ввиду ряда структурных особенностей. Каждая МАПС-таблетка состоит из множества микрогранул омепразола (~1000), покрытых дополнительной энтеросолюбильной защитной оболочкой (рис. 2). Благодаря данной структуре активно действующее вещество не подвергается агрессивному воздействию соляной кислоты и омепразол высвобождается лишь в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, что обеспечивает предсказуемый и воспроизводимый антисекреторный эффект Лосека.

Таким образом, рациональная терапия ГЭРБ эволюционировала с момента введения в клиническую практику ИПП. Именно этот класс антисекреторных препаратов позволил обеспечить высокую частоту заживления эрозий пищевода (85–90%) в сочетании с адекватным контролем симптоматики ГЭРБ. В настоящее время основными принципами лечения ГЭРБ можно считать необходимость назначения стандартных доз ИПП в качестве проведения длительной (не менее 4–8 нед) основной терапии и последующей поддерживающей терапии в течение 6–12 мес. В связи с гетерогенными различиями в эффективности генерических препаратов в клинической практике целесообразно отдавать предпочтение оригинальным ИПП. Снижение стоимости Лосека в нынешнем году, безусловно, обеспечивает большую доступность этого оригинального высококачественного препарата для пациентов.

Лечение синдрома раздраженного кишечника с диареей: новые аспекты патогенеза и возможности *Saccharomyces boulardii*

С.С.Вялов
ГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва;
Европейский медицинский центр

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – заболевание, характеризующееся хронической абдоминальной болью и привычными симптомами поражения кишечника в отсутствие какой-либо органической причины. Это наиболее часто встречающееся гастроэнтерологическое состояние, которое составляет, по разным данным, порядка 30% всех обращений к гастроэнтерологам. Несмотря на множество проведенных патофизиологических исследований, их данные противоречивы, этиология СРК является неясной и представляется результатом взаимодействия множества факторов.

При развитии СРК в патогенезе традиционно внимание концентрируется на нарушении моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и висцеральной гиперчувствительности. Большинство исследований рассматривает роль воспаления, нарушения кишечной микрофлоры и избыточного бактериального роста в кишечнике. Также обсуждаются роль чувствительности к пище и генетическая предрасположенность.

Функциональные нарушения являются состояниями, не имеющими специфического лечения, поэтому терапия должна быть сосредоточена на уменьшении преобладающих симптомов заболевания, беспокоящих пациента. В связи с этим не теряют своей актуальности вопросы терапии данного состояния в зависимости от особенностей патогенеза и симптоматики в каждом конкретном случае.

Моторика ЖКТ

Хотя все симптомы СРК сфокусированы на моторике толстого кишечника, нет преобладающей картины моторной активности, определяемой как маркер раздраженного кишечника. Однако нарушения моторки ЖКТ определяются у значительной части пациентов с СРК. Наблюдаемая дисфункция включает повышение частоты и нерегулярности сокращений просвета кишечника, увеличение времени транзита у пациентов с СРК и преобладанием запоров, а также усиление моторного ответа на холецистокинин и связь с приемом пищи у пациентов с СРК и преобладанием диареи.

Связь этих нарушений моторных функций с симптоматикой продолжает подтверждаться. Однако фармакологическая стимуляция моторики кишечника у пациентов с СРК приводит к уменьшению задержки газов и улучшает симптоматику, подтверждая значимость нарушения моторной функции кишечника у части пациентов.

Висцеральная гиперчувствительность

Под висцеральной гиперчувствительности подразумеваются бóльшие, усиленные ощущения в ответ на действие стимула. Данный симптом часто встречается у пациентов с СРК. Восприятие со стороны ЖКТ является результатом стимуляции разных рецепторов стенки кишечника. Эти рецепторы передают сигнал по афферентным путям в задние рога

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

ЭНТЕРОЛ®
Назначают по 1–2 капсулы 2 раза в сутки в течение 7–10 дней.
Капсулы следует принимать за 1 ч до еды и запивать небольшим количеством жидкости. Не рекомендуют запивать и разводить препарат горячей водой и алкогольными напитками.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства.
Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

спинного мозга и окончательно – в головной мозг. В некоторых исследованиях отметили селективную гиперчувствительность висцеральных афферентных нервов кишечника, запускаемую его растяжением, вздутием или метеоризмом, что, возможно, объясняет появление симптомов.

