

# ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                                           |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Коллектив авторов . . . . .                                                                                                                                                               | 5          |
| Список сокращений и условных обозначений . . . . .                                                                                                                                        | 6          |
| Введение . . . . .                                                                                                                                                                        | 8          |
| <b>Глава 1. Этиология, эпидемиология и патогенез синдрома<br/>раздраженного кишечника . . . . .</b>                                                                                       | <b>10</b>  |
| 1.1. Общие вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза<br>при синдроме раздраженного кишечника . . . . .                                                                                | 10         |
| 1.2. Особенности этиопатогенеза при синдроме раздраженного<br>кишечника с диареей. . . . .                                                                                                | 19         |
| 1.3. Особенности этиопатогенеза при синдроме раздраженного<br>кишечника с запором . . . . .                                                                                               | 21         |
| 1.4. Особенности этиопатогенеза при постинфекционном синдро-<br>ме раздраженного кишечника и перенесенной коронавирусной<br>инфекции . . . . .                                            | 22         |
| <b>Глава 2. Клиника, диагностика и классификационные критерии<br/>синдрома раздраженного кишечника . . . . .</b>                                                                          | <b>34</b>  |
| 2.1. Клиника синдрома раздраженного кишечника . . . . .                                                                                                                                   | 34         |
| 2.2. Классификационные критерии и диагностика синдрома<br>раздраженного кишечника. . . . .                                                                                                | 36         |
| <b>Глава 3. Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного<br/>кишечника . . . . .</b>                                                                                               | <b>48</b>  |
| 3.1. Общие вопросы дифференциального диагноза при синдроме<br>раздраженного кишечника. . . . .                                                                                            | 48         |
| 3.2. Дифференциальный диагноз по болевому синдрому<br>в животе . . . . .                                                                                                                  | 49         |
| <b>Глава 4. Синдром раздраженного кишечника с сопутствующими<br/>заболеваниями желудка и пищевода (синдром перекреста):<br/>клинические и иммуноморфологические особенности . . . . .</b> | <b>74</b>  |
| <b>Глава 5. Лечение синдрома раздраженного кишечника . . . . .</b>                                                                                                                        | <b>86</b>  |
| <b>Глава 6. СРК-подобные синдромы . . . . .</b>                                                                                                                                           | <b>97</b>  |
| <b>Глава 7. Цифровая медицина и цифровые методы лечения синдрома<br/>раздраженного кишечника . . . . .</b>                                                                                | <b>145</b> |
| 7.1. Цифровая медицина, цифровое здоровье и искусственный<br>интеллект . . . . .                                                                                                          | 145        |

|                                                                                                     |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 7.2. Цифровые методы лечения синдрома раздраженного кишечника . . . . .                             | 147        |
| 7.3. Перспективы цифровой медицины в терапии синдрома раздраженного кишечника. . . . .              | 152        |
| <b>Глава 8. Особенности национальных рекомендаций по синдрому раздраженного кишечника . . . . .</b> | <b>155</b> |
| Предметный указатель . . . . .                                                                      | 173        |

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — одно из наиболее распространенных функциональных заболеваний кишечника, существенно влияющее как на повседневную жизнь пациентов, так и на экономическую ситуацию в обществе. Это хроническое биопсихосоциальное расстройство с клиническими проявлениями рецидивирующей боли в животе, ассоциированной с дефекацией либо изменением частоты или консистенции стула, возникшей на фоне взаимодействия кишечника и мозга, при отсутствии органического заболевания. При этом необходимо учитывать, что СРК — не однородное заболевание, а единое название для множества подтипов с общими чертами, но с клиническими различиями. Так, в зависимости от симптомов СРК дополнительно подразделяют на четыре подтипа, а именно: СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), с преобладанием запора (СРК-З), смешанный (СРК-С) и неклассифицированный (СРК-Н). Согласно отчетам, в Соединенных Штатах Америки СРК-С — особенно часто встречающийся подтип, на долю которого приходится 44% общего числа случаев СРК, и примерно у 26 и 28% пациентов диагностируется СРК-Д и СРК-З соответственно. В клинической практике выделение подтипов носит нестабильный характер во временном аспекте — примерно у 1/3 пациентов в течение года один подтип переключается на другой. В связи с этим высказывают мнение о целесообразности разделения подтипов в зависимости от висцеросенсорных, внекишечных, соматических и психологических показателей, что подтверждают результаты кластеризации.

