# Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

**Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации**

на правах рукописи

# КУЧУМОВА

**Светлана Юрьевна**

**Патогенетическое и клиническое значение кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника»**

14.01.28 – гастроэнтерология

# Д и с с е р т а ц и я

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук

профессор А.А. Шептулин

Москва – 2014

# Содержание

[Список сокращений 4](#_bookmark0)

[Введение 6](#_bookmark1)

[Глава 1. Обзор литературы 10](#_bookmark2)

* 1. [Понятие микробиома 10](#_bookmark3)
  2. [. Методы диагностики кишечной микрофлоры 11](#_bookmark4)

[1.3. Качественный и количественный состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта у](#_bookmark5) [здоровых лиц 14](#_bookmark5)

[1.4. Качественный и количественный состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта у](#_bookmark6) [больных СРК 18](#_bookmark6)

* 1. [. Физиологическое значение кишечной микрофлоры 24](#_bookmark8)
  2. [. Патогенетическое значение кишечной микрофлоры у больных с CРК 29](#_bookmark9)

[1.7. Связь клинических симптомов заболевания с качественным и количественным составом](#_bookmark10) [микрофлоры у больных СРК 35](#_bookmark10)

[1.8. Методы коррекции кишечной микрофлоры. Доказательная база эффективности](#_bookmark11) [пробиотиков у больных СРК 35](#_bookmark11)

[1.9. Возможные пути влияния пробиотиков на механизмы развития и клинические проявления](#_bookmark12) [СРК 39](#_bookmark12)

[1.10. СРК и микрофлора: нерешенные вопросы 41](#_bookmark13)

[Глава 2. Методы исследования 42](#_bookmark14)

[Глава 3. Результаты собственных исследований 55](#_bookmark15)

* 1. [. Общая характеристика больных СРК 55](#_bookmark16)
  2. [. Особенности клинической картины у больных СРК-Д и СРК-З 57](#_bookmark17)

[3.3. Показатели аноректальной манометрии высокого разрешения у больных СРК и лиц](#_bookmark18) [контрольной группы 69](#_bookmark18)

[3.4. Состояние кишечной микрофлоры у пациентов с СРК и лиц контрольной группы76](#_bookmark19)

[3.5. Результаты тестирования больных СРК-Д и СРК-З по методике «Классификация](#_bookmark20) [интрацептивных ощущений» 88](#_bookmark20)

# [Глава 4](#_bookmark21) [Влияние лекарственных препаратов на выраженность](#_bookmark22) [клинических симптомов заболевания, состояние кишечной микрофлоры и](#_bookmark22) [уровень качества жизни 96](#_bookmark22)

[4.1. Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с СРК-Д до начала терапии...97](#_bookmark23)

[4.2. Сравнительная эффективность препаратов Флорасан-Д и Энтерол в группе пациентов с](#_bookmark24) [СРК-Д 99](#_bookmark24)

[4.3. Сравнительная эффективность препарата Флорасан-Д и плацебо в группе пациентов с](#_bookmark25) [СРК-Д 105](#_bookmark25)

[4.4. Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с СРК-З до начала терапии.110](#_bookmark26)

[4.5. Сравнительная эффективность препаратов Флорасан-Д и Резолор в группе пациентов с](#_bookmark27) [СРК-З 113](#_bookmark27)

[4.6. Сравнительная эффективность препарата Флорасан-Д и плацебо в группе пациентов с](#_bookmark28) [СРК-З 119](#_bookmark28)

# [Глава 5 Обсуждение полученных результатов 127](#_bookmark29)

# [Выводы 147](#_bookmark30)

# [Практические рекомендации 149](#_bookmark31)

# [Список литературы 150](#_bookmark32)

# [Приложение 1 Карта расспроса больного с синдромом раздраженного](#_bookmark227) [кишечника 173](#_bookmark227)

# [Приложение 2 Шкала Гамильтона (HARS) для оценки тревоги.. 175](#_bookmark228) [Приложение 3](#_bookmark229) [Шкала Гамильтона (HDRS) для оценки депрессии178](#_bookmark229) [Приложение 4](#_bookmark230) [Шкала депрессии Бека 185](#_bookmark230)

