

УДК 616.34-008.6:616.34-008.314.4

Изменяющееся лицо синдрома раздраженного кишечника

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, оверлап, воспаление, степень тяжести СРК, висцеральная гиперчувствительность, инфекция, лечение

В последнее время очевидным стал гигантский прогресс в нашем понимании синдрома раздраженного кишечника (СРК). Общеизвестным стал тот факт, что СРК – это распространенное повсеместно заболевание, ассоциированное с важными симптомами и нарушениями в личностном и социальном функционировании больных, страдающих этим заболеванием. Прогресс в понимании взаимодействий флоры и слизистой оболочки кишечника, нервной системы кишечника и соединения мозга с кишечником привели к значительному продвижению в понимании патогенеза симптомов СРК и дал некоторые намеки в отношении основного этиологического фактора заболевания в некоторых субпопуляциях. В идеале, в будущем терапия должна стать патогенетической и, возможно, даже быть направлена против первичного этиологического фактора. Между тем, модель, основанная на первичной роли воспаления в кишечнике, служит для интеграции различных факторов, которые приводят к развитию СРК.

В 2009 году Всемирная гастроэнтерологическая организация выпустила руководство «Синдром раздраженного кишечника: глобальные перспективы». При разработке рекомендаций перед учеными были поставлены следующие вопросы: Какой лучший способ диагностики СРК? Каково минимальное число необходимых исследований? Какая оптимальная тактика ведения пациентов (она может включать модификацию образа жизни, психологическое лечение, диетические рекомендации и медикаментозное лечение)?

Эпидемиология

Обычно в исследованиях популяции или госпитальных исследованиях в каче-

стве диагностического инструмента используется повторение Римских критериев или критериев Мэннинга; спорным является вопрос, являются ли эти диагностические инструменты, используемые на Западе, такими же ценными для развивающихся наций?

Известно, что СРК – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое характеризуется абдоминальной болью, вздутием живота и изменением привычного характера дефекации. В то время как точная распространенность и частота встречаемости зависят от используемых критериев, все исследователи соглашались с тем, что это часто встречающееся заболевание, которое затрагивает существенное число людей в общей популяции, с частыми обращениями к терапевтам и специалистам. Затраты на СРК огромны, что непосредственно связано с признаками СРК и ассоциированными заболеваниями, и косвенно, со сроками нетрудоспособности.

Диагностика

Проблемы с диагностикой СРК также появились на Западе. До сих пор идут споры относительно возможного оверлапа между СРК, воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и целиакией [2]. Наблюдаются ли случаи целиакии среди пациентов с «типичным» СРК или же СРК-подобные симптомы встречаются среди пациентов с ВЗК в период явной ремиссии, отражая тесную взаимосвязь между этими нарушениями, и, кроме того, эффекты воспаления низкой степени на нервную систему кишечника и мышечную функцию, или же такой явный оверлап служит для подчеркивания неспецифичности многих гастроинтести-

нальных симптомов? Если объяснить это простым языком, то в кишечнике наблюдается небольшое число симптомов, которое не позволяет нам провести дифференциальную диагностику между теми жалобами, которые развиваются вследствие сохраняющегося воспаления при ВЗК (или же неопределенного), и жалобами, которые развиваются вследствие функциональных нарушений. Прогресс в данной области ожидается для определения доступных способов установления активности заболевания, которые были бы достаточно точными и чувствительными для установления определения ремиссии.

В то же время, как должен клиницист интерпретировать данную дилемму? Очевидным является тот факт, что в большинстве случаев целиакия появляется в более поздний период жизни и обычно проявляется нечетко выраженной и неспецифической гастроинтестинальной симптоматикой; кроме того, целиакию необходимо подозревать у всех новых пациентов с СРК, особенно в областях с высоким распространением данных симптомов, на которые обычно не обращают внимания [3].

