рис. 12).

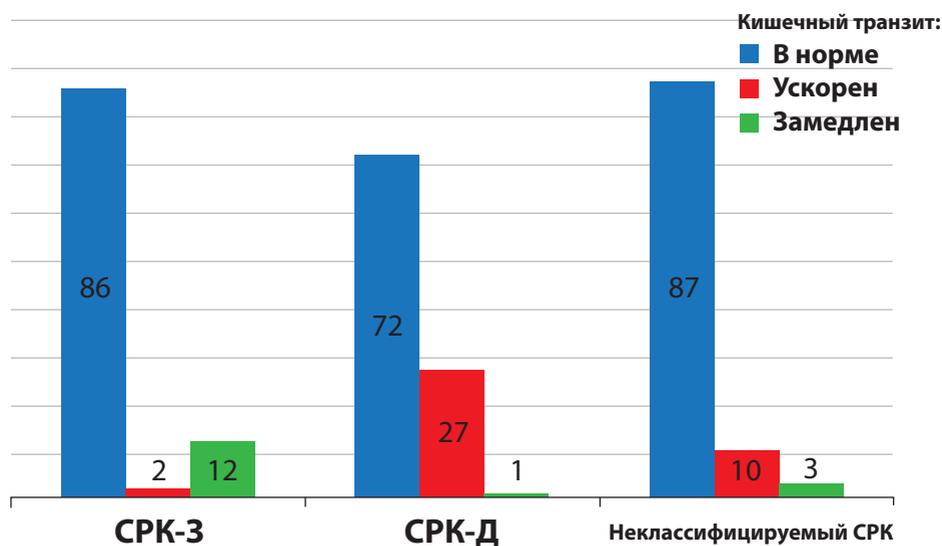


Рисунок 12. Изменение времени кишечного транзита у пациентов с СРК (Törnblom H. и соавт., 2012)

ДИАГНОСТИКА

Диагноз СРК должен устанавливаться с неперменной опорой на 4 ключевые позиции: анамнез и клиническая картина, физикальный осмотр с соблюдением методологии пропедевтики, мини-

мально необходимые лабораторные тесты и, если имеется клиническая необходимость, инструментальная диагностика.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Диагностика СРК начинается с тщательного сбора анамнеза и оценки клинической картины заболевания, для которой характерна абдоминальная боль и изменения кратности дефекаций и/или изменения консистенции стула. Наличие симптомов тревоги требует более детального обследования пациента с целью исключения органической патологии даже при выявлении диагностических критериев СРК (рис. 13).



Рисунок 13. Алгоритм диагностики СРК

Пациенты с СРК часто жалуются, что симптомы возникают или усугубляются после приема пищи, хотя описываемые проявления достаточно неспецифичны для включения их в диагностические критерии рассматриваемого заболевания. Целесообразно опрашивать пациентов о характере употребляемой ими пищи, при этом особое внимание необходимо уделять появлению кишечных симптомов при употреблении молочных продуктов, пшеницы, кофеина, фруктов, овощей, соков, подслащенных безалкогольных напитков и жевательной резинки, так как эти продукты могут провоцировать появление или усиливать симптомы СРК.

Абдоминальная боль является обязательным признаком СРК. Здесь необходимо подчеркнуть патогенетическую особенность болевого синдрома при СРК, которая носит название висцеральной гиперчувствительности и определяется двумя характерными чертами – гипералгией и аллодинией. Гипералгезия – это чрезмерное восприятие болевых стимулов, а аллодиния – это состояние, когда неболевые стимулы, такие, например, как тактильные, температурные, проприоцептивные, вызывают ощущение боли. Боль у пациентов с СРК может локализоваться в любой области живота, однако чаще, отмечается в нижних отделах. Временные характеристики боли и дискомфорта в каждом индивидуальном случае также относительно стабильны. Некоторые пациенты жалуются на ежедневные симптомы, в то время как другие сообщают о периодических болях с интервалом в недели или даже месяцы. Пациенты, будучи сегодня более опытными с медицинской точки зрения, часто сами связывают появление боли с нервным напряжением. Болевой синдром может начинаться сразу после пробуждения, быть связан с приемом пищи, провоцироваться какой-либо повседневной деятельностью или необычными событиями. Отсутствие боли в животе исключает диагноз СРК.

Нарушение стула у пациентов с СРК выражается 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 распираания в животе, которое тем не менее не является необходимым условием для постановки диагноза СРК. Повышенное газообразование у таких пациентов менее выражено в утренние часы, нарастает в течение дня, а также имеет тенденцию к усилению после приема пищи.

Ассоциированная симптоматика. Важно отметить, что при функциональных заболеваниях ЖКТ достаточно часто отмечается коморбидность с тревожными и депрессивными расстройствами. В частности, недавние метаанализы показали, что частота депрессивных состояний значительно увеличена у пациентов с СРК (ОШ 2,72; 95% ДИ: 2,45-3,02), включая ассоциированные расстройства сна (ОШ 2,62; 95% ДИ: 2,05-3,34). Помимо этого, у пациентов с СРК часто выявляется множество других негастроинтестинальных симптомов (мигрень, фибромиалгия, интерстициальный цистит, диспареунии). Совокупность этих симптомов говорит в пользу наличия у пациента СРК.

Перекрест с функциональной диспепсией. Важной проблемой для клинической медицины является частое сочетание (перекрест, «overlap») СРК и функциональной диспепсии (ФД). Такая категория больных, помимо классической симптоматики СРК, может предъявлять жалобы на эпигастральную боль, тяжесть после еды, а также раннее насыщение. Показано, что у пациентов с перекрестом ФД и СРК отмечаются более выраженные клинические проявления, а также тревожные и депрессивные расстройства, что в совокупности отражается на более существенном снижении качества их жизни в сравнении с монозаболеванием. Недавний метаанализ Андре-

ева Д.Н. и соавт. (2022 г.), обобщивший результаты 38 исследований, продемонстрировал, что при применении Римских критериев III–IV пересмотра обобщенная распространенность ФД у пациентов с СРК составляет 34,625% (95% ДИ: 28,159–41,390), тогда как распространенность СРК у пациентов с ФД – 37,549% (95% ДИ: 31,511–43,787). Субанализ этой работы показал, что при использовании Римских критериев IV пересмотра в целом частота сочетания ФД и СРК как минимум на 10% выше, чем при использовании критериев Рим-III. Таким образом получается, что общий пул пациентов с ФД и СРК при использовании Римских критериев IV пересмотра сокращается (за счет более строгого подхода), тогда как частота перекреста внутри популяции больных возрастает.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Физикальное обследование пациента с СРК достаточно информативно в рамках исключения органической патологии. Так, наличие асцита, гепатоспленомегалии или объемного образования в брюшной полости определяет целесообразность дальнейшего углубленного обследования с использованием инструментальных методов исследования. Ректальное исследование проводится для исключения прямокишечной локализации кровотечения, оценки аноректального тонуса, а также в целях определения диссинергии мышц.

ЛАБОРАТОРНОЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Лабораторная диагностика начинается с оценки общего анализа крови. Выявление анемии или увеличенного количества лейкоцитов требует дальнейшего углубленного обследования с целью исключения органических заболеваний. Следует также измерять уровень С-реактивного белка и фекального кальпротектина как потенциальных маркеров ВЗК. В случае умеренного повышения маркеров воспаления при низкой клинической вероятности ВЗК данные анализы необходимо повторить для решения вопроса о необходимости выполнения колоноскопии. Серологические тесты для выявления целиакии показаны пациентам с СРК-Д и СРК-С, при недостаточном ответе на эмпирическую терапию.

Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с биопсией слизистой залуковичных отделов две-

надцатиперстной кишки следует выполнять при положительном результате серологических тестов на целиакию (до назначения аглютеновой диеты), а также при высокой вероятности наличия этого заболевания, основанной на клинических признаках. Биопсия двенадцатиперстной кишки также может быть использована для идентификации синдрома мальабсорбции, который способен имитировать симптомы СРК. Анализ кала (бактерии, паразиты и яйца) может оказаться полезным, если основным симптомом является диарея, особенно в развивающихся странах, где инфекционные и паразитарные поражения кишечника широко распространены. В связи с большой распространенностью туристических поездок необходимо также тщательно собирать эпидемиологический анамнез у резидентов Российской Федерации.

Согласно Римским критериям IV пересмотра, скрининговая колоноскопия показана пациентам старше 50 лет даже при отсутствии симптомов тревоги, если это не противоречит национальным рекомендациям. Колоноскопия также рекомендована пациентам с персистирующей диареей, плохо поддающейся эмпирической терапии, а также лицам с отягощенным семейным анамнезом по колоректальному раку. Биопсия различных отделов толстой кишки может потребоваться пациентам с хронической диареей для исключения микроскопического колита. Важно помнить, что у некоторых пациентов причиной стойкой, водянистой диареи может быть мальабсорбция желчных кислот.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

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.). 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.

Согласно оригинальной редакции Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) вышеуказанные критерии валидны при условии их наличия в течение последних 3 мес. с началом симптомов не менее 6 мес. назад. Вместе с тем в 2022 году в рассмотренные критерии совет экспертов внес изменения, касающиеся частоты и длительности симптоматики, необходимых для валидной постановки диагноза СРК. Так, эксперты рекомендуют, чтобы частота симптомов не была обязательным критерием для диагностики, а критерии длительности могут быть сокращены, главным образом, когда клиницист в достаточной мере оценил симптомы и убедился, что другие диагнозы надежно исключены. Таким образом, пациенту с дебютом СРК и коротким анамнезом при исключении органических причин жалоб, диагноз может быть установлен при общей длительности симптоматики менее 6 мес.

Выбор подтипа должен быть основан на преобладающем виде нарушения сократительной активности кишечника (табл. 2). Для оценки консистенции кала следует пользоваться бристольской шкалой формы стула (рис. 14). 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 2. Диагностические критерии подтипов СРК (Римские критерии IV, 2016 г.)

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

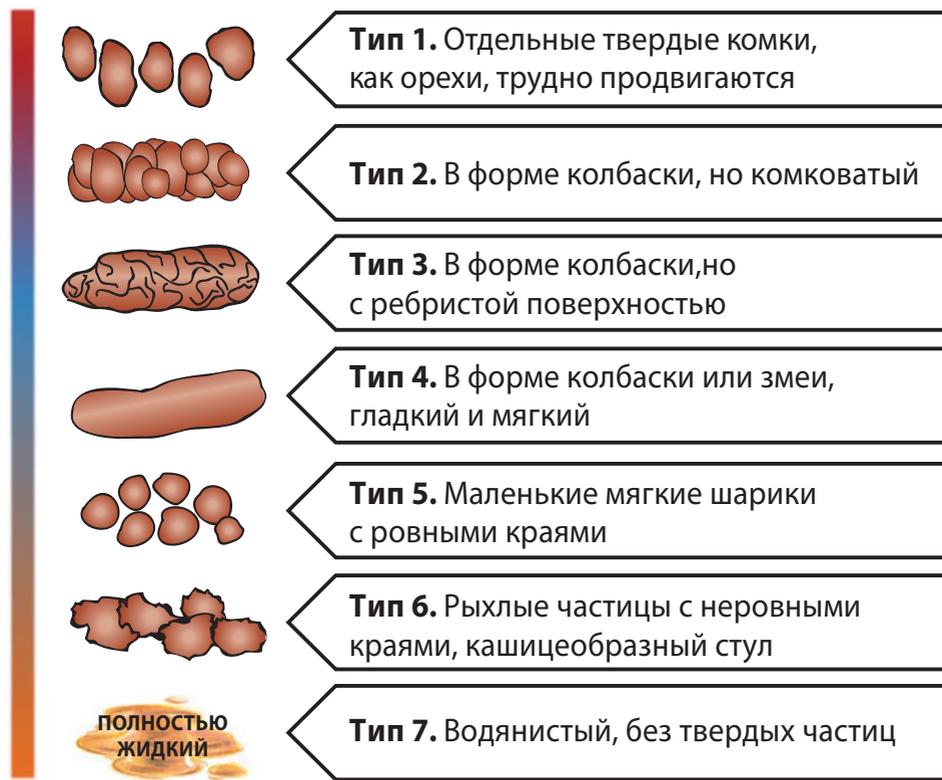


Рисунок 14. Бристольская шкала формы стула

В 2019 году экспертами Римского консенсуса IV пересмотра были сформулированы диагностические критерии ПИ-СРК:

1. Рецидивирующая боль в животе, по крайней мере, 1 день в неделю в течение последних 3 месяцев с появлением симптомов, по крайней мере, за 6 месяцев до постановки диагноза, с их ассоциацией с двумя и более нижеприведенными критериями:
 - с дефекацией;
 - с изменением частоты стула;
 - с изменением формы стула.
2. Развитие симптомов сразу после купирования острого инфекционного гастроэнтерита.
3. Инфекционный гастроэнтерит, верифицированный положительным культуральным исследованием кала, или наличие двух

и более следующих острых симптомов (при невозможности проведения культурального исследования кала):

- лихорадка;
- рвота;
- диарея.