# [Приложение 5 Методика «Классификация интрацептивных](#_bookmark231) [ощущений» 190](#_bookmark231)

# [Приложение 6 Опросник SF-36 191](#_bookmark232)

# [Приложение 7](#_bookmark233) [Бристольская шкала формы кала 195](#_bookmark234)

# Список сокращений

АС – анальный сфинктер (ВАС – внутренний анальный сфинктер, НАС – наружный анальный сфинктер)

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ДГГЭ – денатурирующий градиентный гель-электрофорез ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты ЛПС – липополисахариды

РАИР – ректоанальный ингибиторный рефлекс РНК – рибонуклеиновая кислота

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СРК – синдром раздраженного кишечника (СРК-Д - синдром раздраженного кишечника с диареей, CРК-З - синдром раздраженного кишечника с запором)

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия DC – дендритные клетки

HARS – Hamilton Anxiety Rating Scale (шкала Гамильтона для оценки тревоги)

HDRS – Hamilton Depression Rating Scale (шкала Гамильтона для оценки депрессии)

HRAM – High Resolution Anorectal Manometry (аноректальная манометрия высокого разрешения)

JAMs - junctional adhesion molecules (соединительные молекулы адгезии) Ig Е – иммуноглобулин Е

ИЛ – интерлейкин

INF-γ – интерферон-гамма

NF-kB – nuclear factor kB (транскрипционный фактор kB) NLR – NOD-like receptor (нод-подобный рецептор)

NK – natural killers (клетки-киллеры)

PAMP – patogen-associated molecular patterns (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны)

PRR – pattern-recognition receptors (паттерн-распознающие рецепторы) Th – Т-хелперные клетки

TFF – трефоиловый фактор

TLR – toll-like receptor (толл-подобный рецептор)

WGS – whole-genome sequencing (полногеномное секвенирование) ZO – zonula occludens (запирающая зона)

# Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к наиболее часто встречающимся заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): распространенность СРК в странах Европы и Северной Америки составляет примерно 10-15% (от 1 до 45% среди населения отдельных стран) [(Lovell R.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lovell%20RM%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22426087)., [Ford A.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ford%20AC%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22426087)., 2012). Заболевание значительно ухудшает качество жизни, снижает социальную активность пациентов, а также требует значительных материальных затрат на лечение и обследование больных (Lee B.J., Bak Y.T., 2011). Однако эффективность большинства применяемых лекарственных препаратов и схем не превышает 40% (Camilleri M., 2001; Ford A., 2009), что свидетельствует о недостаточной изученности патогенеза СРК.

В последние годы на основании проведенных исследований накоплено значительное количество информации относительно биологических изменений, вносящих свой вклад в формирование симптомов СРК. Например, доказанным считается повышение проницаемости кишечной стенки за счет нарушения синтеза белков, формирующих плотные клеточные контакты между эпителиоцитами; изменение экспрессии сигнальных рецепторов, осуществляющих взаимодействие организма хозяина с бактериальными клетками; нарушение цитокинового профиля в сторону повышения провоспалительных цитокинов; наличие неспецифического воспаления в стенке кишки; а также изменение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры (Arumugam M., 2011; [Belmonte L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Belmonte%20L%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=23028414)., 2012; Qin J., 2012; Musso G., 2010; Greer J.B., 2011; [Boroni Moreira A.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Boroni%20Moreira%20AP%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=23478685)., 2012).

Изменение кишечного микробиома в настоящее время считается одним из ключевых факторов, который в сочетании с имеющимися биологическими изменениями в кишечной стенке приводит к формированию симптомов заболевания, в связи с чем представляется актуальным углубленное изучение состава кишечной микрофлоры, совершенствование методов диагностики

микробиома у больных СРК и поиск более эффективных схем лечения с учетом патогенетической роли кишечной микрофлоры в формировании его симптомов.

# Цель исследования

Изучить патогенетическое и клиническое значение кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и ее взаимосвязь с клиническим вариантом течения заболевания и эмоциональными нарушениями.

# Задачи исследования

* + 1. Изучить количественный и качественный состав кишечной микрофлоры у больных СРК.
    2. Сопоставить результаты применения современных методов оценки состава кишечной микрофлоры с широко распространенным методом бактериологического исследования кала.
    3. Оценить наличие синдрома избыточного бактериального роста у больных с СРК.
    4. Оценить влияние различных групп препаратов на клиническую картину заболевания, состав кишечной микрофлоры и качество жизни у больных СРК.