Полезные диагностические особенности для постановки диагноза СРК врачами общей практики:

- Симптомы присутствуют на протяжении более 6 месяцев
- Частые консультации по поводу негастроэнтерологических симптомов
- Существование ранее необъясненных симптомов
- Пациент говорит о том, что стресс способствует увеличению выраженности симптомов

Ассоциированные заболевания

Через несколько лет СРК, вероятно, будет ассоциирован с большим числом кишечных и внекишечных симптомов и синдромов. В недавних исследованиях было выявлено, насколько часто встречается оверлап СРК, функциональной диспепсии (ФД) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) – феномен, который может значительно усложнять проведение клинических исследований, так же, как и диагностических и терапевтических стратегий. Многие авторы убеждены в том, попытки разделить СРК с ФД и НЭРБ клинически нереальны и бесполезны. Кроме того, СРК ассоциирован с большим числом психосоциальных нарушений. Однако психопатологию следует рассматривать не только как предпосылку для развития СРК, но и как сопутствующий фактор, который может модифицировать индивидуальный ответ на симптоматику СРК. Пациенты с СРК обычно жалуются на усталость и повышенную утомляемость; оказалось, что это действительно является важной составляющей СРК, кроме того, в последнее время она стала учитываться в оценке активности СРК и ответа на терапию. Гинекологические симптомы и симптомы со стороны мочеполовой системы также часто встречаются, однако основа для этой взаимосвязи пока не совсем ясна. Исследуется роль гиперреактивности гладкой мускулатуры при обоих состояниях, параллели были проведены между СРК и астмой; как эти состояния взаимосвязаны еще необходимо определить.

Оценка степени тяжести СРК

Характерной особенностью пациентов с СРК является выраженная и изнурительная боль в отсутствии аномальных физикальных находок. Пациент не теряет массу тела и может выглядеть взволнованным, но, тем не менее, хорошо выглядит. Несколько попыток было осуществлено для оценки степени тяжести. Функциональный индекс степени тяжести нарушения со стороны кишечника (ФИСТНК) включает оценку тяжести абдоминальной боли, диагноз хронической функциональной абдоминальной боли, и число посещений врача за последние шесть месяцев. Этот индекс рассчитывается для того, чтобы разумно коррелировать с оценкой степени тяжести врачом. Для расчета другого индекса, который называется «система вычисления степени тяжести СРК» (СРК СВСТ), также используется визуальная аналоговая шкала (ВАШ) для измерения тяжести абдоминальной боли, но, кроме того, этот индекс включает оценку частоты боли, вздутия живота, неудовлетворенность привычным актом дефекации и изменение качества жизни. Таблица, полученная с помо-

щью СРК СВСТ, может помочь оценить симптомы за относительно короткий период времени и используется для того, чтобы оценить ответ на лечение в контрольных целях и в клинических испытаниях. Взгляд пациента на степень тяжести его заболевания также важен. Это не связано с тяжестью признаков, но связано со степенью, в которой признаки встречаются у пациента в ежедневной жизни.

Патофизиология

Генетические факторы

Клиницисты уже в течение долгого времени знают, что семейная история СРК имеет значение в установлении диагноза этого состояния. Возникновение СРК явно увеличивается в пределах семей. Родственники первой линии пациентов с СРК находятся в группе высокого риска по возникновению СРК. Однако проведенные в этой области исследования не могут отличить влияние генетических факторов и факторов окружающей среды.

К примеру, в недавнем исследовании примерно 20% пациентов с СРК страдали абдоминальными симптомами приблизительно первой степени, и относительный риск составил 2,5 [4]. Отражает ли эта связь существующее предубеждение относительно влияния факторов окружающей среды или на самом деле существует генетическая основа для этого состояния, которая была описана в 2 недавних исследованиях на близнецах, в которых был идентифицирован генетический компонент СРК [5,6]? Ответов на все вопросы пока нет. В исследовании Levy и др. конкордантность для СРК была в 2 раза выше у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными близнецами (15,2% против 6,7%). Кроме того, наличие в анамнезе СРК является более возможным предиктором СРК у близнецов, если у второго близнеца тоже встречается СРК [6]. Кроме того, генетические факторы влияют на экспрессию заболевания и ответ на лечение, что было продемонстрировано в недавних исследованиях G-протеина, интерлейкина -10 (ИЛ-10), альфа2-адренорецепторов и генотипов транспортера серотонина среди пациентов с СРК [7-11]. Это достаточно сложные исследования, которые могут привести к настоящему прогрессу в нашем понимании патогномичных признаков СРК [12].

Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта

В течение длительного времени нарушение моторики считалось главным фактором патофизиологии СРК, что проявлялось в использовании в прошлом такого термина, как «спастический колит» для описания того, что сейчас называют СРК.

Таким образом, было высказано предположение о том, что спазм кишечника или другие аномалии сократительной способности приводят к развитию симптомов СРК. Кроме того, есть несколько исследований о нарушении моторики во многих участках желудочно-кишечного тракта при СРК. Однако специфичность этих нарушений до сих пор не до конца выяснена [13]. Особый интерес может представлять недавние наблюдения о перемещении газов в кишечнике при СРК [14,15]. Принимая во внимание то, что газ, поступающий в тонкую кишку, быстро эвакуируется из кишечника у здоровых волонтеров, подобная инфузия приводит к удержанию газов, возникновению симптомов и увеличению количества газов в кишечнике у пациентов с СРК [14], что легко устраняется при назначении прокинетики [15,16]. Вздутие живота, один из наиболее часто беспокоящих «газ-опосредованных» симптомов при СРК, отражает нарушение перцепции, так как в объективных тестах определения абдоминального объема не было выявлено увеличения при СРК [17,18]. Пока считается, что продукция кишечного газа не нарушается при СРК, можно определить, как относительно локальные изменения в содержании газа могут привести к симптомам, отражающим существенные нарушения транспорта газа [19] и гиперчувствительность к интрапросветному газу, что наблюдается при СРК [20].

Висцеральная гиперчувствительность и гипералгезия

В последнее время этот феномен стал привлекать особое внимание не только при СРК, но и вообще при всех функциональных нарушениях [7]. Феномен висцеральной гиперчувствительности в ответ на растяжение или другие интрапросветные стимулы часто встречается у пациентов с некардиологической болью, ФД и СРК. В последнее время было высказано предположение о том, что висцеральная гипералгезия является высоко специфичной для СРК. Кроме того, в недавних исследованиях было выявлено, что висцеральная гиперчувствительность, висцеральная гипералгезия и висцеро-соматическое взаимодействие встречаются при СРК, что было определено с использованием большого числа методик и в экспериментальных условиях. В то время как висцеральная гипералгезия постулировалась как высоко специфичная для СРК [21], она сама или в ассоциации с другими проявлениями гиперчувствительности не может объяснить все в отношении СРК; даже наиболее ярые сторонники этой гипотезы считают, что такая чувствительность является нормой для некоторых пациентов [22].

Существует несколько возможных анатомических областей для развития нарушений чувствительности при СРК, рас-

пространяющихся от чувствительных рецепторов на стенку кишечника, первичных сенсорных афферентных нейронов в спинной и головной мозг. Исследования в этом направлении чрезвычайно сложные; однако достижения в визуализации функционирования мозга с использованием таких техник, как вызванные потенциалы мозга (ВПМ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), магнитоэнцефалография (МЭГ) и функциональная магниторезонансная томография (фМРТ), позволили изучать ответ мозга на висцеральные стимулы. В этом и других исследованиях была высказана гипотеза о аномальном (или «гипербдительном») функционировании центральной нервной системы (ЦНС) при СРК, что отражает гиперболизированную, несоответствующую или абберантную перцепцию висцеральных событий. Другие данные также поддерживают эту концепцию. Они включают здоровую концепцию о существовании у пациентов с СРК кишечных моторных событий, а также о наличии аномальных психо-нейро-гормональных ответов, часто поражающих гипоталамо-гипофизарную систему [23].

Нарушение моторики и восприятия могут быть не самыми фундаментальными причинами СРК, однако известно, что эти феномены играют важную роль в генерации симптомов.

Инфекция, воспаление, иммунитет и СРК

Настоящим сюрпризом для многих может стать то, что инфекция и воспаление в настоящее время рассматриваются как возможные этиологические факторы СРК. Говоря об инфекции, мы видим реальные данные для поддержки концепции о пост-инфекционном или постдизентерийном СРК.

Инфекция и СРК. Впервые выявленное McKendrick и Read [24] возникновение СРК после бактериологически подтвержденного гастроэнтерита также было задокументировано в нескольких исследованиях. Риск развития СРК после эпизода гастроэнтерита составляет 4-23% у женщин, которые подвергаются большему риску в случае более тяжелого течения первоначального заболевания предшествующей психопатологии [25, 26, 28, 30].

