

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

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННОЙ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ



Москва, 2019

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

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

Москва, 2019

УДК 616.34-008.1-02-03-07
ББК 54.133-2-3-4
С40

Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины / Маев И.В., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. – М.: 2019. – 96 с.: ил. – ISBN 978-5-6042241-8-2.

I. Маев И. В.
II. Черёмушкин С. В.
III. Кучерявый С. В.

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 (2017 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 кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

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

УДК 616.34-008.1-02-03-07
ББК 54.133-2-3-4

ISBN 978-5-6042241-8-2

© Коллектив авторов, 2019 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
Список сокращений	5
Дефиниция	6
История изучения	7
Эпидемиология	9
Распространенность и заболеваемость	10
Гендерная и возрастная специфичность	12
Обращаемость за медицинской помощью	13
Факторы риска	15
Ошибочность диагноза, необоснованные хирургические вмешательства, летальность.....	17
Классификация.....	19
Этиология и патогенез.....	20
Генетическая предрасположенность	22
Перенесенные кишечные инфекции	24
Качественные и количественные изменения кишечной микробиоты.....	25
Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника	27
Психосоциальные факторы.....	31
Диетические факторы.....	33
Висцеральная гиперчувствительность.....	35
Нарушения моторики кишечника	37
Диагностика.....	39
Клинические проявления	39
Физикальное обследование	42
Лабораторное и инструментальное обследование.....	42
Диагностические критерии.....	43
Биомаркеры заболевания.....	45
Дифференциальная диагностика	51
Лечение.....	53
Построение взаимоотношений «пациент – врач»	54
Коррекция образа жизни и диетотерапия	59
Фармакотерапия	62
Пробиотики, витамины и биологически активные вещества	81
Прогноз.....	84
Литература	85

ПРЕДИСЛОВИЕ

На сегодняшний день функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются наиболее актуальной сферой современной гастроэнтерологии и областью пересечения интересов практической и фундаментальной медицины. Данная тенденция определена высокой распространенностью этой группы нозологий в общемировой популяции, достигающей 15-25% взрослого и молодого населения развитых стран, а также существенным негативным влиянием на качество жизни больных.

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 силу вышеизложенного чрезвычайно актуальными представляются своевременная диагностика и эффективное лечение СРК как социально значимой патологии.

В настоящем пособии мы постарались систематизировать современные данные о СРК, включая вопросы его дефиниции, эпидемиологии, этиопатогенеза, особенностей клинической картины, естественного течения и критериев диагностики. Особое внимание уделено ведению пациентов с рассматриваемым функциональ-

ным 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 (2017 г.).

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

*Искренне ваши,
авторы*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- PAR-2** – рецептор, активируемый протеазами, 2-го типа
- SERT** – белок-транспортер серотонина
- 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

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, сопровождается 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 месяцев с началом симптомов не менее 6 месяцев 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 должен вступить в действие 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

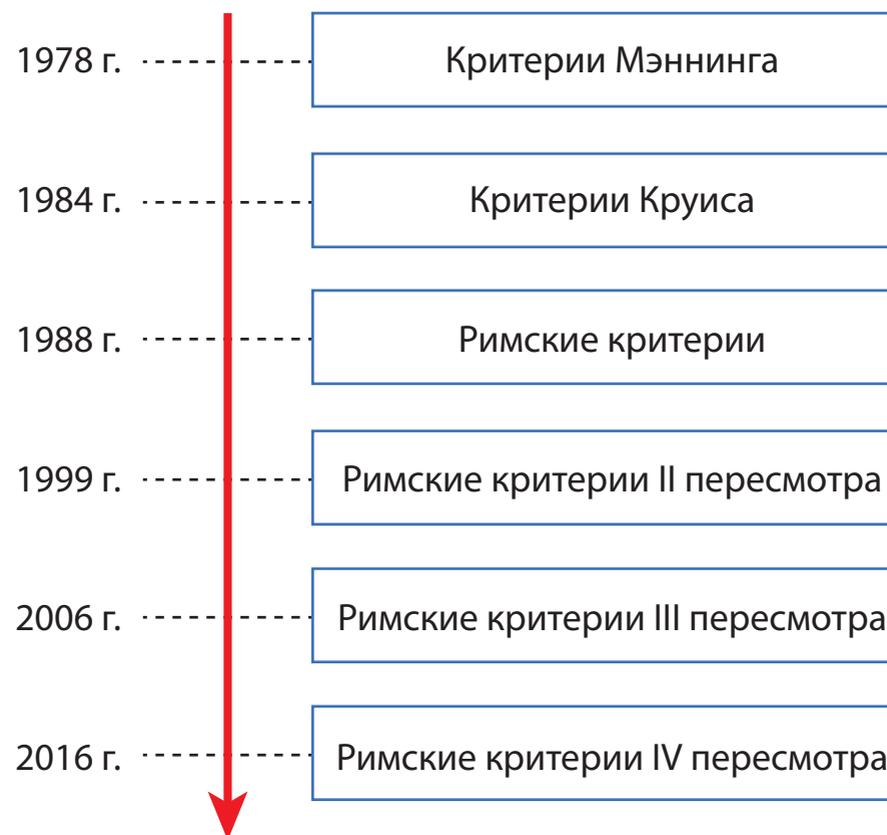


Рисунок 1. Эволюция диагностических критериев СРК

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 являлись 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 название «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.

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, изучающих эту проблему, было показано, что понимание этого термина разными пациентами с СРК варьирует в широких пределах. Другое исследование продемонстрировало, что в 4 из 5 случаев диагноз СРК был бы выставлен независимо от описания, которое в данном случае использовалось. В нынешней дефиниции СРК также подверглась изменению частота абдоминальных болей. Так, 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 испытывает уменьшения абдоминальных болей после дефекации, но и ухудшения состояния при этом не отмечает. Кроме того, слово onset («начало обострения») было исключено из обновленных критериев, т.к. не все пациенты с СРК указывают на единовременное возникновение боли в животе и изменение частоты или консистенции стула.

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 отражает 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 они на массовые опросы населения, часто почтовой анкетой или телефонным интервью. Полученные результаты опроса, а по сути, самооценка своих симптомов опрошенными субъектами подвергается анализу специалистами сквозь призму соответствия их одним из диагностических критериев. Ряд других исследований включают 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% (рис. 2). В одном из последних метаанализов, объединившем результаты 80 исследований, 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%). 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%.

Оценка истинной заболеваемости СРК существенно затрудняется, т.к. согласно накопленному опыту появление первых симптомов заболевания, как правило, не совпадает с установлением впервые диагноза, 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.

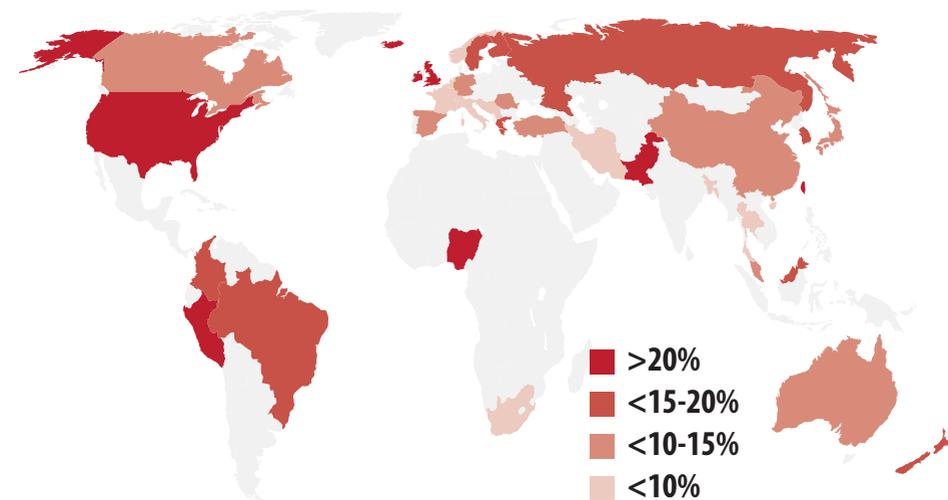


Рисунок 2. Распространенность СРК в мире (Canavan C., et al. 2014)

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

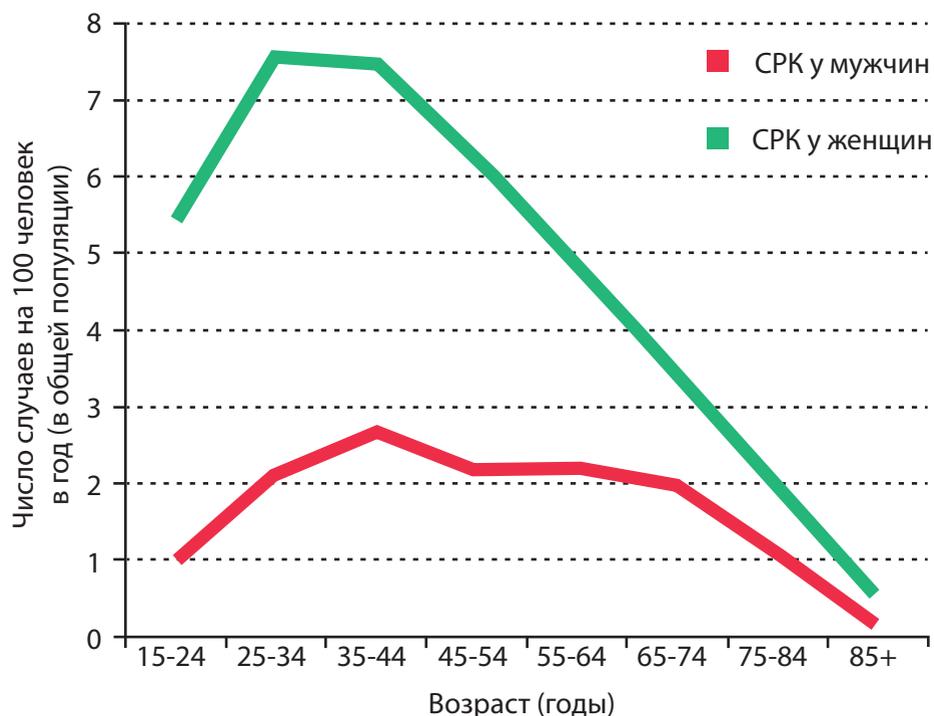


Рисунок 3. Гендерные отличия при СРК (Jones R., et al. 2006)

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.

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 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 – «непациенты с СРК». В мире, по данным различных исследований, доля пациентов с таким поведением составляет от 10% до 70%. Те же, кто ищет консультативной помощи, отнесены в группу «consulters» или «пациенты с СРК». Так, к помощи первичного звена здравоохранения в Великобритании прибегают 30-50%, в Германии – 10-50%. В Италии 50% консультирующихся, в Нидерландах – 30%, 20% в Бельгии и 10% в Швейцарии, Франции и Испании. Такой значительный разброс данных обусловлен теми же причинами, которые указывались выше. Кроме того, они основаны на субъективном критерии оценки, основанном на воспоминании пациентов о своем консультативном поведении. Лишь одно исследование, выполненное в США, позволяет с высокой долей доверия говорить о 30% консультирующихся, среди которых 80% имели СРК-Д.

