

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА — СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Авторы: А.Э. Дорофеев, О.А. Рассохина Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького С.В. Коваленко-Ратушняк Буковинский государственный медицинский университет

В настоящее время во всем мире наряду с воспалительными заболеваниями функциональная патология кишечника (ФПК) становится все более актуальной проблемой. Данные о распространенности ФПК довольно противоречивы. Исследования, проведенные в странах, значительно отличающихся по экономическим, социальным, этнографическим показателям, выявили различную частоту встречаемости ФПК — от 14–22 до 38–48 % [1–3]. В структуре ФПК особое место занимает синдром раздраженного кишечника (СРК). По данным мировой статистики, от 30 до 50 % больных, обращающихся к гастроэнтерологу, страдают СРК [2–4].

СРК — это функциональное заболевание кишечника, при котором боль в животе и дискомфорт связаны с дефекацией или изменением консистенции стула и характерным нарушением дефекации.

СРК является широко распространенным заболеванием и встречается более чем у 60,0 % населения, причем 2/3 пациентов не обращаются за медицинской помощью [2, 3]. В развитых странах Европы, Америки, а также в Японии обращаемость по поводу СРК высокая, и распространенность заболевания достигает 30–50 % [4]. В таких странах, как Таиланд, она составляет 5 %, а в Иране — всего 3,4 % [3, 5]. Эпидемиологические исследования среди латиноамериканцев и афроамериканцев США, жителей Японии и Китая показали, что распространенность СРК не зависит от расовой принадлежности и в среднем составляет 17–20 %, однако при этом наблюдаются отличия в частоте встречаемости разных типов СРК. Пик заболеваемости приходится на молодой трудоспособный возраст — 30–40 лет. Социальное положение в большей степени определяет обращаемость по поводу симптомов СРК, чем половая принадлежность. В странах Западной Европы, где женщины эмансипированы, имеют равные права с мужчинами, их обращаемость по поводу симптомов СРК в 3–4 раза выше, чем у мужчин, а в специализированных гастроэнтерологических клиниках составляет 6 : 1 [4]. В то же время в Индии и Шри Ланке, где женщины имеют низкое социальное положение, соотношение мужчин и женщин с симптомами СРК соответственно составляет 1 : 3, 1 : 4 [4, 5]. После 50 лет соотношение полов уравнивается и приближается к 1 : 1 [2, 3, 5]. Последние эпидемиологические исследования показали, что среди мужчин старше 50 лет СРК распространен так же часто, как среди женщин. Возникновение симптомов заболевания после 60 лет ставит под сомнение диагноз СРК [2, 4, 5]. Среди лиц пожилого возраста (65–93 года) распространенность СРК составляет не более 10 % [3, 5].

Вопрос о причинах возникновения СРК остается открытым. Заболевание считается полиэтиологическим. Несмотря на сложность и неоднозначность этиопатогенеза, общепризнана роль психогенных дезадаптаций, висцеральной гиперчувствительности и нарушений моторики кишечника в возникновении заболевания [2, 5, 7].

Состояние центральной нервной системы (ЦНС) может являться основополагающим в возникновении и прогрессировании СРК. Сопутствующие функциональные вегетативные нарушения, аффективные и тревожные, депрессивные или ипохондрические расстройства отмечаются у 75–80 % больных СРК [8]. Предрасполагающим фоном для развития СРК являются психосоциальные факторы, среди которых важная роль отводится субъективным, сверхзначимым для личности эмоциям, вызывающим перенапряжение ВНС, и нарушению их реализации в виде вербального или физического выражения переживаний. G. Engel

(2000) предложил биопсихосоциальную модель развития СРК, при которой возникает расстройство регуляции между ЦНС и автономной энтеральной нервной системой. В норме энтеральная нервная система регулирует основные функции кишечника — моторику, абсорбцию и секрецию при минимальном влиянии со стороны симпатической и парасимпатической систем. При этом происходит афферентная стимуляция небольшого количества нейронов спинного мозга, и рефлекторный регулирующий ответ воспринимается без боли. Во время действия сенсibiliзирующего фактора любые отклонения функции кишечника вызывают активацию большого числа спинальных нейронов, вызывая синдром спинальной гипервозбудимости, связанный с активацией большого числа молекул оксида азота, и корригирующий рефлекторный ответ воспринимается как болезненный [9, 10]. Наличие генетической предрасположенности (нейропластичность центральных отделов нервной системы, следовые тонические кортикальные импульсы) в сочетании с воздействием сенсibiliзирующего фактора могут способствовать формированию длительной следовой памяти о боли у некоторых лиц. В дальнейшем обычные, а не чрезмерные отклонения, вызывают аггравированный болевой ответ, соответствующий воздействию стрессорного сенсibiliзирующего фактора. Путь нейрональной передачи висцеральной боли у больных с СРК не поврежден, при этом нарушен процесс нисходящего подавления восприятия боли (центральная антиноцицептивная дисфункция) [3, 5, 9]. Таким образом, формируется синдром висцеральной гиперчувствительности. W.E. Whitehead (2002) выделил 2 типа висцеральной гипералгезии: снижение порога восприятия боли и более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге ее восприятия.

Висцеральная гиперчувствительность у больных с СРК характеризуется избирательностью в отношении механических стимулов, при этом восприятие электрических, термических и химических воздействий на стенку кишки не отличается от такового у здоровых лиц. Уровень тактильной соматической афферентной чувствительности, резистентность к электрическим и термическим стимулам не изменяются. В связи с этим висцеральную гипералгезию принято считать биологическим маркером СРК, а баллонно-дилатационный тест — специфичным (95 %) и чувствительным (70 %) методом диагностики заболевания [2, 3, 5, 9, 10].

Предиктором формирования висцеральной гиперчувствительности является взаимодействие нескольких сенсibiliзирующих факторов: кишечной инфекции, психосоциального стресса, физической травмы [10].

Значительное влияние на развитие СРК оказывает серотонинергическая система. Одним из основных медиаторов ЦНС является серотонин, который обладает свойствами гормона и нейротрансмиттера. Серотонин имеет разнообразные рецепторы, которые представлены 7 видами и несколькими подтипами. Преобладающее количество серотонина — 95 %, синтезируемое в организме, находится в энтерохромаффинных клетках кишечника, около 2 % — в головном мозге и тромбоцитах [9]. В ЦНС серотониновые рецепторы в большом количестве определяются в солитарном тракте, желатиновой субстанции, ядрах тройничного и блуждающего нервов, гиппокампе, которые характеризуются как серотонинергическая система мозга [9, 10, 13]. Серотонинергическая система мозга участвует в регуляции общего уровня активности ЦНС, двигательной активности, сна и памяти и в значительной степени определяет эмоциональное поведение человека [2, 8, 9]. Несмотря на значительное разнообразие серотониновых рецепторов, в серотонинергической системе головного мозга и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) определяются сходные рецепторные типы. Прежде всего это рецепторы 5HT₃, связанные с G-белками [14]. Гиперпродукция серотонина является ответной и компенсаторной реакцией на активацию катехоламинами 5HT₃-рецепторов энтерохромаффинных клеток,

при этом отмечается усиление продукции серотонина и повышение уровня внутриклеточного кальция, что может вызвать усиление болевого синдрома со стимуляцией перистальтики и развитием висцеральной гиперчувствительности у больных СРК. Длительное наличие феномена висцеральной гиперчувствительности в сочетании с повышенной активностью серотонинергической системы ЦНС может приводить к модификации эмоционального поведения, психологического статуса пациентов с СРК, развитию у них депрессивных состояний.

Важная роль в развитии СРК отводится острым и хроническим нарушениям микробного биоценоза толстого кишечника. Так, кишечные инфекции, длительная антибиотикотерапия, неправильный режим и характер питания и т.д. могут приводить к развитию кишечного дисбиоза. Стойкие нейроиммунные повреждения, возникающие вследствие инфекционных заболеваний кишечника, могут приводить к формированию сенсомоторных дисфункций, обуславливающих симптомы СРК. В то же время значимые нарушения кишечной микрофлоры зачастую возникают на фоне или сопутствуют СРК. До сих пор остается дискуссионным вопрос о первичности микробиотических изменений толстого кишечника, приводящих к развитию СРК. По всей видимости, кишечный дисбиоз может способствовать формированию СРК в сочетании с другими предрасполагающими факторами. Изменения вегетативного статуса, висцеральной ноцицепции, моторики толстого кишечника в сочетании с изменением химического состава химуса, лабильностью иммунных систем при СРК будут, в свою очередь, способствовать нарушению количественного и качественного состава кишечной флоры и ее метаболизма.