Одно из таких исследований было направлено на установление связи между первичной экспозицией инфекционного агента, существующим воспалением низкой степени и СРК. В этом исследовании было обнаружено увеличение количества клеток хронического воспаления в слизистой оболочке прямой кишки только у пациентов, страдающих только СРК [28]. В других исследованиях было продемонстрировано постоянное увеличение количества ректальных энтероэндокринных клеток, Т-лимфоцитов, а также уве-

личение проницаемости кишечника у пациентов с пост-дизентерийным СРК [29, 30]. Пост-инфекционный СРК может объяснить только небольшую часть причин СРК, но показывает непосредственную связь между воздействием факторов окружающей среды, воспалением и СРК у предрасположенных лиц [31].

Воспаление и СРК

Подтверждение роли воспаления при СРК впервые было получено Chadwick и коллегами. Они исследовали 77 пациентов с СРК, у 55% которых преобладала диарея; ни у одного из пациентов не было подтвержденной инфекционной этиологии СРК [32]. У всех была проведена биопсия при колоноскопии, которая использовалась для обычного гистологического исследования и иммуногистохимии. У 38 пациентов наблюдалась нормальная гистологическая картина, у 31 отмечалось микроскопическое воспаление и у 8 пациентов соблюдались все критерии для постановки диагноза: «Лимфоцитарный колит». Однако в группе пациентов с нормальной гистологической картиной, при иммуногистохимии было выявлено увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов наряду с увеличением CD3+ и CD25+ клеток в собственной пластинке; все это отражало наличие активации иммунной системы [33]. Эти особенности были особенно выражены в группе пациентов с микроскопическим воспалением, у которых, кроме того, было выявлено увеличение числа нейтрофилов, тучных клеток и естественных киллеров. Все выше упомянутые иммунопатологические аномалии были более выражены в группе пациентов с лимфоцитарным колитом, у которых наблюдалось также наличие HLA-DR в криптах и увеличение CD8+ клеток в собственной пластинке. Интересен тот факт, что если рассматривать группу пациентов с СРК в целом, наличие тучных клеток являлось предиктором запора. Удивительно, что давая выше упомянутое описание прямой взаимосвязи между симптомами и хроническим воспалением среди пациентов с пост-инфекционным СРК, авторы не определили взаимосвязь между этиологией заболевания, продолжительностью болезни и иммунологическими данными. В сопровождающем руководстве Collins предположил, что увеличение количества CD25+ клеток должно отражать ауто- или экзогенное введение антигенов этим пациентам и что CD25+ клетки предупреждают прогрессию к более выраженному воспалительному ответу. Эти пациенты могут быть предрасположены к воспалительному ответу на люминарные триггеры. Данная гипотеза была подтверждена в исследовании Gonsalkogale и др., в котором была выявлена сниженная частота встречаемости высокопродуктивного фенотипа для противовоспалительного ци-

токина ИЛ-10 среди пациентов с СРК [9]. Прямая взаимосвязь между активацией иммунной системы и развитием симптоматики была описана впервые в работе Barbara и коллег, в которой было обнаружено не только увеличение частоты встречаемости дегрануляции тучных клеток в толстой кишке при СРК, но также прямая связь между соседством тучных клеток с нейрональными элементами и степенью выраженности боли [34].

Пока гипотеза о воспалительной природе СРК находится только в зародыше, но существуют данные о том, что воспалительный процесс может распространяться за пределы слизистой. Tomblom и коллеги подтвердили это на 10 пациентах с тяжелым СРК при исследовании биопсии из тощей кишки, полученной при лапароскопии [35]. У 9 пациентов они обнаружили инфильтрацию лимфоцитов низкой степени в мышечной оболочке кишечника; у 4 из них также наблюдалось ассоциированное увеличение интраэпителиальных лимфоцитов, и у 6 пациентов была обнаружена нейронная дегенерация. У 9 пациентов наблюдалась гипертрофия продольных мышц, а у 7 – аномальное количество и размеры кишечных клеток Каля. Интересным является тот факт, что у 3 пациентов наблюдалось острое начало СРК, а у 2, возможно, СРК развился после гастроэнтерита. Обнаружение интраэпителиальных лимфоцитов согласуется с данными Chadwick и коллег (в толстой кишке) и Wahnschaffe и коллег (в двенадцатиперстной кишке) [36]. Позже, в группе, состоящей из 78 пациентов, мы выявили моноуклеарные клетки в периферической крови и нарушение соотношения между цитокинами ИЛ-10 и ИЛ-12, которое было изменено в сторону Th1, провоспалительного компонента [37].