В попытке разобраться в причинах такого поведения больных СРК ученые пришли к выводу, что существенных различий в тяжести имеющихся желудочно-кишечных симптомов в обеих группах паци-

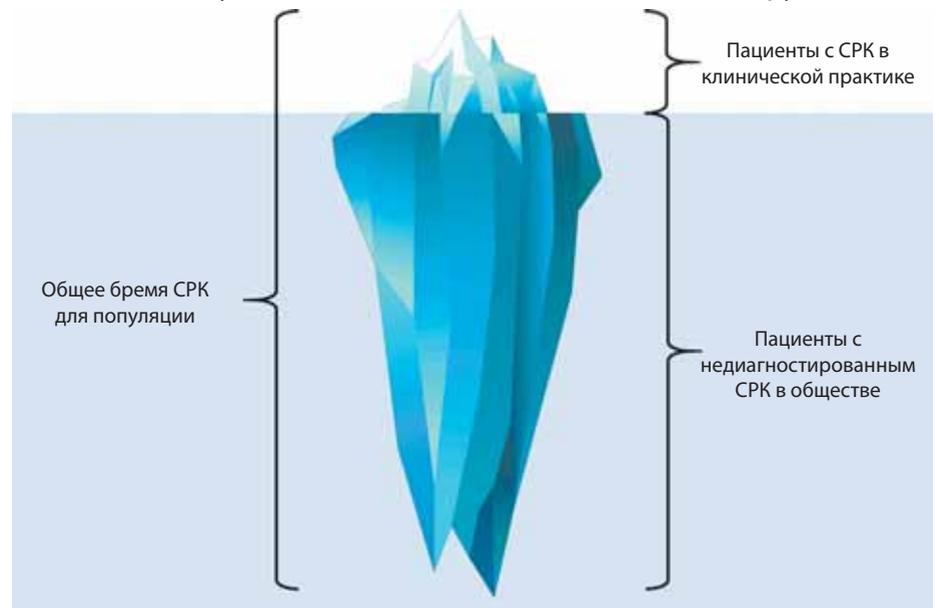


Рисунок 4. Эпидемиологический феномен «айсберга» применительно к СРК

ентов нет, однако те, кто активно обращался за медицинской помощью, демонстрировали более высокий уровень ощущения боли, значительную тревожность и весомое снижение качества жизни.

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

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 сенситивность 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 случая 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 сим-

птоматике 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 A.T. 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%).

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 не нужному хирургическому вмешательству. Тому свидетельством являются клинические исследования, которые демонстрируют следующие неутешающие данные, касающиеся этого вопроса: больным СРК почти в три раза чаще выполняется ненужная холецистэктомия и в два раза чаще – аппендэктомия или гистерэктомия.

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

Таким образом, лица, обратившиеся к врачу с очевидной клинической картиной СРК, становятся «СРК-пациентами». Далекое 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).

Выделение вариантов течения СРК оправдано с практической точки зрения, т.к. 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.

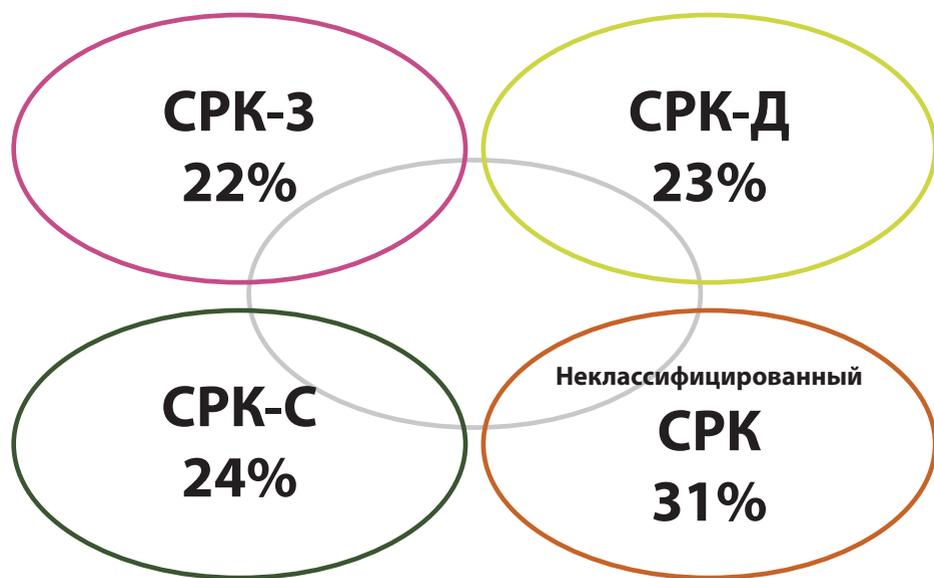


Рисунок 5. Частота подтипов СРК (Lovell RM, Ford AC. 2012)

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 зве-

ном нервной системы, обеспечивающего 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.

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.



Рисунок 6. Биопсихосоциальная модель генеза функциональных заболеваний ЖКТ (Drossman DA. 2016)

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 неболь-

шой 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 нехарактерны для здоровых лиц. Данный ген кодирует ионный канал NaV1.5, экспрессированный в интерстициальных клетках Кахала, 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 сигналов, ноцицепции, синтезе желчных кислот и кишечной секреции. К сожалению, большинство этих исследований проводилось 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*, *GNβ3*, 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.

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 5, экспрессируется в клетках головного мозга и энтероэндокринных клетках, участвует в тревоге, воспалении, ноцицепции	СРК
<i>KLB</i>	Корецептор 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 Кахаля, участвующих в регуляции моторики ЖКТ	СРК-З
<i>CDC42</i>	Небольшая GТФаза 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 GТФазам и функционирующих в качестве вторичных посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах	СРК-Д

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, отвечаю-

щих 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 не прямых 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-З (рис. 7). Недавно завершённое проспективное исследование Тар 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*.

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 B. и соавт. (2018 г.), обобщивший результаты 50 исследований (8398 пациентов с СРК, 1432 лица 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 по отношению к СИБР, а СИБР лишь его усугубляющим фактором, или наоборот, до сих пор остается вопросом спорным.

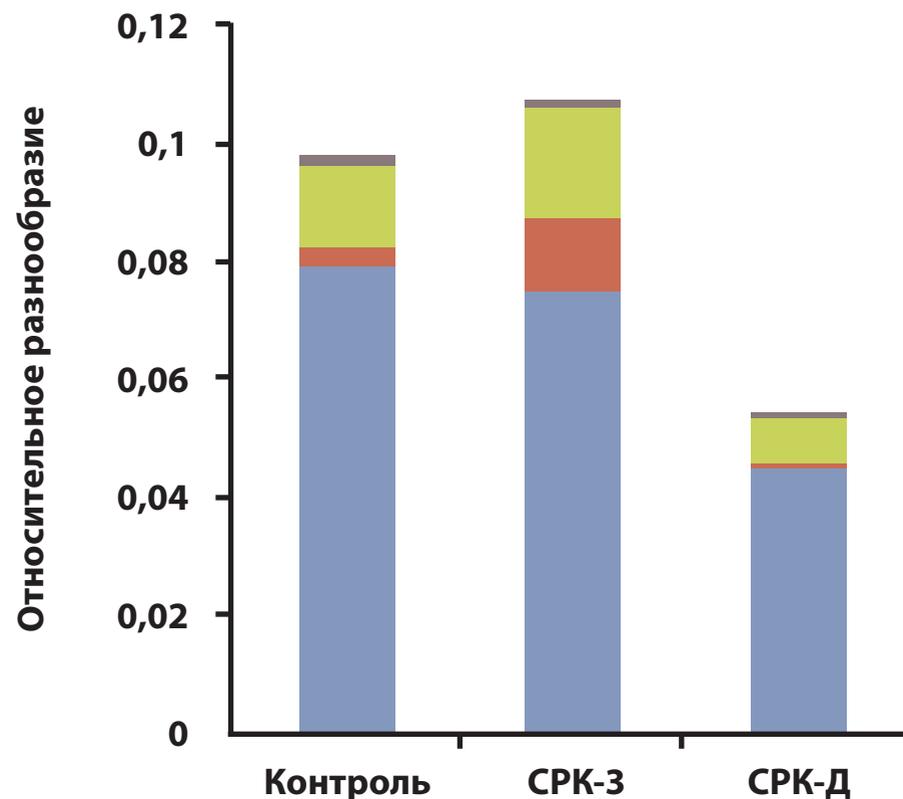


Рисунок 7. Изменения микробиома толстой кишки у пациентов с СРК (Pozuelo M, et al. 2015)

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 под-

твержден 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 отмечалась инфильтрация лимфоцитов вокруг межмышечных нервных сплетений, а ассоциированная 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. 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 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 гиперчувствительности на модели ПИ-СРК. Помимо этого, в недавнем клиническом исследовании Edoгава S. и соавт. (2019 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

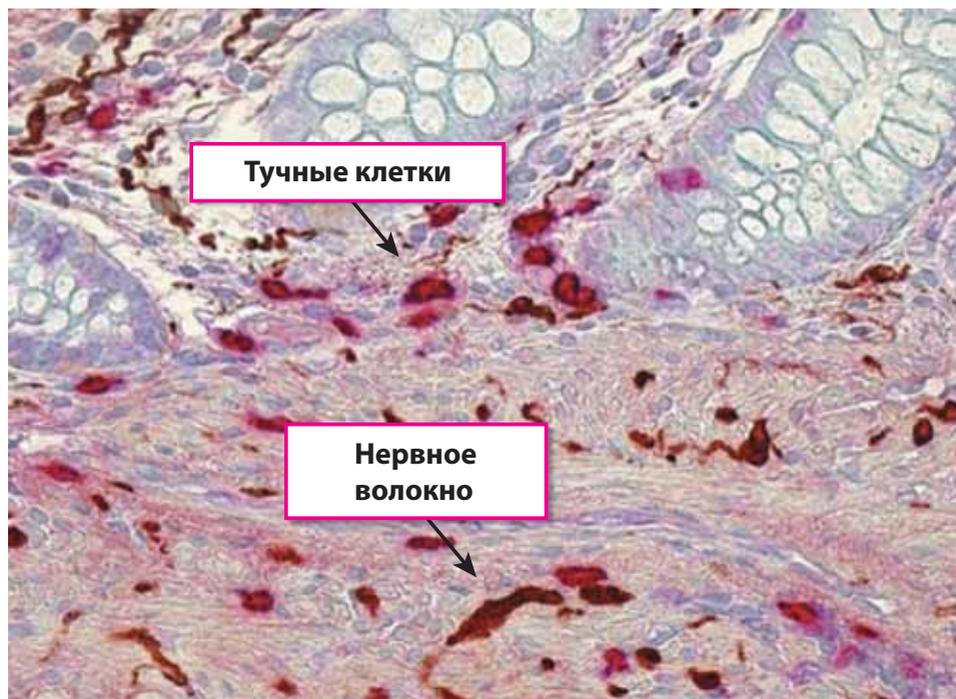


Рисунок 8. В гистологическом препарате больного СРК-Д идентифицируется большое количество тучных клеток, расположенных периневрально (Ford A.C., Talley N.J. 2015)

и инициирующих замыкание своеобразного «порочного круга» за счет собственного негативного влияния на барьерную функцию слизистой оболочки кишечника (рис. 9).