Кроме классических подтипов, у части пациентов развивается новый подтип по Римским критериям IV СРК — постинфекционный (ПИ-СРК). В этом случае ПИ-СРК по существу выступает лучшей естественной моделью, которая свидетельствует о том, что у данной группы пациентов с СРК может быть определенная причина с органической основой, что в корне меняет представление только о функциональном характере заболевания.

СРК, как правило, сочетается с другими функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ), что позволяет рассматривать его как базовую часть функциональной патологии всего пищеварительного тракта. Многочисленные исследования продемонстрировали также тесную связь СРК с психическими расстройствами, что было подтверждено в общегеномном ассоциативном исследовании (genome-wide association study, GWAS), выявившем общие гены предрасположенности к СРК и психическим расстройствам.

Клинические симптомы СРК — существенная часть ряда органических заболеваний, протекающих порой без наличия так называемых признаков тревоги, таких как малосимптомный хронический панкреатит, дивертикулярная болезнь толстой кишки, колоректальный рак и ряд других. Подобная ситуация диктует необходимость внимательного динамического анализа клинической картины заболевания, учитывая и тот факт, что эндоскопическая и морфологическая ремиссия воспалительных заболеваний кишечника нередко протекает с явлениями остаточной СРК-подобной симптоматики.

Все это стало основой для написания данной книги.

# Глава 1

---

## Этиология, эпидемиология и патогенез синдрома раздраженного кишечника

### 1.1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

В 1849 г. Hugh Smith Cumming высказался о СРК так: «Кишечник у одного и того же человека в одно время страдает запором, а в другое — слабостью. Я не берусь объяснить, почему у болезни два таких разных симптома» [1]. Термин «синдром раздраженного кишечника», впоследствии измененный на «раздраженный кишечник», приписывают Walter Clement Alvarez, который ввел понятие раздражительности для обозначения нарушения сокращений или двигательной активности кишечника.

Глобальная распространенность СРК достигает 10,1% в соответствии с Римскими критериями III и 3,8% в соответствии с Римскими критериями IV, что делает его одним из наиболее часто встречаемых желудочно-кишечных расстройств, значительно влияющих на экономику многих государств [2–4]. Эпидемиологическое исследование Римского фонда, охватывающее 33 страны, показало, что распространенность СРК в Европе сопоставима с таковой в Соединенных Штатах, в то время как показатели частоты встречаемости СРК в Азии и Австралии незначительно ниже [5]. Обращает на себя внимание тот факт, что, согласно всестороннему

обзору литературы, частота СРК у взрослых с ожирением различна и зависит от исследуемой популяции. Так, распространенность СРК у субъектов с ожирением варьирует от 11,6 до 24% в зависимости от исследуемой популяции, превышая аналогичные показатели людей без ожирения [6].

Примерно 12–14% общего числа обращений за первичной медицинской помощью и 28% обращений к гастроэнтерологу приходится на случаи СРК [7]. СРК обычно диагностируют у молодого населения моложе 50 лет, при этом соотношение женщин и мужчин составляет 2:1 [7]. Расходы на здравоохранение, связанные с ведением СРК, включая обследование, лечение и прием лекарственных средств (ЛС), оценивают в 2 млрд долл. США в год в Китае, 45,6–200 млн фунтов стерлингов в год в Великобритании и 1562–7547 долл. США на человека в год в США [8–10].

**Этиология.** Патогенез СРК реализуется в результате сложного взаимодействия генетических, эпигенетических и средовых факторов без четкого определения непосредственной причины манифестации заболевания. Это не позволяет в полной мере выделить конкретные этиологические факторы. Поэтому в настоящее время СРК традиционно рассматривают как хроническое желудочно-кишечное заболевание неизвестной этиологии, поскольку классические проявления СРК с завидной частотой встречаются при большом количестве заболеваний с различными этиологией и патофизиологией.