Принимая во внимание патофизиологию воспалительных изменений слизистой, Spiller предположил, что эти изменения могут отражать ответ на первоначальную бактериальную инфекцию среди тех пациентов, у которых имеется дефицит противовоспалительных цитокинов [38]. Интересно, отражает это воспаление низкой степени аномальную реакцию на нормальную флору или же ограничивается ответом на количественные и качественные изменения в микрофлоре [39, 40]? Сопровождается ли СРК качественными и количественными изменениями в бактериальной флоре тонкой и толстой кишки [41] – остается спорным вопросом. В то время, как некоторые авторы [42,43] описывают синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, качественные изменения в фекальной флоре и увеличение бактериальной ферментации при СРК, другие не находят этих изменений [44, 45]. Описание эффективности определенных пробиотиков и бифидобактерий при СРК также может играть роль во взаимодействии кишечной

флоры и слизистой при СРК [46]. СИБР также может объяснить некоторые моменты из оверлапа между СРК и целиакией [47].

Первоначальные лабораторные исследования

Концепция о том, что СРК является диагнозом исключения, больше не убедительна и при прямых указаниях на СРК у молодых людей, исследования (особенно, которыми те, во время которых пациент подвергается облучению) должны быть сведены к минимуму. Развернутый анализ крови необходимо проводить всем пожилым пациентам при первом обращении, а развернутый анализ крови + СОЭ + С-реактивный белок – всем пациентам с недавним началом СРК с диареей. Антитела к эндомизию и тканевой транглутаминазе обладают высокой чувствительностью и специфичностью при проведении дифференциальной диагностики пациентов с целиакией и здоровых людей контрольной группы, но при СРК – где частота встречаемости ниже (0-3%) – чувствительность меньше 79 %, а специфичность составляет 98 %.

Психологическое исследование

Учитывая частоту встречаемости беспокойства и депрессии у пациентов с СРК, полезно оценить эти особенности объективно. Больничная шкала беспокойства и депрессии (HADS) представляет собой простой опросник, состоящий из 14 вопросов, который можно использовать даже в занятой амбулаторной клинике, чтобы провести объективное измерение беспокойства и депрессии. PHQ 15 – анкета, состоящая из 15 вопросов по состоянию здоровья пациента, – также может быть полезна в трудных случаях, поскольку с ее помощью можно идентифицировать наличие множественных соматических симптомов (соматизации), которые могут быть пропущены во время консультации.

Исследования второго уровня, включающие эндоскопические методы и методы визуализации

Исследования второго уровня основаны на проведении дифференциальной диагностики. Учитывая высокую частоту рака толстой кишки в общей популяции, исследование толстой кишки желательнее провести в случае изменения привычного акта дефекации в возрасте старше 50 лет (ранее, в возрасте до 45 лет, это исследование следует проводить в том случае, если есть родственники первой линии больных колоректальным раком, или поражены два родственника первой линии родства). Поскольку у пациентов СРК не наблюдается увеличения риска развития рака толстой кишки по сравнению с общей популяцией, советы относительно скрининга на предмет развития рака толстой кишки не отличаются от общей популяции.