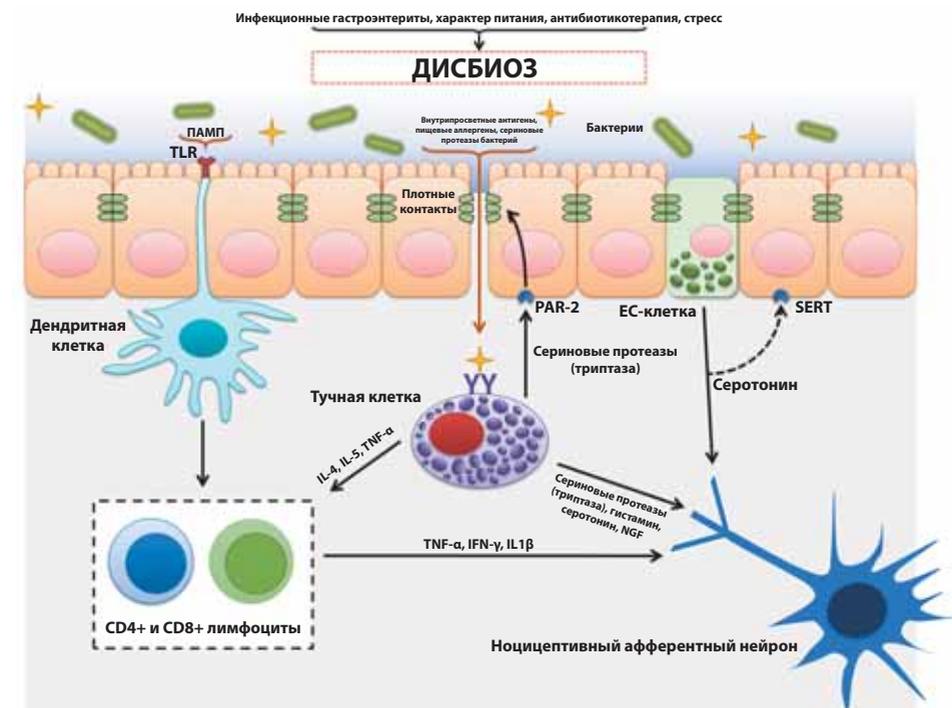


Рисунок 9. Роль повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе СРК (Андреев Д.Н. 2019)

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 слишком часто обращаться за медицинской помощью. Предполагается, что под влиянием стрессовых ситуаций, психическим травм могут возникать эмоциональные реакции, проявляющиеся вегетативно-соматической симптоматикой. К наиболее часто встречаемым психологическим нарушениям при СРК относятся тревожные состояния, депрессия, соматизация, ипохон-

дрия, 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 влиять 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 коровьего молока, арахиса, сои и др. В более широком смысле пищевую непереносимость следует определять как нетоксическую и неиммуопосредованную 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 в общем 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 течение СРК, являются ферментируемые олигосахариды (фруктаны и галактаны), дисахариды (лактоза), моносахариды (фруктоза) и полиолы (сахарные спирты – изомаль-

тит, 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 двуокиси 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 внутрипросветной жидкости в тонкой кишке. Данное свойство может отразиться в манифестации болевого синдрома, а в случае недостаточного адаптивного поглощения воды в толстой кишке привести непосредственно к диарее.

ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Висцеральная гиперчувствительность сегодня рассматривается как одна из основных гипотез в объяснении болевого синдрома при СРК и даже 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 восприятие 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 H. и соавторы показали различия в активации участков мозга в ответ на болезненный стимул прямой кишки при СРК у пациентов в сравнении с контрольной группой. А спустя год в другом исследовании была ярко продемонстрирована

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

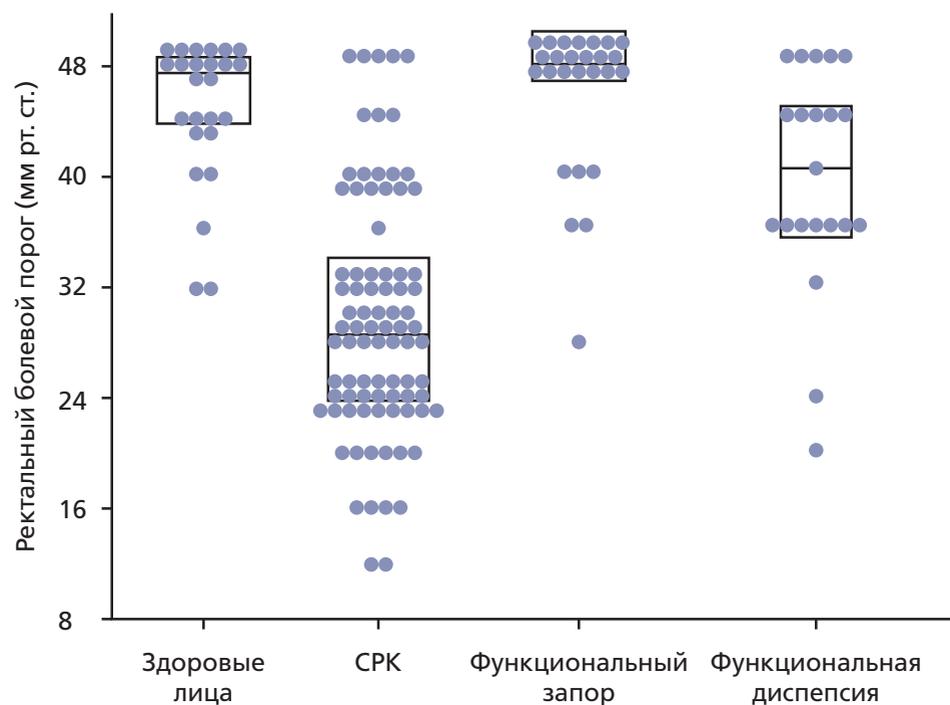


Рисунок 10. Изменение ректального болевого порога у пациентов с различными функциональными заболеваниями (Vouin M, et al. 2002)

Причины формирования висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК продолжают изучаться. По наиболее распростра-

ненной 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 объясняют 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.

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.

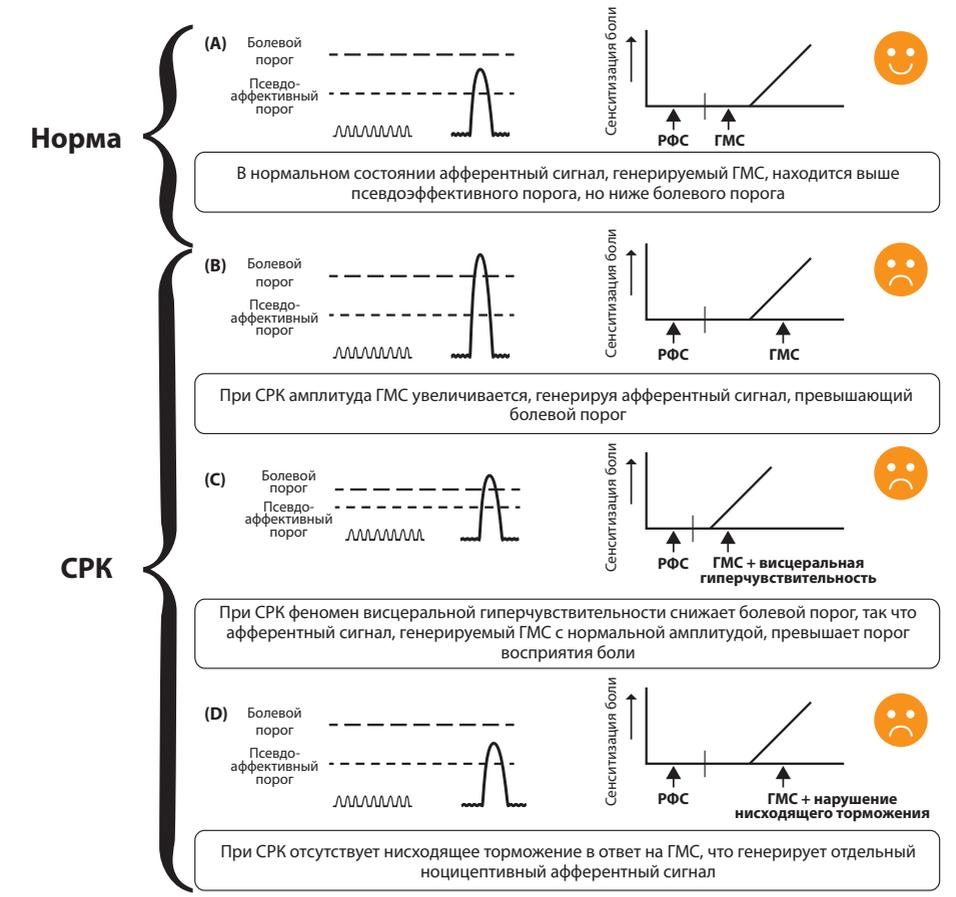


Рисунок 11. Роль нарушений моторики нижних отделов ЖКТ в формировании болевого сигнала у пациентов с СРК (Sarna SK, 2010)

Нарушения моторики кишечника у пациентов с СРК, помимо формирования болевого синдрома, находят свое отражение и в измене-

нии 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).