# Научная новизна

У больных СРК впервые изучалась взаимосвязь между изменением качественного и количественного состава кишечной микрофлоры (бактериологическое исследование кала, водородный дыхательный тест с лактулозой, секвенирование гена 16S рРНК бактерий в образцах кала), изменением давления анального сфинктера и чувствительности прямой кишки

(аноректальная манометрия высокого разрешения), эмоциональными нарушениями (шкалы тревоги и депрессии Гамильтона, Бека) восприятием внутренних телесных ощущений (тест дескрипторов интрацептивных ощущений); а также влияние выявленных изменений на клиническую картину заболевания и эффективность лекарственной терапии.

# Практическая значимость и пути реализации работы

На основании проведенного исследования сделан вывод о целесообразности исследования у больных СРК синдрома избыточного бактериального роста при помощи водородного дыхательного теста с лактулозой, изучения качественного состава кишечной микрофлоры и проведения коррекции выявленных нарушений при помощи пробиотических препаратов.

# Апробация работы

Материалы работы доложены на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им И.М. Сеченова, XX Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, октябрь 2014), XXII Европейской объединенной гастроэнтерологической неделе (Вена, октябрь 2014).

# Публикации

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ в отечественных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

# Объем и структура работы

Диссертация изложена на 195 страницах машинописного текста, иллюстрирована 34 таблицами, 19 рисунками и двумя клиническими наблюдениями. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания

методов исследования, главы, посвященной результатам собственных исследований и лечению больных, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 213 источников (43 отечественных и 170 зарубежных).

Работа выполнена на базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко УКБ № 2 Первого МГМУ им И.М. Сеченова.

# Глава 1. Обзор литературы

Синдром раздраженного кишечника (СРК) определяется как комплекс функциональных нарушений, включающий в себя боли в животе, которые уменьшаются после акта дефекации, сопровождаются изменением частоты и консистенции стула и отмечаются не менее трех дней в месяц на протяжении последних трех месяцев при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев (Римские критерии III) [[133](#_bookmark152)].

Согласно современной концепции патогенеза СРК (Drossman D.A., 2006) в формировании функциональных расстройств ЖКТ, в том числе СРК, важную роль играют генетическая предрасположенность, а также психо-социальные факторы, включающие в себя стрессовые ситуации, нарушение копинга (способности преодолевать стресс) и недостаточную социальную поддержку. Сочетание данных составляющих приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности и нарушению моторики кишки.

В настоящее время схема патогенеза может быть дополнена целым рядом звеньев, касающихся изменений, локализованных на уровне кишечной стенки: таких как увеличение экспрессии сигнальных рецепторов, белков плотных контактов, нарушение цитокинового профиля, наличие неспецифического воспаления, а также изменение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры [[51](#_bookmark76),[87](#_bookmark109),[120](#_bookmark139),[178](#_bookmark194)].

Что касается последнего фактора, то его значение остается спорным, ввиду достаточно противоречивых сведений относительно особенностей кишечного микробиома как у пациентов, страдающих данным заболеванием, так и у здоровых лиц.

# 1.1 Понятие микробиома

Нормальную микрофлору человека следует рассматривать как совокупность множества микробиоценозов (сообществ микроорганизмов),

характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотоп (место обитания) в организме. ЖКТ является самым крупным ареалом обитания микрофлоры. Общее количество обитающих в нем микробных клеток превышает число клеток органов и тканей организма человека в 10 раз [[161](#_bookmark177)].

В настоящее время понятие кишечной микрофлоры все чаще заменяется терминами «микробиота» или «микробиом». Термин «микробиом» был впервые предложен американским генетиком Джошуа Ледербергом в 2001 году [[124](#_bookmark143)]. Микробиом представляет собой совокупность геномов микроорганизмов, обитающих в кишечнике человека, который можно рассматривать в качестве отдельного органа, ответственного за множество метаболических процессов, протекающих в организме [[164](#_bookmark180)].