Пациенты с СРК-D требуют более тщательной диагностики, чем с СРК-C, из-за оверлапа с другими заболеваниями, протекающими с диареей, включая целиакию и воспалительные заболевания кишечника. Нужно иметь в виду, что, по данным недавних исследований, микроскопический колит встречается в 20% случаев необъясненной диареи в возрастной группе старше 70 лет в странах, где колоноскопия свободно доступна. Тесты на синдром мальабсорбции или СИБР не проводятся в прямых случаях СРК, но у пациентов с трудно поддающейся диагностике диареей, особенно если это связано с дефекацией, которая нарушает сон, могут быть назначены дальнейшие тесты Лямблиоз должен быть исключен путем исследования стула или биопсией из двенадцатиперстной кишки у пациентов с острым началом диареи, поскольку признаки могут быть длительными. Приобретенная непереносимость лактозы у взрослых, которая может быть идентифицирована с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой, может вызывать СРК-подобные признаки и должна быть рассмотрена, особенно в расовых группах с высокой частотой встречаемости этой особенности, которая во всем мире является нормой, а не исключением. Простой метод скринирования этого состояния заключается в том, что пациента просят провести провокационную молочную пробу с 500 мл обезжиренного молока, которое содержит приблизительно 25 г лактозы. Если в результате этого не появляются никакие признаки, непереносимость лактозы маловероятна. Позитивный результат должен сопровождаться объективным подтверждением, с использованием водородного дыхательного теста с лактулозой, поскольку провокационная проба с молоком имеет недостаточную специфичность. Нужно отметить, что эти рекомендации основаны на мнении экспертов и опыте, поскольку нет никаких опубликованных данных по данной теме.

Внезапное начало серьезной диареи, особенно с наличием большого объема каловых масс и ночным беспокойством, должно навести на мысль о мальабсорбции желчных кислот, которую можно диагностировать с помощью теста SeCHAT. Нужно отметить, что только пациенты с тяжелой мальабсорбцией отвечают на лечение холестирамином. Постоянная боль в верхней части живота, особенно если она иррадирует в спину, должна наводить на мысль о панкреатите, лучше всего диагностируемом с помощью спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости. Боль в правом верхнем квадранте живота с желчными особенностями может указать на необходимость проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и, в редких случаях, на возможный диагноз: Дисфункция

сфинктера Одди, особенно если боль связана с повышением ферментов печени или амилазы. Эти исследования должны быть ограничены у пациентов, у которых симптомы типично провоцируются приемом пищи, поскольку пациенты СРК с бессимптомными камнями в желчном пузыре рискуют быть подвергнутыми ненужной холецистэктомии без купирования болевого симптома.

Дифференциальную диагностику синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи нужно проводить со следующими заболеваниями:

- Микроскопический колит
- Целиакия
- Лямблиоз
- Лактазная недостаточность
- Тропическая спру
- Синдром избыточного бактериального роста
- Мальабсорбция желчных солей
- Рак толстой кишки

Тактика ведения пациентов

Многие пациенты с СРК связывают появление симптомов с приемом пищи, особенно со специфическими видами пищи. Однако роль непереносимости некоторых продуктов или пищевой аллергии при СРК остается невыясненной. В то время, как многие считают, что мало данных о классической пищевой аллергии при СРК, Whorwell и коллеги предположили, что тестирование на непереносимость пищевых продуктов, с использованием IgG антител, может привести к успешной модификации пищевого режима [48].

В последние годы большое внимание уделяется серотонину и возможной роли лекарственных средств, содержащих серотонин, при СРК [49]. Тегасерод, агонист 5HT₄ рецепторов, эффективен в лечении женщин с СРК с запорами, а также в купировании таких, ранее «резистентных» симптомов, как вздутие живота [50, 51]. Алосетрон, агонист 5HT₃ рецепторов, эффективен у женщин с СРК с диареей, но его использование в настоящее время ограничено в связи с данными о развитии ишемического колита [52]. Цилансетрон, агонист 5HT₃ рецепторов, эффективный и у женщин, и у мужчин с СРК с диареей, также стал спорным вопросом для инспекторов в США [53].

Наверно, после ряда исследований, перевернувших наше представление о роли нервной системы кишечника и о путях взаимодействия их с ЦНС, никого не удивит тот факт, что многие агонисты и антагонисты других предполагаемых нейротрансмиттеров и нейромуляторов исследуются при СРК и опосредованных состояниях.

Учитывая возможную роль инфекции и воспаления при, как минимум, некоторых случаях СРК, попытки были направлены на изучение этого аспекта в патофизиологии СРК [54]. С этой точки зрения, про-

Предложенная последовательность фармакологического лечения для синдрома раздраженного кишечника

Преобладающий симптом	Первая линия	Вторая линия
Боль	Спазмолитики	Трициклические антидепрессанты Гипноз. Психологическое лечение
Диарея	Лоперамид	Антагонисты 5-HT ₃ -рецепторов
Запор	Isragnula (пищевое волокно)	Агонисты 5-HT ₄ -рецепторов
Вздутие живота с растяжением	Диетическое питание Полиэтиленгликоль	Пробиотики Агонисты 5-HT ₄ -рецепторов
Вздутие живота без растяжения	Спазмолитики	Пробиотики Трициклические агенты

биотики и бифидобактерии показали эффективность у пациентов с неопределенным СРК. Однако эта область продолжает представлять большой интерес.