Согласно Бельгийскому консенсусу СРК ассоциируется с многофакторной этиологией [11]. Возможные триггеры включают стресс, определенные виды пищи, более молодой возраст, женский пол, питание, желудочно-кишечные инфекции в анамнезе, уровень образования, доход семьи, психологические расстройства, курение, боль в животе, кровотечение из прямой кишки, беспокойство, депрессию, соматизацию, семейный анамнез функциональных желудочно-кишечных расстройств и дисбиоз кишечника [12, 13].

В последние годы появляется все больше работ, подчеркивающих связь ожирения с возникновением СРК. Так, в одном перекрестном исследовании показано, что висцеральное ожирение, измеряемое по висцеральной жировой ткани, коррелировало с распространенностью СРК [14]. Однако из-за нехватки доказательств этой связи пока неизвестно, предрасполагает ли ожирение к повышенному риску развития СРК или является его следствием, так как лежащие в его основе механизмы могут быть связаны с малоподвижным образом жизни, режимом питания, психологическими расстройствами, изменением уровня анорексигенных гормонов, микробиоты кишечника и хроническим воспалением [15].

Роль приведенных триггеров тем не менее носит дискуссионный характер, за исключением психологических расстройств и желудочно-кишечных инфекций в анамнезе. Не вызывает сомнения тот факт, что этиология СРК, по-видимому, многофакторна. Достаточно сильные ассоциации связаны с более молодым возрастом, женским полом, курением, безработицей, стрессом, плохим психологическим самочувствием и семейным анамнезом. В связи с этим приходится учитывать социально-демографические факторы и привычки образа жизни [16].

**Патогенез** СРК сложен и до настоящего времени во многом носит гипотетический характер. Пищевые антигены, присутствующие в современном образе жизни, действуя как мощные эпигенетические факторы, в значительной степени вовлечены в патофизиологию состояний при СРК.

Генетика и эпигенетические изменения, инфекции и ранние неблагоприятные жизненные события могут предрасполагать человека к развитию СРК, а хронический стресс, психологические особенности, негативные представления о симптомах и болезни — увеличивать частоту и тяжесть симптомов [17]. У части пациентов с СРК сопутствующая психологическая патология или дистресс могут быть следствием, а не причиной тяжести и частоты наблюдаемых симптомов [18].

Дисбиоз может способствовать манифестации клинических проявлений СРК из-за нарушения барьерной функции кишечника, активации иммунитета и изменений висцеральной чувствительности. Согласно данной теории, аберрантная микробиота запускает врожденные иммунные реакции в слизистой оболочке, увеличивая проницаемость эпителия, иницируя ноцицептивные сенсорные пути и нарушая работу кишечной нервной системы [19].

С современных позиций СРК — это нарушение двунаправленной связи между кишечником и мозгом (через ось «кишечник—мозг»), имеющее биопсихосоциальную этиологию [20]. В результате это заболевание было переименовано в нарушение взаимодействия кишечника и мозга [20]. Недавно ФЗ ЖКТ были переклассифицированы в расстройства взаимодействия кишечника и мозга, что отражает ключевую роль двунаправленной коммуникации кишечника и мозга при этой патологии, в том числе и при СРК, и их влияние на сопутствующие психологические заболевания [21].

Известно, что в 2001 г. был завершен проект «Геном человека» [22]. Благодаря выводам проектов «Микробиом человека» (Human Microbiome Project, HMP) и «Метагенома кишечного тракта человека» определена глубокая взаимосвязь между человеком и ассоциированными с ним микробными сообществами. Многие симбиотические бактерии коло-

низируют организм человека, где основными местами обитания служат полость рта, кишечник, влагалище и кожа. Из этих четырех мест микробиота кишечника человека наиболее значима. Она включает огромное количество бактерий, архей, эукариот и вирусов. По самым скромным подсчетам, кишечный тракт состоит из 10 трлн различных симбионтов (50 типов бактерий и около 100–1000 видов бактерий). В результате эволюции коллективные гены микробиоты сформировали микробиом, который в 150 раз больше генома человека [23].

Действительно, в настоящее время хорошо известно, что кишечный микробиом активно участвует в ключевых процессах функционирования организма-хозяина — от метаболизма, биохимической регуляции таких процессов, как глюконеогенез, липогенез и синтез холестерина [24], до здорового старения [25]. Микробиота кишечника управляет физиологическим развитием транзита в тонком кишечнике посредством передачи сигналов Toll-подобными рецепторами (Toll-like receptor, TLR) и экспрессии вазоинтестинального пептида (ВИП), регулирующими активность холинергических нервов [26]. Дефицит нормальной микробиоты кишечника повышает висцеральную чувствительность к колоректальному вздутию и боли за счет усиленной продукции кальцитонин-генеродственного пептида нейронами ганглиев дорсальных корешков [27].