Основными продуктами метаболизма кишечной микрофлоры являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) [15]. КЖК синтезируются из неадсорбированных полисахаридов и продуктов деградации белков анаэробной микрофлорой толстого кишечника, обеспечивают трофическую и энергетическую функции, дифференцировку и регенерацию эпителия, ионный гомеостаз, стимуляцию местного и системного иммунитета, цитопротекцию, участвуют в рециркуляции желчных кислот, регулируют перистальтику кишечника [15–17]. Увеличение концентрации КЖК под влиянием анаэробной микрофлоры способствует высвобождению серотонина [9]. Повышенное содержание серотонина усиливает кишечную моторику, секрецию слизи, провоцирует болевую импульсацию. При дисбиозе кишечника нарушается инактивирование ферментными системами микрофлоры биологически активных веществ, гистамина и серотонина. Гиперпродукция серотонина и гистамина бактериями толстого кишечника приводит к образованию избыточного количества токсических веществ, усилению моторной активности, изменению вегетативного тонуса, что усугубляет симптомы СРК [8]. В условиях измененного микробного метаболизма в кишечнике отмечается повышенное выделение с фекалиями лизоцима, обладающего антигистаминными свойствами, снижение продукции гистидазы поврежденной слизистой оболочкой кишечника, что также приводит к увеличению концентрации гистамина в крови, развитию сенсibilизации к условно-патогенной флоре.

Таким образом, дисбиоз кишечника способствует развитию и поддержанию моторно-эвакуаторной дисфункции, свойственной СРК, в то же время кишечная дисфункция является предрасполагающим фактором возникновения кишечного дисбиоза.

Моторика желудочно-кишечного тракта обеспечивается двумя типами двигательной активности: сегментарных и перистальтических сокращений [2]. При СРК наблюдаются изменения как сегментарной, так и перистальтической двигательной активности в различных сочетаниях. Ведущую роль в регуляции гладкомышечного сокращения играет уровень кальция (Ca). Вход ионов Na^+ в клетку вызывает деполяризацию и открытие потенциалзависимых кальциевых каналов, увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в клетке.

Формирование комплекса Са с кальмодулином вызывает активацию легких цепей миозина и способствует сокращению гладкой мускулатуры. Однако изменение чувствительности сократительного аппарата к Са и активация хемоуправляемых Са-каналов также могут приводить к развитию мышечного сокращения [7, 18]. В то же время при СРК наблюдается повышение активности механорецепторов, воспринимающих растяжение и сокращение мышц кишечника, участие кальцийзависимых пептидных рецепторов спинного мозга, играющих роль в реализации феномена висцеральной гиперчувствительности, в передаче болевой импульсации [3, 7, 9].

Содержание Са в сыворотке крови косвенно отражает внутриклеточное содержание электролитов, составляющих единую динамическую систему. Изменение их концентрации может приводить к нарушению проницаемости клеточных мембран, изменению поляризации аксональных синапсов, вызывает состояние гипервозбудимости нейронов [18].

Таким образом, участие Са в инициации мышечного сокращения и расслабления, регуляции кишечной моторики и передаче нервного импульса может влиять на развитие СРК.

Относительная гипокальциемия, наблюдаемая при склонности больных к поносам, возникает при увеличении внутриклеточной концентрации Са под воздействием сигнальных веществ, нейромедиаторов (глутамат, АТФ, инозит-1,4,5-трифосфат, цАМФ). Способностью связывать кальций обладают специальные внутриклеточные кальцийсвязывающие белки, в частности кальмодулин [18]. Кальмодулин переходит в активную форму при связывании четырех ионов кальция и влияет на активность ферментов, ионных насосов, компонентов цитоскелета, связанных с модификацией ядерно-матриксных взаимоотношений, обусловленных изменениями внутриклеточной концентрации кальция [19]. Возможно, повышение внутриклеточной концентрации кальция обуславливает высокую пропульсивную активность кишечника за счет инициации мышечного сокращения комплексом Са/кальмодулин. Кроме того, высокие концентрации кальция оказывают цитотоксическое действие, вызывают «преждевременный» апоптоз, что подтверждается высокой интенсивностью секреторных, пролиферативных процессов слизистой кишечника у больных с диареей [18].

В то же время относительная гиперкальциемия, наблюдающаяся у больных с преобладанием запоров, возникает при выходе кальция из его внутриклеточных депо во внеклеточное пространство. Так, по данным некоторых исследователей, механическое напряжение, оказываемое на клетки соединительной ткани, приводит к выходу части Са в межклеточное пространство [20]. При этом снижаются его внутриклеточная концентрация и число активных комплексов Са/кальмодулин, что уменьшает активность мышечных сокращений, полимеризацию белков цитоскелета и не оказывает цитотоксического эффекта у больных СРК с преобладанием запоров.

Одним из факторов, регулирующих физиологические процессы полостного, пристеночного, а также внутриклеточного пищеварения, является ферментативная обеспеченность желудочно-кишечного тракта. Изменение уровня ферментов является одним из маркеров морфофункционального состояния органов ЖКТ. Ферменты ЖКТ, в частности амилаза, начинают синтезироваться уже в ротовой полости, что во многом определяет состояние всасывания в кишечнике. Общая амилалитическая активность сыворотки крови состоит из 60 % амилазы слюны и 40 % панкреатической амилазы (ПАМ) [18]. ПАМ присутствует в полости тонкой кишки и в адсорбированном состоянии на поверхности структур гликокаликса слизистой оболочки кишечника [18]. Кишечные мембраносвязанные ферменты (гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза) локализуются в области апикальной поверхности микроворсинок щеточной каймы энтероцитов, где происходит их

синтез, непосредственно ферментативная активность и обратный захват. Изменение активности ферментов вследствие кишечного дисбиоза может способствовать развитию висцеральной гиперчувствительности, дискоординации моторики ЖКТ, что снижает защитные свойства слизистой оболочки и может проявляться минимальными изменениями на клеточном уровне и клинически соответствовать симптомокомплексу раздраженного кишечника.

Гистоморфологические исследования биопсийного материала при СРК наряду с нормальной структурой выявляют минимальные изменения слизистой оболочки толстой кишки (СОТК): незначительный отек слизистой, увеличение диаметра капилляров, укорочение и расширение крипт, повышенное содержание в них слизи, небольшое увеличение бокаловидных клеток и незначительную клеточную инфильтрацию [21, 22]. Наличие минимальных изменений СОТК ассоциируется со снижением пролиферативной активности, увеличением апоптоза эпителиоцитов [21–23]. Эти морфологические изменения могут свидетельствовать о роли воспаления в патогенезе СРК. Нарушения ферментативного статуса, неэффективность ферментативного гидролиза пищевых веществ, возможно, являются патогенетическими звеньями симптомокомплекса раздраженного кишечника. Несмотря на то что обязательным критерием постановки диагноза СРК является отсутствие морфологического субстрата со стороны кишечника, при прогрессировании дисбиотических процессов в слизистой оболочке прослеживаются морфологические изменения эпителия: снижение серотонинпродуцирующих ЕС-клеток, что способствует угнетению перистальтики, увеличение количества вспомогательных клеток, инфильтрирующих эпителиальный пласт эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, плазмоцитов, фибробластов стромы. Уменьшается количество лаброцитов, продуцирующих гистамин, что приводит к отеку и дальнейшей инфильтрации соединительной ткани клеточными элементами [22]. Возможно, это свидетельствует о включении иммунных механизмов в патогенез заболевания, способствует формированию рефрактерных к медикаментозной терапии клинических типов СРК.

Таким образом, в настоящее время СРК рассматривается как биопсихосоциальное заболевание с генетической предрасположенностью, расстройством взаимодействия в системе «головной мозг — кишечник», с нарушением вегетативного и гормонального баланса, проявляющееся изменением кишечной моторики и секреции, висцеральной гипералгезией.

Критерии диагностики и лечения постоянно пересматриваются и дополняются. Так, впервые A. Manning et al. (1978) выделил 6 симптомов, положенных в основу Римских критериев в 1988 г. (табл. 1).

Таблица 1. Римские критерии I (1988)

<p>Боли или дискомфорт в животе, которые:</p> <ul style="list-style-type: none"> — проходят после акта дефекации; — связаны с изменениями частоты стула (запорами, поносами или их чередованием); — связаны с изменением консистенции стула 	<p>Два или более следующих симптома на протяжении 1/4 этого времени:</p> <ul style="list-style-type: none"> — изменение частоты стула (чаще чем 3 раза в день или реже чем 3 раза в неделю); — изменение формы кала (жидкий, твердый); — изменение акта дефекации; императивные позывы; — чувство неполного опорожнения; — дополнительные натуживания, усилия; — выделение слизи; — метеоризм, вздутие живота
---	---

В дальнейшем согласно классификации F. Weber и R. McCallum (Римские критерии II, 1999 г.) были выделены три функциональных типа СРК в соответствии с доминирующим симптомом: с преобладанием запоров, с преобладанием поносов и преобладанием боли

в животе и метеоризма. Однако отсутствие патогномичных критериев и диагностических стандартов приводило к инерционному использованию в медицинской практике таких диагнозов, как дисбактериоз кишечника, хронические энтероколиты, спастическая толстая кишка, слизистая колика, спастический и атонический колит и т.д. Для оптимизации лечебно-диагностических подходов к ФПК Международная рабочая группа по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (Multinational Working Teams to Develop Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders) разработала новые положения. Согласно Римским критериям III, принятым в 2006 году, принято выделять следующие варианты: синдром раздраженной кишки, функциональные (диарею, запор, вздутие (bloating)) и неспецифическое функциональное расстройство (disorder) кишечника [1, 3, 5, 6].