Предложения для дальнейшего исследования

- Большие исследования населения для определения естественного течения СРК, в частности их отношение к событиям жизни;
- Улучшение способности определять непереносимость пищи и ответ на пищевые провокационные пробы с использованием объективных мер, включая генетические, анализы крови, мочи и копрограмму;
- Большие, высокого качества рандомизированные контролируемые исследования диетических рекомендаций у госпитально-наивных пациентов;
- Исследования механизмов, лежащих в основе сенсорных, моторных, и рефлекторных изменений в ответ на стресс, чтобы идентифицировать потенциально новые фармакологические цели;
- Усовершенствование поведенческой оценки висцеральной чувствительности, чтобы отойти от текущих субъективных мер в комбинации с поведенческими оценками к объективным мерам, таким как вызванные потенциалы мозга и автономные функциональные тесты;
- Позитронно-эмиссионная томография с использованием лигандов для различных рецепторов, которые имеют отношение к висцеральной боли, может быть полезной в понимании нейрофармакологии висцеральной боли.
- Крупные высококачественные, рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования для оценки психологические методы лечения;
- Крупные социологические исследования по сравнению трициклических антидепрессантов с ингибиторами обратного захвата серотонина (ИОЗС);
- Механистические исследования для определения предполагаемых механизмов и, следовательно, возможных целей для лечения;
- Социологические исследования поведенческих вмешательств, включая обучение пациента с последующей оценкой затрат – выгоды;
- Долгосрочные интервенционные исследования необходимы, чтобы опреде-

лить, могут ли изменения в тактике ведения пациентов уменьшить лишние хирургические вмешательства, связанные с СРК.

Выводы

Наше понимание СРК прошло долгий путь. Это глобальное заболевание, связанное с развитием серьезных симптомов и нарушений личностного и социального функционирования у пациентов. Прогресс в нашем понимании о взаимодействиях кишечной флоры и слизистой, нервной системы кишечника и мозга с кишечником привело к значительному прогрессу в изучении патогенеза симптомов СРК, а также дало некий шаг вперед к установлению основного этиологического фактора этого заболевания в некоторых субпопуляциях.