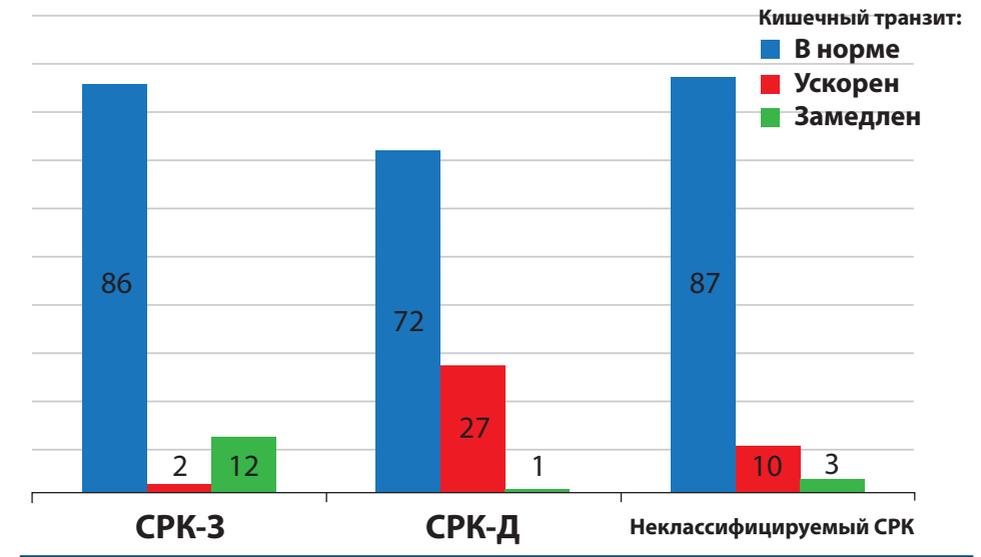


Рисунок 12. Изменение времени кишечного транзита у пациентов с СРК (Törnblom H, et al. 2012)

ДИАГНОСТИКА

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

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Диагностика СРК начинается с тщательного сбора анамнеза и оценки клинической картины заболевания, для которой характерны абдоминальная боль и изменения кратности дефекаций и/или измене-

ния 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

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 – гипералгезией и аллодинией. Гипералгезия – это чрезмерное восприятие болевых стимулов, а аллодиния – это состояние, когда неболевые стимулы, такие, например, как тактильные, температур-

ные, 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 распирания 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.

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. 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.

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, т.к. эти продукты могут провоцировать появление или усиливать симптомы СРК.

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 двенадцатиперстной 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.

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

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.

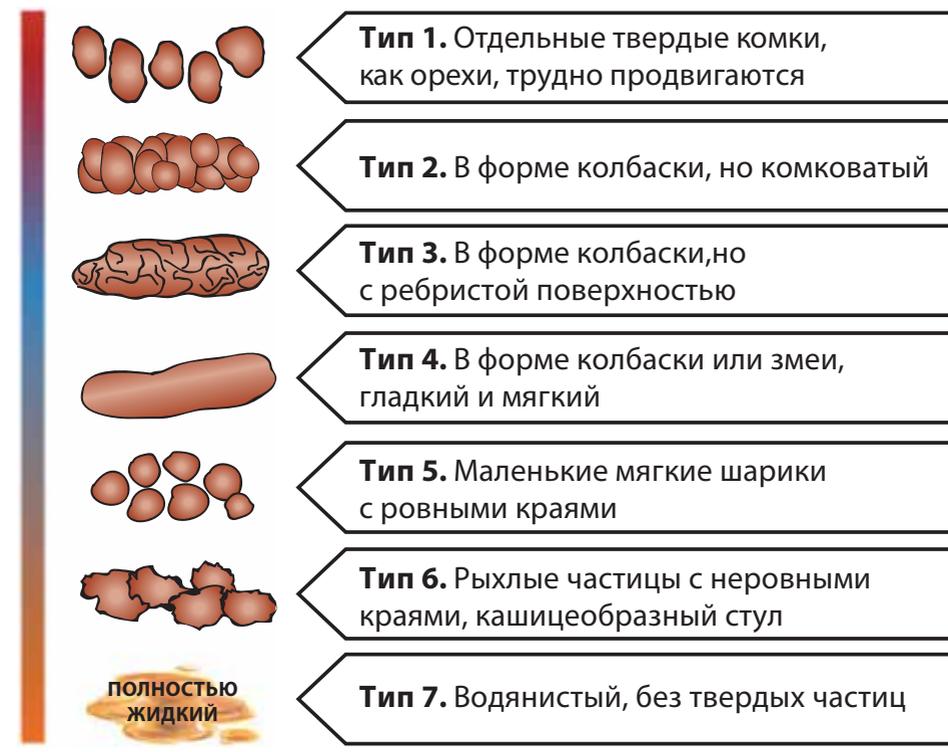


Рисунок 14. Бристольская шкала формы стула

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 обязательный 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, 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, радиологические 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.

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

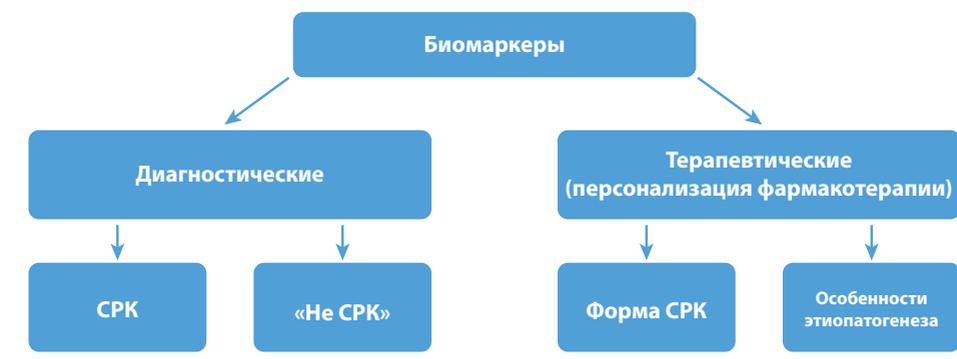


Рисунок 15. Биомаркеры СРК: от диагностики к персонализированной терапии

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 С-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 ($r = 0,24; p < 0,05$)

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 адренотропного гормона в спинномозговой жидкости у женщин с СРК оказался достоверно выше, чем у здоровых добровольцев.

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).

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, СРБ 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

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; AT к ТкТГ; ANCA; TIMP-1; GRO- α (ростозависимый онкоген); Anti-CBir1 (антитела к бактериальному флагеллину); мозговой нейротрофический фактор (BDNF); нейтрофильный желатиназ-ассоциированный липополин (NGAL)

Хромогранин. В везикулах секреторных клеток кишечника, в эндокринной и иммунной системах обнаружены вещества, по их форме получившие название гранины. По данным исследования Ohman et al., 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 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 маркера	Jones M.P. et al., 2014	Здоровые	81,0	64,0
Комбинация панели 34 маркера + 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
CgV 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

Кальпротектин. Пожалуй, единственным на сегодняшний день маркером, позиционирующимся как помощник в рутинной практике для диагностики пациентов с активным воспалительным процессом в кишке (мы говорим о воспалительных заболеваниях кишечника 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 гарантированно исключить СРК. Это еще раз подтверждает гипотезу наличия воспаления у большинства пациентов с СРК. Однако уровень кальпротектина ниже 50 мкг/г у больных, удовлетворяющих клиническим критериям СРК, позволяет высокодостоверно исключить воспалительное заболевание кишечника (язвенный колит, болезнь Крона). В таблице 6 приведены наиболее цитируемые исследования в англоязычной литературе.

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 рентгенконтрастные исследования (ирригоскопия), особенно в случаях невыполнения их ранее.

Таблица 7. Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника

<p>Целиакия</p> <ul style="list-style-type: none"> • хроническая диарея • утомляемость, отставание в развитии (у детей) • IgA тканевые трансклутаминовые 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
<p>Лактазная недостаточность</p> <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
<p>Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)</p> <ul style="list-style-type: none"> • упорный характер диареи более 2 недель • ректальное кровотечение • воспалительные изменения в клинических анализах, снижение веса, перианальные боли, лихорадка
<p>Колоректальный рак</p> <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
<p>Лимфоцитарный и коллагенозный колит</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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)
<p>Острая инфекционная диарея</p> <ul style="list-style-type: none"> • острое начало диареи • бактериологическое исследование кала, дуоденальная биопсия
<p>Синдром избыточного бактериального роста</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

<p>Дивертикулит</p> <ul style="list-style-type: none"> • боли, как правило, в проекции нисходящей ободочной кишки • лихорадка • данные дополнительных методов исследования
<p>Эндометриоз</p> <ul style="list-style-type: none"> • цикличность болевого синдрома, локализованного преимущественно внизу живота • данные вагинального и других методов исследования
<p>Воспалительные заболевания органов малого таза</p> <ul style="list-style-type: none"> • тупые боли внизу живота • лихорадка • данные вагинального и других методов исследования
<p>Рак яичников (комбинация первых трех симптомов выявляется у 43% пациенток с установленным диагнозом рака яичников против 8% здоровых женщин)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 «перекрест» СРК и функциональной диспепсии, что вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов. В свою очередь, фармакологические средства могут вызывать побочные реакции.

Непрекращающиеся до настоящего времени попытки разработать эффективную схему терапии СРК с пролонгированным действием пока не дали результата ни для одного варианта течения заболевания. Очевидно, это связано с тем, что проблема поиска и объективной оценки эффективности того или иного препарата очень непростая из-за сложности и многокомпонентности патофизиологии СРК, отсут-

ствия 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 Мори-ски-Грин, было показано, что более половины (50,9%) больных оказались некомплаентными и лишь 19,3% пациентов строго придерживались терапии (рис. 16).

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.

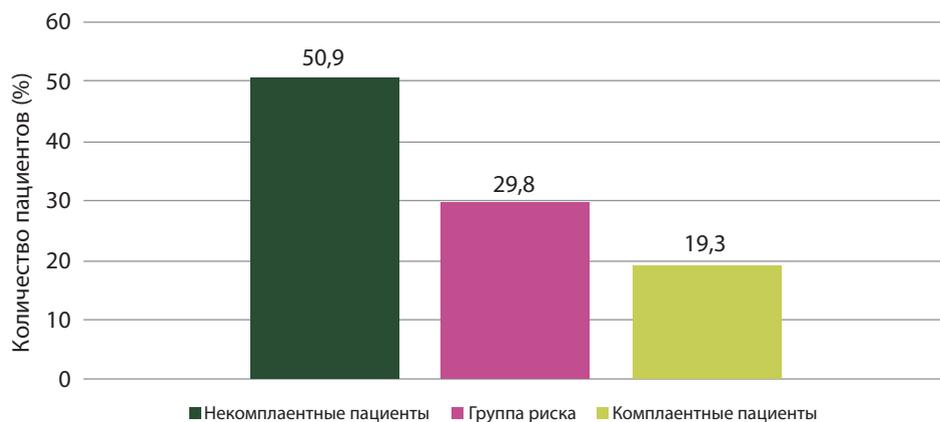


Рисунок 16. Комплаентность к терапии у пациентов с СРК (Алексеева О.П. и соавт. 2016)

ПОСТРОЕНИЕ ВЗАИМОТНОШЕНИЙ «ПАЦИЕНТ – ВРАЧ»

Оптимизация взаимоотношений «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 общие 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 бесперспективностью лечения, негативизмом пациента по отношению к предлагаемым терапевтическим схемам.