4. Пациент не должен соответствовать критериям СРК до наступления острого заболевания.

БИОМАРКЕРЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В Российской клинической практике предлагается рассматривать СРК как диагноз исключения. В частности, клинический алгоритм, предложенный Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Ассоциацией колопроктологов России (2017 г.), предлагает объем исследований, включая колоноскопию, гормоны щитовидной железы, токсины А и В *C. difficile*, серологические маркеры целиакии и т.д., что, по мнению западных экспертов, является чрезвычайно дорогостоящим.

Становится понятным, что такая ситуация будет продолжаться до тех пор, пока в распоряжении врачей не появятся безопасные, недорогие, широкодоступные и достоверные инструменты для диагностики СРК. Мы говорим об актуальности поиска биомаркеров СРК.

Большинство исследований последних лет как раз были сосредоточены на идентификации биомаркеров, которые позволили бы диагностировать СРК в целом и его клинические варианты, с возможностью выработки последующей направленной терапии; однако ни одно из них не позволило обнаружить универсальных маркеров СРК. Это связано с тем, что СРК – гетерогенное заболевание, в основе которого лежит многокомпонентный этиопатогенез, и в каждом конкретном случае сочетание его звеньев может быть различным.

В будущем мы полагаем, что изучение этой проблемы приведет к четкому пониманию природы симптомов пока лишь различных вариантов СРК за счет обнаружения «локальных» биомаркеров и станет возможным таргетный подбор эффективной терапии с долгосрочным эффектом.

Более того, вполне возможно допустить, что непрерывный процесс поиска биомаркеров заболевания приведет к тому, что многие состояния, приписываемые сегодня к СРК, будут выделены в отдельную нозологию. В качестве примера можно привести диарею, связанную с мальабсорбцией желчных кислот, и запор, обусловленный нарушением ректальной эвакуации за счет дисфункции мышц тазового дна, – оба эти состояния сегодня находятся «в тени» СРК.

Согласно общепринятому определению, биомаркеры – это молекулярные, гистологические, радиографические или физиологические характеристики, которые отражают биологическую норму, патологический процесс или реакцию на терапевтическое вмешательство.

Поиск биомаркеров при СРК имеет несколько научных векторов (рис. 15). Некоторые из них имеют цель точного определения формы СРК и в дальнейшем оказывают непосредственное влияние на выбор терапии, другие носят диагностический характер, стремясь найти пути решения, пожалуй, главной задачи – дополнить биомаркером критерии, основанные на симптомах.



Рисунок 15. Биомаркеры СРК: от диагностики к персонализированной терапии

Для поставленных задач большое количество непрекращающихся исследований посвящены изучению фекалий, крови, слизистых оболочек, поиска микробиологических, радиологических (включая визуализацию головного мозга при позитронно-эмиссионной томографии) и генетических маркеров заболевания.

С клинических позиций реальная польза биомаркера во многом зависит от участия его в патогенезе формирования СРК. Клинически полезный биомаркер должен быть безопасным, неинвазивным и недорогим при определении, доступным для широкого применения и, конечно же, обладать высоким уровнем специфичности и чувствительности. Таковы современные требования к любому тесту, претендующему на роль биомаркера того или иного заболевания.

Наиболее доступным биологическим материалом для исследования является кровь. И это определяет интерес исследователей к попытке найти корреляцию уровней таких доступных лабораторных тестов, как *C-реактивный белок (СРБ)* и *скорость оседания эритроцитов (СОЭ)* с СРК (табл. 3).

Таблица 3. СРБ и СОЭ как маркеры воспаления при СРК

| Методы | Популяция | n | Биомаркер | Главные результаты |
|---|-----------------------------|----|-----------|--|
| Случай-контроль, диагноз СРК (Рим III) | СРК-Д, СРК-З, СРК-С | 88 | СРБ | Уровень СРБ выше при СРК ($p=0,001$) по сравнению со здоровыми, но в пределах нормальных значений |
| Пилотное исследование, диагноз СРК (Рим III), оценка качества жизни | СРК-Д, СРК-З, СРК-С, пи-СРК | 86 | СОЭ | Уровень СОЭ >24 мм/ч был характерен для СРК; показатель коррелировал с уровнем качества жизни ($r\ 85=0,24; p<0,05$) |

Как видно из данных, представленных в таблице, обнаружены неожиданные достоверные корреляционные связи между уровнем СРБ и СОЭ, которые, однако, неприменимы в реальной клинической практике интерниста из-за огромного спектра нозологий, требующих дифференциального диагноза, при которых наблюдается превышение референтных значений. Тем не менее факт достоверного повышения этих показателей крови подтверждает участие low-grade воспаления в патогенезе СРК.

Другая группа исследований посвящена изучению маркеров гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, посредством которой реализуется реакция организма человека на стресс (табл. 4). Несмотря на небольшое число участников в этих исследованиях ($n=13$), они интересны своим дизайном и изучаемыми показателями. Так,

показано, что уровень кортизола, определяемый в слюне и адренокортикотропного гормона в спинномозговой жидкости у женщин с СРК оказались достоверно выше против здоровых добровольцев.

Таблица 4. Стресс-агенты при СРК

| Методы | Популяция | n | Биомаркер | Главные результаты |
|---|-----------------------------|----|--|---|
| Диагноз СРК (Рим III) с исключением органического заболевания ЖКТ | Женщины с СРК vs здоровые | 13 | Кортизол в слюне, СРВ в слюне, симптомы, настроение, самооценка стресса, TSST | Уровень кортизола в слюне достоверно выше при СРК, коррелировал с показателями TSST ($p < 0,001$) |
| Диагноз СРК (Рим II), исключение ПИ-СРК; люмбальная пункция | Женщины с СРК-Д vs здоровые | 13 | АКТГ, кортизол, адреналин и норэпинефрин-кровь; CRFCSF (кортикотропинрилизинг-фактор) и норэпинефрин в спинномозговой жидкости | Уровень АКТГ достоверно выше у больных СРК ($p < 0,001$) |

TSST: Trier Social Test

Многообещающей является перспектива разработки так называемых комбинаций биомаркеров или диагностических панелей СРК. Недостаточная убедительность исследований отдельных биомаркеров демонстрирует преимущество разработки их комбинаций. Однако и в случае диагностических панелей требуется дальнейшая их валидация, чтобы они обеспечивали экономически доступную и достоверную диагностику СРК, избегая необоснованного дорогостоящего обследования, поскольку специфичность и чувствительность разрабатываемых диагностических панелей пока остается далека от совершенства (табл. 5).

Хромогранин. В везикулах секреторных клеток кишечника, в эндокринной и иммунной системах обнаружены вещества, по их форме получившие название гранины. По данным исследования Ohman и соавт. в образцах фекалий 82 пациентов с СРК были повышены уровни хромогранина А, секретогранина II и III в сравнении с фекалиями 29 здоровых добровольцев. При этом значение секретогранина II 0,16 нмоль/г идентифицировано СРК с чувствительностью

80% и специфичностью 79%. Подобные результаты были получены в ряде других исследований.

Таблица 5. Диагностические панели СРК

| Методы | Популяция | n | Биомаркер | Главные результаты |
|---|---|------|--|--|
| Диагноз СРК (Рим III) с исключением органического заболевания ЖКТ | СРК (все типы) vs здоровые / ВЗК / целиакия | 1721 | Панель 10 серологических маркеров* | Чувствительность и специфичность диагностики СРК, 50 и 88% соответственно |
| Диагноз СРК (Рим II), исключение ПИ-СРК | СРК-Д, СРК-З, СРК-С | 168 | Панель из 34 маркеров (серология, генетика + психология, КЖ) | Достоверные отличия СРК от здоровых, а также между подтипами СРК; чувствительность и специфичность 81% и 64% |

* ИЛ1b, ФНО; ASCA IgA; АТ к ТкТГ; ANCA; TIMP-1; GRO- α (ростозависимый онкоген); Anti-CBir1 (антитела к бактериальному флагеллину); мозговой нейротрофический фактор (BDNF); нейтрофильный желатиназ-ассоциированный липоколин (NGAL)

Кальпротектин. Пожалуй, единственный на сегодняшний день маркер, позиционирующийся как помощник в рутинной практике для диагностики пациентов с активным воспалительным процессом в кишке, мы говорим о ВЗК и микроскопическом колите, является фекальный кальпротектин. Он обнаружен в цитозоле нейтрофилов и является биомаркером воспаления. В литературе имеется ряд исследований, в которых продемонстрирована диагностическая ценность фекального кальпротектина, позволяющая отличать пациентов с ВЗК, находящихся в глубокой ремиссии, от здоровых. Но есть и другие, противоположные и заставляющие задуматься данные, свидетельствующие о повышенном уровне фекального кальпротектина у больных СРК – более 50 мкг/г. И это отрицательно коррелировало с качеством жизни этих пациентов. В метаанализе из 8 исследований, вобравшем в себя 565 пациентов с ВЗК, 259 больных СРК и 238 здоровых добровольцев, в попытке найти «истину» в вопросе дифференциальной диагностики этих заболеваний, было показано, что повышение уровня кальпротектина, даже до 1000 мкг/г, не позволяло гарантировано исключить СРК. Это еще раз подтверждает гипотезу наличия воспаления у большинства пациентов с СРК. Однако уровень кальпротектина ниже 50 мкг/г

у больных, удовлетворяющим клиническим критериям СРК, позволяют высоко достоверно исключить воспалительное заболевание кишечника (язвенный колит, болезнь Крона). В таблице 6 приведен ряд наиболее цитируемых исследований в англоязычной литературе.

Таблица 6. Обобщенные данные по изучению биомаркеров СРК

| Биомаркеры | Автор, год | Популяция сравнения | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|---|--------------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| Панель 10 маркеров | Lembo A. et al., 2009 | Не СРК | 50,0 | 88,0 |
| Панель 34 маркеров | Jones M.P. et al., 2014 | Здоровые | 81,0 | 64,0 |
| Комбинация панели 34 маркеров + психологический тест | Jones M.P. et al., 2014 | Здоровые | 85,0 | 88,0 |
| Панель 8 маркеров | Mujagic Z. et al., 2016 | Здоровые | 88,1 | 86,5 |
| Фекальный кальпротектин | Waugh N. et al., 2013 | ВЗК | 93,0 | 94,0 |
| КЖК в стуле | Farup P.G. et al., 2016 | Здоровые | 92,0 | 72,0 |
| SqII в стуле | Öhman L. et al., 2012 | Здоровые | 80,0 | 79,0 |
| SqIII в стуле | Öhman L. et al., 2012 | Здоровые | 80,0 | 68,0 |
| CgB в стуле | Öhman L. et al., 2012 | Здоровые | 78,0 | 69,0 |
| Фекальные летучие органические соединения | Baranska A. et al., 2016 | Здоровые | 89,4 | 73,3 |
| Висцеральная гиперчувствительность ≥ 40 мм рт. ст. | Bouin M. et al., 2002 | Здоровые и не СРК | 95,5 | 71,8 |
| Висцеральная гиперчувствительность ≥ 26 мм рт. ст. | Ludidi S. et al., 2012 | Здоровые | 63,0 | 90,0 |

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

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.

Перечень нозологий, с которыми должна проводиться дифференциальная диагностика, и их характерные черты представлены в таблице 7. Объем обследования больного СРК, в итоге, безусловно, зависит от уровня профессионализма врача и должен быть регламентирован показаниями. Из инструментальных методов исследования кишечника определяющими будут эндоскопические (колоноскопия, ректороманоскопия) и рентгенконтрастное исследование – ирригоскопия, особенно в случаях невыполнения их ранее.