Разные исследования у пациентов с СРК показывают, что ощущение дискомфорта и боли, обусловленные баллонным растяжением кишечника, превышают ощущения здоровых добровольцев при одинаковом уровне давления. Это, может быть, является результатом повышения специфически висцерального восприятия, хотя были получены данные и о повышении соматической чувствительности при СРК. При ректальном растяжении у пациентов с данной патологией отмечена повышенная активность коры головного мозга по сравнению с контролем. Однако в одном исследовании растяжения нисходящей толстой кишки, также демонстрирующего повышенную чувствительность, определили психологическую тенденцию к аггравации симптомов.

Около 1/2 пациентов с СРК (особенно при преобладании запоров) имеют измеримое увеличение объема живота, ассоциированное с его вздутием (ощущение переполненности), хотя это может быть не связано с объемом кишечного газа. Пациенты, жалующиеся на вздутие живота и газообразование, в реальности имеют такой же объем кишечных газов, как и бессимптомные пациенты в группе контроля, но замедленный транзит кишечной газовой нагрузки. Другие исследования, сравнивающие влияние липидной нагрузки на передвижение газов у пациентов с СРК, показывают сильное ингибирующее влияние на моторику вследствие уменьшения потребления липидов.

Неясно, вызвана ли повышенная чувствительность кишечника к нормальным раздражителям изменениями в локальной нервной системе кишечника, обусловлена ли модуляцией центральной нервной системы, либо – развивается при участии обеих систем. В дополнение, другие факторы также вносят вклад в повышение висцеральной чувствительности, например: специфические желудочно-кишечные медиаторы (серотонин, кинины), возбуждение областей спинного мозга вследствие активации рецепторов N-метил-D-аспартата, перенесенная инфекция, физический или психологический стресс.

Кишечное воспаление

В настоящее время большое значение в патогенезе начинает уделяться процессам воспаления в кишечнике, повреждению части иммунокомпетентных клеток. Некоторые исследования отмечают увеличение количества лимфоцитов в кишечнике при тонкокишечной биопсии. Эти клетки выделяют медиаторы (оксид азота, гистамин, протеазы), способные стимулировать энтеральную нервную систему, приводя к нарушениям моторики кишечника и висцеральной гиперчувствительности. В исследованиях кала отмечают повышенную активность сериновой протеазы.

Мастоциты (тучные клетки) являются эффекторной частью иммунной системы. У пациентов с СРК на биопсии отмечается увеличение числа мастоцитов в терминальных отделах тощей, подвздошной и толстой кишки. Исследования показывают наличие связи между абдоми-

нальной болью и активностью тучных клеток в области кишечных нервов.

Провоспалительные цитокины и интерлейкины, белки плазмы, передающие иммунный ответ, обнаруживаются в повышенном количестве у пациентов с СРК. Кроме того, мононуклеары периферической крови у данных больных продуцируют большое количество фактора некроза опухолей.

Предшествующая инфекция

Повышение риска развития СРК с преобладанием диареи четко ассоциировано с предшествующей бактериальной, протозойной, гельминтной и вирусной инфекциями. Два метаанализа демонстрируют большую частоту СРК у пациентов, перенесших острые гастроэнтериты. Большой обзор 18 исследований, 10 из которых были контролируемые, показывает частоту возникновения СРК, составляющую порядка 10% от числа перенесших острый инфекционный гастроэнтерит. Увеличение риска возникновения постинфекционного СРК более чем в 6 раз связано с молодым возрастом, длительностью лихорадочного периода, тревожностью или депрессией.

Исследование, включавшее 2069 пациентов, продемонстрировало вероятность возникновения СРК в результате потребления воды в периоды после обильных осадков и дождей. Наиболее частыми патогенами стали *Escherichia coli* O157:H7 и *Campylobacter jejuni*. По результатам исследования у 904 пациентов развился гастроэнтерит, впоследствии перешедший в СРК с преобладающими симптомами диареи – 28% против 10% в группе контроля.

Механизм возникновения постинфекционного СРК остается неясным, однако существует несколько гипотез. По одной из них СРК развивается вследствие идиопатической мальабсорбции желчных кислот. Другая гипотеза предполагает повышение активности серотонинсодержащих энтероэндокринных клеток и Т-лимфоцитов после инфицирования *C. jejuni*. Увеличение содержания серотонина ведет к нарушению моторики кишечника и повышению висцеральной чувствительности.