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

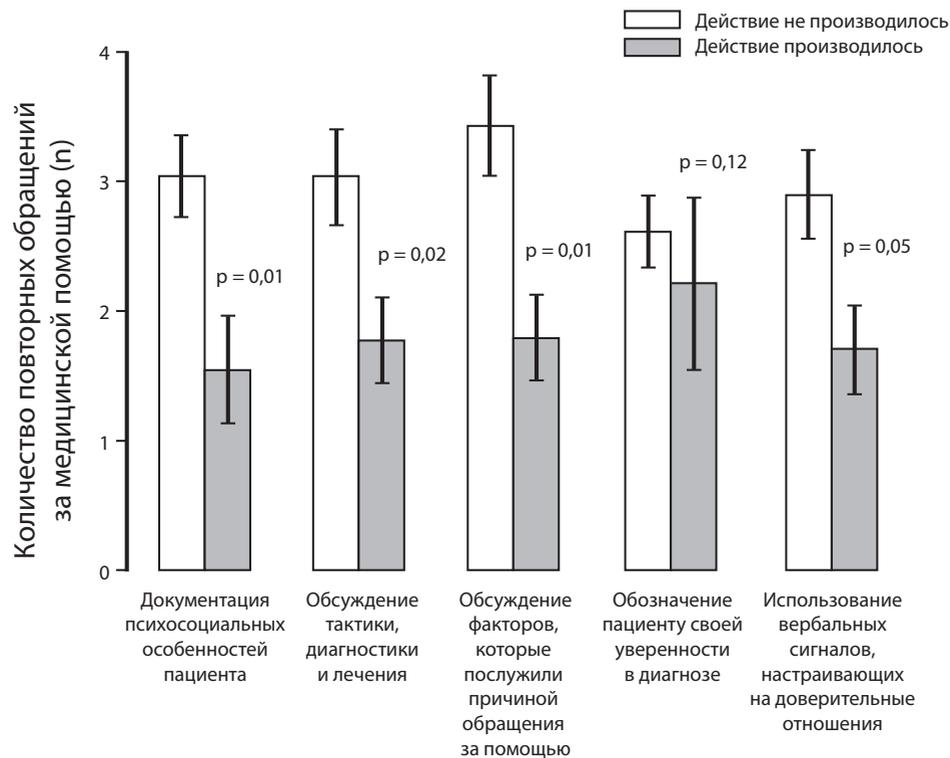


Рисунок 17. Влияние модели взаимоотношений «пациент – врач» на частоту повторных обращений за медицинской помощью (Owens D.M. et al. 1995)

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, воспринимают 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 персистенции 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).

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?»

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.

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 абдоминального 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 человек, 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 Fanі 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 паци-

ента 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, что 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. Ограничение глютена в рационе питания может привести к улучшению состояния некоторых пациентов с СРК. Это было показано в двух небольших проспективных исследованиях у пациентов, страдающих СРК с исключением диагноза целиакии на предварительном этапе. Кроме того, диета должна корректироваться с учетом часто обнаруживаемой у пациентов с СРК лактазной недостаточности разной степени.

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.), включившего 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).

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, бамя (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 заканчивающиеся на «-ol»

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Согласно Римским критериям IV пересмотра, фармакотерапию предлагается назначать с учетом преобладания у больных СРК тех или иных клинических симптомов (табл. 10).

Таблица 10. Препараты для купирования преобладающего симптома СРК, рекомендованные Римским консенсусом IV пересмотра (2016 г.)

Симптом	Терапия	Доза	Комментарии
Диарея	Лоперамид	2-4 мг по требованию, максимально до 16 мг/сут	Снижает частоту стула, не влияет на симптомы СРК, нельзя принимать длительно, ситуационный прием
	Диета	С низким содержанием глютена или безглютеновая, с низким содержанием FODMAP-углеводов	
	Секвестранты желчных кислот: – холестирамин – коlestипол – колесевелам	9 г 2-3 раза в сутки 2 г 1-2 раза в сутки 625 мг 1-2 раза в сутки	Недоступны в РФ сегодня (ранее были зарегистрированы)
	Пробиотики, содержащие отдельные штаммы микроорганизмов или их комбинацию	Согласно инструкции	Исследованные штаммы не зарегистрированы в РФ
	Рифаксимин	550 мг 3 раза в сутки, курс 14 дней	С осторожностью, избегать повторных назначений – антибиотикорезистентность!
	Антагонисты 5-HT ₃ -серотининовых рецепторов: – алосетрон – ондасетрон – рамосетрон	0,5-1 мг 2 раза в сутки 4-8 мг 3 раза в сутки 5 мг 1 раз в сутки	Не зарегистрированы в РФ. Назначение возможно только врачами, аккредитованными в специальной программе
	Элюксадолин (комбинированный агонист μ -опиоидных рецепторов/ антагонист δ -опиоидных рецепторов	100 мг 2 раза в сутки	Не зарегистрирован в РФ

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

Изучая эту таблицу, можно отметить появление в ней новых групп препаратов, часть из которых имеют доказательства эффективности применения, но пока еще не представлены на российском рынке.

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

Но на сегодняшний день фармакологические препараты не являются универсально эффективными: часто, помогая одним больным, они оказываются неэффективными у других. При СРК препараты различных групп могут использоваться курсами (особенно если учесть «любовь» российского пациента к курсовому лечению) или по необходимости, в последнем случае это рекомендуется пациентам с периодически возникающими симптомами и различной их интенсивностью. У большинства больных целесообразно рациональное сочетание препаратов с различным механизмом действия.

Более того, к сожалению, не все из рекомендованных лекарственных средств доступны к применению в России. Все вышеперечисленное требует от врача дифференцированного подхода в выборе препарата или их комбинации, учитывая их стоимость в том числе, чтобы добиться комплаентности (приверженности, дисциплинированности) со стороны пациента и тем самым добиться успеха в его лечении.

Интерес к использованию представленного в таблице препарата Мукофальк, созданного из оболочек семян подорожника *Plantago ovata*, не случаен, т.к. он работает не только при запоре, но и при диарее в рамках СРК, демонстрируя явные преимущества относительно других субстанций из пищевых волокон (рис. 18), о чем подробно будет сказано далее.

Для купирования болевого абдоминального синдрома у пациентов с СРК на сегодняшний день рекомендованы следующие группы препаратов:

- спазмолитики (гиосцина бутилбромид, мебеверин, пинаверия бромид, альверина цитрат, тримебутин и др.) с пролонгированным действием и высоким профилем безопасности;
- трициклические антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин – стартовая доза 10 мг/сут, целевая доза 10-75 мг/сут на ночь, могут вызывать запор, по этой причине ограниченно назначаются пациентам СРК с преобладанием запора).

Группа спазмолитиков включает несколько различных по своему механизму действия классов препаратов: антихолинергические, гладкомышечные миорелаксанты, а также селективные блокаторы

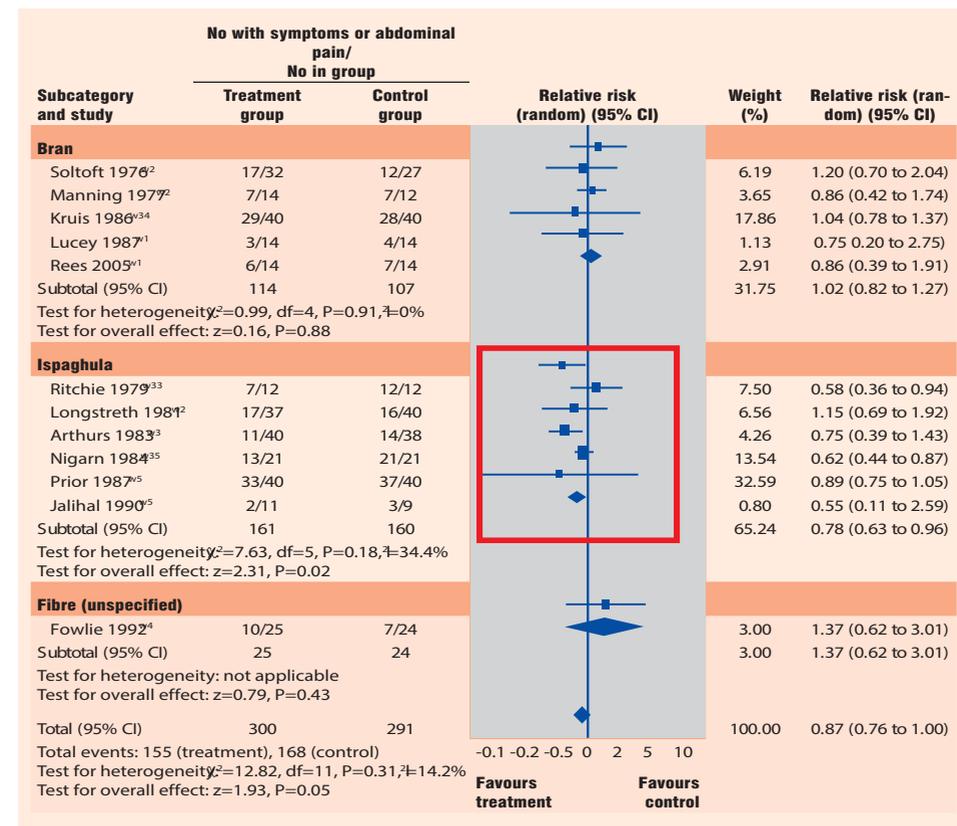


Рисунок 18. По данным метаанализа, из всех пищевых волокон только псиллиум (исфагула, Мукофальк) эффективен при СРК

кальциевых каналов и периферические агонисты опиатных рецепторов, в частности тримебутин. Эффективность препаратов данной группы в сравнении с плацебо (56% против и 38% соответственно) подтверждена в метаанализе 23 рандомизированных контролируемых исследований (1888 пациентов). В другом метаанализе было показано, что спазмолитики значительно эффективнее плацебо в разрешении абдоминальной боли (ОШ 1,52, 95% ДИ: 1,28-1,80).

Применение антихолинергических препаратов с учетом их механизма действия возможно при вариантах СРК с доминированием абдоминальной боли в сочетании с нарушением дефекации, в большей степени с диареей. Однако такие общие для этой группы побочные эффекты, как сухость во рту, головокружение, нарушение зрения,

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

Ввиду недостаточного количества высококачественных исследований, проводимых во всем мире, посвященных изучению эффективности и безопасности специфических спазмолитиков, оценить эффективность применения препаратов этого класса при СРК возможно путем анализа результатов исследований в систематических обзорах и метаанализах.

Специальная комиссия Американской коллегии гастроэнтерологов изучила этот вопрос, подвергнув анализу 22 клинических исследования. В итоге эта комиссия, опубликовав свои результаты в 2009 году, заключила, что «некоторые спазмолитики (гиосцин, циметропиум и пинавериум) могут давать кратковременный эффект по купированию боли или дискомфорта при СРК (уровень доказательности 2C), доказательств длительной эффективности нет (уровень доказательности 2B), доказательства безопасности и переносимости ограничены (уровень доказательности 2C)».