СРК трактуется как рецидивирующая абдоминальная боль/дискомфорт, беспокоящая не менее 3 дней в месяц на протяжении не менее 3 последних месяцев в сочетании как минимум с двумя из следующих симптомов:

- 1) уменьшение интенсивности после дефекации;
- 2) связь с изменениями частоты стула;
- 3) связь с изменением формы (консистенции) кала.

При этом общая длительность заболевания до постановки диагноза должна превышать 6 месяцев, а не 12 месяцев, как считалось ранее (Рим II). Предложено выделять следующие подтипы СРК: СРК с запором (IBS-C), СРК с диареей (IBS-D), смешанную форму (IBS-M) и недифференцированную (unsubtyped) форму СРК. В то же время «изолированное» вздутие кишечника, не сопровождающееся абдоминальной болью/дискомфортом и нарушениями стула, не является СРК. Однако на практике СРК и функциональное вздутие зачастую сочетаются, что вполне объяснимо с позиций доказанной общности их патогенетических механизмов [3].

Новое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества, принятое в 2009 г., является важным дополнением к Римским критериям III. В нем сделан акцент на этиопатогенетические факторы развития СРК и предпринята попытка дополнить классификацию в зависимости от основной причины, вызвавшей СРК. Согласно новым рекомендациям, предложено выделять следующие триггерные факторы СРК: постинфекционный СРК, СРК, индуцированный пищевой погрешностью (связанный с употреблением определенных пищевых продуктов), стресс-индуцированный СРК.

Кроме этого, руководство предполагает возможность использования классификации СРК по ведущему синдрому на основе клинических данных:

- с преобладанием кишечной дисфункции;
- с преобладанием болевого синдрома;
- с преобладанием метеоризма.

Это дает возможность поставить более развернутый диагноз пациенту с СРК, в то же время характеристика предрасполагающих факторов развития заболевания требует дальнейшего изучения и детализации.

По нашим данным, не всегда возможно выделить ведущий фактор в развитии СРК. Большинство пациентов (58,3 %) имеют сочетанное воздействие нескольких предрасполагающих фактов (табл. 2). При этом стресс-индуцированный СРК наблюдается у

большинства больных (40,8 %), связь с перенесенными кишечными инфекциями прослеживается не более чем у 30 % больных. В то же время наличие хронической урогенитальной инфекции способствовало возникновению СРК и периодическому обострению заболевания у значительного количества больных (35,6 %).

Таблица 2. Предрасполагающие факторы развития СРК

Предрасполагающие факторы	СРК	
	п	%
Всего	360	100
Стресс	147	40,8
Психоневрологические расстройства	51	14,1
Кишечные инфекции	99	27,5
Ожирение	72	20,0
Малоподвижный образ жизни	93	25,8
Курение	56	15,8
Хроническая урогенитальная патология	128	35,6
Сочетание нескольких факторов	210	58,3

Выраженность симптомов, характер течения заболевания и прогноз во многом зависят от личностных характерологических особенностей и психологического статуса пациента. В связи с этим принято выделять 2 группы больных СРК — «не пациенты» и «пациенты». «Не пациенты» имеют симптомы СРК, однако никогда не обращались за медицинской помощью или однократно прошли курс обследования и лечения, они составляют наиболее многочисленную группу — 85–90 % [3, 5]. Как правило, эти лица не обращают внимания на симптомы заболевания или хорошо приспосабливаются к нему, самостоятельно справляются с симптомами СРК при обострении, при этом болезнь существенно не влияет на качество жизни.

Вторую, небольшую по численности группу (10–15 %) составляют так называемые «пациенты» с СРК [3, 5]. Это лица, часто обращающиеся к врачам разных специальностей, трудно поддающиеся лечению, часто подвергающиеся инвазивным диагностическим процедурам и оперативным вмешательствам. Отмечено, что эти больные чаще имеют отягощенный психосоциальный анамнез (физическое, сексуальное насилие, фатальные жизненные потрясения и т.д.), сопутствующую психопатологию и нуждаются в лечении у психоневролога. У больных СРК снижаются качество жизни и трудоспособность так же, как у пациентов, страдающих тяжелой органической патологией, при удовлетворительном общем состоянии, хорошем внешнем виде и отсутствии признаков прогрессирования болезни. У таких больных патологические телесные ощущения в большинстве случаев не ограничиваются абдоминалгиями, а зачастую распространяются на другие органы и системы. Характерно присоединение головных болей по типу «стягивающего обруча» либо «кола», вбитого в голову, прокалывающих болей в области сердца, головокружений, обморочных состояний, онемения рук и ног по типу истерических «перчаток» и «носок» [2, 3, 5]. Больных с СРК отличает обилие сочетанной и сопутствующей внекишечной симптоматики.

Пациентов можно разделить на 3 группы:

1. Большинство (87–90 %) пациентов отмечают симптомы сочетанной патологии ЖКТ — чувство тяжести в эпигастрии, тошноту, отрыжку, изжогу, тяжесть и периодические боли в правом подреберье, горечь во рту и др., которые чаще всего обусловлены сочетанной функциональной патологией пищеварительного тракта — неязвенной диспепсией, дискинезией, функциональными расстройствами пищевода и желчевыводящих путей и т.д.
2. Около 50 % больных жалуются на вегетативные и неврологические нарушения: головные боли, неудовлетворенность вдохом, чувство «кома в горле», сердцебиения, кардиалгии, похолодание конечностей, нарушения сна и аппетита, боли в поясничной области, учащенное мочеиспускание, никтuriю и другие виды дизурии, дисменорею, импотенцию, повышенную утомляемость и т.д.
3. У 15–30 % больных, чаще из группы «пациентов» с СРК, наблюдаются различные психоневрологические расстройства: депрессия, тревожный синдром, различные фобии, истерия, ипохондрия и т.д. [2, 3, 5, 12, 24].

Эпизодические обострения болевых ощущений и расстройств дефекации в сочетании с патологическими телесными ощущениями могут возникать на фоне панических атак (спонтанные или ситуационно обусловленные приступы страха с выраженными вегетативными расстройствами). Симптоматика, как правило, возникает остро в общественном месте: магазине, метро, транспорте, на улице, по ходу следования на работу. В ряде случаев присоединяются страхи недержания кишечных газов или позывов на дефекацию, что сопровождается формированием охранительного поведения: отказ от поездок в общественном транспорте, традиционные неоднократные посещения туалета перед выходом на улицу до ощущения полного опорожнения кишечника, предварительное изучение мест расположения общественных туалетов по пути следования.

Другой особенностью больных СРК является прислушивание к процессам пищеварения и чрезмерная фиксация на «патологических процессах» в ЖКТ. Неудовлетворенность отрицательными результатами диагностических исследований, недоверие к достоверности анализов и мнению врачей, высказывающих сомнение о наличии какого-либо органического заболевания, приводят к попыткам самостоятельно поставить себе диагноз на основании сведений, почерпнутых из популярной литературы, и заняться немедикаментозными методами и самолечением. Настойчивое стремление обследоваться в связи с опасениями развития онкопатологии, гельминтозов сочетается с односторонней интерпретацией изменений самочувствия: запоры, незначительное снижение массы тела трактуются как «закупорка опухолью», глистная инвазия, раковая кахексия. По шкале тяжести воздействия, предложенной Drossman et al. в 1999 г., разработана классификация СРК по тяжести течения заболевания (табл. 3).

Таблица 3. Классификация СРК по тяжести течения

Течение	Легкое	Умеренно тяжелое	Тяжелое
Обращение	Участковый терапевт	Врач-гастроэнтеролог поликлиники	Врач-гастроэнтеролог стационара
Постоянство симптомов	0	+	+++
Нарушение функции кишечника	+++	++	+
Психосоциальные расстройства	0	+	+++
Связь со стрессом	+++	+	+
Частота обращений к врачу	+	++	+++

Характерно изменение диетического режима: по мере течения заболевания пациенты постепенно исключают из рациона все большее количество пищевых продуктов, причем если на начальных этапах болезни подбор диеты осуществляется в соответствии с рекомендациями врачей, то в дальнейшем, при отсутствии достаточного положительного эффекта от лечения, диетический рацион становится все менее рациональным. Подбор диеты больными осуществляется самостоятельно, зачастую вопреки рекомендациям врачей, в зависимости от выраженности дискомфорта после употребления тех или иных продуктов или основывается на данных популярной литературы, советах знакомых. При этом пациенты мотивируют изощренное соблюдение диеты тем, что любое незначительное отклонение от сложившегося стереотипа питания сопровождается резким усилением абдоминалгий, метеоризмом, ощущением вздутия живота, нарушениями стула. Подобная избирательность наблюдается и в отношении лекарственных средств.