Таблица 7. Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника

| |
|---|
| Целиакия <ul style="list-style-type: none">• хроническая диарея• утомляемость, отставание в развитии (у детей)• IgA тканевые трансглутаминовые антитела (IgA тТГ)• IgA антиглиадиновые антитела (IgA АГА)• IgG антиглиадиновые антитела (Ig G АГА)• эндоскопия с биопсией тонкого кишечника в сочетании с положительными лабораторными тестами на целиакию дают основание поставить диагноз |
| Лактазная недостаточность <ul style="list-style-type: none">• появление характерных симптомов (вздутие, метеоризм, диарея) напрямую связано с потреблением молочных продуктов• определение содержания водорода, метана или меченного ^{14}C CO_2 в выдыхаемом воздухе после дозированной нагрузки обычной или меченой лактозой |
| Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) <ul style="list-style-type: none">• упорный характер диареи более 2 недель• ректальное кровотечение• воспалительные изменения в клинических анализах, снижение веса, перианальные боли, лихорадка |
| Колоректальный рак <ul style="list-style-type: none">• пожилые пациенты, у которых впервые возникли СРК-подобные симптомы• примесь крови в кале• необъяснимое снижение веса |

- анемический синдром как первый клинический признак заболевания при поражении правой половины ободочной кишки, симптомы нарушения пассажа – при локализации в левой половине ободочной кишки

Лимфоцитарный и коллагенозный колит

- выявляется приблизительно у 20% больных с необъяснимой диареей в возрасте старше 50 лет
- характерно отсутствие болевого синдрома
- значительно чаще встречается у женщин (М:Ж = 1:15)
- диагностируется только морфологически (биопсия при колоноскопии)

Острая инфекционная диарея

- острое начало диареи
- бактериологическое исследование кала, дуоденальная биопсия

Синдром избыточного бактериального роста

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

Дивертикулит

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

Эндометриоз

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

Воспалительные заболевания органов малого таза

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

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

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

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных СРК является трудной задачей. Это связано с многообразием факторов, приводящих к развитию заболевания, часто возникающими расстройствами психоэмоциональной сферы, наличием в большинстве случаев сопутствующих заболеваний органов пищеварения и так называемого «синдрома перекреста» функциональных заболеваний, наиболее частым из которых является «пере-

крест» СРК и функциональной диспепсии, что вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов. В свою очередь, фармакологические средства могут вызывать побочные реакции.

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

Хроническое течение заболевания с чередованием периодов обострения и ремиссии обуславливает необходимость длительного применения немедикаментозных и фармакологических методов лечения СРК, что крайне негативно сказывается на комплаентности пациента к лечению. Так, в недавнем исследовании Алексеевой О.П. и соавт. (2016 г.), в котором оценивалась комплаентность пациентов с СРК при помощи универсального валидизированного опросника Мориски–Грин, было показано, что более половины (50,9%) больных оказались некомплаентными и лишь 19,3% пациентов строго придерживались терапии (рис. 16).

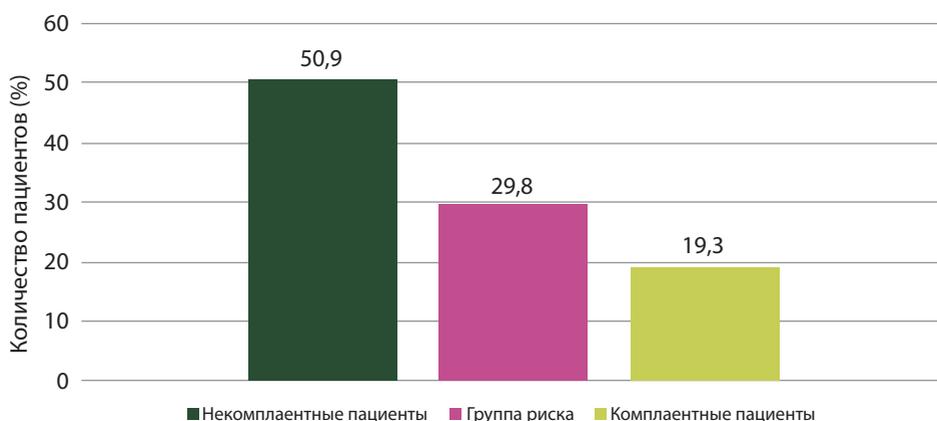


Рисунок 16. Комплаентность к терапии у пациентов с СРК (Алексеева О.П. и соавт., 2016)

К основным целям терапии пациентов с СРК относят достижение клинической ремиссии, восстановление социальной активности, а также улучшение или нормализацию качества жизни больного. При этом фундаментальная роль в рамках терапии СРК принадлежит установлению доверительных взаимоотношений между врачом с пациентом.

ПОСТРОЕНИЕ ВЗАИМОТНОШЕНИЙ «ПАЦИЕНТ – ВРАЧ»

Оптимизация взаимоотношения «пациент – врач» является наиболее успешной тактикой повышения комплаентности пациента к лечению и достижения долгосрочных целей терапии. Так, в одном из крупных ретроспективных исследований было продемонстрировано, что построение доверительных отношений между пациентом и врачом с первого визита повышает комплаентность пациентов с СРК к лечению и снижает частоту повторных обращений за медицинской помощью (рис. 17). Тем не менее построение доверительных отношений требует от врача не только анализа психотипа больного, но и применения ряда элементов коммуникации для расположения больного к себе. По мнению медицинских психологов, пациентов с СРК, как правило, характеризуют три общих черты:

- ощущение фрустрации из-за невозможности контролировать возникновение симптомов (время возникновения);
- ощущение изоляции;
- неудовлетворение доступными методами лечения, получаемой информацией и, как следствие, общим состоянием здравоохранения.

В рутинной практике пациенты с СРК часто испытывают неудобство при необходимости описать свои жалобы, например при наличии императивных позывов к дефекации и имевших место эпизодах неудержания кала. Более того, нередко эти пациенты отличаются мнительностью и малейшее невнимание или озабоченность врача могут принимать на свой счет, считая, что их обвиняют в фантазировании (придумывании симптомов) или, напротив, скрывают от них серьезность реального положения дел. В то же время и сами врачи могут испытывать фрустрацию,

сталкиваясь с постоянными жалобами пациента на сохраняющиеся на фоне лечения симптомы, кажущуюся бесперспективность лечения, негативизм пациента по отношению к предлагаемым терапевтическим схемам.

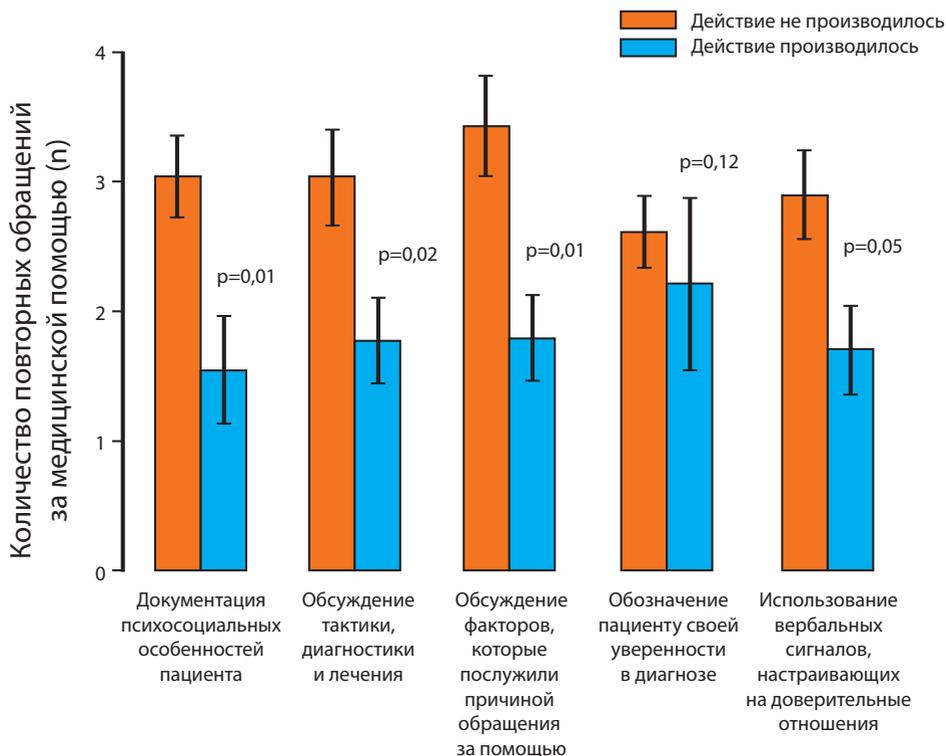


Рисунок 17. Влияние модели взаимоотношений «пациент – врач» на частоту повторных обращений за медицинской помощью (Owens D.M. и соавт., 1995)

Согласно данным литературы, более 50% пациентов скрывают от родственников и друзей свой диагноз, стыдясь кишечных симптомов. В нашей собственной клинической практике был пример девушки, разорвавшей отношения с любимым человеком из-за стыда, возникавшего при возникновении шумного урчания в животе и императивных позывов к дефекации. Пациентка

крайне болезненно переживала разрыв отношений, что усиливало ее ненависть к симптомам заболевания и приводило к мыслям о невозможности излечения. При этом нарастающая замкнутость, ощущение одиночества, неизбежная тревожность гипертрофировали восприятие даже минимальных проявлений, например, неустойчивость дефекации и задержку стула на 1 сутки или, напротив, дефекацию 2 раза в день.

Отдельно стоит отметить, что далеко не все пациенты с СРК обращаются за медицинской помощью. Нередко пациенты крайне фрустрированы, воспринимая симптомы СРК с ненавистью, сообщая о своей несвободе, смущении, стыде и всячески скрывают свое состояние. Помимо этого, часто пациенты, уже обратившиеся за медицинской помощью, крайне неудовлетворены лечением из-за персистирования клинической симптоматики. Так, согласно проведенному в США онлайн-опросу, лишь треть пациентов с СРК была удовлетворена оказанной медицинской помощью, при этом около 40% респондентов констатировали свое крайнее неудовлетворение.

Учитывая вышеупомянутые психоэмоциональные особенности пациентов с СРК, оптимизация взаимоотношения «пациент – врач» требует применения ряда коммуникационных элементов для построения доверительных отношений, включая активное выслушивание пациента, использование эмпатии, определение эмоционального состояния пациента, обучение пациента, совместную с пациентом выработку плана терапии и последующую оценку ее эффективности (табл. 8).

Таким образом, первоочередная и фундаментальная роль в рамках терапии СРК принадлежит установлению доверительных взаимоотношений врача с пациентом, позволяющих рассчитывать на достижение оптимального комплаенса больного к назначенному лечению. Дальнейшая терапевтическая тактика состоит из шагов назначения немедикаментозного лечения и фармакотерапии.

Таблица 8. Элементы коммуникации для оптимизации взаимоотношений «пациент – врач»

| Элементы коммуникации | Как достичь? | Пример (-ы) |
|--|--|--|
| Построение взаимоотношений на первом приеме | Теплое приветствие пациента | Улыбаясь, врач знакомится с пациентом, отложив бумаги и глядя ему в глаза |
| Активное выслушивание пациента | Задавать вопросы, которые подразумевают распространенный подробный ответ | «Расскажите, пожалуйста, подробно об особенностях боли в животе» |
| | Выслушивать пациента, не перебивая и демонстрируя элементы невербальной заинтересованности | Поддерживать контакт глазами, слегка наклоняться вперед (к пациенту), кивать головой в знак согласия |
| | Уточнение неясных из рассказа пациента деталей | «Вы лечитесь несколько лет по поводу СРК, какие курсы терапии вам назначались и были наиболее эффективны?» |
| Использование эмпатии | Эмоциональное сочувствие пациенту | «Я понимаю, что часто рецидивирующая боль снижает вашу возможность сконцентрироваться на работе, реализовать себя» |
| Определение эмоционального состояния пациента | Выявить причину тревожности пациента и возможных ожиданий, связанных с болезнью | «Как СРК влияет на вашу жизнь?» «Как члены вашей семьи и друзья относятся к вашей болезни?» «Какие симптомы заболевания наиболее ограничивают вас в повседневной жизни?» |
| Обучение пациента | Очертить круг вопросов, интересующих пациента | «Что бы вы хотели узнать о своем заболевании?» |
| | Коррекция неправильных представлений пациента о заболевании | «Согласно современным исследованиям СРК не увеличивает риск развития жизнеугрожающих состояний, таких как язвенный колит, болезнь Крона и рак толстой кишки» |
| | Обучение вариантам поведения при возникновении симптомов | «Если боль в животе возникает на работе, что вы можете предпринять?» |
| | Проверка понимания пациентом сказанного | «Итак, какими будут ваши действия, если боль в животе возникнет на работе? По дороге в транспорте?» |

| | | |
|---|---|--|
| Совместная с пациентом выработка плана терапии и оценки ее эффективности | Постановка достижимых целей | «На фоне назначенной терапии отмечайте, пожалуйста, динамику каждого из симптомов. Симптомы не исчезнут в первый день от начала терапии. Необходимая длительность приема препаратов в вашем случае составляет. . .» «При усилении симптома я прошу вас проанализировать, что могло стать причиной (нарушение диеты (какие продукты, съеденные накануне), нагрузки на работе, психоэмоциональные стрессовые ситуации могли спровоцировать их)» |
| | Объяснение показаний для применения каждого из препаратов | «Назначение спазмолитика направлено на уменьшение выраженности боли в животе как основного симптома вашего заболевания» |
| | Анализ препятствий к эффективной терапии | «Сможете ли вы принимать назначенные препараты за 30 минут до еды?» |

КОРРЕКЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ДИЕТОТЕРАПИЯ

Данные доказательной медицины о роли модификации образа жизни у пациентов с СРК немногочисленны. В целом пациентам следует рекомендовать умеренные физические упражнения, снижение психоэмоционального напряжения, сон не менее 7-8 часов в сутки. Такие рекомендации рассматриваются некоторыми специалистами в качестве факторов, способных уменьшить симптомы СРК. Наши собственные наблюдения свидетельствуют о том, что в выходные и праздничные дни симптомы СРК могут быть менее выраженными или отсутствовать совсем, при СРК-Д нередко позднее пробуждение определяет большую вероятность оформленного стула и сокращения числа привычных дефекаций с 3-4 до 1-2 в первой половине дня. При коррекции образа жизни пациента с СРК следует рекомендовать постепенное умеренное повышение физической активности, т.к. избыточная или непривычная для данного пациента нагрузка может, напротив, стать причиной возникновения болевого абдоми-

нального синдрома. Потенциальная польза данной рекомендации выражается в снижении симптоматики заболевания, а также общеукрепляющем действии для здоровья больного. В рандомизированном исследовании с участием 102 пациентов с СРК было продемонстрировано, что в группе занимающихся умеренными физическими нагрузками через 12 недель отмечена более выраженная положительная динамика в нивелировании симптомов заболевания (43 по сравнению с 26%, $p=0,07$). Аналогично, в недавнем исследовании Fani M. и соавт. (2019 г.) после шести недель аэробных упражнений на беговой дорожке (по 30 минут в день, 3 раза в неделю) наблюдалось значительное снижение выраженности симптомов СРК ($p\leq 0,001$) и улучшение качества жизни пациентов ($p=0,001$) по сравнению с контрольной группой. В работе Hajizadeh Maleki B. и соавт. (2018 г.) показано, что у пациентов с СРК регулярные низкоинтенсивные и умеренные аэробные нагрузки способствуют снижению провоспалительных цитокинов и маркеров оксидативного стресса в плазме крови, что достоверно коррелирует с регрессом выраженности симптомов заболевания ($p<0,05$). Zhou C. и соавт. (2019 г.), проведя систематический обзор, обобщивший результаты 14 рандомизированных контролируемых исследований (683 пациента с СРК), сделали заключение, что физические нагрузки эффективны в лечении пациентов с СРК, однако из-за методологической гетерогенности включенных работ однозначного вывода о рекомендательном характере такого вмешательства сделать нельзя. Тем не менее эмпирически накопленный нами опыт подсказывает – большее число пациентов с СРК в поле нашего внимания хорошо переносят физические нагрузки и в период подобных регулярных тренировок не испытывают симптомы СРК.

Диетотерапия является важным элементом лечения пациентов с СРК. Согласно последним клиническим рекомендациям РГА и АКР по диагностике и лечению СРК (2021–2022 г.), диета пациенту с СРК должна быть подобрана индивидуально путем исключения продуктов, вызывающих усиление симптомов заболевания (элиминационная диета). Всем больным с СРК следует: принимать пищу регулярно

в специально отведенное для этого время, избегать приема пищи в спешке, в процессе работы; не пропускать приемы пищи и не допускать длительных перерывов между ними; вести «пищевой дневник» для выявления продуктов, употребление которых приводит к усилению симптомов заболевания. Пациентам с диарейным и смешанным вариантами СРК возможно назначение аглютеновой диеты.

Совершенствование подходов к диетотерапии СРК на основе доказательной медицины привело к актуализации применения у этой категории больных диеты со сниженным содержанием FODMAP. Данная диетотерапия подразумевает исключение продуктов с высоким содержанием FODMAP (продукты с высоким или избыточным содержанием фруктозы, лактозы, фруктанов, галактанов, полиолов) (табл. 9). Снижение выраженности симптоматики СРК при ограничении потребления FODMAP было доказано в ряде исследований. В метаанализе Marsh A. и соавт. (2016 г.), включившем в себя 6 рандомизированных контролируемых исследований, было продемонстрировано, что диета со сниженным содержанием FODMAP приводит к снижению выраженности клинических проявлений СРК (ОШ 0,44; 95% ДИ: 0,25-0,76) и улучшению показателей качества жизни больных (ОШ 1,84; 95% ДИ: 1,12-3,03). Обновленный метаанализ Dionne J. и соавт. (2018 г.) также показал, что рассматриваемый тип диетотерапии способствует регрессу симптоматики заболевания (ОШ 0,69; 95% ДИ: 0,54-0,88).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Согласно Римским критериям IV пересмотра и клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации в коллаборации с Ассоциацией колопроктологов России (2021–2022 г.) фармакотерапия СРК должна носить дифференцированный характер в зависимости от подтипа заболевания. Для купирования абдоминальной боли терапией первой линии являются спазмолитики, второй линии – антидепрессанты и нейролептики. Пациентам с СРК-3 рекомендуется прием слабительных, увеличивающих объем кишечного содержимого (псиллиум) или осмотических слабительных (полиэтиленгликоль, макрогол, лактулоза и лактитол), тогда как

Таблица 9. Структура диеты со сниженным содержанием FODMAP

| FODMAP | Исключить (высокое содержание FODMAP) | Возможные альтернативы (низкое содержание FODMAP) |
|---|--|---|
| Избыток фруктозы | 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 медосодержащие 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, щербет |
| | Йогурты: обычные и нежирные | Йогурты: безлактозные |
| | Сыры: мягкие, сливочные с повышенной жирностью, моцарелла, адыгейский, сулугуни | Сыры: твердые |
| Олигосахариды (фруктаны и/или галактаны) | Овощи: артишоки, спаржа, свекла, брокколи, брюссельская капуста, белокачанная капуста, укроп, бамия (окра), чеснок, репчатый лук, лук-порей, лук-шалот | Овощи: китайская капуста, стручковый перец, морковь, сельдерей, зеленый лук, кукуруза, баклажаны, зеленая фасоль, салат, пастернак, тыква, мангольд, побеги бамбука |
| | Зерновые: крупы из ржи и пшеницы, а также печенье, хлеб, макаронные изделия | Зерновые: безглютеновые и полба, хлеб / крупяная продукция |
| | Бобовые: запеченная фасоль, нут, чечевица, красная фасоль, горох, стручковая фасоль | |
| | Фрукты: яблоки, хурма, арбузы, белые персики, рамбутан | |
| Полиолы | Фрукты: яблоки, абрикосы, авокадо, вишня, личи, груша, нектарин, персик, груша, слива, чернослив, арбуз | Фрукты: бананы, дыня, карамбола, дуриан, виноград, грейпфрут, киви, лимон, лайм, апельсин, маракуйя, папайя |
| | 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 оканчивающиеся на «-ol» |

пациентам с СРК-Д – назначение противодиарейных препаратов различных механизмов действия (лоперамид, смектит диоктаэдрический, рифаксимин, масляная кислота).

Спазмолитики

В силу наибольшей значимости в клинической картине СРК абдоминальной боли ведущее место в фармакотерапии отводится спазмолитикам (гиосцина бутилбромид, мебеверин, пинаверия бромид, альверина цитрат, тримебутин и др.). Согласно результатам метаанализа 23 рандомизированных контролируемых исследований (1888 пациентов), спазмолитики оказались эффективнее плацебо при улучшении общего состояния пациента с ОШ 2,13 (95% ДИ: 1,77-2,58). В другом метаанализе было показано, что спазмолитики значительно эффективнее плацебо в разрешении абдоминальной боли у пациентов с СРК (ОШ 1,52; 95% ДИ: 1,28-1,80).

Псиллиум

Пациентам с СРК-З рекомендуется назначение слабительных, увеличивающих объем кишечного содержимого, в частности псиллиума (Мукофальк). Применение Мукофалька при запорах функционального генеза является не только медикаментозным лечением, но и компонентом диеты, так как зачастую больным трудно изменить пищевое поведение и включить в рацион достаточное количество пищевых волокон (30 г/сут). Вместе с тем псиллиум больные переносят значительно лучше, чем пшеничные отруби. Мукофальк состоит из трех основных фракций, обеспечивающих мягкую нормализацию толстокишечной функции, облегчая прохождение каловых масс.

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

Гель-формирующая фракция В удерживает значительное количество жидкости, образуя гель, который выступает в роли энтеросорбента, фиксируя молекулы сахаров и канцерогенов, оказывая гипогликемическое и антинеопластическое действие. Этот слизистый компонент функционирует так же, как смазка, облегчая прохождение каловых

масс, а также выступает как активное лекарственное вещество, оказывая через изменение pH кишечного содержимого прямое и косвенное влияние на активность различных ферментов, участвующих в обмене липидов.

Фракция С оказывает пребиотическое действие препарата, т.к. легко ферментируется, усиливая рост бифидо- и лактобактерий. Кроме того, продуктами микробного разложения этой фракции являются короткоцепочечные жирные кислоты – один из ключевых метаболических ресурсов колоноцитов. С увеличением их концентрации под действием псиллиума связывают антинеопластическое и противовоспалительное действие диеты, содержащей семена подорожника.

Таким образом, в отличие от других пищевых волокон, прежде всего отрубей, Мукофальк, помимо увеличения объема стула в результате осмотического действия, оказывает размягчающее и смазывающее действие на содержимое кишечника, что облегчает пропульсию кишечного содержимого, а также обладает пребиотическими свойствами (рис. 18).

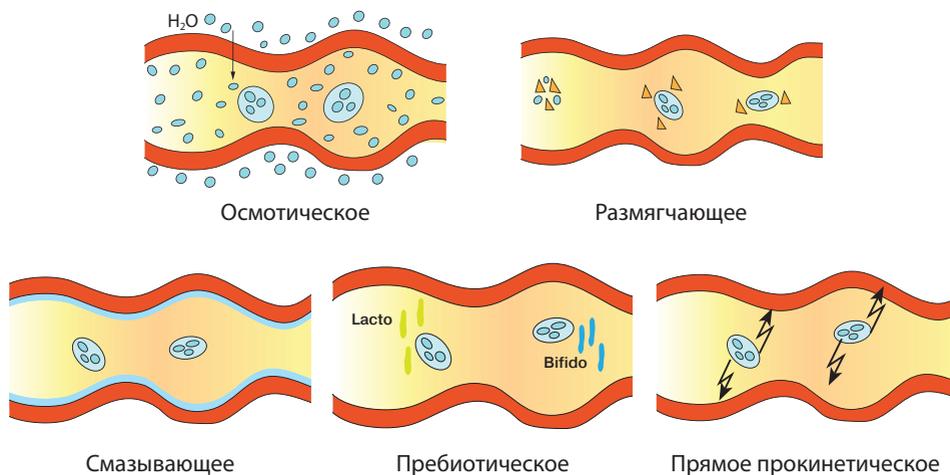


Рисунок 18. Комплексный механизм действия псиллиума при запорах

Мукофальк обладает существенной доказательной базой при применении у пациентов с запорами функционального генеза. Согласно последнему систематическому обзору McRorie J.W. Jr. и соавт. (2019 г.),

псилийум оказался в 3,4 раза более эффективным чем пшеничные отруби у пациентов с этим заболеванием. Кроме того, в результате сравнительных исследований Мукофалька с лактулозой и плацебо при лечении запора было показано, что назначение Мукофалька предпочтительнее с той точки зрения, что наблюдается не только нормализация количества дефекаций, но достоверное влияние на главный симптом синдрома – абдоминальную боль. Также немаловажным преимуществом Мукофалька является отсутствие таких серьезных побочных эффектов, как метеоризм и диарея, присущих лактулозе (табл. 10).