Подобные выводы прозвучали и в Кохрейновском систематическом обзоре, опубликованном в 2011 году, в котором также на основании изучения данных метаанализа статистически сравнивалась эффективность использования различных представителей группы спазмолитиков с плацебо. Главным критерием было влияние препаратов на абдоминальную боль и общее улучшение. В итоге группа селективных блокаторов кальциевых каналов показала свою эффективность и в том, и в другом случае. В другом метаанализе, посвященном оценке эффективности Мукофалька и спазмолитиков и опубликованном в 2008 году, авторы во главе с А. Ford пришли к выводу, что «псиллиум и спазмолитики (особенно гиосцина бутилбромид) значительно превосходят плацебо при лечении СРК; врачам следует рассматривать псиллиум и спазмолитики (предпочтительно гиосцин) как средство первой линии в лечении СРК».

Несмотря на ограниченность научных данных из-за малых выборок и других методологических ошибок небольшого числа контролиру-

емых исследований, мы имеем большое количество постмаркетинговых и интервенционных исследований и широкий опыт практического применения пролонгированных препаратов миотропного действия, свидетельствующих о целесообразности их применения в комплексном лечении СРК. Более того, их назначение целесообразно не только с позиций купирования спастических реакций кишечника, но и воздействия на висцеральную гиперчувствительность как одного из основных патогенетических звеньев синдрома посредством уменьшения чувствительности ноцицепторов, хотя стоит отметить, что оценка эффективности спазмолитиков в отношении висцеральной гиперчувствительности с помощью балонно-дилатационного теста не была показана в клинических исследованиях. Особую актуальность вышеуказанные факты имеют в России ввиду отсутствия потенциально более эффективных серотонинергических средств. При этом следует сразу оговориться, что данные, отсутствующие на фармакологическом рынке в России препараты, характеризуются широким спектром нежелательных явлений и имеют существенно большую стоимость на курс лечения по сравнению с упомянутыми выше спазмолитическими средствами.

В разрешении запора у пациентов с СРК свою обоснованность доказали:

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

Под пищевыми волокнами понимаются компоненты стенки растительных клеток – полисахариды, а также неуглеводные соединения, устойчивые к ферментативному расщеплению в тонкой кишке человека. Пищевые волокна, получаемые из семян подорожника овального (в том числе и из их шелухи), обозначают термином «псиллиум».

Были выделены **три основные фракции псиллиума**, составляющие соответственно 30, 55 и 15% сухой массы продукта (табл. 11).

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 представлена слизистым веществом, не обладающим, однако, способностью образовывать гель. Повышая вязкость желудочного содержимого и замедляя его эвакуацию, этот компонент способствует снижению чувства голода, чем также может объясняться гипополипидемическое влияние препарата из семян подорожника. Фракция С легко ферментируется, усиливая рост бифидо- и лактобактерий. Кроме того, продуктами микробного разложения этой фракции являются короткоцепочечные жирные кислоты – один из ключевых метаболических ресурсов колоноцитов. С увеличением их концентрации под действием псиллиума связывают антинеопластическое и противовоспалительное действие диеты, содержащей семена подорожника. Некоторые исследователи не исключают и прямого иммуномодулирующего действия псиллиума, указывая на возможное связывание углеводов с рецепторами клеток иммунной системы. Как видно, взаимодействие фракций псиллиума с кишечным содержимым существенно отличается друг от друга. Гетерогенность состава и химических свойств псиллиума объясняет разнообразие областей его клинического применения. Первым общепризнанным показанием к назначению псиллиума, как и для большинства других типов ПВ, является запор. Несмотря на разные оценки механизмов действия, почти во всех исследованиях выявлены увеличение массы стула и его учащение, а также уменьшение времени пассажа содержимого через кишку. Псиллиум относят к категории слабительных, увеличивающих объем кишечного содержимого: волокна семян подорожника хорошо удерживают воду, увеличиваясь в объеме, что вызывает рефлекторное усиление моторики. Однако необходимо обратить внимание и на другие

механизмы слабительного действия псиллиума, отличающие его от остальных слабительных данной группы: образующийся слизистый гель облегчает продвижение стула по кишечнику вследствие смазывающего действия, дополнительное пребиотическое действие также нормализует моторику кишечника.

Таблица 11. Механизм действия и клинические эффекты при применении Мукофалька

Фракция псиллиума	Механизм действия	Клинический эффект
I. Неферментируемая фракция	Нормализация моторики кишечника	Слабительное действие
II. Гель-формирующая фракция Высоковетвистый арабиноксилан, частично ферментируемый	Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Антидиарейное действие ▶ Гипополипидемическое действие ▶ Слабительное действие ▶ Противовоспалительное действие
III. Быстроферментируемая фракция кишечными бактериями	Рост бифидо- и лактобактерий	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Пребиотическое действие ▶ Противовоспалительное действие

Рабочая группа Американской администрации по надзору за продовольствием и лекарственными средствами (US FDA) в 2005 году проанализировала публикации, описывающие применение псиллиума при запорах с позиций доказательной медицины. Рекомендациям по применению псиллиума при запоре была присвоена высокая степень достоверности – Grade B, что указывает на достаточное количество опубликованных доказательств (прежде всего рандомизированных контролируемых исследований) целесообразности применения псиллиума. Данных, позволявших рекомендовать применение других слабительных, увеличивающих объем кишечного содержимого, в том числе отрубей и синтетического полисахарида метилцеллюлозы, оказалось недостаточно, в связи с чем этим средствам был присвоен меньший класс целесообразности рекомендации – С.

Аналогичные данные были получены в результате систематического обзора научной литературы, выполненного в том же году. С позиций доказательной медицины псиллиум был признан более эффек-

тивным средством для лечения запора, чем отруби, поликарбофил кальция (увеличивает объем кишечного содержимого), метилцеллюлоза, сенна и бисакодил.

Кроме того, в результате сравнительных исследований Мукофалька с лактулозой и плацебо при лечении запора было показано, что назначение Мукофалька предпочтительнее с той точки зрения, что наблюдается не только нормализация количества дефекаций, но оказывается 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. 12).

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

Таблица 12. 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	Други 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 СРК с преобладанием диареи в настоящее время к назначению рекомендованы:

- 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 продемонстриро-

вал, однако эффективен при лечении диареи, снижая частоту стула и улучшая его консистенцию (подходит только для кратковременного и эпизодического использования!);

- алосетрон (антагонист 5-HT₃ серотониновых рецепторов) – доступный к назначению только в США препарат, который ввиду такого хоть и редкого, но возникающего побочного эффекта, как ишемический колит, назначается только женщинам с СРК, протекающим с тяжелой диареей, без ответа на другие антидиарейные препараты. В связи с возможным развитием опасных для жизни побочных эффектов алосетрон разрешен к применению в США только врачами, аккредитованными в специальной программе по лечению СРК, и не доступен врачам общей практики. В Российской Федерации серотонинергические препараты пока не зарегистрированы;
- 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 рандомизированных контролируемых исследований 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, учитывая часто редицивирующее течение 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.

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 достав-

кой действующих веществ в толстую кишку. Препарат используется в качестве дополнительного источника масляной кислоты и инулина (табл. 13).

Таблица 13. Эффекты масляной кислоты и потенциальная область ее применения

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Потенциальная область применения
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофические (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	Проапоптотическое 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 слущивающиеся эпителиальные клетки). Важнейшей из КЦЖК является масляная кислота, которая является не только источником энергии для эпителиальных клеток толстой кишки, но и влияет на широкий спектр клеточных функций, поддерживая кишечный гомеостаз. По данным многочисленных исследований, дефицит этого соединения является фактором, предрасполагающим к развитию язвенного колита и рака толстой кишки. Масляная кислота оказывает антиканцерогенное действие, инициируя апоптоз и пролиферацию колоноцитов. Кроме того, она усиливает выработку слизи, восстанавливает уровень антимикробных белков (кателицидина и дефенсинов), а также протективного фер-

мента трансглутаминазы, тем самым благоприятно воздействует на барьерную функцию толстой кишки. Масляная кислота также ингибирует оксидативный стресс, подавляя активность миелопероксидазы, и принимает участие в репарации ДНК, повышая активность фермента глутатион-S-трансферазы. Масляная кислота также оказывает и противовоспалительное действие, подавляя активацию ядерного фактора каппа В, продукцию интерферона- γ и провоспалительных цитокинов (IL-12, TNF α).

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.

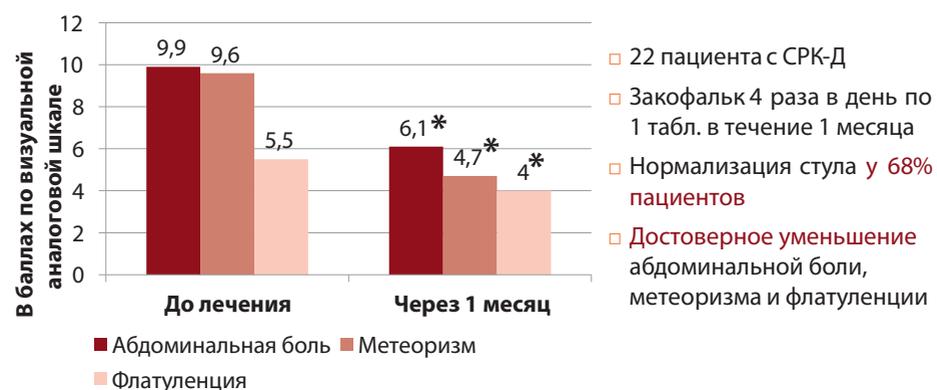
Масляная кислота, участвующая в поддержании гомеостаза слизистой оболочки толстой кишки, способна влиять и на возбудимость кишечных нейронов. Как было продемонстрировано в работе Soret *in vivo* и *in vitro*, бутират значительно повышает число иммунореактивных нейронов, активизирующихся под воздействием холинацетилтрансферазы, и уменьшает число нейронов, активизируемых NO-синтазой. Подобные изменения сопровождаются усилением сократительной способности кишечной мускулатуры, опосредуемой ацетилхолином. Как было показано в ходе проведенного у здоровых добровольцев исследования висцеральной чувствительности методом баллонографии, ректальное введение 50-100 ммоль/л бутирата повышает порог переносимого давления и уменьшает боль, дискомфорт и интенсивность позыва на дефекацию. В качестве других механизмов, способных объяснить снижение висце-

ральной 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. 19)



Рисунок 19. Масляная кислота позволяет повысить эффективность спазмолитиков в купировании абдоминальной боли у пациентов СРК за счет снижения висцеральной гиперчувствительности

Эффективность Закофалька в коррекции симптомов СРК отмечена во многих клинических и экспериментальных исследованиях, часть из которых являются плацебо-контролируемыми. Так, в исследовании Scarpellini E. и соавт. (2007 г.) отмечена нормализация стула у 68% пациентов с СРК-Д на фоне терапии Закофальком (1 таблетка 4 раза в день в течение 1 месяца), а также выявлено статистически достоверное уменьшение абдоминальной боли, метеоризма и флатуленции (рис. 20).