Неприятные патологические ощущения в области живота необязательно носят характер болей, зачастую они отличаются необычностью и неопределенностью или вычурностью формулировок, используемых пациентами для их описания (чувство прокалывания, скручивания, переворачивания, закупорки, сверления, перекачивания), приобретая характер сенестопатий [2, 5] (рис. 1).








Характерной преморбидной особенностью больных с СРК является симптоматическая лабильность с акцентуализацией на функциях ЖКТ. Кратковременные изменения частоты стула, ощущения сжатия, распираания, бурчания в области живота возникают на фоне эмоционально значимого события (экзамены в школе, торжественные мероприятия, проверки на производстве) и бесследно проходят после прекращения воздействия стрессового фактора [2, 3].

Абдоминальная боль является обязательным симптомом СРК и имеет широкий диапазон интенсивности: от легкого дискомфорта, терпимой ноющей боли до выраженной постоянной схваткообразной боли и даже нестерпимой острой боли, имитирующей клиническую картину кишечной колики. При этом часто боли носят неспецифический характер и спастические боли сочетаются с разлитыми, ноющими, распирающими, пекущими болями. Чаще боль локализуется в низу живота, в левой подвздошной области. В то же время у большинства больных боли носят сочетанный, непостоянный, мигрирующий характер с распространением боли по ходу толстого кишечника. Боли отмечаются в период активного бодрствования и не беспокоят по ночам. Боли, как правило, усиливаются перед актом дефекации, сопровождаются усилением перистальтики кишечника, императивными позывами к дефекации или, наоборот, урежением стула и уменьшаются после опорожнения кишечника. Характерными являются синдромы «печеночного и селезеночного углов», связанные с растяжением стенки кишечника газом — иррадиирующие боли в правом и левом подреберьях, сопровождающиеся флатуленцией и уменьшающиеся после отхождения газов. Абдоминальные боль и/или дискомфорт отличаются длительным течением, склонностью к рецидивированию, зачастую низкой эффективностью симптоматической терапии. Зависимость симптоматики от приема пищи наблюдается у половины больных СРК (усиление симптоматики у 44,7 %, по нашим данным). Характер пищи влияет на появление болевого синдрома: наиболее часто свежие овощи и фрукты, кофе, молоко, газированная минеральная вода у таких больных вызывают обострение симптомов заболевания, что заставляет больных СРК соблюдать индивидуальную диету и может приводить к снижению массы тела. Периоды обострения чаще всего связаны с нарушением диеты, стрессовыми факторами, переутомлением и т.д.

Сочетание абдоминальных болей и/или дискомфорта с изменением частоты и формы стула является необходимым критерием для постановки диагноза СРК и связано с нарушением

транзита кишечного содержимого. В Римских критериях III (2006) в отличие от критериев второго пересмотра рекомендуется использовать классификацию СРК, основанную на преобладающем характере стула. Оценивать консистенцию испражнений и определять вариант СРК помогает Бристольская шкала кала (табл. 4) [6].

Таблица 4. Бристольская шкала кала

Тип 1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются	
Тип 2	В форме колбаски, комковатый	
Тип 3	В форме колбаски, с ребристой поверхностью	
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий	
Тип 5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
Тип 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул	
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц	

Бристольская шкала рассматривает время пассажа кишечного содержимого от 10 ч и менее до 100 ч и более. Первые два типа соответствуют наибольшему времени транзита и свидетельствуют о запоре, 6-й и 7-й типы наблюдаются при наименьшем времени транзита и клинически соответствуют диарее.

Нормальное время общего транзита составляет 40–60 ч и соответствует типу 4. Римские критерии III позволяют уточнить вариант СРК при различных сочетаниях разных типов стула у больного для дифференцированного подхода к терапии:

- 1-й тип СРК — (IBS with constipation) — вариант с запором (частота твердого/шероховатого стула $\geq 25\%$ дефекаций и мягкого/водянистого составляет $< 25\%$);
- 2-й тип СРК — (IBS with diarrhea) — вариант с диареей (частота мягкого/водянистого стула $\geq 25\%$ дефекаций и твердого/шероховатого $< 25\%$);

- 3-й тип СРК — (mixed IBS) — смешанный (частота твердого/шероховатого и мягкого/водянистого стула ≥ 25 % дефекаций);
- 4 тип СРК — (unsubtyped IBS) — недифференцированный, перемежающийся вариант (имеющиеся расстройства консистенции стула недостаточны для применения критериев первых трех вариантов СРК).

Частота стула у больных СРК с запорами — менее 3 раз в неделю с вынужденным натуживанием, занимающим более 25 % времени дефекации. Частота твердого/шероховатого стула преобладает и составляет 25 % и более дефекаций, тогда как мягкий/водянистый стул встречается реже и составляет менее 25 % дефекаций. СРК 1-го типа встречается у больных наиболее часто (до 40 %, по нашим данным). При этом нарушение кишечного транзита обусловлено гиперсегментарным гиперкинезом на фоне повышенной активности кишечной стенки с преобладанием низкоамплитудных сокращений, ретроградных движений кишечного содержимого при редкости или отсутствии пропульсивных сокращений, чем объясняется длительная задержка каловых масс в определенных сегментах кишечника [12]. При СРК с запорами общее время кишечного транзита существенно возрастает, но может оставаться и в пределах нормы, когда колостаз в одних сегментах компенсируется ускоренным продвижением в других. Мелкий и твердый кал перемещается благодаря чрезмерным усилиям, аритмично, или его продвижение полностью прекращается. Характерна небольшая суточная масса кала (200–250 г) по типу «овечьего».

У больных СРК с преобладанием диареи жидкий стул наблюдается чаще 3 раз в день с выделением большого количества (более 300 г) и более жидкой консистенции фекалий (более 75 % жидкой части) по сравнению с обычным для данного больного опорожнением кишечника, иногда с примесью слизи и остатков непереваренной пищи. В данном случае частота мягкого/водянистого стула занимает 25 % и более дефекаций, а твердого/шероховатого — менее 25 %. Этот тип СРК наблюдается несколько реже (30 % пациентов). Диарея является клиническим проявлением ускоренного транзита кишечного содержимого преимущественно в проксимальных отделах толстой кишки, а также ослабления сегментирующей перистальтики. При толстокишечной диарее характерно увеличение частоты дефекаций из-за нарушения резервуарной функции прямой кишки, а объем каловых масс увеличивается незначительно. При этом зачастую пациенты отмечают императивные позывы к дефекации преимущественно утром, после завтрака, обусловленные гастроколитическим синдромом. В течение остального времени суток они могут чувствовать себя хорошо и не предъявлять никаких жалоб.

У пациентов со смешанным типом СРК нарушения кишечного транзита по типу диареи или запора встречаются одинаково часто (25 % дефекаций), что не позволяет отнести их только к одной форме. При этом достаточно характерно проявление обоих типов нарушений в течение дня: утром — затруднение дефекации с натуживанием, «овечий» кал, в дальнейшем — двух-трехкратный стул по типу диареи. Данный тип СРК также встречается довольно часто (по нашим данным, до 25 % случаев). У таких больных наблюдаются дистонический тип кишечной моторики с наличием как гиперсегментарного гиперкинеза, так и гипо-, акинезии кишечной стенки [12].

Недифференцированный тип СРК наблюдается, когда расстройства консистенции стула недостаточны для применения критериев первых трех вариантов СРК, и составляет, по нашим данным, от 5 до 8 %.

Ощущение неполного опорожнения кишечника и выделение слизи с калом в виде полосок, пленок возможно у больных СРК при всех типах нарушения дефекации.

При объективном исследовании выявляется несоответствие между многообразием жалоб и удовлетворительным общим состоянием больных СРК. При поверхностной пальпации живота может определяться напряжение передней брюшной стенки и гипералгезия, вызванные акцентуацией больного на осмотре, которые исчезают при переключении внимания больного, повторном исследовании. Громкий тимпанический звук при перкуссии связан с избыточным газообразованием в толстом кишечнике. Часто пальпируются болезненные спазмированные отделы кишечника. У больных СРК при наличии дисбиоза кишечника могут наблюдаться положительные энтероколитические симптомы: болезненность в околопупочной области (левее и выше пупка) — симптом Поргеса; выраженный шум, «плеск» в илеоцекальном углу при глубокой пальпации и шум переходящего в тонкую кишку газа — симптом Образцова, болезненность по ходу брыжейки тонкой кишки — симптом Штернберга. Симптом «воздушного столба» — иррадиация боли в область поперечного отдела ободочной и слепой кишок при пальпации селезеночного изгиба.