Таблица 10. Клинические исследования по эффективности Мукофалька в сравнении с плацебо и лактулозой

| Автор | Тип исследования | Доза | Контроль | n | Длительность | Эффект |
|---------|------------------|----------------------------|--|-----|--------------------------------------|---|
| Fenn | Параллельное | 3,6 г 4 раза в сутки | Плацебо | 183 | 2 нед. | ↑ частоты стула в 3 раза, достоверное снижение частоты дискомфорта в животе и неполной эвакуации ($p < 0,05$) |
| Ashraf | Параллельное | 5 г 2 раза в сутки | Плацебо | 22 | 8 нед. После 4 нед. плацебо | Достоверные преимущества над плацебо по частоте, консистенции стула, комфорту при дефекации |
| Dettmar | Параллельное | 3,5 г 2 раза в сутки | Другие слабительные, включая лактулозу | 381 | 4 нед. | Частота нормализации стула, консистенция стула сопоставимы с другими препаратами. Достоверно реже боли в животе, диарея, побочные реакции |
| Rouse | Параллельное | 3,5 г 2 раза в сутки | Лактулоза 30 г в сутки | 113 | 4 нед. | Сопоставимый эффект |

При наличии такой выраженной эффективности при запорах Мукофальк обладает и антидиарейным действием. Оно обусловлено двумя основными механизмами: гель-формирующая фракция связывает воду, конечные токсические продукты обмена и канцеро-

гены, быстроферментируемая фракция оказывает пребиотический эффект. По данным экспериментального исследования, в котором изучались фармакологические механизмы действия псиллиума при запоре и диарее, помимо осмотического, смазывающего и пребиотического действия при запоре, псиллиум обладает стимулирующим действием на мускариновые и серотониновые рецепторы 4-го типа (5-HT₄). Помимо энтеросорбирующего и пребиотического действия при диарее, псиллиум через блокаду Ca²⁺-каналов и активацию NO-циклической гуанозин монофосфатазы вносит дополнительный вклад в лечение диареи.

Более того, в рамках сравнительного исследования Полевой Е.В. *in vitro* изучались адсорбционные свойства 6 сорбентов: полиметилсилоксана полигидрата, смектита диоктаэдрического (диосмектита), повидона (поливинилпирролидона низкомолекулярного), угля активированного, лигнина гидролизного и оболочек семян подорожника овального (псиллиума). Проведенное исследование позволило выявить возможные механизмы действия псиллиума при кишечных инфекциях. Одним из таких механизмов является выраженное снижение pH в просвете кишечника (до уровня 3,6), при котором отмечается торможение роста патогенных микроорганизмов. Известно, например, что сальмонеллы, как и большинство патогенных бактерий, предпочитают нейтральную или слабощелочную среду. Согласно многочисленным исследованиям, рост сальмонелл полностью прекращается в течение двух дней при уровне pH<4,5. Второй механизм действия заключается в непосредственной адсорбции патогенных микроорганизмов. Следует подчеркнуть, что в этом отношении псиллиум продемонстрировал максимально эффективный уровень адсорбции наряду с диосмектитом по сравнению с другими энтеросорбентами. Наличие же у псиллиума противовоспалительного и пребиотического действия существенно повышает его возможности в патогенетической терапии кишечных инфекций, в том числе таких как сальмонеллез и эшерихиоз.

Важно отметить, что Мукофальк является лекарственным препаратом, и сырье псиллиума, которое используется для его производства, проходит именно фармацевтический контроль качества. Часто сырье, используемое в производстве биологически активных доба-

вок, содержащих псиллиум, не отвечает стандартам качества фармацевтической продукции и не может быть использовано для изготовления Мукофалька. Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется качественное сырье псиллиума, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля качества Евросоюза (рис. 19). Это особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать в плане зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов.



Рисунок 19. Отличие лекарственного препарата Мукофальк от пищевого псиллиума и БАДов с псиллиумом

Противодиарейные препараты

При СРК с преобладанием диареи в настоящее время к назначению рекомендованы такие препараты, как лоперамид, смектит диоктаэдрический и рифаксимин.

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

Эффективность применения смектита диоктаэдрического у пациентов с СРК-Д была оценена в рандомизированном плацебо-кон-

тролируемом исследовании F.Y. Chang и соавт. (2007). Ежедневный прием препарата (1 пакетик 3 р/сут) в течение 8 недель способствовал достоверному (по сравнению с данными на начальном этапе исследования и плацебо) улучшению качества жизни больных с СРК, а также уменьшению интенсивности боли в животе и метеоризма.

Рифаксимин – неабсорбируемый антибиотик, 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 недавнем метаанализе 4 РКИ было продемонстрировано, что терапия рифаксимином достоверно эффективнее плацебо в разрешении симптоматики СРК сразу после курса терапии (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,08-1,32), а также при пролонгированном периоде наблюдения за больными после курса лечения (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,18-1,58). Помимо этого, было показано, что терапия рифаксимином значительно снижает явления метеоризма у пациентов с СРК (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,27-2,23). Необходимо подчеркнуть, что с учетом часто рецидивирующего течения СРК невсасывающиеся антибиотики не рекомендованы FDA к применению у этих пациентов, а согласно рекомендациям AGA, могут быть использованы, но с осторожностью, из-за опасений развития антибиотикорезистентности вследствие потенциально возможного необоснованно частого их назначения.

Масляная кислота

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

К числу таких препаратов относится Закофальк – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина с непосредственной доставкой действующих веществ в толстую кишку. Препарат используется в качестве дополнительного источника масляной кислоты и инулина (табл. 11).

Таблица 11. Эффекты масляной кислоты и потенциальная область ее применения

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

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

фермента глутатион-S-трансферазы. Масляная кислота также оказывает и противовоспалительное действие, подавляя активацию ядерного фактора каппа В, продукцию интерферона- γ и провоспалительных цитокинов (IL-12, TNF α).

Масляная кислота играет важнейшую роль в поддержании кишечного защитного барьера как на уровне слизистого, так и эпителиального компартмента. 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 повышающим репаративный потенциал слизистой. Помимо этого, было показано, что масляная кислота способствует восстановлению плотных контактов клеток и снижает бактериальную транслокацию в подслизистую на животных моделях. Так, использование бутирата на модели *Clostridium difficile*-индуцированного колита у мышей увеличивало экспрессию генов, связанных с белками межклеточных контактов, включая клаудин-1 и окклюдин. Полученные данные были верифицированы путем анализа биоптатов кишечника с иммуноокрашиванием клаудина-1.

Инулин является растворимым пищевым волокном, которое создает питательную среду для микрофлоры кишечника, тем самым стимулируя рост полезных бактерий (пребиотическое действие). Также в результате метаболизма инулина бактериями кишки образуется эндогенная масляная кислота. Для того чтобы в полной мере реализовать свои основные биологические функции, масляная кислота при приеме внутрь должна попадать в толстую кишку, избегая преждевременного всасывания в вышележащих отделах желудочно-кишечного тракта. Это становится возможным благодаря использованию специальной таргетированной технологии доставки на основе полимерной мультиматриксной структуры, позволяющей таблеткам преодолевать в неизменном виде желудок и тонкий кишечник и достигать толстой кишки. На всем протяжении толстой кишки происходит постепенное высвобождение активных веществ.

Масляная кислота, участвующая в поддержании гомеостаза слизистой оболочки толстой кишки, способна влиять и на возбудимость кишечных нейронов. Было продемонстрировано, что бутират значительно повышает число иммунореактивных нейронов, активизирующихся под воздействием холинацетилтрансферазы, и уменьшает число нейронов, активизируемых NO-синтазой. Подобные изменения сопровождаются усилением сократительной способности кишечной мускулатуры, опосредуемой ацетилхолином. Как было показано в ходе проведенного у здоровых добровольцев исследования висцеральной чувствительности методом баллонографии, ректальное введение 50-100 ммоль/л бутирата повышает порог переносимого давления и уменьшает боль, дискомфорт и интенсивность позыва на дефекацию. В качестве других механизмов, способных объяснить снижение висцеральной чувствительности на фоне терапии бутиратом, рассматриваются увеличение высвобождения серотонина, а также описанное выше ингибирование гистоновой деацетилазы, приводящее к усилению апоптоза клеток микроглии. Активность масляной кислоты в отношении гладкомышечных клеток была продемонстрирована на примере кишечника крысы, где введение бутирата вызывало фазные и тонические сокращения. Этот эффект проявлялся только при нанесении препарата со стороны слизистой оболочки и исчезал при механическом удалении эпителия. Таким образом, масляная кислота за счет снижения висцеральной гиперчувствительности позволяет повысить эффективность спазмолитиков в купировании боли у пациентов СРК (рис. 20).

Эффективность Закофалька в коррекции симптомов СРК отмечена во многих клинических и экспериментальных исследованиях, часть из которых являются плацебо-контролируемыми. Недавний метаанализ, обобщивший 8 контролируемых исследований, показал, что добавление масляной кислоты к спазмолитической терапии достоверно повышает эффективность достижения полного регресса абдоминальной боли у пациентов с СРК (ОШ 5,995; 95% ДИ: 4,282-8,395, $p < 0,001$) в сравнении с монотерапией (рис. 21). Значимой гетерогенности между результатами исследований выявлено не было ($p = 0,3335$; $I^2 = 12,38\%$).



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА ПОЗВОЛЯЕТ ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПАЗМОЛИТИКОВ В КУПИРОВАНИИ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ ЗА СЧЕТ СНИЖЕНИЯ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

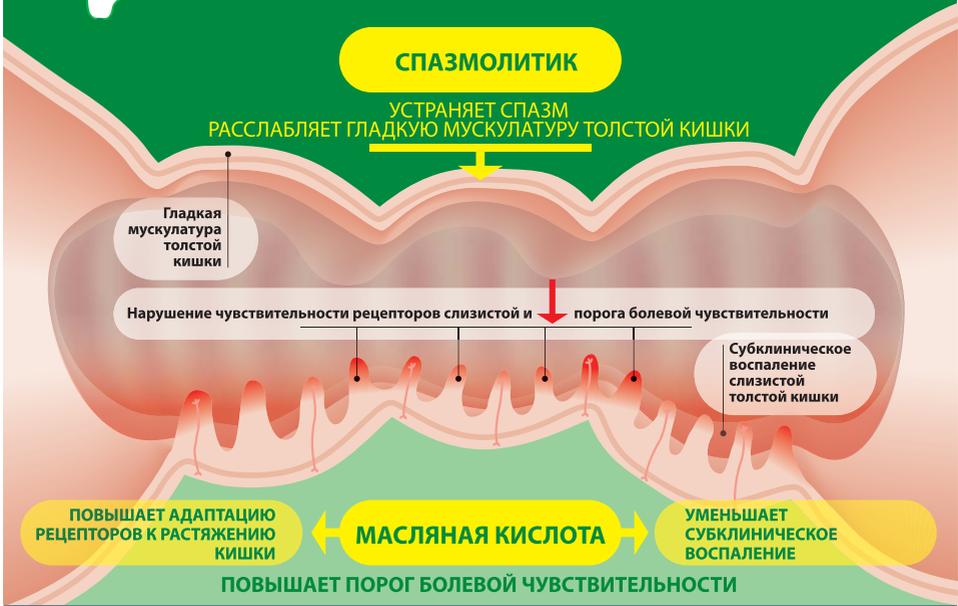


Рисунок 20. Масляная кислота позволяет повысить эффективность спазмолитиков в купировании абдоминальной боли у пациентов СРК за счет снижения висцеральной гиперчувствительности

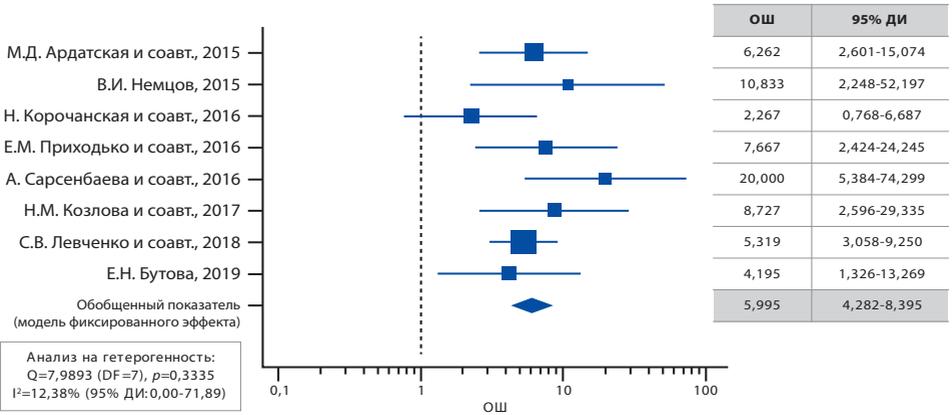


Рисунок 21. Эффективность добавления масляной кислоты к спазмолитической терапии в рамках терапии абдоминальной боли у пациентов с СРК (Андреев Д.Н. и соавт., 2020)

Отдельно стоит отметить, что пролонгированный прием Закофалька у пациентов с СРК в поддерживающей дозе (2 таблетки сутки) в течение 6 месяцев способствует достоверному регрессу риска рецидива симптоматики заболевания (рис. 22).