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

Рисунок 20. Закофальк NMХ эффективно купирует диарею при СРК с диареей (Scarpellini E. et al., 2007)

Мы имеем собственный опыт применения Закофалька при СРК. В 2012 году было проведено открытое проспективное несравнительное исследование, в которое вошло 32 пациента с синдромом раздраженного кишечника с диареей, в том числе 18 мужчин и 14 женщин со средним возрастом $37 \pm 2,6$ года. Диагноз устанавливался согласно Римским критериям III. Всем пациентам была проведена колоноскопия, бактериологическое исследование кала с посевом на патогенную флору, серологический скрининг на глютенную энтеропатию (антитела к глютену, тканевой трансглутаминазе, эндомизию), что позволило исключить наиболее частые прочие причины хронической диареи. Выраженность болевого абдоминального синдрома и метеоризма оценивалась субъективно по 10-балльной

визуально-аналоговой шкале. Также оценивались частота и форма стула. Всем пациентам назначалась комбинированная терапия: тримебутин 600 мг в сутки и Закофальк 3 таблетки в сутки. Тримебутин отменялся после купирования болевого абдоминального синдрома (7 последовательных дней без боли), Закофальк использовался в течение 12 недель. Допускался прием лоперамида в режиме по требованию не более 12 мг в сутки, суточные дозы приема которого учитывались.

В результате при анализе полученных данных купирование болевого синдрома было отмечено у 6 пациентов (18,8%) на 14-й день от начала лечения, у 4 больных (12,5%) на 21-й день, у 12 больных (37,5%) на 28-й день, у 7 пациентов (21,9%) на 42-й день. Итого, у 29 больных болевой синдром был купирован в сроки от 2 до 6 недель (90,7%), что позволило вывести тримебутин из схемы терапии. У 3 больных (9,3%) болевой абдоминальный синдром сохранялся, но уменьшилась выраженность боли. Рецидив болевого синдрома после отмены тримебутина отмечался только в 2 случаях из 29 (6,9%), что потребовало повторного назначения тримебутина в сроки от 2 до 4 недель. Динамика болевого синдрома в баллах была достоверной $6,4 \pm 1,3$ в начале лечения и $2,0 \pm 0,5$ по его завершению ($p < 0,05$). Метеоризм полностью разрешился к 8-й неделе у всех больных. Нормализация стула отмечена у 17 больных (53,1%) к 14-му дню приема, у 4 больных (12,5%) на 21-й день, у 9 больных (28,1%) на 28-й день, у 2 пациентов (6,3%) на 42-й день. Средняя суточная доза лоперамида в течение первых двух недель снизилась с 4,7 мг до 2,5 мг. К 4-й неделе лечения лоперамидом перестали пользоваться все больные. Таким образом, комбинированная терапия с включением Закофалька, оказалась эффективной у 90,7% больных СРК с диареей.

В другом нашем исследовании 2015 года дополнительное введение Закофалька в схему лечения СРК позволило добиться купирования боли более чем у 60% пациентов с СРК, характеризующихся недостаточным ответом на терапию спазмолитиками и пищевыми волокнами (Мукофальк) (рис. 21). Ввиду отсутствия сравнительных исследований можно полагать, что оптимальных результатов можно достичь в случае назначения Закофалька в комбинации со спазмолитиками уже на старте лечения.



Рисунок 21. Применение Закофалька в комбинации со спазмолитиками и псиллиумом (Мукофальк) позволяет повысить эффективность терапии болевого синдрома при СРК в 2,6 раза

Имеющиеся на сегодняшний день научные данные открывают широкую перспективу для применения препаратов, содержащих масляную кислоту и неферментируемые пищевые волокна, не только в качестве терапии СРК и другой функциональной патологии ЖКТ, но и в качестве средств профилактики рака толстой кишки и лечения больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Эти лекарственные средства, во-первых, хорошо переносятся пациентами, а во-вторых, сочетают в себе пребиотическое и терапевтическое действие, способствуя снабжению кишки жирными кислотами как экзогенного, так и эндогенного происхождения, и в итоге реализовывают весь спектр своих эффектов. Этим требованиям в полной мере отвечает комбинация препаратов «Закофальк» и «Мукофальк». Пероральный прием таблетированной формы позволяет улучшить переносимость пациентами масляной кислоты, в чистом виде обладающей специфическим запахом, а главное, обеспечить равномерное рН-зависимое высвобождение действующих веществ (масляной кислоты и инулина) на протяжении всей толстой кишки. Мукофальк, изготавливаемый из шелухи семян подорожника (псиллиума), в результате ферментации пищевых волокон псиллиума кишечной микрофлорой, способствует продукции большого количества масляной кислоты. Таким образом, комбинация Мукофалька

и Закофалька, потенцируя друг друга, позволяют добиться наивысшей концентрации масляной кислоты в просвете толстой кишки.

В связи с отсутствием четких международных алгоритмов ведения больных СРК, изменчивостью клинических проявлений у одного больного и существенной гетерогенностью вариантов течения и синдромов в общей выборке больных этим заболеванием практикующий врач очень часто сталкивается с проблемой ведения таких больных. Нередко каждый врач ориентируется только на свой собственный опыт. Поэтому с учетом известных научных данных, нашего собственного многолетнего опыта, факта доступности лекарственных средств в России мы предлагаем примерный алгоритм ведения больных СРК (табл. 14).

Таблица 14. Примерный алгоритм ведения больных СРК, адаптированный для врачей общей практики, лекарственными средствами, зарегистрированными в России*

СРК с преобладанием диареи**
<ul style="list-style-type: none"> • модификация образа жизни • бускопан 10 мг 3 раза в день, курс 4-12 недель и более • мукофальк 2-3 пакетика в сутки, курс 8-12 недель и более • закофальк 3-4 таблетки в сутки, курс 4-8 недель, поддерживающая терапия 1-2 таблетки в сутки длительно • при недостаточной эффективности – трициклические антидепрессанты
СРК с преобладанием запора**
<ul style="list-style-type: none"> • модификация образа жизни • тримедат 200 мг 3 раза в сутки, курс 8-12 недель и более • мукофальк 2 пакетика 3 раза в сутки, курс 2-4 недели с последующим снижением дозы до минимально эффективной на длительное время • при недостаточной эффективности – полиэтиленгликоль 1-2 пакетика в сутки, курс 4-8 недель с постепенным переходом на поддерживающую терапию мукофальком • стимулирующие слабительные и ректальные свечи с глицерином только по требованию • при недостаточной эффективности – трициклические антидепрессанты
СРК смешанный
<ul style="list-style-type: none"> • применение вышеуказанных рекомендаций в зависимости от преобладающего симптома

Примечание: * пробиотики не включены в схемы лечения, т.к. по зарегистрированным в РФ пробиотикам рандомизированных клинических исследований не проводилось; ** при недостаточной эффективности купирования болевого синдрома в схему терапии могут быть введены другие современные и безопасные препараты миотропного действия (пинаверия бромид, мебеверина гидрохлорид) на 2-4 недели и более.



Рисунок 22. Примерный алгоритм фармакотерапии СРК, первичный пациент



Рисунок 23. Примерный алгоритм фармакотерапии СРК, пациент с длительным анамнезом, предшествующей терапией

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. 22 и 23). 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.

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). 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, представленные в широкой российской аптечной сети, неправомерно и ошибочно.

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 на глютамин – аминокислоту, являющейся основным источником энергии эпителиальных клеток ЖКТ. Показано, что истощение пула глютамина 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 глютамин повышает экспрессию клаудина-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 глютамина в дозе 5 г 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 глютамин.

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

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: 29-34.
3. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. *Медицинский совет*. 2019; 3: 118-124.
4. 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.
5. 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.). *РЖГГК*. 2017; 1: 4-11.
6. Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Черёмушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника: критерии диагностики и подходы к терапии. *Фарматека*. 2014; 14: 6-11.
7. 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.
8. Дмитриева В.А., Одинцова В.В. Энтеральная нервная система и психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский альманах*. 2011; 1:166-169.
9. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017; 27(5):76-93.
10. 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.
11. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В. Хронический запор: актуальность, проблемы и современные возможности лечения. *Consilium Medicum*. 2017; 19(8): 116-120.
12. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Синдром избыточного бактериального роста. *РЖГГК*. 2010; 5: 63-68.
13. Маев И., Дичева Д., Андреев Д. Новые возможности лечения хронического запора. *Врач*. 2012;3:45-8.
14. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Функциональная диспепсия. М., 2019.
15. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Дивертикулы желудочно-кишечного тракта. М., 2015.
16. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Сенина Ю.С. Синдром раздраженного кишечника в практике гастроэнтеролога. В сб.: *Актуальные вопросы ведомственной медицины*. М., 2012. С. 83-8.
17. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А. СРК-подобные расстройства в практике клинициста. М., 2019.
18. 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.
19. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение. М., 2015.

20. 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.
21. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В. Микроскопический колит: этиопатогенез, диагностика и лечение. М., 2018.
22. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В. Эволюция представлений о микроскопическом колите. *Терапевтический архив.* 2015; 87(4): 69-76.
23. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника. М., 2013.
24. 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.
25. 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.
26. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. *Мед. совет.* 2012; 9: 13-20.
27. Маев И.В., Самсонов А.А., Семенова (Яшина) А.В. и др. Новый подход к купированию болевого синдрома при синдроме раздраженного кишечника. *Фарматека.* 2017; 6: 38-44.
28. Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). *Consilium Medicum.* 2016; 18(8): 19-26.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Маев И.В., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкина Н.В., Баркова Т.В. Многоцелевая терапия синдрома раздраженного кишечника: современный взгляд на решение проблемы. *Фарматека.* 2015; 10: 20-25.
34. 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.
35. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И.. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. *Клин. перспект. гастроэнтер., гепатол.* 2012; 2: 35-39.
36. Руководство по внутренней медицине/под редакцией: Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. Москва, 2015.
37. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. *Фарматека.* 2014; 18: 7-14.
38. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс, 2017.
39. Ющук Н.Д., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Острая диарея у взрослых: актуальность проблемы и новые возможности терапии. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2017; 4: 99-107.
40. 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):1533-44.
41. 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):141-7.
42. Alammam 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.
43. Barbalho SM, Goulart RA, Araújo AC, 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Barbaro MR, 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):G439-47.
48. 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):54-9.
49. Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, 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):2165-73.