# Методы диагностики кишечной микрофлоры

С середины ХХ века с целью изучения микробного пейзажа толстой кишки широко применялся бактериологический метод исследования, основанный на применении различных питательных сред для выращивания микробных популяций (живых культур) в зависимости от их метаболической активности. Однако значительный промежуток времени (до 10 дней), необходимый для получения результатов, применение дорогостоящих питательных сред, зависимость результатов исследования от соблюдения необходимых условий взятия образцов, их хранения и сроков транспортировки являются существенными недостатками исследования. Кроме того, при помощи данного метода определяется преимущественно просветная микрофлора, а идентифицировать простейшие, вирусы и грибы не предоставляется возможным [[139](#_bookmark157)].

На сегодняшний день в мировой практике «золотым стандартом» диагностики нарушения качественного и количественного состава микрофлоры тонкой кишки (в частности, синдрома избыточного бактериального роста –

состояния, при котором наряду с увеличением общего количества бактерий в тонкой кишке >105 КОЕ/мл происходит изменение бактериального спектра в сторону грамотрицательных и анаэробных штаммов) служит посев аспирата тонкокишечного содержимого [[19](#_bookmark47)]. Забор аспирата осуществляется с помощью специального зонда, либо энтероскопа. К наиболее часто выявляемым при культуральном исследовании аспирата микроорганизмам относятся стрептококки, эшерихии, лактобациллы и бактероиды [[187](#_bookmark203)]. Однако исследование микробной культуры требует специальных условий для анаэробного культивирования и обладает рядом недостатков, таких как низкая воспроизводимость, трудность идентификации некультивируемых бактерий и невозможность оценки пристеночной микрофлоры. Кроме того, при помощи традиционной энтероскопии не может быть диагностирован «дистальный» СИБР, локализованный преимущественно в подвздошной кишке [[61](#_bookmark85),[94](#_bookmark116)].

Дыхательные тесты, в связи с их безопасностью, неинвазивностью, относительной простотой выполнения и невысокой стоимостью в настоящее время служат основным методом для диагностики СИБР. Независимо от используемого субстрата все дыхательные тесты основаны на определении продуктов метаболизма кишечных бактерий в выдыхаемом воздухе: например, водорода или углекислого газа (дыхательный тест с С14-D-ксилозой) [[126](#_bookmark145),[184](#_bookmark200)].

В клинической практике применяются преимущественно водородные

тесты, субстратом для которых служат глюкоза и лактулоза [[94](#_bookmark116),[119](#_bookmark138),[171](#_bookmark187)], ферментирующиеся кишечной микрофлорой с образованием водорода. Концентрация последнего в выдыхаемом воздухе косвенно отражает количество бактерий и их метаболическую активность в кишечнике. К сожалению, водородные дыхательные тесты недостаточно стандартизированы, протоколы их проведения различаются по объему и концентрации тестового субстрата (глюкозы, лактулозы), продолжительности исследования, временным интервалам между дыхательными пробами, значению порогового уровня водорода [[94](#_bookmark116)].

В последние годы более широкими темпами развивается также метагеномика – раздел генетики, ответственный за изучение геномов микроорганизмов. Выделение микробной ДНК путѐм полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующего секвенирования (определения нуклеотидной последовательности ДНК) даѐт возможность получить информацию обо всех генах, входящих в состав сообщества микроорганизмов.

Методы секвенирования основаны на идентификации маркерных генов (16S рРНК для бактерий и археев, 18S рРНК – для эукариот) или же на определении полного генома (полногеномное секвенирование, whole-genome sequencing, WGS).

В большинстве современных исследований, посвященных изучению кишечной микрофлоры, в качестве маркера генетического разнообразия используется 16S рибосомальная РНК (16S рРНК), которая служит обязательным компонентом любой бактериальной клетки и используется для видовой верификации бактерий (размер гена 16S рРНК составляет около 1500 нуклеотидных пар). Значительная часть гена представлена консервативными областями, имеющими практически одинаковый нуклеотидный состав у различных микроорганизмов, что позволяет подбирать универсальные праймеры (короткие фрагменты нуклеиновой кислоты, комплементарные РНК-мишени, служащей затравкой для синтеза комплементарной цепи с помощью РНК- полимеразы) для амплификации (увеличения числа копий) фрагментов гена различной длины, содержащих видоспецифичные вариабельные участки, определив нуклеотидный состав которых, можно идентифицировать микроорганизмы путем сравнения этих последовательностей с образцами, представленными в базах данных [[57](#_bookmark82),[143](#_bookmark161)].