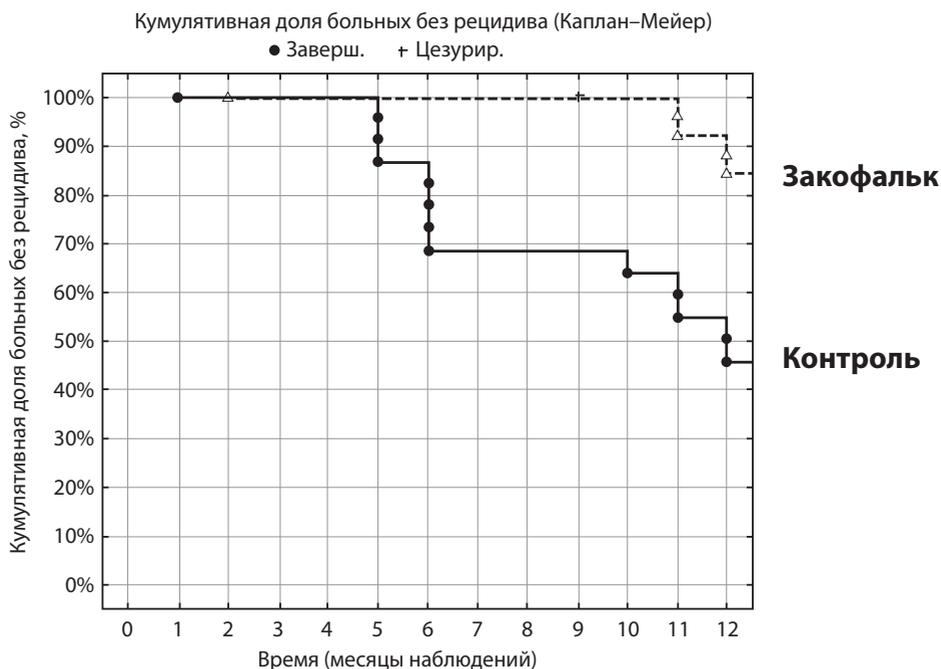


Рисунок 22. Кумулятивная частота рецидива симптоматики СРК у пациентов, принимавших Закофальк в поддерживающей дозе в сравнении с группой контроля: лог-ранговый анализ (Бутова Е.Н., 2019)

Обобщая вопросы подходов к фармакотерапии СРК, мы хотели бы предложить интернистам примерный алгоритм фармакотерапии СРК, регламентирующий действия врача в двух наиболее часто встречающихся в практике ситуациях – первичный пациент и пациент с длительным анамнезом и отсутствием эффекта от ранее проводившегося лечения (рис. 23 и 24). При этом все случаи неуспешной терапии, на наш взгляд, должны быть подвергнуты тщательному анализу, начиная с правильности установленного диагноза и заканчивая правильностью назначенных схем терапии. С учетом известных научных данных, нашего собственного многолетнего опыта, факта доступности лекарственных средств в России, мы предлагаем примерный алгоритм ведения больных СРК (табл. 12).

Таблица 12. Примерный алгоритм ведения больных СРК, адаптированный для врачей общей практики, лекарственными средствами, зарегистрированными в России

| СРК-Д |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Модификация образа жизни и диета • Гиосцина бутилбромид 10 мг 3 раза в день, курс 4-12 недель и более • Мукофальк 2-3 пакетика в сутки, курс 8-12 недель и более • Закофальк 3-4 таблетки в сутки, курс 4-8 недель, поддерживающая терапия 1-2 таблетки в сутки длительно • При недостаточной эффективности – трициклические антидепрессанты |
| СРК-З |
| <ul style="list-style-type: none"> • Модификация образа жизни и диета • Тримебутин 200 мг 3 раза в сутки, курс 8-12 недель и более • Мукофальк 2 пакетика 3 раза в сутки, курс 2-4 недели с последующим снижением дозы до минимально эффективной на длительное время • При недостаточной эффективности – полиэтиленгликоль 1-2 пакетика в сутки, курс 4-8 недель с постепенным переходом на поддерживающую терапию Мукофальком • Стимулирующие слабительные и ректальные свечи с глицерином только по требованию • При недостаточной эффективности – трициклические антидепрессанты |
| СРК-С |
| <ul style="list-style-type: none"> • Применение вышеуказанных рекомендаций в зависимости от преобладающего симптома |



Рисунок 23. Примерный алгоритм фармакотерапии СРК, первичный пациент



Рисунок 24. Примерный алгоритм фармакотерапии СРК, пациент с длительным анамнезом, предшествующей терапией

ПРОБИОТИКИ, ВИТАМИНЫ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Согласно Римским критериям IV пересмотра у пациентов с СРК-Д в качестве метода лечения могут быть использованы пробиотики. Недавний метаанализ, обобщивший результаты 21 рандомизированного контролируемого исследования, продемонстрировал, что терапия с применением пробиотиков значительно эффективнее плацебо в купировании симптоматики СРК (ОШ 1,82; 95% ДИ: 1,27-2,60), а также способствует улучшению качества жизни пациентов (стандартизированная разница средних: 0,29; 95% ДИ: 0,08-0,50). Последние метааналитические работы подтвердили положительное влияние пробиотиков на симптоматику СРК, однако этот эффект зависит от входящих в состав пробиотиков штаммов. Стоит отметить, что имеется диссонанс между обширной представленностью различных пробиотиков в Российской Федерации и их изученной эффективностью в клинических исследованиях. Дело в том, что

практически ни один штамм, прошедший в западных странах научную оценку возможности применения при СРК, не зарегистрирован в РФ, и мы полагаем, что экстраполировать эффективность этих штаммов на все препараты с пробиотическими свойствами, представленными в широкой российской аптечной сети, неправомерно и ошибочно. Вместе с тем определенные пробиотические штаммы (включая штаммы *Bifidobacterium longum* 35624 и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745), доступные в РФ, доказали свою эффективность в редукации симптоматики СРК, что отражено в резолюции Экспертного совета «Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника», состоявшегося 18 марта 2022 г. в Москве под председательством главного внештатного специалиста гастроэнтеролога Минздрава РФ, президента Межрегиональной общественной организации «Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека» (НСОИМ), академика РАН В.Т. Ивашкина.

В рамках купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК экспертами Римского консенсуса IV пересмотра предлагается использование масла перечной мяты. Действительно, данная биологически активная добавка растительного происхождения содержит вещество L-ментол, которое блокирует кальциевые каналы гладких миоцитов ЖКТ, индуцируя спазмолитический эффект. В литературе также описаны анальгезирующее, противовоспалительное и антиоксидантные свойства масла перечной мяты, которые могут быть релевантны при лечении пациентов с СРК. Метаанализ Alammar N. и соавт. (2019 г.), включивший в себя 12 рандомизированных контролируемых исследований, показал, что масло перечной мяты достоверно способствует улучшению как общих симптомов СРК (ОШ 2,39; 95% ДИ: 1,93-2,97), так и абдоминальной боли (ОШ 1,78; 95% ДИ: 1,43-2,20). В Российской Федерации масло перечной мяты в качестве лекарственного препарата для лечения СРК не зарегистрировано.

Среди других растительных добавок, чья эффективность неоднократно изучалась при лечении СРК в рамках рандомизированных контролируемых исследований, необходимо выделить куркумин и экстракт Алоэ Вера, обладающие противовоспалительными

и антиоксидантными свойствами. Помимо этого, Алоэ Вера обладает ярким слабительным эффектом. В недавнем метаанализе Ng Q.X. и соавт. (2018 г.) было показано, что применение куркумина оказывает положительное, хотя и статистически незначимое влияние на симптомы СРК (СРС -0,466; 95% ДИ: -1,113-0,182, $p=0,158$). В свою очередь в метаанализе Hong S.W. и соавт. (2018 г.), обобщившем результаты 3 рандомизированных контролируемых исследований, было продемонстрировано, что применение экстракта Алоэ Вера способствует достоверному регрессу клинических проявлений СРК по сравнению с плацебо (СРС 0,41; 95% ДИ: 0,07-0,75; $p=0,020$).

На настоящий момент известно, что витамин D обладает различными плейотропными эффектами. Последние исследования демонстрируют, что он участвует в поддержании нормальной проницаемости слизистой оболочки кишки и оказывает иммуномодулирующее действие на моделях воспалительных заболеваний кишечника. Существуют работы, демонстрирующие, что у пациентов с СРК отмечается пониженный уровень витамина D в сравнении с лицами контроля, что послужило инициацией проведения рандомизированных контролируемых исследований, ставящих целью оценку эффективности применения данного витамина у пациентов с СРК. В работах Abbasnezhad A. и соавт. (2016 г.) и Jalili M. и соавт. (2019 г.) было показано, что применение высоких доз витамина D (50 000 МЕ в сутки) в течение 6 недель/6 месяцев способствует достоверному улучшению симптоматики СРК и улучшению их качества жизни в сравнении с плацебо.

С учетом значимой роли повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе СРК сегодня активно изучаются методы, позволяющие восстановить барьерную функцию эпителия кишечника. Большое внимание исследователей в этой области обращено к глутамину – аминокислоте, являющейся основным источником энергии эпителиальных клеток ЖКТ. Показано, что истощение пула глутамина во время инфекционных заболеваний приводит к атрофии кишечных эпителиальных клеток и повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника. В работе Bertrand J. и соавт. (2016 г.) было показано, что глутамин повышает экспрессию клау-

дина-1 в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с СРК-Д. Эти данные были подтверждены в недавно завершеном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Zhou Q. и соавт. (2019 г.), продемонстрировавшем, что прием глутамин в дозе 5 граммов три раза в день в течение 8 недель у пациентов с ПИ-СРК способствует регрессу симптоматики заболевания и восстановлению кишечной проницаемости слизистой. Более того, нормализация кишечной проницаемости наблюдалась только в группе, принимавшей глутамин.

У 26-55% пациентов с СРК отмечается нарушение сна, что крайне негативно влияет на качество жизни этих больных. В клинической практике для облегчения засыпания и с целью корректировки циркадного ритма часто используется мелатонин. Важно отметить, что данное вещество широко распространено в слизистой ЖКТ, где его продуцируют энтерохромоаффинные клетки. К настоящему времени было показано, что мелатонин оказывает положительное влияние на регуляцию моторики нижних отделов ЖКТ, а также обладает антиноцицептивным действием. В четырех небольших клинических исследованиях продемонстрирована эффективность мелатонина в купировании абдоминальной боли и нормализации качества жизни пациентов с СРК.

ПРОГНОЗ

Прогноз и качество жизни для большинства пациентов с СРК благоприятны и определяются персистенцией и тяжестью симптомов. Течение болезни хроническое, рецидивирующее, но не прогрессирующее. У небольшой части больных возможно ухудшение, у некоторых – полное выздоровление. Так, по данным недавно опубликованного эпидемиологического исследования, проведенного в США, из 18% пациентов в популяции, страдающих СРК, 38% не имели жалоб в течение 12-20 месяцев после лечения.

СРК не осложняется кровотечением, перфорацией, стриктурами, свищами, кишечной непроходимостью, синдромом мальабсорбции. Риск развития воспалительных заболеваний кишечника и колорек-

тального рака у больных СРК такой же, как в общей популяции. Это определяет тактику наблюдения пациентов и отсутствие необходимости в более частых колоноскопиях. Врач должен знакомить пациентов с особенностями прогноза болезни, что будет улучшать их психосоциальную адаптацию.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева О.П., Касимова Л.Н., Горячева Е.Е. Приверженность к терапии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2016; 26(1): 20-28.
2. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019; 8: принято к печати.
3. Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Вьючнова Е.С. и др. Частота сочетания функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: метаанализ исследований с использованием римских критериев III–IV пересмотра. *Терапевтический архив*. 2022; 94(9): 1099-1108.
4. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020; (5): 87-95.
5. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. *Медицинский совет*. 2019; 3: 118-124.
6. 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.
7. 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.
8. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Распространенность и риск нарушений сна у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121(1): 26-30.

9. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии синдрома раздраженного кишечника: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (8): 27-31.
10. Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Черёмушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника: критерии диагностики и подходы к терапии. *Фарматека*. 2014; 14: 6-11.
11. Бутова Е.Н. Оптимизация современной терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Лечащий Врач*. 2019; 7: 53-59.
12. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Ульянкина Е.В. Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и СРК: патогенетические связи и подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15(36): 64-70.
13. 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.
14. Дмитриева В.А., Одинцова В.В. Энтеральная нервная система и психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский альманах*. 2011; 1: 166-169.
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Алексеева О.П. и др. Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32(2): 9-18.
16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021; 31(5): 74-95.
17. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Синдром раздраженного кишечника. *Колопроктология*. 2022; 21(1): 10-25.
18. 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.
19. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Маев И.В. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ. *Терапевтический архив*. 2020; 92(12): 53-58.
20. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В. Хронический запор: актуальность, проблемы и современные возможности лечения. *Consilium Medicum*. 2017; 19(8): 116-120.
21. Маев И.В., Андреев Д.Н. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в гастроэнтерологии. М.: 2022.
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А. Функциональные заболевания пищеварительной системы. М.: 2022.