При обследовании больных с СРК необходимо обращать внимание на «симптомы тревоги», свидетельствующие о наличии органической патологии:

1. Постоянная прогрессирующая боль в животе, усиливающаяся после дефекации.
2. Боли, диарея или другие симптомы, нарушающие ночной сон.
3. Немотивированная потеря массы тела.
4. Первое появление симптомов у лиц старше 50 лет.
5. Онкологические болезни кишечника у ближайших родственников.
6. Повышение температуры тела до 37,4 °С и выше.
7. Гепато-, спленомегалия, увеличение щитовидной железы и другие отклонения при объективном исследовании.
8. Анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ.
9. Кровь в кале.
10. Отклонения в биохимических анализах крови.

В то же время наличие «симптомов тревоги» необязательно исключает диагноз СРК, поскольку наличие крови в кале и анемия могут свидетельствовать о геморрое у больного СРК.

В перечень дополнительных методов обследования входят эндоскопическое исследование толстого кишечника с биопсией, исследование кала на дисбактериоз и наличие простейших.

При колоноскопии у больных СРК не находят никаких изменений, но могут отмечаться катаральные явления в дистальных отделах, обилие слизи. Анатомические нарушения при этом отсутствуют, за исключением тех случаев, когда хронические физиологические нарушения приводят к развитию вторичных структурных изменений (геморрой или дивертикулы толстой кишки при многолетнем течении СРК).

Гистоморфологическое исследование биоптата может выявлять наряду с нормальной структурой неспецифические изменения: дистрофию отдельных клеток эпителия, гиперплазию бокаловидных клеток, незначительный отек слизистой, увеличение диаметра капилляров, укорочение и расширение крипт, незначительную клеточную инфильтрацию, увеличение фибробластов стромы, снижение пролиферативной активности, увеличение апоптоза эпителиоцитов [21–23].

Микробиологическое исследование кала выявляет различной степени выраженности нарушения кишечного биоценоза. Однако «традиционное» культуральное исследование имеет недостатки, поскольку обладает низкой специфичностью — до 40 % [15].

Определение низкомолекулярных метаболитов микрофлоры (короткоцепочечных жирных кислот) является неинвазивным методом с чувствительностью до 90 % и специфичностью 85–95 %, что позволяет приоритетно использовать его для оценки микробиоценоза кишечника [15].

Показатели метаболической активности микрофлоры кишечника у больных СРК с преобладанием запоров и СРК с преобладанием поносов наиболее репрезентативны, а соответствующие данные у пациентов с 3-м и 4-м типами СРК занимают промежуточные значения. Абсолютные концентрации КЖК кала у пациентов с СРК могут быть выражены следующим рядом: СРК с запорами > норма > СРК с поносами ($6,18 \pm 1,12 > 10,51 \pm 2,50 > > 19,85 \pm 3,61$ мг/г). При этом наблюдаются разнонаправленные изменения концентрации отдельных КЖК: повышение относительного содержания уксусной кислоты, снижение доли пропионовой и масляной кислот.

Повышение доли уксусной кислоты может быть связано с резкой активизацией аэробных микроорганизмов, представителей патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника (*Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Escherichia coli*, *Corynebacterium* spp., *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Bacillus* spp., *Campylobacter* и др.). Активация аэробов в толстом кишечнике связана с угнетением анаэробной популяции (лактобациллы, бифидобактерии, бактероиды, пептострептококки, эубактерии, фузобактерии, пропионовобактерии и др.) и отражает глубокий дисбаланс микробиоценоза, поскольку в норме соотношение между анаэробами и аэробами составляет 10 : 1 [15].

Низкие концентрации пропионовой кислоты могут объясняться как снижением активности и численности анаэробной флоры в кишечнике, так и повышенной абсорбцией пропионата. Градиент рН слизистой и серозной оболочек, в дистальных отделах кишечника равный 6,8/7,4, способствует повышению абсорбции пропионата [17]. Поэтому снижение градиента рН, вызванное микробиотическими сдвигами, будет способствовать повышенному проникновению ионизированной формы пропионата в клетку, ее ацидификации, активации Na^+ - H^+ -обменника и поступлению Na^+ в клетку, что вызывает пассивную диффузию H_2O в клетку и снижение содержания воды в полости кишечника. Кроме того, масляная кислота также стимулирует абсорбцию Na^+ в дистальных отделах кишечника, что может нарушать процессы секреции и реабсорбции, изменять реологические свойства слизи [17]. Кроме того, пропионат и бутират способны индуцировать сократительную активность гладких мышц за счет влияния на кислоточувствительный кальций-зависимый миогенный механизм [15].

Бутират обладает способностью влиять на процессы дифференцировки эпителия и клеточного роста, блокируя клеточный цикл в ранней фазе G1, что приводит к апоптозным изменениям клеток, таким как конденсация хроматина и гипоплоидия ядра [17]. Апоптоз не наблюдается в присутствии ингибиторов кальмодулина [19], что подтверждает мессенджерную функцию кальмодулина в реакциях апоптоза, индуцированных повышением уровня масляной кислоты и внутриклеточной концентрацией Ca^{2+} . По-видимому, изменение уровня масляной кислоты в кишечном содержимом у больных СРК будет влиять на интенсивность пролиферативных, секреторных процессов в толстом кишечнике.

При изучении относительного содержания изокилот и соотношения содержания изокилот/короткоцепочечных жирных кислот с неразветвленной цепью (SiCn/Cn) отмечается гиперпродукция изокилот, что объясняется увеличением активности аэробной микрофлоры, обладающей наибольшей протеолитической активностью. Увеличение

протеолиза пептидов слизи будет отражаться на снижении вязкостных характеристик слизи, ее повышенной секреции у больных СРК. Отмечалось смещение анаэробного индекса (АИ), отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, в область слабоотрицательных значений по сравнению с нормой. Это также свидетельствует об изменении состава микрофлоры кишечника в связи с переключением метаболизма эпителиоцитов с цикла Кребса на активацию гексозомонофосфатного шунтирования [16], что и отражается на изменении профиля С2–С4 кислот.

Усиление метаболической активности аэробной микрофлоры с увеличением доли уксусной кислоты и снижением доли пропионовой и масляной кислот характерно для больных СРК с преобладанием запоров и сопровождается снижением секреторной и сократительной активности толстого кишечника. АИ смещаются в область слабоотрицательных значений, что приводит к увеличению продукции токсичных форм кислорода, активации процессов перекисного окисления липидов. На этом фоне начинается активное продуцирование условно-патогенных штаммов аэробных микроорганизмов — «аэробизация» среды. Подобные изменения характеризуют стрессовое воздействие на эпителий кишечника, приводят к нарушению окислительно-восстановительного потенциала в приэпителиальной зоне, просвете кишечника. Изменение продукции изокислот у больных СРК с запором и их соотношение с КЖК было повышено, что также объясняется увеличением активности аэробной микрофлоры, обладающей выраженными протеолитическими свойствами (кишечные палочки, фекальные стрептококки рассматриваются как сильнейшие протеолитики), и способствует повышению вязкостных характеристик слизи [15, 16].

Для СРК с преобладанием диареи характерно увеличение доли пропионовой и масляной кислот при резком снижении доли уксусной кислоты, что соответствует увеличению анаэробного спектра микрофлоры и вызывает повышение секреторной функции эпителия, пропульсивной активности кишечника. АИ смещен в область резко отрицательных значений по сравнению с нормой, что приводит к активации анаэробного типа гликолиза, угнетению жизнедеятельности облигатных анаэробов за счет блокирования терминальных ферредоксиносодержащих ферментов и активизации условно-патогенных штаммов анаэробов, в частности штаммов условно-патогенных бактероидов, клостридий, клебсиелл. При этом в отличие от больных СРК с запорами, при которых преобладает аэробная флора, КЖК, вырабатываемые анаэробными бактериями, подавляют способность фагоцитов к эффективной борьбе с бактериями и вызывают «паралич» нейтрофилов. Незавершенный фагоцитоз может быть следствием снижения продукции фагоцитами свободных радикалов кислорода [26]. Значения относительного содержания изокислот и соотношения содержания изокислоты/короткоцепочечные жирные кислоты с неразветвленной цепью ($SiCn/Cn$) у больных СРК 2-го типа низкие, что характеризуется увеличением активности анаэробов (рода *Bacteroides* spp.), обладающих слабой протеолитической активностью, и усилением экскреции слизи с фекальными массами.

При назначении индивидуализированной терапии больным СРК необходимо учитывать тип СРК, клинико-психологические особенности больных, а также течения заболевания и его влияния на качество жизни больного, данные дополнительных исследований (уровень серотонина, кальция сыворотки крови и КЖК кала). Для лечения предложены многие группы препаратов, ни одна из которых, к сожалению, не является универсальной и не предотвращает рецидивов симптоматики [1, 3, 12, 24]. Это, с одной стороны, значительно снижает качество жизни пациентов, а с другой, стимулирует поиск новых подходов к терапии.