Антибактериальная терапия, используемая при лечении гастроэнтеритов, также является фактором риска возникновения функциональных нарушений кишечника.

Нарушения кишечной микрофлоры

Сложный состав микробиоты кишечника зачастую приводит к спекуляциям относительно патогенеза СРК и вероятности развития других заболеваний. Появляются некоторые данные о связи нарушений кишечной микрофлоры с преобладающим симптомом при СРК, однако они нуждаются в дополнительном изучении и оценке. Потенциальное повреждающее действие нарушений микрофлоры у пациентов с СРК возможно, о чем косвенно свидетельствуют положительные результаты лечения с применением пробиотиков, влияющих на метаболизм нормофлоры. Одно из плацебо-контролируемых исследований с применением *Lactobacillus plantarum* показало отсутствие влияния на кишечную микрофлору у пациентов с СРК, однако у значимой части больных клиническая симптоматика регрессировала, уменьшилось вздутие живота. Механизм действия пробиотиков нуждается в дальнейшем изучении.

Избыточный бактериальный рост

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в кишечнике ассоциируется с повышением количества или числа видов бактерий в верхних отделах ЖКТ. Однако данные об ассоциации СИБР и СРК противоречивы.

О совместном генезе СИБР и СРК сообщают исследования, демонстрирующие аномальный уровень водорода в выдыхаемом воздухе после получения тестовой дозы углеводов, так же как и регресс симптомов после проведения эрадикационной терапии бактериального роста. В дополнение увеличение продукции метана, выделяемого кишечными бактериями, ассоциировано с СРК и преобладанием запоров.

Напротив, часть исследований опровергает связь СИБР и СРК. Аномальные показатели дыхательного теста у пациентов с СРК могут быть в большей степени связаны с быстрым кишечным транзитом, чем с СИБР. Также регресс симптоматики на терапии антибактериальными препаратами может происходить вследствие улучшения моторики кишечника или изменений во флоре толстого кишечника.

Чувствительность к пище

Роль продуктов питания в патофизиологии СРК остается неясна. Часть пациентов сообщают об ухудшении самочувствия после еды и непереносимости некоторых продуктов. Существует множество факторов, обусловливающих пищевую непереносимость, в том числе формирование специфических антител, мальабсорбция глюкозы, чувствительность к глютену.

Исследования сообщают о выявлении специфических антител иммуноглобулина (Ig) G к антигенам пищи, при снижении которых регрессируют симптомы заболевания. Данные исследований противоречивы, число пациентов с положительными результатами прик-тестов среди СРК больше, чем в группах контроля, однако исключение из рациона указанных продуктов не приводит к улучшению.

Гипотеза о роли переваривания углеводов в развитии СРК схожа с таковой при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Так, ферментация олиго-, ди-, моносахаридов и полиспиртов происходит в дистальных отделах тонкого и толстом кишечнике. Задержка их ферментации приводит к развитию симптоматики, повышению проницаемости стенки кишечника и, возможно, воспалению.

Непереносимость фруктозы является вариантом непереносимости углеводов и способствует появлению желудочно-кишечных симптомов, таких как вздутие живота, боли, газообразование, отрыжка, нарушение моторики. В исследованиях показано, что снижение потребления фруктозы приводит к регрессу симптомов у пациентов с СРК. Больные с преобладанием диареи показывают улучшение на диете с низким содержанием углеводов (20 г в день). Похожие данные получены по лактозе и сорбитолу.

Некоторые исследования подтверждают пересечение между СРК и целиакией по патофизиологическим основам чувствительности к глютену. У пациентов с СРК и преобладанием диареи без атрофии ворсинок кишечника, с присутствием сывороточных антител IgG к глиадину и экспрессией гена HLA-DQ2 (ассоциированного с целиакией) выявляется снижение антител на безглютеновой диете. Однако первым шагом у таких пациентов должно быть исключение первичных маркеров ВЗК и серологических показателей целиакии.

Диагностический подход к СРК с преобладанием диареи

Симптомы верхних отделов ЖКТ, включая гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфагию, раннее насыщение, чувство переполненности, периодическую диспепсию, тошноту и некардиальную боль в грудной клетке, являются общими для всех пациентов с СРК. Пациенты также часто жалуются на вздутие живота и метеоризм, повышенное газообразование и газоотделение, отрыжку.