50. 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.
51. Bhattarai Y, Muniz Pedrogo DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312(1):G52-G62.
52. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, 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.
53. Black TP, Manolakis CS, Di Palma JA. "Red flag" evaluation yield in irritable bowel syndrome. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21(2):153-156.
54. 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.
55. 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.
56. 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):1771-7.
57. Bueno L. Protease activated receptor 2: a new target for IBS treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 Suppl 1:95.
58. 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.
59. 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.
60. Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40 (9): 1023-34.
61. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 71-80.
62. Chang JY, Locke GR, 3rd, McNally MA, et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):822-832.
63. Chang L, Lembo A., Sultan S. American Gastroenterological Association technical review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014; 147: 1149-1172.
64. Chang SY, Jones MP. Consulters and nonconsulters in irritable bowel syndrome: what makes an IBS patient? *Pract Gastroenterol.* 2003;6:15-26.
65. Chatila R, Merhi M, Hariri E, Sabbah N, Deeb ME. Irritable bowel syndrome: prevalence, risk factors in an adult Lebanese population. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):137.
66. Chen B, Kim JJ, 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.
67. 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.
68. Coëffier M, Gloro R, Boukhettala N, et al. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1181-8.
69. Dionne J, Ford AC, 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.
70. Drossman D.A., Creed F.H. Fava G.A. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Int.* 1995; 8: 47-90.
71. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002; 123(6):2108-31.
72. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257-61.
73. Du L, Kim JJ, Shen J, Dai N. Crosstalk between Inflammation and ROCK/MLCK Signaling Pathways in Gastrointestinal Disorders with Intestinal Hyperpermeability. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:7374197.
74. Du L, Long Y, Kim JJ, 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.
75. Edogawa S, Edwinston AL, Peters SA, et al. Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS. *Gut.* 2019. pii: gut-jnl-2018-317416.
76. Engsbro AL, Simren M, Bytzer P. Short-term stability of subtypes in the irritable bowel syndrome: prospective evaluation using the Rome III classification. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:350-359.
77. Esteban-Zubero E, López-Pingarrón L, Alatorre-Jiménez MA, et al. Melatonin's role as a co-adjuvant treatment in colonic diseases: A review. *Life Sci.* 2017;170:72-81.
78. Eswaran S, Tack J, Chey WD. Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40:141-162.
79. Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology* 1991; 100:998
80. 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.
81. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:193-217.
82. FitzGerald LZ, 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.
83. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, et al. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology* 2013;145:1262-1270.

84. Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1229-1239.
85. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 Jun 29;376(26):2566-2578.
86. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8: 401-9.
87. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM, 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.
88. Ford AC, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *BMJ*. 2012;345:e5836.
89. Ford AC, Talley NJ. 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.
90. Fukudo S. Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal inflammation. *J Gastroenterol*. 2007;42Suppl 17:48-51.
91. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Wallander MA, Johansson S, Olbe L. Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel disease during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(3):306-311.
92. 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.
93. Grigoleit HG, Grigoleit P. Gastrointestinal clinical pharmacology of peppermint oil. *Phytomedicine*. 2005;12(8):607-11.
94. Gu HX, Zhang YL, Zhi FC, Jiang B, Huang Y. Organic colonic lesions in 3,332 patients with suspected irritable bowel syndrome and lacking warning signs, a retrospective case-control study. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(7):935-940.
95. 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.
96. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Mooren FC, 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.
97. Halder SL, Locke GR 3rd, Schleck CD, et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 2007;133:799-807.
98. Halpert A. Irritable Bowel Syndrome: Patient-Provider Interaction and Patient Education. *J Clin Med*. 2018;7(1). pii: E3.
99. 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.
100. Henström M, D'Amato M. Genetics of irritable bowel syndrome. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):7.
101. 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.
102. 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.
103. Holtmann G, Shah A, Morrison M. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview. *Dig Dis*. 2017;35 Suppl 1:5-13.
104. Hong SW, 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.
105. Hungin AP, Chang L, Locke GR, Dennis EH, Barghout V. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(11):1365-1375.
106. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(5):643-650.
107. 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.
108. 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.
109. Jiang D, Huang D, Cai W, et al. G protein beta 3(GNβ3) C825T polymorphism and irritable bowel syndrome susceptibility: an updated meta-analysis based on eleven case-control studies. *Oncotarget*. 2017;9(2):2770-2781.
110. 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.
111. 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.
112. Jones MP, Chey WD, 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.
113. 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.
114. Kennedy PJ, Cryan JF, Quigley EM, et al. A sustained hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress in irritable bowel syndrome. *Psychological Medicine*. 2014;44(14):3123-3134.

115. Kilkens TO, Honig A, van Nieuwenhoven MA, et al., Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. *Gut*. 2004;53(12):1794-800.
116. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, 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.
117. Koloski NA, Talley NJ, Huskic SS, Boyce PM. Predictors of conventional and alternative health care seeking for irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(6):841-851.
118. Korterink JJ, Diederik K, Benninga MM, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126982.
119. Krogsgaard LR, Engsbro AL, Bytzer P. Antibiotics: a risk factor for irritable bowel syndrome in a population-based cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(9):1027-1030.
120. 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.
121. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-1407.
122. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017;6(11). pii: E99.
123. Lee KN, Lee OY. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2016; 2016:2031480.
124. 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.
125. Lee YY, Annamalai C, Rao SSC. Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(11):56.
126. Lembo AJ, 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.
127. 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.
128. Liang WJ, Zhang G, Luo HS, et al. Tryptase and Protease-Activated Receptor 2 Expression Levels in Irritable Bowel Syndrome. *Gut Liver*. 2016;10(3):382-90.
129. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132:913.
130. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480-1491.
131. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1665-1673.
132. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):991-1000.
133. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-721.
134. Magge S, Lembo A. Low-FODMAP Diet for treatment of irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol NY* 2012; 8 (11): 739-45.
135. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J*. 1978;2(6138):653-654.
136. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. 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.
137. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, 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: 1317-22.
138. Martin CR, Osadchiv V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):133-148.
139. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, 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.
140. 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.
141. Menees S, Chey W. The gut microbiome and irritable bowel syndrome. *F1000Res*. 2018;7. pii: F1000 Faculty Rev-1029.
142. Menees SB, 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.
143. 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 non-painful rectal distention. *Gastroenterology*. 2000;118:842-848.
144. Mitsui R, Ono S, Karaki S, Kuwahara A. Neural and non-neural mediation of propionate-induced contractile responses in the rat distal colon. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17(4):585-94.
145. Naliboff BD, Derbyshire SW, Munakata J, Berman S, Mandelkern M, Chang L, Mayer EA. Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosom Med*. 2001;63(3):365-75.
146. Nam SY, Kim BC, Ryu KH, Park BJ. Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in healthy screenee undergoing colonoscopy and laboratory tests. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(1):47-51.
147. Ng QX, Soh AYS, 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.
148. Ng QX, Soh AYS, Loke W, et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345-349.

149. 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.
150. 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.
151. Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann. Intern. Med.* 1995;122:107.
152. Pellissier S, Bonaz B. The Place of Stress and Emotions in the Irritable Bowel Syndrome. *Vitam Horm.* 2017;103:327-354.
153. Piche T. Tight junctions and IBS--the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(3):296-302.
154. Porter CK, Cash BD, Pimentel M, Akinseye A, Riddle MS. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:55.
155. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(3):355-61.
156. 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.
157. Quigley EM, Bytzer P, Jones R, Mearin F. Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis.* 2006;38(10):717-723.
158. Quigley EM. The 'con' case. The Rome process and functional gastrointestinal disorders: the barbarians are at the gate! *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(10):793-797.
159. Riegler G, Esposito I. Bristol scale stool form. A still valid help in medical practice and clinical research. *Tech Coloproctol.* 2001;5(3):163-4.
160. Rosen J.M., Cocjin J.T., Schurman J.V., Colombo JM, Friesen CA. Visceral hypersensitivity and electromechanical dysfunction as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia. *World J GastrointestPharmacolTher.* 2014;5(3):122-38.
161. Saito YA, Locke GR, Talley NJ, Zinsmeister AR, Fett SL, Melton LJ., 3rd A comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigations of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2816-2824.
162. Sarna SK. Colonic Motility: From Bench Side to Bedside, in *Colonic Motility.* San Rafael, CA: Morgan and Claypool Life Sciences, 2010: 1-140.
163. Scarpellini E, Lauritano EC, 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.
164. Schemann M., Camilleri M. Functions and imaging of mast cell and neural axis of the gut. *Gastroenterology.* 2013;144(4):698-704.e4.
165. Schurman JV, Danda CE, Friesen CA, et al. Variations in psychological profile among children with recurrent abdominal pain. *J ClinPsychol Med Settings.* 2008;15:241-251.
166. Shepherd S.J, Lomer M.C, Gibson P.R. Short -chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am G Gastroenterol* 2013; 108: 707.
167. Shulman RJ, Jarrett ME, Cain KC, et al. Associations among gut permeability, inflammatory markers, and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol.* 2014;49(11):1467-76.
168. Siah KT, Wong RK, Ho KY. Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2492-8.
169. 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): 256-66.
170. Strege PR, Mazzone A, Bernard CE, 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.
171. Sultan S, Malhotra A. Irritable Bowel Syndrome. *Ann Intern Med.* 2017;166(11):ITC81-ITC96.
172. Svendsen AT, Bytzer P, Engsbro AL. Systematic review with meta-analyses: does the pathogen matter in post-infectious irritable bowel syndrome? *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(5):546-562.
173. Sweetser SH, Locke GR. Irritable bowel syndrome. In: *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review.* NY, 2015.
174. Tack J, Drossman DA. What's new in Rome IV? *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(9).
175. Talley NJ, Boyce PM, Jones M. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome: a population based study. *Gut.* 1997;41(3):394-398.
176. Tang YR, Yang WW, Liang ML, Xu XY, Wang MF, Lin L. Age-related symptom and life quality changes in women with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18(48):7175-7183.
177. 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.
178. Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT, Smyth C. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. *Gut.* 2000;46(1):78-82.
179. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut.* 1999;45(Suppl 2):II43-II47.
180. 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.
181. 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):754-60.
182. Truong TT, Naliboff BD, Chang L. Novel techniques to study visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(4):369-78.
183. Tseng PT, Zeng BS, Chen YW, et al. A meta-analysis and systematic review of the comorbidity between irritable bowel syndrome and bipolar disorder. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(33):e4617.

184. Vazquez-Roque MI, 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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):215-21.
188. Williams RE, Black CL, Kim HY, et al. Determinants of healthcare-seeking behaviour among subjects with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(11):1667-1675.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ, et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut.* 2019;68(6):996-1002.
193. 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.

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

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННОЙ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Сдано в набор 25.10.2019

Подписано в печать 02.12.2019

Формат А5. Бумага мелованная, 115 г/м²

Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная

Тираж 5000 экз. Заказ ДФ295

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