Соотношение Firmicutes/Bacteroidetes в кишечнике считают прогностическим маркером здоровья или заболевания, оно может изменяться на разных этапах жизни и при патологических состояниях [28]. Если говорить о преобладающих родах бактерий, то в просвете кишечника находятся: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* и *Ruminococcus*, в то время как *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* и *Ruminococcus* связаны со слизистой оболочкой [29]. Тип протеобактерий представляет небольшой процент бактерий ЖКТ у здоровых людей [30].

Симптомы заболевания генерируются интероцептивными сигналами из кишечника и модулируются эмоциональными (тревога, депрессия), когнитивными (внимание, убеждения и ожидания) и мотивационными факторами [31]. При СРК регистрируют измененную активацию областей мозга, ответственных за когнитивную обработку и эмоциональные и вегетативные реакции на висцеральные и соматические стимулы, что согласуется с висцеральной гиперчувствительностью, повышенной бдительностью и тревожностью, связанной с симптомами заболевания [32]. В ряде работ было продемонстрировано, что модулирование активности областей мозга, ответственных за висцеральную боль, уменьшает проявления клинических признаков СРК [33].

Вегетативная нервная система опосредует связь между кишечником и мозгом. При СРК часто наблюдают снижение активности парасимпатической и повышение активности симпатической нервной системы. Снижение тонуса блуждающего нерва может быть вызвано стрессом и влиять на перистальтику и чувствительность кишечника, а также на периферическое воспаление и проницаемость кишечника [34].

С одной стороны, сенсорная информация передается в мозг через периферические нейроны, центростремительные нервные волокна, а функция ЖКТ регулируется центральной нервной системой (ЦНС) посредством центробежных импульсов. С другой стороны, ЖКТ находится под значительным влиянием вегетативной регуляции, от которой зависят моторная функция, процессы секреции и кровотока, а также транспорта воды и электролитов в кишечнике. Энтеральная нервная система (ЭНС) состоит из ганглиев и нервных волокон, располагающихся в стенках пищевода, желудка, кишечника, выводящих желчных и панкреатических протоках, сфинктере Одди, а также сети нервных ганглиев, обеспечивающих взаимодействие ЭНС с симпатической, парасимпатической нервной системой и ЦНС.

Когда моторно-эвакуаторная функция кишечника стимулируется механическим расширением, стрессом, воспалением и аллергенами, энтерохромаффинные клетки (ЭК) высвобождают 5-гидрокситриптамин (5-НТ) в качестве паракринного сигнала, действующего на тучные клетки (ТК) кишечника, спинальные афферентные клетки и нейроны в ЭНС. ТК кишечника высвобождают множество медиаторов паракринной сигнализации, включая гистаминовые и сериновые протеазы, химотрипсин и трипсин, а также серотонин. Некоторые из этих медиаторов диффундируют к рецепторам на афферентном, чувствительном к повреждению и механочувствительном конце нервных окончаний, и, как известно, это инициирует боль и вздутие живота, которые могут привести к манифестации СРК. Кроме того, 5-НТ влияет на спинномозговые афферентные нейроны, опосредуя центральные реакции на стимулы кишечника, а также на 5-НТ-рецепторы нейронов кишечника, воздействуя на сенсорные и моторные функции кишечника. Такие морфологические изменения в ЭНС согласуются с ускоренной передачей инфекции через кишечник и повышенной секрецией, что характерно для СРК-Д [35].

Таким образом, ЭНС содержит много нейротрансмиттеров или мозговых кишечных пептидов и может регулировать функцию кишечника с помощью различных нейротрансмиттеров. Когда изменяется внутриполостная среда ЖКТ, внутренние первичные сенсорные нейроны могут генерировать сильные сенсорные сигналы, которые поступают в ЦНС, вызывая чувство боли. Активация первичных нейронов в кишечном спле-

тении — один из механизмов, связанных с висцеральной гиперчувствительностью при СРК. Исследования энтеральных нейротрансмиттеров и их сложных сигнальных путей, а также взаимодействия энтеральных нейронов с периферическими глиальными клетками и мезенхимальными клетками Кахала привели к более сформированному пониманию функциональной регуляции ЭНС в патогенезе СРК [36].