Диарея при СРК обычно характеризуется частым жидким стулом небольшого объема. Дефекация как правило случается в часы пребывания вне дома, в основном утром или после приема пищи. Большинство сокращений кишечника воспринимаются как спазмы в нижней части живота, по срочности близкие к недержанию кала, и могут сопровождаться ощущением неполного опорожнения.

Около 1/2 пациентов с СРК предъявляют жалобы на появление слизи в кале. Большой объем испражнений, кровь в кале, ночная дефекация и стеаторея не ассоциируются с СРК и вероятнее всего имеют органическую природу. У подгруппы пациентов, которые описывают эпизод острого вирусного или бактериального гастроэнтерита, приведшего к последующим нарушениям, наблюдается СРК с преобладанием диареи – постинфекционный СРК.

В постановке диагноза СРК основное внимание уделяется исключению органической патологии и соответствию Римским критериям – наличию симптомов в более чем 25% случаев. Диагностика проводится в зависимости от типа преобладающего симптома.

В дифференциальной диагностике СРК с преобладанием диареи ключевым является отсутствие органической патологии и тревожных симптомов, а также диагностика причин хронической диареи. Рутинные лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови) обычно не выявляют нарушений. У пациентов без настораживающих симптомов или семейного анамнеза воспалительных заболеваний кишечника или колоректального рака нет необходимости проведения большого объема диагностики, а органическая патология не выявляется в 95% случаев.

Симптомами тревоги или атипичными симптомами обычно являются: ректальное кровотечение, ночные или прогрессирующие боли, снижение массы тела, отклонения лабораторных показателей (анемия, повышение маркеров воспаления, электролитные нарушения). Пациенты с подобной настораживающей симптоматикой требуют проведения колоноскопии и/или визуализирующих исследований. Колоноскопия или сигмоскопия с биопсией позволяют исключить микроскопический или лимфоцитарный колит.

Скрининговые исследования у пациентов с подозрением на СРК и наличием диареи должны включать определенные методы диагностики, но не ограничиваться ими (рис. 1, 2). Посев кала у пациентов с СРК редко выявляет наличие бактериальной культуры при хронической диарее за исключением определения лямблий у лиц с риском заражения. Скрининг целиакии с определением антител IgA к трансглутаминазе рекомендован для пациентов с преобладанием диареи, однако финальным подтверждением наличия целиакии являются результаты биопсии. В западной практике используется анализ суточного кала для определения осмотического характера диареи или подозрения на мальабсорбцию.

Подход к лечению

Функциональные нарушения – состояния, не имеющие специфического лечения, поэтому терапия должна быть сосредоточена на уменьшении преобладающих симптомов заболевания, беспокоящих пациента. Важно, почему пациент обращается за помощью именно в этот период времени. Для подбора оптимальной терапии заболевания необходима оценка беспокойства пациента по поводу симптомов, стрессовых факторов, скрытых выгод от заболевания, других психологических состояний.

Одним из основных компонентов, лежащих в основе лечения, являются взаимоотношения врача и пациента. Доктор не должен занимать позицию судьи, давать больному реалистические ожидания, привлекать к участию в лечении. Пациентам необходимы частые повторные консультации. Так в одном из исследований, включающем 262 пациентов и сравнивающем плацебо-эффект с взаимодействием пациента с врачом, были получены интересные результаты. Пациенты 1-й группы ожидали консультацию специалиста, 2-й – получали лечение с помощью акупунктуры и редко посещали врача, 3-й – с помощью акупунктуры и часто посещали врача. После 3 и 6 нед наблюдения улучшение состояния пациентов в 3-й группе было значимо лучше по сравнению со 2 и 1-й. Вывод данного исследования: плацебо-эффект является значимым в коррек-

Рис. 1. Алгоритм обследования пациентов с диарей (по K.Fine, L.Schiller, 1999; с изменениями).