Помимо исследования генома микробных клеток, определение количественного и качественного состава кишечной микрофлоры возможно также при помощи исследования метаболома – всех метаболитов, служащих конечным продуктом обмена веществ в бактериальной клетке.

В основе изучения метаболома лежат хроматографические методы. Хроматография представляет собой разделение смесей на составляющие их вещества, основанное на распределении компонентов между двумя фазами – подвижной и неподвижной. В зависимости от агрегатного состояния подвижной фазы хроматографические методы разделяются на жидкостные (подвижная фаза – жидкость) и газовые (подвижная фаза – газ).

Для изучения метаболома применяются методы газо-жидкостной хроматографии фекалий (ГЖХ), основанной на определении метаболической активности анаэробной микрофлоры по спектрам и уровням летучих жирных кислот (уксусная, пропионовая, изомасляная, масляная кислота и др.) и органических соединений (фенола, индола), а также газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС) для определения состава микроорганизмов по нелетучим жирным кислотам (молочная, щавелевоуксусная, щавелевая, янтарная, пировиноградная и др.), альдегидам и стеринам, входящим в состав их клеточной стенки на основании разделения данных веществ на хроматографе и анализе их состава в динамическом режиме на масс-спектрометре [[34](#_bookmark59),[81](#_bookmark104)].

К недостаткам хроматографических методов можно отнести необходимость выполнения многократных исследований для анализа широкого диапазона микроорганизмов, особенности компьютерной обработки и высокую стоимость исследования [[4](#_bookmark36)].

# Качественный и количественный состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта у здоровых лиц

Общая биомасса живущих в организме человека микроорганизмов составляет от 1,5 до 3 кг, причем состав их меняется в зависимости от образа жизни, рациона питания, возраста человека и приема им различных

лекарственных средств (например, ингибиторов протонной помпы, антибактериальных препаратов) [[115](#_bookmark134),[201](#_bookmark216)].

В полости рта доминирующее положение среди бактерий занимают стрептококки (до 60% всей микрофлоры ротоглотки), также встречаются бактероиды, актиномицеты, фузобатерии и вейонеллы [[32](#_bookmark58)]. Анаэробов в ротовой полости в 10 раз больше, чем аэробов. У здоровых людей микрофлора полости рта выполняет функции биологического барьера, препятствующего размножению болезнетворных бактерий, попадающих в полость рта из внешней среды.

Желудок и проксимальный отдел тонкой кишки, учитывая антимикробное действие соляной кислоты, содержат относительно небольшое количество бактерий (103 и 105 КОЕ/мл соответственно).

В дистальном отделе подвздошной кишки находится переходная зона между микрофлорой тощей кишки, заселенной в основном факультативными анаэробами, и микрофлорой толстой кишки, колонизация бактериями в этой области может достигать 107 КОЕ/мл. В просвете толстой кишки в норме содержится большое количество микроорганизмов, представленных в основном бактериями (1014-1015 КОЕ в 1г кишечного содержимого) [[161](#_bookmark177)], являющимися преимущественно облигатными анаэробами, такими как *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Clostridium.* Соотношение анаэробных и аэробных бактерий составляет 100-1000:1, что объясняется медленным транзитом содержимого и низким уровнем кислорода в этом сегменте кишки [[169](#_bookmark185)].

Если ранее предполагалось, что число видов бактерий в кишечнике человека в среднем составляет от 500 до 1000 [[207](#_bookmark222)], то на данный момент имеются данные о том, что микробиота состоит более чем из 35000 видов

бактерий, при этом около 70% всех микробных клеток обитает в толстой кишке [[92](#_bookmark114),[177](#_bookmark193)].