Моторно-эвакуаторные нарушения не являются определяющими в патогенезе СРК. По данным ряда исследователей, транзит по толстой кишке нарушен только у 10–20% пациентов с СРК-З и СРК-С и у 25–45% пациентов с СРК-Д [37]. В то же время у пациентов с нормальным транзитом можно наблюдать нарушения моторики кишечника натощак и после приема пищи. У пациентов с СРК-З могут отмечать сниженную моторику, меньшее количество высокоамплитудных сокращений толстой кишки и замедленный транзит, тогда как у пациентов с СРК-Д регистрируют повышенную моторику, большее число высокоамплитудных сокращений толстой кишки и ускоренный транзит [38].

Время прохождения через толстую кишку обратно пропорционально коррелирует с консистенцией стула и, в меньшей степени, с его частотой. Вместе с тем симптомы боли в животе, вздутия живота и метеоризма слабо сочетаются или вообще не связаны со временем транзита по толстой кишке [39]. В то же время высокая амплитуда сокращений у пациентов с СРК-Д непосредственно связана с болью в животе [38]. На перистальтику ЖКТ могут влиять изменения в метаболизме серотонина (5-НТ), повышая его экспрессию у пациентов с СРК-Д и снижая его активность при СРК-З [40].

Стресс в раннем возрасте — один из наиболее распространенных факторов риска развития СРК. Однако молекулярные механизмы, с помощью которых стресс вызывает СРК, остаются неясными. ЭК, будучи главным источником периферического серотонина, играют ключевую роль в перистальтике кишечника, секреции, провоспалительных и противовоспалительных эффектах и внутренних ощущениях. ЭК могут влиять на различные стимулы и метаболиты микробиоты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты, изменять внутрикишечный просвет и передавать сигналы в мозг через афференты блуждающего и спинномозгового нервов [41]. Все больше данных свидетельствуют о том, что нарушение экспрессии 5-НТ имеет решающее значение в патогенезе СРК, вызванного стрессом в раннем возрасте. 5-НТ — важный нейромедиатор в ЦНС и ЭНС, обеспечивающий ключевую роль в регуляции внутренних ощущений и эмоций, таких как тревога и депрессия. ЭК осуществляют функциональную связь эпителиальных клеток, бокаловидных клеток [42], афферентных нейронов блуждающего

нерва [43] и миэнтериальных нейронов в слизистой оболочке ЖКТ, а также обуславливают тесное взаимодействие ЭНС со спинномозговыми афферентными окончаниями [43] и ТК кишечника в собственной пластинке посредством экспрессии 5-НТ [43].

Необходимо отметить, что ЭК — основные энтероэндокринные клеточные элементы [44], которые могут синтезировать и секретировать различные сигнальные молекулы и гормоны — 5-НТ, кортикотропин-рилизинг-гормон, холецистокинин, глюкагоноподобный пептид-1, пептид YY и вещество P [45]. Кроме того, ЭК содержат разные рецепторы, используемые для определения таких метаболитов, как глюкоза, фруктоза, аминокислоты, амиды липидов, олеоилэтаноламидов [46], кетонов, ниацина, ароматических кислот, ациламида, лактата и микробных метаболитов, включая короткоцепочечные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты [47].

Заслуживают особого внимания данные о том, что ЭК распознают фекальную одноцепочечную рибонуклеиновую кислоту (РНК) кишечных вирусов с помощью механочувствительного ионного канала Piezo1, необходимого для системного синтеза 5-НТ [48]. Соответственно, ЭК действуют как сторожевые клетки кишечника и играют актуальную роль в регуляции его гомеостаза. Они могут ощущать среду просвета и передавать сигналы в головной мозг через экзогенные афференты блуждающего и спинномозгового нервов. Аналогично сигналы от головного мозга могут передаваться в ЭК через блуждающий нерв и спинной мозг. Таким образом, ЭК могут иметь важное значение в системе «мозг—кишечник—микробиота».