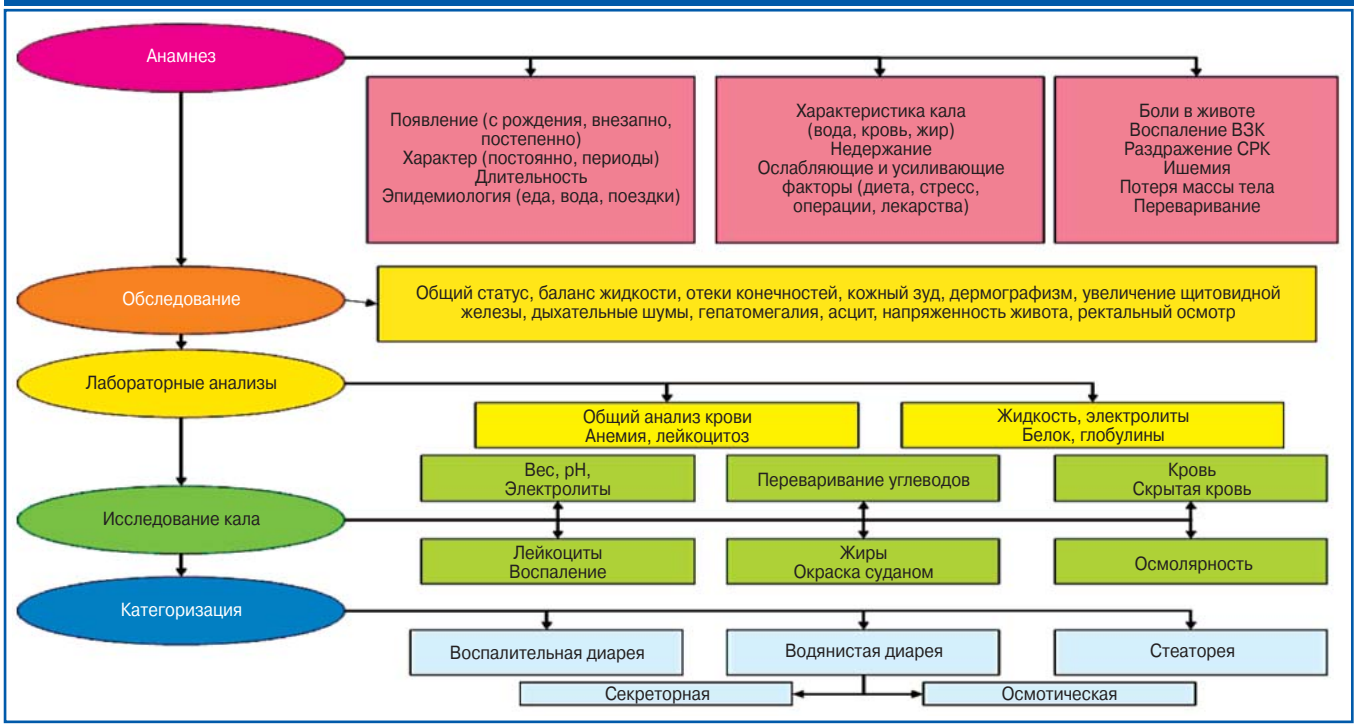
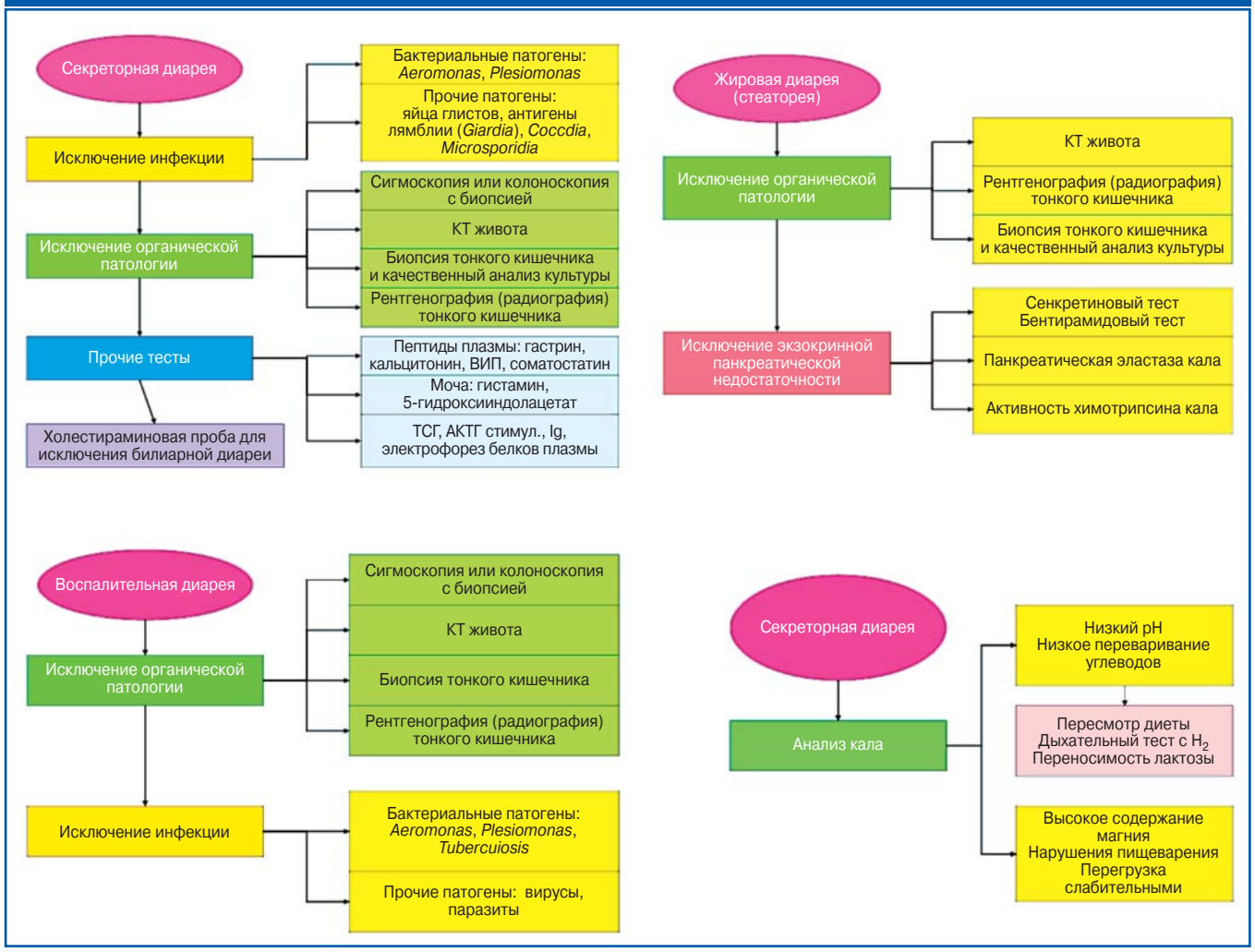