23. Маев И.В., Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Лобанова Е.Г. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: механизмы развития и принципы мультитаргетной терапии. Медицинский совет. 2022; (7): 8-14.
24. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Функциональная диспепсия. М.: 2019.
25. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Дивертикулы желудочно-кишечного тракта. М.: 2015.
26. 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. 83-88.
27. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А. СРК-подобные расстройства в практике клинициста. М.: 2019.
28. 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.
29. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение. М.: 2015.
30. 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.
31. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В. Микроскопический колит: этиопатогенез, диагностика и лечение. М.: 2018.
32. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В. Эволюция представлений о микроскопическом колите. Терапевтический архив. 2015; 87(4): 69-76.
33. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника. М.: 2013.
34. Маев И.В., Оганесян Т.С., Баркова Т.В. и др. Комбинированная терапия синдрома раздраженного кишечника: контроль моторики, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2015; 5: 40-46.
35. Маев И.В., Охлобыстина О.З., Халиф И.Л., Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника в Российской Федерации – результаты многоцентрового наблюдательного исследования ROMERUS. Терапевтический архив. 2023; 95(1): 38-51.
36. 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.
37. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. Мед. совет. 2012; 9: 13-20.
38. Маев И.В., Умярова Р.М., Андреев Д.Н., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Дичева Д.Т., Борзова Д.В. Сочетание функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника при использовании Римских критериев IV пересмотра: метаанализ. Медицинский совет. 2021; (5): 12-20.

39. 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.
40. Маев И.В., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкина Н.В. Биомаркеры в диагностике синдрома раздраженного кишечника, каковы реалии? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 10(158): 86-91.
41. Маев И.В., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкина Н.В. Алгоритм ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV. РМЖ. 2017; 10: 718-722.
42. Маев И.В., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкина Н.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. Consilium Medicum. 2016; 18(8): 79-85.
43. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., Манчуров В.Н., Андреев Д.Н. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. Терапевтический архив. 2020; 8: 4-11.
44. 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.
45. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. Клинический перспект. гастроэнтер., гепатол. 2012; 2: 35-39.
46. Руководство по внутренней медицине / под редакцией: Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. Москва, 2015.
47. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. Фарматека. 2014; 18: 7-14.
48. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(1): 2758.
49. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. Терапевтический архив. 2022; 94(8): 6-22.
50. Соловьева О.И., Некрасова А.С., Топалова Ю.Г. с соавт. Улучшение симптомов и качества жизни у пациентов с синдромом раздраженного кишечника на фоне пролонгированного приема *Bifidobacterium longum* 35624®: результаты наблюдательного исследования. РМЖ. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. Гастроэнтерология. 2022; 8: 15-22.
51. Тактика врача-гастроэнтеролога. Практическое руководство / Под редакцией И.В. Маева. М.: 2021.
52. Abbasnezhad A., Amani R., Hajiani E. et al. Effect of vitamin D on gastrointestinal symptoms and health-related quality of life in irritable bowel syndrome patients: a randomized double-blind clinical trial. Neurogastroenterol Motil. 2016; 28(10): 1533-1544.

53. Ait-Belgnaoui A., Bradesi S., Fioramonti J. et al. Acute stress-induced hypersensitivity to colonic distension depends upon increase in paracellular permeability: role of myosin light chain kinase. *Pain*. 2005; 113(1-2): 141-147.
54. Alammar N., Wang L., Saberi B. et al. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC Complement Altern Med*. 2019; 19(1): 21.
55. Alvaro P.K., Roberts R.M., Harris J.K. A Systematic Review Assessing Bidirectionality between Sleep Disturbances, Anxiety, and Depression. *Sleep*. 2013; 36(7): 1059-1068.
56. Barbalho S.M., Goulart R.A., Araújo A.C. et al. Irritable bowel syndrome: a review of the general aspects and the potential role of vitamin D. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 13(4): 345-359.
57. Barbara G., Grover M., Bercik P. et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019; 156(1): 46-58.e7.
58. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004; 126: 693.
59. Barbara G., Wang B., Stanghellini V. et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007; 132(1): 26-37.
60. Bararo M.R., Di Sabatino A., Cremon C. et al. Interferon- γ is increased in the gut of patients with irritable bowel syndrome and modulates serotonin metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016; 310(6): G439-447.
61. Bashashati M., Moossavi S., Cremon C. et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018; 30(1).
62. Ben-Ezra M., Hamama-Raz Y., Palgi S., Palgi Y. Cognitive appraisal and psychological distress among patients with irritable bowel syndrome. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2015; 52(1): 54-59.
63. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L. et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(12): 2165-2173.
64. Bertrand J., Ghouzali I., Guérin C. et al. Glutamine Restores Tight Junction Protein Claudin-1 Expression in Colonic Mucosa of Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40(8): 1170-1176.
65. Bhattarai Y., Muniz Pedrogo D.A., Kashyap P.C. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017; 312(1): G52-G62.
66. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M. et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 508-514.
67. Black T.P., Manolakis C.S., Di Palma J.A. "Red flag" evaluation yield in irritable bowel syndrome. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012; 21(2): 153-156.

68. Bonfiglio F., Henström M., Nag A. et al. A GWAS meta-analysis from 5 population-based cohorts implicates ion channel genes in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2018; 30(9): e13358.
69. 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.
70. Bouin M., Plourde V., Boivin M. et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology.* 2002; 122(7): 1771-1777.
71. Bueno L. Protease activated receptor 2: a new target for IBS treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2008; 12 Suppl 1: 95.
72. Buhner S., Li Q., Vignali S. et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009; 137(4): 1425-1434.
73. Camilleri M., Oduyebo I., Halawi H. Chemical and molecular factors in irritable bowel syndrome: current knowledge, challenges, and unanswered questions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016; 311(5): G777-G784.
74. Canavan C., West J., Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40 (9): 1023-1034.
75. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 71-80.
76. Chang J.Y., Locke G.R. 3rd, McNally M.A. et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(4): 822-832.
77. Chang L., Lembo A., Sultan S. American Gastroenterological Association technical review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014; 147: 1149-1172.
78. Chang S.Y., Jones M.P. Consulters and nonconsulters in irritable bowel syndrome: what makes an IBS patient? *Pract Gastroenterol.* 2003; 6: 15-26.
79. Chatila R., Merhi M., Hariri E., Sabbah N., Deeb M.E. Irritable bowel syndrome: prevalence, risk factors in an adult Lebanese population. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17(1): 137.
80. Chen B., Kim J.J., Zhang Y. et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2018; 53(7): 807-818.
81. Chen J., Zhang Y., Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 91.
82. Coëffier M., Gloro R., Boukhattala N. et al. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(5): 1181-1188.
83. Dionne J., Ford A.C., Yuan Y. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(9): 1290-1300.

84. Drossman D.A., Creed F.H., Fava G.A. Psychosocial aspects of the functional gastroenteral disorders. *Gastroenterol Int.* 1995; 8: 47-90.
85. Drossman D.A., Camilleri M., Mayer E.A., Whitehead W.E. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002; 123(6): 2108-2131.
86. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016; 150(6): 1257-1261.
87. Drossman D.A., Tack J. Rome Foundation Clinical Diagnostic Criteria for Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2022; 162(3): 675-679.
88. Du L., Kim J.J., Shen J., Dai N. Crosstalk between Inflammation and ROCK/MLCK Signaling Pathways in Gastrointestinal Disorders with Intestinal Hyperpermeability. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016: 7374197.
89. Du L., Long Y., Kim J.J. et al. Protease Activated Receptor-2 Induces Immune Activation and Visceral Hypersensitivity in Post-infectious Irritable Bowel Syndrome Mice. *Dig Dis Sci.* 2019; 64(3): 729-739.
90. Edogawa S., Edwinston A.L., Peters S.A. et al. Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS. *Gut.* 2019. pii: gut-jnl-2018-317416.
91. Engsbro A.L., 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.
92. Esteban-Zubero E., López-Pingarrón L., Alatorre-Jiménez M.A. et al. Melatonin's role as a co-adjuvant treatment in colonic diseases: A review. *Life Sci.* 2017; 170: 72-81.
93. Eswaran S., Tack J., Chey W.D. Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011; 40: 141-162.
94. Everhart J.E., Renault P.F. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology.* 1991; 100: 998.
95. Fani M., Mostamand J., Fani M. et al. The effect of aerobic exercises among women with mild and moderate irritable bowel syndrome: A pilot study. *J Bodyw Mov Ther.* 2019; 23(1): 161-165.
96. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 239: 193-217.
97. FitzGerald L.Z., Kehoe P., Sinha K. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in women with irritable bowel syndrome in response to acute physical stress. *West J Nurs Res.* 2009; 31(7): 818-836.
98. Ford A.C., Bercik P., Morgan D.G. et al. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology.* 2013; 145: 1262-1270.
99. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G. 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.
100. Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med.* 2017 Jun 29; 376(26): 2566-2578.

101. Ford A.C., 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: 401-409.
102. Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M., Foxx-Orenstein A.E., Schiller L., Quigley E.M., Moayyedi P. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008; 337: a2313.
103. Ford A.C., Talley N.J. Irritable bowel syndrome. *BMJ.* 2012; 345: e5836.
104. Ford A.C., Talley N.J. Irritable bowel syndrome. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management/edited by Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Laurence J. Brandt. 10th ed. 2015.
105. Fukudo S. Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal inflammation. *J Gastroenterol.* 2007; 42Suppl 17: 48-51.
106. García Rodríguez L.A., Ruigómez A., Wallander M.A., Johansson S., Olbe L. Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel disease during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35(3): 306-311.
107. Gecse K., Róka R., Ferrier L. et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008; 57: 591.
108. Ghoshal U.C., Ghoshal U., Rahman M.M. et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 37(3): 489-498.
109. Grigoleit H.G., Grigoleit P. Gastrointestinal clinical pharmacology of peppermint oil. *Phytomedicine.* 2005; 12(8): 607-611.
110. Gu H.X., Zhang Y.L., Zhi F.C., Jiang B., Huang Y. Organic colonic lesions in 3,332 patients with suspected irritable bowel syndrome and lacking warning signs, a retrospective case-control study. *Int J Colorectal Dis.* 2011; 26(7): 935-940.
111. Guilarte M., Santos J., de Torres I. et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut.* 2007; 56: 203.
112. Hajizadeh Maleki B., Tartibian B., Mooren F.C. et al. Low-to-moderate intensity aerobic exercise training modulates irritable bowel syndrome through antioxidative and inflammatory mechanisms in women: Results of a randomized controlled trial. *Cytokine.* 2018; 102: 18-25.
113. Halder S.L., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D. et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology.* 2007; 133: 799-807.
114. Halpert A. Irritable Bowel Syndrome: Patient-Provider Interaction and Patient Education. *J Clin Med.* 2018; 7(1). pii: E3.
115. Hauser G., Tkalcic M., Pletikoscic S. et al. Erythrocyte sedimentation rate-possible role in determining the existence of the low grade inflammation in Irritable Bowel Syndrome patients. *Med Hypoth.* 2012; 78(6): 818-820.
116. Henström M., D'Amato M. Genetics of irritable bowel syndrome. *Mol Cell Pediatr.* 2016; 3(1): 7.