Одним из основополагающих вопросов является психосоциальная адаптация. Врач должен информировать больного о сущности заболевания, прогнозе, что во многом повлияет на то, в какой группе окажется больной — в группе «пациентов» или «не пациентов» с СРК, и в значительной степени — на эффективность программы терапии и прогноз заболевания. Продолжается поиск базисной — патогенетической терапии СРК, и в последние годы особое внимание исследователей привлекает использование месалазина у таких больных. В патогенезе всех форм СРК определенную роль играет наличие элементов воспаления в кишечнике, а их ликвидация, возможно, является ключевым аспектом в патогенетической терапии этих пациентов. В качестве иллюстрации мы приводим собственные данные по эффективности низких доз месалазина (салофалька) у пациентов с СРК.

Было обследовано 68 больных с различными формами СРК (22 мужчины, 46 женщин). Средний возраст пациентов составил $41,6 \pm 0,4$ года. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу ($n = 40$) составили больные с разными формами СРК, которые получали стандартную терапию, 2-я группа ($n = 28$) в дополнение к базисной терапии получала месалазин в дозе 1000 мг/сут на протяжении 14 дней. Группы формировались методом случайной выборки и достоверно не отличались друг от друга.

У всех больных диагноз СРК устанавливался клинически с учетом рекомендаций международного совещания экспертов (Римские критерии III, 2006). Кроме того, оценивалась динамика жалоб и субъективные изменения общего состояния по визуально-аналоговой шкале до лечения и на 3, 5, 10 и 15-й дни терапии. Помимо общеклинического обследования, всем больным до и после терапии проводилось эндоскопическое обследование толстой кишки, при котором оценивали изменения слизистой оболочки, сосудистого рисунка, наличие слизи, изменение геморроидальных узлов.

Для объективизации эндоскопических изменений и для оценки выраженности изменений слизистой оболочки толстой кишки, наличия воспаления в ней во время эндоскопии проводилось цитологическое исследование. Материал получали с помощью соскоба абразивной щеточкой с подозрительных участков слизистой оболочки толстой кишки. Полученный материал наносили на обезжиренное предметное стекло и окрашивали по методу Паппенгейма азур-эозиновой смесью [26]. В соскобах оценивали наличие элементов крови, микрофлоры, клеток эпителия, а также выраженность пролиферативных, дистрофических, дегенеративных изменений.

Результаты обработаны по методу вариационной статистики. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Клинические проявления у больных с различными формами СРК не отличались от описанных в литературе [12, 24]. Из 68 обследованных пациентов СРК с преобладанием диареи был выявлен у 21 (30,9 %) больного, с преобладанием запоров — у 24 (35,3 %), смешанный тип СРК выявлен у 16 (23,5 %) пациентов, недифференцированный диагностирован у 7 (10,3 %) больных.

Несмотря на клинические различия форм СРК, все обследованные больные до терапии предъявляли жалобы на абдоминальные боли, нарушения стула и метеоризм разной степени выраженности. 64 (94,1 %) больных жаловались на снижение или отсутствие аппетита, изжогу, отрыжку воздухом, тяжесть в подложечной области. У 58 (85,2 %) пациентов обнаружены симптомы астении — слабость, утомляемость, головные боли. Психоневрологические расстройства (нарушение сна, плохое настроение, чувство тревоги, апатия, депрессия) присутствовали у 60 (88,2 %) больных.

При проведении эндоскопического исследования до терапии ни у одного больного с СРК не было выявлено грубых изменений слизистой оболочки толстой кишки. При этом если у 48 (70,5 %) пациентов картина слизистой оболочки толстой кишки соответствовала норме, то у 20 (29,5 %) были выявлены минимальные эндоскопические изменения. Эти изменения

характеризовались очаговой сглаженностью сосудистого рисунка, умеренной гиперемией слизистой оболочки толстой кишки, а также поверхностными катаральными явлениями слизистой оболочки, незначительной отечностью с наложениями слизи. Кроме того, у 31 (45,6 %) больного СРК было обнаружено изменения геморроидальных узлов различной степени выраженности, а у 22 (32,3 %) пациентов во время проведения эндоскопии был зафиксирован выраженный болевой синдром.

При анализе цитологического материала слизистой оболочки толстой кишки до лечения чаще всего обнаруживались различные клеточные элементы, а также клетки эпителия. Чаще всего в соскобе слизистой оболочки толстой кишки у больных СРК до терапии определялись единичные лейкоциты, которые обнаружены у 44 (64,7 %) пациентов, единичные макрофаги выявлялись несколько реже — у 12 (17,6 %). Почти у трети больных СРК при цитологическом исследовании были обнаружены единичные эритроциты. У 40 (58,8 %) больных СРК при цитологическом исследовании выявлены единичные клетки плоского эпителия. Следует отметить, что у трети пациентов с СРК обнаружены дегенеративно-дистрофические изменения эпителиальных клеток в сочетании с лизисом ядер в них. Кроме этого, у половины больных СРК в соскобе присутствовала кишечная флора, в которой доминировали кокки, выявленные у 27 (39,7 %) пациентов, смешанная флора — у 7 (10,3 %) больных, а мицелий дрожжеподобных грибов встречался у 10 (14,7 %) пациентов с СРК.

Таким образом, характер и выраженность эндоскопических изменений, клеточный состав цитологического материала у больных СРК до терапии свидетельствовали о наличии минимального воспаления слизистой оболочки толстой кишки при обострении СРК, что послужило патогенетическим обоснованием применения противовоспалительной терапии у таких больных.

На фоне терапии состояние всех больных улучшалось, в то же время более быстрая клиническая динамика отмечена в группе больных, получавших салофальк. Уже на 3-й день терапии в группе больных, получавших салофальк, 25 (89,2 %) пациентов отмечали уменьшение болевого синдрома, причем у трети больных он отсутствовал, тогда как в контрольной группе снижение интенсивности болевого синдрома выявлено лишь у 13 (32,5 %), а отсутствие болей не было обнаружено ни у одного больного ($p < 0,01$). К 5-му дню лечения все пациенты, получавшие в дополнение к общепринятой терапии салофальк, отмечали снижение интенсивности болевого синдрома, а у 20 (71,4 %) пациентов он отсутствовал полностью, в то время как в контрольной группе интенсивность болевого синдрома снизилась у 33 (82,5 %) пациентов и лишь у 11 (27,5 %) выявлено полное исчезновение болей ($p < 0,05$). В то же время к 14-му дню терапии в обеих группах оставались больные, имевшие болевой синдром, хотя в группе пациентов, принимавших салофальк, таких больных было несколько меньше, а интенсивность болей у них была достоверно ниже, чем в контрольной группе ($3,8 \pm 0,3$ и $5,9 \pm 0,6$ балла соответственно, $p < 0,01$).

На фоне уменьшения болевого синдрома у больных СРК отмечалось и исчезновение метеоризма, которое наступало быстрее у пациентов, получавших салофальк. Уже на 3-й день терапии симптомы метеоризма отсутствовали у 11 (39,3 %) пациентов, принимавших салофальк, и лишь у 2 (5,0 %) больных контрольной группы. На 5-й день лечения у 26 (92,8 %) пациентов, принимавших салофальк, и половины больных контрольной группы отсутствовало вздутие. К 10-му дню терапии метеоризм не беспокоил ни одного больного вне зависимости от типа лечения.

Клиническое улучшение с уменьшением болевого синдрома и исчезновением метеоризма у больных СРК на фоне терапии сочеталось с нормализацией стула. К 3-му дню лечения у 8 (28,5 %) больных, принимавших салофальк, отмечена нормализация стула, а к 5-му дню

терапии стул нормализовался у 18 (64,2 %) пациентов этой группы. Следует сказать, что наиболее быстрая нормализация стула у пациентов с СРК, принимавших салофальк, отмечалась у больных СРК с преобладанием диареи и смешанным типом СРК, в то время как у больных с недифференцированным СРК и СРК с преобладанием запоров нормализация стула отмечалась позднее. У больных контрольной группы после третьего дня терапии нормализация стула не выявлена ни у одного больного, а к 5-му дню стул нормализовался лишь у одного пациента ($p < 0,001$). К 10-му дню лечения у всех больных СРК, принимавших салофальк, отмечена нормализация стула, в то время как на 15-й день лечения у 4 (10,0 %) пациентов контрольной группы нормализации стула не наступало.

Следует отметить, что улучшение аппетита, прекращение головных болей, исчезновение астении, диспептических жалоб у больных, принимавших салофальк, наблюдались с 3-го дня лечения, тогда как в контрольной группе положительная динамика отмечена с 5-го дня терапии, в то же время к моменту окончания лечебного курса у подавляющего большинства пациентов обеих групп эти симптомы отсутствовали.

Таким образом, использование салофалька у больных СРК приводило к более быстрой клинической динамике, которая выражалась в исчезновении болевого синдрома, метеоризма, более быстрой нормализации стула, особенно у больных с диареей и смешанным типом СРК.