Рис. 2. Диагностика в зависимости от типа диареи (по K.Fine, Schiller LR, 1999; с изменениями).



Примечание. КТ – компьютерная томография, ВИП – вазоактивный интестинальный пептид, ТСГ – тироксинсвязывающий глобулин, АКТГ – адренокортикотропный гормон.

ции функциональных нарушений, а его важную часть составляет взаимодействие с врачом.

В лечении психосоматических нарушений эффективно применение психосоциальной терапии. Когнитивные методики позволяют мотивировать пациентов ассоциировать симптомы со стрессовыми факторами. Гипноз, терапия биофидбэк (biofeedback) и психотерапия помогают снизить уровень тревожности пациентов, формировать оздоровительное поведение, повысить ответственность пациента и вовлечь его в процесс лечения, улучшив устойчивость к болевому синдрому.

Механизм достижения улучшения при психотерапии остается неясным. Одно рандомизированное контролируемое исследование с использованием бихевиоральных техник показало значимое уменьшение тяжести симптомов СРК, улучшение качества жизни, снижение уровня стресса. Однако в других рандомизированных исследованиях был выявлен независимый эффект когнитивной бихевиоральной терапии при всех сопутствующих состояниях.

Кроме немедикаментозных воздействий, применяется симптоматическая терапия в зависимости от преобладающих жалоб пациента. Сложность использования медикаментов заключается в большой продолжительности заболевания (зачастую пожизненно), гетерогенности популяции с выявленными функциональными нарушениями, ограниченном количестве маркеров заболеваний и высокой частоте плацебо-эффекта.

Лечение СРК с преобладанием диареи

У пациентов, склонных к диарее, отмечается жидкий частый стул нормального дневного объема. Систематические обзоры показали эффективность лоперамида в лечении СРК. Однако во всех исследованиях применялись короткие курсы, участвовало небольшое число пациентов, не было стандартизованных критериев оценки. Все исследования показали большую эффективность лоперамида.