117. Henström M., Diekmann L., Bonfiglio F. et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2018; 67(2): 263-270.
118. Hod K., Dickman R., Sperber A. et al. Assessment of high-sensitivity CRP as a marker of micro-inflammation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23(12): 1105-1110.
119. Holtmann G., Shah A., Morrison M. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview. *Dig Dis*. 2017; 35 Suppl 1: 5-13.
120. Hong S.W., Chun J., Park S. et al. Aloe vera Is Effective and Safe in Short-term Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018; 24(4): 528-535.
121. Hungin A.P., Chang L., Locke G.R., Dennis E.H., Barghout V. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21(11): 1365-1375.
122. Hungin A.P., Whorwell P.J., Tack J., Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40 000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17(5): 643-650.
123. Ishihara S., Yashima K., Kushiyama Y. et al. Prevalence of organic colonic lesions in patients meeting Rome III criteria for diagnosis of IBS: a prospective multi-center study utilizing colonoscopy. *J Gastroenterol*. 2012; 47(10): 1084-1090.
124. Jalili M., Vahedi H., Poustchi H., Hekmatdoost A. Effects of Vitamin D Supplementation in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Int J Prev Med*. 2019; 10: 16.
125. Jiang D., Huang D., Cai W. et al. G protein beta 3(GN β 3) C825T polymorphism and irritable bowel syndrome susceptibility: an updated meta-analysis based on eleven case-control studies. *Oncotarget*. 2017; 9(2): 2770-2781.
126. Johannesson E., Simrén M., Strid H. et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 915-922.
127. Jonefjäll B., Öhman L., Simrén M. et al. IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis in deep remission are associated with increased levels of serum cytokines and poor psychological wellbeing. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22: 2630-2640.
128. Jones M.P., Chey W.D., Singh S. et al. A biomarker panel and psychological morbidity differentiates the irritable bowel syndrome from health and provides novel pathophysiological leads. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39: 426-437.
129. Jones R., Latinovic R., Charlton J., Gulliford M. Physical and psychological co-morbidity in irritable bowel syndrome: a matched cohort study using the General Practice Research Database. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2006; 24(5): 879-886.
130. Kennedy P.J., Cryan J.F., Quigley E.M. et al. A sustained hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress in irritable bowel syndrome. *Psychological Medicine*. 2014; 44(14): 3123-3134.

131. Kilkens T.O., Honig A., van Nieuwenhoven M.A. et al., Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. *Gut*. 2004; 53(12): 1794-1800.
132. Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J. et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017; 152(5): 1042-1054. e1.
133. Koloski N.A., Talley N.J., Huskic S.S., Boyce P.M. Predictors of conventional and alternative health care seeking for irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17(6): 841-851.
134. Korterink J.J., Diederiksen K., Benninga M.M., Tabbers M.M. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0126982.
135. Krogsgaard L.R., Engsbro A.L., Bytzer P. Antibiotics: a risk factor for irritable bowel syndrome in a population-based cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2018; 53(9): 1027-1030.
136. Kruis W., Thieme C., Weinzierl M. et al. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology*. 1984; 87: 1-7.
137. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1393-1407.
138. Lacy B.E., Patel N.K. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017; 6(11). pii: E99.
139. Lee K.N., Lee O.Y. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2016; 2016: 2031480.
140. Lee V., Guthrie E., Robinson A. et al. Functional bowel disorders in primary care: factors associated with health-related quality of life and doctor consultation. *J Psychosom Res*. 2008; 64(2): 129-138.
141. Lee Y.Y., Annamalai C., Rao S.S.C. Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017; 19(11): 56.
142. Lembo A.J., Neri B., Tolley J. et al. Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29(8): 834-842.
143. Li J., Zhu W., Liu W., Wu Y., Wu B. Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(4): e2534.
144. Liang W.J., Zhang G., Luo H.S. et al. Tryptase and Protease-Activated Receptor 2 Expression Levels in Irritable Bowel Syndrome. *Gut Liver*. 2016; 10(3): 382-390.
145. Liebrechts T., Adam B., Bredack C. et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007; 132: 913.
146. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130(5): 1480-1491.
147. Longstreth G.F., Yao J.F. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology*. 2004; 126(7): 1665-1673.
148. Lovell R.M., Ford A.C. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(7): 991-1000.

149. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10: 712-721.
150. Magge S., Lembo A. Low-FODMAP Diet for treatment of irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol NY.* 2012; 8 (11): 739-745.
151. Manning A.P., Thompson W.G., Heaton K.W., Morris A.F. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J.* 1978; 2(6138): 653-654.
152. Marsh A., Eslick E.M., Eslick G.D. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2016; 55(3): 897-906.
153. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X. et al. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 1317-1322.
154. Martin C.R., Osadchiy V., Kalani A., Mayer E.A. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018; 6(2): 133-148.
155. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A. et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2012; 77(2): 82-90.
156. Mazzawi T., Hausken T., Gundersen D., El-Salhy M. Effects of dietary guidance on the symptoms, quality of life and habitual dietary intake of patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep.* 2013; 8: 845-852.
157. McFarland L.V., Karakan T., Karatas A. Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine.* 2021; 41: 101154.
158. Menees S., Chey W. The gut microbiome and irritable bowel syndrome. *F1000 Res.* 2018; 7. pii: F1000 Faculty Rev-1029.
159. Menees S.B., Powell C., Kurlander J. et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110: 444-454.
160. Mertz H., Morgan V., Tanner G., Pickens D., Price R., Shyr Y., Kessler R. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology.* 2000; 118: 842-848.
161. Mitsui R., Ono S., Karaki S., Kuwahara A. Neural and non-neural mediation of pro-pionate-induced contractile responses in the rat distal colon. *Neurogastroenterol Motil.* 2005; 17(4): 585-594.
162. Naliboff B.D., Derbyshire S.W., Munakata J., Berman S., Mandelkern M., Chang L., Mayer E.A. Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosom Med.* 2001; 63(3): 365-375.
163. Nam S.Y., Kim B.C., Ryu K.H., Park B.J. Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in healthy screenee undergoing colonoscopy and laboratory tests. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010; 16(1): 47-51.

164. Ng Q.X., Soh A.Y.S., Loke W. et al. A Meta-Analysis of the Clinical Use of Curcumin for Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Clin Med*. 2018; 7(10). pii: E298.
165. Ng Q.X., Soh A.Y.S., Loke W. et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018; 11: 345-349.
166. Ohman L., Stridsberg M., Isaksson S. et al. Altered levels of fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 440-447.
167. Oka P., Parr H., Barberio B. et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(10): 908-917.
168. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T. et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36(7): 1820-1827.
169. Ostgaard H., Hausken T., Gundersen D., El-Salhy M. Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep*. 2012; 5: 1382-1390.
170. Owens D.M., Nelson D.K., Talley N.J. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann. Intern. Med*. 1995; 122: 107.
171. Pellissier S., Bonaz B. The Place of Stress and Emotions in the Irritable Bowel Syndrome. *Vitam Horm*. 2017; 103: 327-354.
172. Piche T. Tight junctions and IBS-the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26(3): 296-302.
173. Porter C.K., Cash B.D., Pimentel M., Akinseye A., Riddle M.S. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2012; 12: 55.
174. 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): 355-361.
175. Pozuelo M., Panda S., Santiago A. et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*. 2015; 5: 12693.
176. Quigley E.M., Bytzer P., Jones R., Mearin F. Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis*. 2006; 38(10): 717-723.
177. Quigley E.M. The 'con' case. The Rome process and functional gastrointestinal disorders: the barbarians are at the gate! *Neurogastroenterol Motil*. 2007; 19(10): 793-797.
178. Riegler G., Esposito I. Bristol scale stool form. A still valid help in medical practice and clinical research. *Tech Coloproctol*. 2001; 5(3): 163-164.
179. Rosen J.M., Cocjin J.T., Schurman J.V., Colombo J.M., Friesen C.A. Visceral hypersensitivity and electromechanical dysfunction as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014; 5(3): 122-138.

180. Sabaté J.M., Iglicki F. Effect of *Bifidobacterium longum* 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(7): 732-744.
181. Saha S., Sehgal K., Singh S. et al. Postinfection Irritable Bowel Syndrome Following *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic-review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2022; 56(2): e84-e93.
182. Saito Y.A., Locke G.R., Talley N.J., Zinsmeister A.R., Fett S.L., Melton L.J. 3rd. A comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigations of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(10): 2816-2824.
183. Sarna S.K. *Colonic Motility: From Bench Side to Bedside*, in *Colonic Motility*. San Rafael, CA: Morgan and Claypool Life Sciences. 2010: 1-140.
184. Scarpellini E., Lauritano E.C., Lupascu A. et al. Efficacy of butyrate in the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 2007; Suppl 1: 19-22.
185. Schemann M., Camilleri M. Functions and imaging of mast cell and neural axis of the gut. *Gastroenterology*. 2013; 144(4): 698-704. e4.
186. Schurman J.V., Danda C.E., Friesen C.A. et al. Variations in psychological profile among children with recurrent abdominal pain. *J ClinPsychol Med Settings*. 2008; 15: 241-251.
187. Shepherd S.J, Lomer M.C, Gibson P.R. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am G Gastroenterol*. 2013; 108: 707.
188. Shulman R.J., Jarrett M.E., Cain K.C. et al. Associations among gut permeability, inflammatory markers, and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*. 2014; 49(11): 1467-1476.
189. Siah K.T., Wong R.K., Ho K.Y. Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(10): 2492-2498.
190. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021; 160(1): 99-114. e3.
191. Staudacher H.M., Irving P.M., Lomer M.C., Whelen K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11 (4): 256-266.
192. Strege P.R., Mazzone A., Bernard C.E. et al. Irritable bowel syndrome patients have SCN5A channelopathies that lead to decreased NaV1.5 current and mechanosensitivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018; 314(4): G494-G503.
193. Sultan S., Malhotra A. Irritable Bowel Syndrome. *Ann Intern Med*. 2017; 166(11): ITC81-ITC96.
194. Sun J.R., Kong C.F., Qu X.K. et al. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2020; 26(2): 66-77.
195. Sundas A., Sampath H., Lamtha S.C. et al. Psychosocial quality-of-life correlates in functional gastrointestinal disorders. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2022 Jul 6: S2255-534X(22)00082-2.

196. Svendsen A.T., Bytzer P., Engsbro A.L. Systematic review with meta-analyses: does the pathogen matter in post-infectious irritable bowel syndrome? *Scand J Gastroenterol.* 2019; 54(5): 546-562.
197. Sweetser S.H., Locke G.R. Irritable bowel syndrome. In.: Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. NY, 2015.
198. Tack J., Drossman D.A. What's new in Rome IV? *Neurogastroenterol Motil.* 2017; 29(9).
199. Talley N.J., Boyce P.M., Jones M. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome: a population based study. *Gut.* 1997; 41(3): 394-398.
200. Tang Y.R., Yang W.W., Liang M.L., Xu X.Y., Wang M.F., Lin L. Age-related symptom and life quality changes in women with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(48): 7175-7183.
201. Tap J., Derrien M., Törnblom H. et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2017; 152(1): 111-123.e8.
202. Thompson W.G., Heaton K.W., Smyth G.T., Smyth C. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. *Gut.* 2000; 46(1): 78-82.
203. Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A., Heaton K.W., Irvine E.J., Müller-Lissner S.A. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut.* 1999; 45(Suppl 2): II43-II47.
204. Törnblom H., Lindberg G., Nyberg B., Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002; 123: 1972.
205. Törnblom H., Van Oudenhove L., Sadik R. et al. Colonic transit time and IBS symptoms: what's the link? *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(5): 754-760.
206. Truong T.T., Naliboff B.D., Chang L. Novel techniques to study visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008; 10(4): 369-378.
207. Tseng P.T., Zeng B.S., Chen Y.W. et al. A meta-analysis and systematic review of the comorbidity between irritable bowel syndrome and bipolar disorder. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(33): e4617.
208. Vazquez-Roque M.I., Camilleri M., Smyrk T. et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology.* 2013; 144: 903-911.
209. Von Arnim U., Wex T., Ganzert C. et al. Fecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016; 9: 97-103.
210. Waehrens R., Li X., Sundquist J. et al. Perinatal and familial risk factors for irritable bowel syndrome in a Swedish national cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2018; 53(5): 559-566.
211. Waehrens R., Ohlsson H., Sundquist J. et al. Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut.* 2015; 64(2): 215-221.
212. Wang B., Duan R., Duan L. Prevalence of sleep disorder in irritable bowel syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2018; 24(3): 141-150.

213. Williams R.E., Black C.L., Kim H.Y. et al. Determinants of healthcare-seeking behaviour among subjects with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23(11): 1667-1675.
214. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021; 70(4): 698-706.
215. Zamani M., Alizadeh-Tabari S., Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 50(2): 132-143.
216. Zhang Y., Li L., Guo C. et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16(1): 62.
217. Zhou C., Zhao E., Li Y. et al. Exercise therapy of patients with irritable bowel syndrome: A systematic review of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil.* 2019; 31(2): e13461.
218. Zhou Q., Verne M.L., Fields J.Z. et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut.* 2019; 68(6): 996-1002.
219. Zhu Y., Zheng G., Hu Z. Association between SERT insertion/deletion polymorphism and the risk of irritable bowel syndrome: A meta-analysis based on 7039 subjects. *Gene.* 2018; 679: 133-137.
220. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159(3): 944-955. e8.

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

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА
С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННОЙ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

2-е издание

Сдано в набор 27.02.2023
Подписано в печать 04.04.2023
Формат А5. Бумага мелованная, 115 г/м²
Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная
Тираж 3000 экз. Заказ ДФ494

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