При повторном эндоскопическом исследовании было выявлено, что у пациентов с СРК после терапии наблюдалась положительная эндоскопическая динамика, однако менее выраженная по сравнению с динамикой клинических изменений. После терапии салофальком у 5 (17,9 %) больных и 9 (22,5 %) пациентов контрольной группы сохранялась очаговая гиперемия слизистой оболочки толстой кишки со сглаженностью сосудистого рисунка, что может свидетельствовать об отсутствии эндоскопической ремиссии у данных больных.

При проведении повторного цитологического исследования было выявлено, что у больных СРК после терапии в соскобе слизистой оболочки толстой кишки несколько реже стали встречаться лейкоциты и эритроциты, достоверно реже определялась флора. Однако клетки эпителия встречались с той же частотой, хотя выраженность дистрофических изменений в них несколько уменьшилась, снизилось количество эпителиальных клеток с ядерным полиморфизмом и дистрофией ядер. Следует отметить, что достоверных различий между группами больных СРК не выявлено. По-видимому, для достижения эндоскопической и цитологической ремиссии у больных СРК необходимо более длительное применение месалазина, что может не только способствовать стабилизации ремиссии, но и послужить основой профилактики новых обострений СРК.

Таким образом, применение салофалька у больных с различными формами СРК было эффективным. Использование салофалька способствовало более быстрой положительной клинической динамике, которая выражалась в более быстром исчезновении болевого синдрома и метеоризма, нормализации стула. На фоне терапии у некоторых пациентов с СРК сохранялись эндоскопические и цитологические изменения, что обуславливает более длительное назначение салофалька таким больным.

В настоящее время традиционная терапия больных СРК заключается в симптоматическом лечении, основными направлениями которого является коррекция болевого синдрома, нарушенных функций кишечника и психоэмоциональной сферы [1, 3, 5].

Одним из основных симптомов заболевания является боль, купирование которой у многих пациентов может сопровождаться уменьшением выраженности диареи, запора, метеоризма. Для купирования болевого синдрома при СРК используются: М-холинолитики, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты μ -опиоидных рецепторов, антагонисты 5-гидрокситриптамина (5-НТЗ, 5-НТ4), антагонисты холецистокинина.

Оптимальным считается назначение миотропных спазмолитиков — селективных блокаторов L1,2-потенциалзависимых кальциевых каналов гладкой мускулатуры кишечника (мебеверина гидрохлорид, пинавериума бромид), которые избирательно воздействуют на дистальные отделы толстого кишечника, что обеспечивает отсутствие вазодилаторного и антиаритмического эффектов, свойственных другим блокаторам кальциевых каналов. В то же время наличие прокинетики позволяет использовать эти препараты как у больных с диареей, так и у пациентов с запором. Механизм действия прокинетиков обусловлен активацией холинорецепторов (ингибиторы холинэстеразы), блокадой центральных или периферических допаминовых рецепторов. На фоне прокинетики блокада центральных рецепторов может иметь ряд побочных действий: экстрапирамидные реакции, гиперпролактинемический эффект. В то же время селективные блокаторы периферических допаминовых рецепторов не проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают воздействие только на сократительный аппарат ЖКТ [27].

Препаратом выбора для лечения больных СРК с преобладанием диареи является агонист μ -опиоидных рецепторов (лоперамида гидрохлорид). Препарат уменьшает тонус стенки и секреторную активность кишечника, быстрые пропульсивные сокращения, оказывает блокирующее действие на кальциевые каналы миоцитов, снижает восприимчивость стенки прямой кишки к растяжению, повышает тонус анальных сфинктеров. Описанные эффекты приводят к замедлению продвижения каловых масс, повышают порог восприятия боли, способствуют улучшению контроля актов дефекации.

Если у больного наблюдается незначительное увеличение частоты стула, возможно применение энтеросорбентов — карбоната кальция, активированного угля, диоктаэдрического смектита. Однако антидиарейное действие этих препаратов наступает не ранее чем через 3–5 дней [27, 28].

В недавнем прошлом для лечения запоров широко применялись стимулирующие слабительные средства — бисакодил, сенна и пикосульфат натрия. К сожалению, растительное происхождение многих слабительных из этой группы нередко определяет их предпочтение больными для самолечения. По мере увеличения продолжительности их использования эффективность лечения снижается. Через 5 лет бесконтрольного применения на те же слабительные реагируют лишь 50 % больных, а через 10 лет — только 11 % [27, 28]. Подавляющее большинство больных, принимающих стимулирующие слабительные, отмечают усиление болей в животе. Наблюдается меланоз слизистой, а у трети больных формируется «инертная» толстая кишка [27–29]. Слабительные средства, содержащие антрахиноны (сенна, кора крушины), доставляются в толстую кишку в неабсорбированном виде и вызывают повреждение эпителиальных клеток, нарушение абсорбции, секреции и моторики. Поврежденные эпителиоциты обнаруживаются в виде апоптозных телец в пигментированной слизистой толстой кишки, вызывая меланоз толстой кишки. У больных с меланозом отмечается повышенный риск развития карциномы. В связи с этим в некоторых европейских странах уже ограничено использование стимулирующих слабительных средств, их кратковременный прием может быть признан безопасным, только когда является вынужденной мерой, а физиологические способы нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника признаны безуспешными [27–29].

Учитывая, что одним из основных патогенетических механизмов в развитии СРК является нарушение в системе серотонинергической передачи импульсов по нервным волокнам на уровне «кишечник — мозг — кишечник», а так же роль серотонина в регуляции моторики, висцеральной чувствительности и кишечной секреции, в настоящее время одной из самых перспективных групп лекарственных препаратов для патогенетического лечения СРК являются именно серотонинергические. Стимуляция 5-HT₄-рецепторов серотонина

агонистами усиливает выработку нейротрансмиттеров с последующей передачей импульса на двигательные возбуждающие и ингибирующие нейроны. Дистальнее места воздействия нейротрансмиттеров происходит релаксация гладких мышц кишечника, а проксимальнее — их одновременное сокращение. Таким образом, 5-HT₄-рецепторы отвечают за перистальтическую активность гладкой мускулатуры кишечника. С учетом этого механизма агонисты рецепторов 5-HT₄ могут использоваться при функциональном запоре, идиопатическом запоре, инертной толстой кишке и СРК с запорами.

В то же время первоначальным мероприятием в лечении больных СРК с преобладанием запоров является увеличение содержания в рационе пищевых волокон — неферментируемых полисахаридов: пектина, камеди, метилцеллюлозы, гемицеллюлозы, лигнина, хитина и др. [1, 30]. Благодаря абсорбирующей способности они регулируют осмотичность, консистенцию и массу стула, ускоряют кишечную перистальтику. Пищевые волокна используются в качестве субстрата для питания эндогенной анаэробной микрофлоры, увеличивая ее численность, а также обеспечивая продукцию КЖК, осуществляющих активацию местного иммунитета и антибактериальный эффект, энергообеспечение и регуляцию дифференцировки эпителия, поддержание ионного состава и газообмена [1, 15, 28]. Они связывают и улавливают жирные кислоты, обладающие физиологическим слабительным эффектом, и доставляют их в толстую кишку. Пациенты, страдающие запорами, обычно употребляют недостаточное количество растительной клетчатки, а также жидкости. Средний дефицит компонентов растительной клетчатки составляет около 30 г в сутки [1]. Для восполнения данного количества пищевых волокон необходимо потреблять до 1,5 кг хлеба из муки грубого помола, капусты и яблок, что представляется весьма затруднительным [1, 29]. В то же время применение 30–40 г лекарственных средств, содержащих пищевые волокна — пшеничные отруби, микрокристаллическую целлюлозу, агар-агар, ламинарид, льняное семя, препараты из семян подорожника, — в достаточной мере покрывает этот дефицит [1]. Разный химический состав обуславливает некоторые различия в механизме воздействия, и при отсутствии эффекта от одних препаратов пищевых волокон результат может быть достигнут при применении других средств этой группы. У больных СРК в качестве симптоматического препарата, регулирующего кишечную моторику, может быть рекомендован мукофальк. Препарат содержит большое количество пищевых волокон растительного происхождения, что благоприятно влияет на метаболизм толстокишечной флоры, способствуя синтезу КЖК. Препарат также обладает сорбционным действием, что обуславливает его применение у больных не только СРК с запорами, но и другими формами заболевания. Гипохолестеринемическое действие препарата, основанное в том числе и на сорбционной активности, не только обеспечивает клинический эффект у больных СРК в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, но и снижает уровень холестерина у таких больных.

Если обогащения рациона питания балластными веществами и применения бактериальных препаратов оказалось недостаточно, возможно назначение осмотических слабительных средств. При упорных запорах следующим шагом к нормализации стула может быть добавление прокинетики. Применения солевых слабительных при СРК лучше избегать, так как они могут усилить болевой синдром [1, 29]. Осмотические слабительные безопасны как при кратковременном, так и при длительном приеме. Ряд препаратов этой группы используются кратковременно при необходимости вызвать быстрое опорожнение кишечника (например, для подготовки больного к эндоскопическому исследованию — эндофальк).