Эффективным в лечении диареи любого генеза является препарат Энтерол®, основной компонент которого составляет лиофилизат *Saccharomyces boulardii*, дрожжеподобный грибок, полученный из плодов дерева, произрастающего в Индокитае. Действие Энтерола обусловлено антагонистическим эффектом в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida kruesei*, *Candida albicans*, *Candida pseudotropicalis*, *Proteus* spp., *E. coli*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, а также *Enthamoeba hystolitica*, *Lamblia intestinalis* (*Gardia lambliae*).

S. boulardii обладают естественной устойчивостью к антибиотикам, оказывают антитоксическое действие, осо-

бенно в отношении бактериальных цитотоксинов и энтеротоксинов, а также улучшают ферментативную функцию кишечника. Поэтому Энтерол® применяется как для профилактики, так и для лечения диареи, при этом может назначаться с 1-го дня антибиотикотерапии, независимо от времени приема антибиотиков, по сравнению с пробиотиками. Интервал между их приемом и приемом антибиотиков должен составлять не менее 6 ч.

После приема препарата внутрь *S. boulardii* проходят через пищеварительный тракт в неизмененном виде без колонизации. Соляная кислота желудочного сока не действует на *S. boulardii*, они не перевариваются в кишечнике, и их можно обнаружить в живом виде во всех отделах пищеварительного тракта. Через 2–5 дней после прекращения приема Энтерола грибки уже не обнаруживаются в фекалиях, следовательно, *S. boulardii* ***не колонизируют кишечник***, не проникают за пределы кишечной трубки в мезентериальные лимфоузлы и другие органы, а также не вызывают гистологических изменений слизистой оболочки кишечника.

Кроме доказанной эффективности в отношении бактериальных патогенов и безопасности применения, Энтерол® интересен своими дополнительными свойствами и эффектами. Он оказывает выраженное ***антисекреторное действие*** за счет уменьшения активности аденалатциклазы. В результате чего значительно уменьшается секреция воды и солей под действием энтеротоксинов любого происхождения, что крайне важно в лечении любого типа диареи, в том числе и симптоматической или эмпирической терапии.

Энтерол® обладает ***прямым антитоксическим действием*** благодаря выработке трипсинподобной протеазы. Данный белок расщепляет токсины разной природы и оказывает действие на рецепторы ворсинчатой поверхности энтероцита, препятствуя связыванию токсина. Препарат повышает ***местный иммунитет*** путем активации системы комплемента и повышения секреции IgA в криптах и на поверхности кишечного эпителия. Стимуляция выработки секреторного IgA улучшает трофические процессы в кишечнике, тем самым нейтрализуя патогенное действие на слизистую оболочку кишечника и способствуя ее восстановлению.

За счет выработки полиаминов (спермина и спермидина) Энтерол® оказывает непосредственно ***трофическое действие***, увеличивает всасывание глюкозы энтероцитами. Препарат также обладает и собственной дисахаридазной активностью, повышает активность дисахаридаз кишечного эпителия, что улучшает всасывание углеводов в кишечнике, уменьшает процессы брожения в нем.

Опубликованы результаты метаанализа, посвященного применению пробиотиков с целью профилактики и лечения диареи, в том числе вызванной антибиотиками. В метаанализ включены 6 рандомизированных контролируемых исследований, в которых принимали участие 766 пациентов. Результаты продемонстрировали достоверное уменьшение продолжительности диареи на 1-е сутки. Исследования показали, что применение пробиотиков по сравнению с плацебо снизило риск развития диареи в 2,5 раза. Полученные результаты свидетельствуют о разном действии пробиотиков. Наиболее эффективными оказались по мере убывания: *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), *S. boulardii* и *Bifidobacterium lactis* вместе с *Streptococcus thermophilus*.

Препараты *S. boulardii* имеют огромную доказательную базу (более 50 клинических исследований в Европе и США), включая метаанализы, и являются эффективным и безопасным лекарством для детей и взрослых. Их применение одобрено экспертами Всемирной организации гастроэнтерологов, Британского национального института здоровья, Европейского и Латиноамериканского обществ педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания.

Выводы

Эффективность лечения СРК, являющегося по сути диагнозом исключения, напрямую зависит от качества и объема проведенной диагностики, правильности установления диагноза.

Лечение диареи при СРК назначается с учетом преобладающего патогенетического механизма развития диареи. Препаратом выбора для лечения недифференцированной диареи до постановки диагноза или при установленном СРК является Энтерол® (*S. boulardii*).