Проведенное исследование с использованием животной модели, имитирующей стресс в раннем возрасте, полученный при разлучении с матерью, показало, что данное разделение индуцирует экспансию стволовых клеток кишечника и их дифференцировку в секреторные линии, включая ЭК, что приводит к их гиперплазии, увеличению продукции 5-НТ и висцеральной гипералгезии. Это позволяет предположить, что СРК, вызванный стрессом в раннем возрасте, может быть связан с усилением экспрессии 5-НТ ЭК. Кроме того, ЭК тесно связаны с продукцией кортикотропин-рилизинг гормона, ТК, фактором роста нейронов, желчными кислотами и короткоцепочечными жирными кислотами, вносящими существенный вклад в патогенез СРК. Из этого следует, что ЭК могут быть значимы в патогенезе СРК, вызванным стрессом в раннем возрасте.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что частым признаком СРК является минимальное воспаление слизистой оболочки толстой кишки, которое может быть вызвано нарушением эпителиального барьера, дисбактериозом или изменением уровня стресса, а также нару-

шением барьерной функции эпителия в результате стресса и неадекватного иммунного ответа. Это может быть ассоциировано с перенесенным инфекционным гастроэнтеритом, вызванным бактериями, паразитами или вирусами, в рамках так называемого ПИ-СРК [49].

Верификация гиперплазии ТК, особенно в нисходящей ободочной кишке, ректосигмоидной области [50] и в тонкой кишке [51] служит наиболее достоверным гистологическим признаком при СРК. При этом следует отметить, что гиперплазия ТК чаще встречается при СРК-Д и ПИ-СРК [52]. У ряда больных тяжесть и частота болей в животе коррелируют с наличием активированных ТК в непосредственной близости от нервных окончаний в слизистой оболочке кишечника [53]. Снижение IL-10 и, напротив, повышение уровня экспрессии IL-1 $\beta$  в крови у пациентов с СРК-Д ассоциируется с сопутствующей тревогой или депрессией [54].

Повышенная проницаемость у пациентов с ПИ-СРК и СРК-Д коррелирует с висцеральной чувствительностью и тяжестью симптомов заболевания [55]. Исследования, проведенные с помощью конфокальной лазерной эндомикроскопии показывают, что воздействие определенных пищевых антигенов может разрушить эпителиальный барьер примерно у 50% пациентов с СРК [56]. В связи с этим элиминация реагирующего антигена из рациона питания способствует значительному уменьшению клинических проявлений СРК [56].

Семейная кластеризация СРК связана как с генетическими, так и с общими факторами окружающей среды. При СРК описаны многочисленные генетические однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с фенотипами симптомов, регуляцией нейротрансмиссии, барьерной функцией, медиаторами воспаления, ионными каналами и метаболизмом желчных кислот [57, 58]. Однако метаанализ генов, связанных с медиаторами воспаления, не выявил значимых различий для большинства исследованных генов [59].

Таким образом, в настоящее время СРК рассматривают как результат нарушения взаимодействия между ЦНС и кишечником со сдвигом парадигмы патогенеза СРК с психосоматического на микроорганическое расстройство [60]. На стыке взаимодействия микробиоты и хозяина существует сеть кишечных нейронов, называемая кишечной нервной системой. Анатомически разделенная на подслизистое и миэнтериальное сплетения, ЭНС регулирует перистальтику кишечника и секрецию [61]. Факторы, влияющие на развитие нервной системы и состояние ЦНС, также могут воздействовать на целостность ЭНС. Кишечная микробиота влияет на развитие и функцию ЭНС через рецепторы распознавания образов, включая TLR, особенно TLR-2 и TLR-4. Эти TLR участвуют в распознавании микробных молекул [62].