Пищевые волокна и осмотические слабительные хорошо сочетаются друг с другом, причем дозировка и тех и других может быть уменьшена при комбинированном лечении. Также

традиционно при запорах используют эубиотики и пробиотики. В исследованиях последних лет была доказана эффективность некоторых пробиотиков в лечении разных типов СРК [16, 22, 23]. Это заставляет предположить наряду с непосредственным влиянием на микробный состав наличие «нетрадиционных» механизмов позитивного влияния пробиотиков при СРК. На сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие о способности *Lactobacillus acidophilus* индуцировать экспрессию μ -опиоидных и каннабиоидных рецепторов энтероцитов, что вызывает морфиноподобный анальгезирующий эффект [30]. Также доказана возможность нормализации цитокинового профиля (соотношение IL-10/IL-12) и иммуномодуляции (уровень Th-1) при лечении больных СРК бифидо- и лактобактериями [22, 30].

Доказана эффективность бифидо-, лактобактерий и сахаромецет в лечении СРК, однако с учетом разнообразия не только видов, но и штаммов этих микроорганизмов необходимы дальнейшие исследования для каждого из пробиотиков [23]. Микроорганизмы обладают способностью прикрепляться к адгезиновым рецепторам кишечника и сохраняться в кишке в живом виде до 7–10 дней. Бифидум- и лактобактерии относятся к слабым продуцентам газов и способны уменьшить явления метеоризма. Они также ингибируют рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (*E.coli*, *H.influenzae*, *Campilobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*) за счет подавления их адгезии к энтероцитам, феномена колонизационной резистентности.

Доказана способность лактобактерий активировать иммунную систему. Как и другие лактобактерии, *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus acidophilus*, согласно отчету ВОЗ (2002), обладают «непревзойденным рекордом безопасного употребления», поэтому длительность такой терапии не лимитирована [22, 23]. Рекомендовано применение пробиотиков в комплексе с пищевыми волокнами.

Для уменьшения метеоризма показано применение энтеросорбентов, пеногасителей, прокинетики, ферментных препаратов или их комбинаций.

С учетом тесной взаимосвязи функциональной патологии ЖКТ с психопатологическими нарушениями при СРК рекомендовано комбинированное применение психотропных средств и препаратов для нормализации моторной функции толстого кишечника. Полиморфизм психических расстройств определяет показания к применению всех основных классов психотропных средств — анксиолитиков, антидепрессантов и нейролептиков. В то же время выбор средств психофармакологической коррекции необходимо рассматривать с позиций влияния на соматические функции и отсутствия нежелательных лекарственных взаимодействий с соматотропными препаратами. Для больных СРК с преобладанием запоров более показаны антидепрессанты с селективным серотонинергическим действием (флуоксетин, сертралин), обладающие стимулирующим эффектом в отношении моторики толстого кишечника [9, 10, 28]. Традиционные трициклические антидепрессанты в этих случаях менее предпочтительны из-за выраженных антихолинергических эффектов, способных усугублять тяжесть запоров. При сочетанных тревожно-депрессивных состояниях целесообразно использовать антидепрессанты, обладающие наиболее отчетливым анксиолитическим эффектом (пароксетин, тианептин) [9, 10]. Если СРК в структуре соматизированной депрессии протекает с преобладанием диареи, то, напротив, целесообразнее использовать антидепрессанты других классов, такие как селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (миансерин), не обладающие отчетливыми эффектами в отношении моторных функций ЖКТ [9, 10, 28].

В качестве дополнения к стандартной терапии используется сочетание разнообразных методик — от лечебной физкультуры и физиотерапевтических процедур до гипнотерапии,

недостаточная эффективность существующих методов лечения индуцирует поиск новых лекарственных препаратов для базисного лечения СРК.

Литература:

1. Рысс Е.С. Современные представления о синдроме раздраженного кишечника // *Гастробюллетень*. — 2001. — № 1. — С. 10-11.
2. Дзяк Г.В., Залевський В.І., Степанов Ю.М. Функційні захворювання кишечника. — Днепропетровск: ПП «Ліра ЛТД», 2004. — 200 с.
3. Маев И.В., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III // *Гастроэнтерология. Приложение к Consilium medicum*. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 11.
4. Lembo A.J., Drossman D.A. *Contemporary diagnosis and management of irritable bowel syndrome*. — 2002. — 148 p.
5. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение // *Consilium medicum*. — 2002. — Т. 4, № 9.
6. Longstreth G.F., eds. *Functional bowel disorders // Gastroenterology*. — 2006. — 130. — 1480-1491.
7. Жуков Н.А. и соавт. Современные представления о патогенезе синдрома раздраженного кишечника // *Клиническая медицина*. — 2003. — № 12. — С. 7-12.
8. Дорофеева Г.Д., Бондарь Л.С., Нофаль Али Нджм. Особенности вегетативного статуса, уровней серотонина и гистамина у детей с синдромом раздраженного кишечника // *Український медичний альманах*. — 2001. — Т. 4, № 3. — С. 59-62.
9. Кляритьська І.Л., Курченко М.Г. Сучасні підходи до лікування синдрому роз'ятрених кишок // *Нова медицина*. — 2003. — № 6. — С. 34-37.
10. Бархатова В.П., Завалишин И.А. Нейротрансмиссивная организация двигательных систем головного и спинного мозга в норме и патологии // *Журн. невропатол. и психиатрии*. — 2004. — № 8. — С. 77-80.
11. Drossman D.A., Creed F.H., Olden K.W., Svedlund J., Toner B.B., Whitehead W.E. *Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders // Gut*. — 1999. — 4S (Suppl II). — 1125-30.
12. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Белхушет С. Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание // *Клинические перспективы гастроэнтерологии*. — 2003. — № 6. — С. 2-9.
13. Заморський І.І., Резніков О.Г. Агоністи та антагоністи серотонінових рецепторів: реалії та перспективи клінічного застосування // *Журн. АМН України*. — 2004. — № 3. — С. 429-445.
14. Weisshaar E., Duncer N., Rohl F.W., Gollnick H. *Antipruritic effect of two different 5HT3 receptor antagonist and an antihistamine in haemodialysis patients // Exp. Dermatol*. — 2004. — Vol. 13. — P. 298-304.
15. Ардатская М.Д. Диагностическое значение короткоцепочечных жирных кислот при синдроме раздраженного кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2000. — № 3. — С. 36-41.
16. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника // *Materia Medica*. — 2003. — № 2-3.
17. Binder H.J., eds. *Short Chain Fatty Acids. Falk Symposium 73*. — 1993.
18. Маршалл В.Дж. *Клиническая биохимия: Пер. с англ.* — М.; СПб: Бином: Невский диалект. — 2002. — 348 с.
19. Кольман Я., Рем К.Г. *Наглядная биохимия: Пер. с нем.* — М.: Мир, 2000. — 469 с.
20. Кот Ю.Г. Вклад комплекса Ca²⁺/кальмодулин в передачу сигнала о механическом напряжении в соединительной ткани // *Вісник Харківського національного*

- університету ім. В.Н. Каразіна. — 2005. — Вип. 1–2. — № 709. — С. 44-47.
21. Clouse R.E. *Pericrypt eosinophilic enterocolitis and chronic diarrhea* // *Gastroenterol.* — 1992. — № 7. — P. 168-80.
 22. Григорьев А.В. *Желудочно-кишечный тракт как среда обитания бактерий. Раздел 1. Морфология желудочно-кишечного бактериального биотопа.* — Москва; Киев, 2004. — 95 с.
 23. Грачева Н.М., Леонтьева Н.И., Щербаков И.Т., Партин О.С. *Хилак форте в комплексном лечении больных острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с явлениями дисбактериоза кишечника* // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Приложение).* — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 18-21.
 24. *Избранные лекции по гастроэнтерологии* / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. — Москва: МЕДпресс-информ, 2001. — С. 54-82.
 25. Белобородова Н.В., Белобородов С.М. *Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность макроорганизма.* — РОО «Мир Науки и Культуры», 2008.
 26. Мельник А.Н. *Цитоморфологическая диагностика опухолей.* — К.: Здоров'я, 1983. — 240 с.
 27. Маев И.В., Черемушкин С.В., Лебедева Е.Г. *Синдром раздраженной кишки* // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2000. — Т. X, № 2.
 28. Парфенов А.И. *Синдром раздраженного кишечника: стандарты диагностики и лечения* // *Consilium medicum.* — 2002. — Т. 4, № 7.
 29. Hallmann F. *Toxity of commonly used laxatives* // *Med. Sci. Monit.* — 2000. V. 6, № 3. — P. 618-628.
 30. *Lactobacillus acidophilus эффективны при абдоминальной боли* // *Nature Medicine.* — 2007.