Литература

1. Kang JY. Systematic review: the influence of geography and ethnicity in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 663-676
2. Quigley EMM. Irritable bowel syndrome (IBS) and inflammatory bowel disease (IBD): inter-related diseases? *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 122-132
3. Spiegel BM, DeRosa VP, Gralnek IM, Wang V, Dulai GS. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1721-1732
4. Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Talley NJ, Fett SL, Melton J 3rd. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 907-912
5. Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM, Nandurkar S, Andrews G. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1311-1317
6. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001; 121:799-804
7. Holmann G, Siffert W, Haag S, Mueller N, Langkafel M, Senf W, Zotz R, Talley NJ. G-protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 126: 971-979
8. Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* 2003; 52: 91-93
9. Cremonini F, Camilleri M, McKinzie S, Carlson P, Camilleri CE, Burton D, Thomforde G, Urrutia R, Zinsmeister AR. Effect of CCK-1 antagonist, dexlaxoglutamide, in female patients with irritable bowel syndrome: a pharmacodynamic and pharmacogenomic study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 652-663
10. Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, McKinzie S, Zinsmeister AR, Urrutia R. Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2004; 53: 829-837
11. Camilleri M, Atanasiu E, Carlson PJ, Ahmad U, Kim HJ, Viramontes BE, McKinzie S, Urrutia R. Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 425-432
12. Quigley EM. Functional gastrointestinal disease: has the genomic era arrived? *Gastroenterology* 2004; 126: 1193-1195
13. Quigley EM. Disturbances of motility and visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: biological markers or epiphenomenon. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 221-233
14. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001; 48: 14-19
15. Caldarella MP, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. *Gastroenterology* 2002; 122: 1748-1755
16. Whorwell PJ. The problem of gas in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1618-1619
17. Koide A, Yamaguchi T, Odaka T, Koyama H, Tsuyuguchi T, Kitahara H, Ohto M, Saisho H. Quantitative analysis of bowel gas using plain abdominal radiograph in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1735-1741
18. Lewis MJ, Reilly B, Houghton LA, Whorwell PJ. Ambulatory abdominal inductance plethysmography: towards objective assessment of abdominal distension in irritable bowel syndrome. *Gut* 2001; 48: 216-220
19. Galati JS, McKee DP, Quigley EM. Response to intraluminal gas in irritable bowel syndrome. Motility versus perception. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1381-1387
20. Quigley EM. From comic relief to real understanding: how intestinal gas causes symptoms. *Gut* 2003; 52: 1659-1661
21. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 40-52
22. Lembo T, Naliboff B, Munakata J, Fullerton S, Saba L, Tung S, Schmulson M, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1320-1326
23. Van Oudenhoove L, Demyttenaere K, Tack J, Aziz Q. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 663-680
24. Kendrick MW, Read NW. Irritable bowel syndrome-post salmonella infection. *J Infect* 1994; 29: 1-3
25. Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314: 779-782
26. Rodriguez LA, Ruiz Gomez A. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ* 1999; 318: 565-566
27. Gwee KA, Graham SC, Kendrick MW, Collins SM, Marshall JS, Walters SJ, Read NW. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet* 1996; 347:150-153
28. Gwee KA, Leong YL, Graham C, Kendrick MW, Collins SM, Walters SJ, Underwood JE, Read NW. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 1999; 44: 400-406
29. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47:

804-811

30. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterobromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003; 125:1651-1659
31. Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124: 1662-1671
32. Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-1783
33. Collins SM. A case for an immunological basis for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 2078-2080
34. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702
35. Tornblom 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: 1972-1979
36. Wabnschaffe U, Ulbrich R, Riecken EO, Schulzke JD. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001; 121: 1329-1338
37. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541-551
38. Spiller RC. Role of nerves in enteric infection. *Gut* 2002; 51:759-762
39. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503-3506
40. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-419
41. Bradley HK, Wyatt GM, Bayliss CE, Hunter JO. Instability in the faecal flora of a patient suffering from food-related irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol* 1987; 23: 29-32
42. Balsari A, Ceccarelli A, Dubini F, Fesce E, Poli G. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica* 1982; 5: 185-194
43. Si JM, Yu YC, Fan YJ, Chen SJ. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1802-1805
44. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998; 352: 1187-1189
45. Quigley EM. Current concepts of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; 237: 1-8
46. Quigley EMM. The use of probiotics in functional bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 533-545
47. O'Leary C, Quigley EM. Small bowel bacterial overgrowth, celiac disease, and IBS: what are the real associations? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 720-722
48. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53:1459-1464
49. Talley NJ. Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet* 2001; 358: 2061-2068
50. Muller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, Pace F, Pecher E, Nault B, Ruegg P. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1655-1666
51. Kellow J, Lee OY, Chang FY, Thongsawat S, Mazlam MZ, Yuen H, Gwee KA, Bak YT, Jones J, Wagner A. An Asia-Pacific, double blind, placebo controlled, randomised study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 671-676
52. Cremonini F, Delgado-Aros S, Camilleri M. Efficacy of alosetron in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15:79-86
53. Chey WD, Cash BD. Cilansetron: a new serotonergic agent for the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14: 185-193
54. Walker AM, Bohm RL, Cali C, Cook SF, Ajene AN, Sands BE. Risk factors for colon ischemia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1333-1337

Змінне обличчя синдрому подразненого кишечника

І.Л.Кляритська, О.В. Максимова

В статті розглянуті сучасні концепції чинників синдрому подразненого кишечника, методів діагностики та лікування згідно з новими рекомендаціями Міжнародної гастроентерологічної асоціації.

Changing face of irritable bowel syndrome

I.L. Klyaritskaya, E.V. Maksimova

The modern concepts about the reasons of development of irritable bowel syndrome, methods of diagnostics and treatment according to the new guidelines of International gastroenterological association are presented in the article.