Кишечные микробы способны вырабатывать большинство нейротрансмиттеров, обнаруженных в человеческом мозге. Хотя эти нейротрансмиттеры в основном действуют локально в кишечнике, модулируя кишечную нервную систему, существуют также неоспоримые доказательства того, что кишечные микробы могут воздействовать на ЦНС с помощью ряда механизмов. Например, лечение пробиотиками (бифидобактериями) может увеличить количество триптофана, предшественника серотонина. Некоторые виды лактобацилл изменяют метаболизм  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и экспрессию рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты в ЦНС [63]. Доклинические исследования показывают, что блуждающий нерв — основной путь влияния кишечной микробиоты на ЦНС. Изменения в кишечном микробиоме могут изменять перистальтику ЖКТ, висцеральную чувствительность, проницаемость кишечника и консистенцию стула [64]. Однако убедительных доказательств специфического профиля микробиома кишечника при СРК нет [65]. В то же время комплексный лонгитюдный мультимикс-анализ микробиома кишечника, метаболома, эпигенома хозяина и транскриптома в контексте симптомов и физиологии хозяина у пациентов с СРК-З и СРК-Д обнаружил специфические для этих подтипов клинические проявления, сопряженные с определенными вариациями микробного состава и их функциями [66, 67]. Остается неясным, вторичны ли такие микробиологические изменения и связаны ли они с другими патогенетическими факторами, включая конкретные продукты питания, нежелательные лекарственные реакции, измененную физиологическую реакцию на желудочно-кишечный транзит или содержание воды в ЖКТ. Эксперты Римского фонда признают в IV Римских критериях, что СРК в настоящее время рассматривают как нарушение «взаимодействия кишечника с мозгом», а не «взаимодействия мозга с кишечником» [68]. Это дает основание утверждать, что между ЖКТ и ЦНС существует связь, и она опосредуется нейротрансмиттерами, воспалительными цитокинами, блуждающим нервом и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой. Так, у пациентов с СРК наблюдают аномальную секрецию серотонина и дофамина, и как степень, так и пропорция этих изменений могут играть определяющую роль в клинической картине заболевания [69]. По существу, нарушение оси «кишечник—мозг» с формированием висцеральной гипералгезии — доминирующая причина всех ФЗ ЖКТ [70] и ключевая гипотеза для объяснения классических клинических симптомов [71].

Состав и функции кишечной микробиоты — основные области исследований ФЗ ЖКТ. Несмотря на определенные противоречия в результатах различных изысканий, сделан общий вывод о снижении бактериального

разнообразия у пациентов с СРК и увеличении временной нестабильности микробиоты [72]. Популяции микроорганизмов, таких как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium*, значительно истощены у пациентов с СРК, что негативно влияет на течение заболевания [73]. У пациентов с СРК также часто отмечают увеличение популяции патогенных микроорганизмов, в том числе *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter concisus*, *Clostridium difficile*, *H. pylori*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.* и *Salmonella spp.* При этом надо отметить, что *Campylobacter jejuni* и *Campylobacter concisus* способны разрушать кишечный барьер, провоцируя гибель клеток и увеличивая проницаемость слизистой кишечника [74, 75].

У пациентов с СРК отмечают доминирование широкого спектра психоневрологических симптомов, которые ухудшают основные функции ЖКТ, формируя висцеральную гиперчувствительность, измененную проницаемость мембран эпителия кишечника и моторную дисфункцию [76]. Все это способствует манифестации СРК за счет определенной суммы четко выверенных патогенных факторов с частой сменой разрешающего патогенетического механизма.

## 1.2. ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ДИАРЕЕЙ

Среди генетических вариаций проведенные исследования определили вариацию гена гипоморфной сахаразы-изомальтазы как механизм, участвующий в развитии СРК, особенно симптомов при СРК-Д [77]. Дефицит гипоморфной сахаразы-изомальтазы — это состояние, при котором содержание фермента сахаразы-изомальтазы, вырабатываемого щеточной каймой тонкого кишечника и обеспечивающего метаболизм сахарозы, недостаточно. Это приводит к накоплению в толстой кишке непереваренных дисахаридов, полученных из крахмала и сахарозы, которые затем ферментируются с образованием газов, способствуя возникновению боли и вздутия живота, что сопровождается манифестацией осмотической диареи [78, 79]. Этот дефицит следует учитывать при дифференциальной диагностике пациентов с симптомами, подобными СРК [79]. Более того, существуют первичная и вторичная формы дефицита сахаразы-изомальтазы. Первая форма зависит от генетических условий, в то время как вторая определяется атрофией ворсинок двенадцатиперстной кишки и/или воспалением [79].

Бактерии, грибки и простейшие — все они участвуют в развитии СРК. Колонизация инородной микробиоты и чрезмерный рост резидентной