В 2007г. в США стартовал проект «Микробиом человека**»** (Human Microbiome Project, НМР), инициированный Национальным институтом здоровья США (US National Institutes of Health). Целью данного проекта являлась расшифровка генома бактерий, населяющих организм человека, при помощи метода секвенирования ДНК [[198](#_bookmark213)]. В рамках проекта у 242 здоровых добровольцев – 129 мужчин и 113 женщин – были взяты пробы с кожи (позадиушной и локтевой складок), со слизистой оболочки полости носа и ротоглотки, образцы слюны и кала. В 2012г. опубликованы первые результаты, согласно которым человеческий микробиом содержит более 10000 различных видов микроорганизмов [[107](#_bookmark126)].

Расшифровка генома бактерий, населяющих ЖКТ, производится также в рамках научной программы MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) Европейского консорциума, в котором принимают участие представители 8 стран (Франция, Дания, Германия, Испания, Италия, Голландия, Англия и Китай). У 124 испытуемых, среди которых оказались как здоровые добровольцы, так и пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника и ожирением, в общей сложности было расшифровано более 3,3 миллионов генов микроорганизмов, что почти в 200 раз превышает геном человека. Более чем 99% генов оказались принадлежащими бактериям; из 1000 видов бактериальных клеток, идентифицированных в ходе исследования, 160 видов бактерий составляют основу кишечной микрофлоры каждого человека [[164](#_bookmark180)].

В исследовании J. Tap и соавт. (2009), включавшем 17 здоровых добровольцев, в результате анализа 10456 нуклеотидных последовательностей фрагментов генов 16S рРНК в составе микробиоты кишечника было обнаружено 3180 микроорганизмов. Бактерии относились преимущественно к

двум основным типам: *Firmicutes* (79,4 %) и *Bacteroidetes* (16,9 %); значительно меньшую часть составляли *Actinobacteria* (2.5 %), *Proteobacteria* (1 %) и *Verrumicrobia* (0.1 %). Большинство представителей кишечной микрофлоры были индивидуальны для каждого из исследуемых, однако 2,1% из них (66 видов) обнаруживалось у 50% лиц, причем культивируемыми оказались только 24 [[193](#_bookmark208)].

В исследовании M.J. [Claesson](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Claesson%20MJ%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20571116) и соавт. (2011) у 161 добровольца в возрасте старше 65 лет (основная группа) и 9 здоровых добровольцев в возрасте 28-46 лет (группа контроля) проводилось сравнение микробных сообществ в образцах кала методом секвенирования ДНК. В группе лиц старше 65 лет в 57% случаев преобладающим типом бактерий оказались *Bacteroidetes*, у лиц контрольной группы – *Firmicutes (51%)* [[70](#_bookmark93)].

В работе М. Arumugam и соавт. (2011), изучавших образцы кала 33 добровольцев из четырех стран Азии, Европы и США, было показано, что независимо от пола, возраста, страны проживания, индекса массы тела все образцы можно было разделить на 3 группы (энтеротипа): с преобладанием рода *Bacteroides, Prevotella, Ruminococcus* [[46](#_bookmark71)].

С. [De Filippo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=De%20Filippo%20C%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20679230) и соавт. (2010), исследуя рацион европейских детей, богатый животными жирами, белками, легкоусваиваемыми углеводами, и африканских детей, в рацион которых входили преимущественно пищевые волокна и растительные углеводы, выявили зависимость кишечной микрофлоры от характера питания. В группах отмечалось достоверное различие в содержании *Firmicutes* и *Bacteroidetes*: первый тип преобладал у европейских, второй – у африканских детей. Как известно, бактероиды метаболизируют неусваиваемые углеводы до основных конечных продуктов метаболизма – короткоцепочечных жирных кислот, которые оказывают протективный эффект в отношении кишечного эпителия [[79](#_bookmark102)].

Таким образом, анализ проведенных исследований показывает, что основными представителями кишечного микробиома служат типы *Firmicutes* и *Bacteroidetes,* однако, пока еще недостаточно данных для того, чтобы сделать однозначные выводы о полном составе микрофлоры желудочно-кишечного тракта у здоровых лиц и факторах, определяющих его разнообразие.

# Качественный и количественный состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта у больных СРК

## *Количественный состав микрофлоры у больных СРК*

В последние годы в литературе широко обсуждается проблема качественного и количественного изменения состава кишечной микрофлоры у пациентов, страдающих СРК. В частности, неоднократно высказывалось предположение о связи синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и СРК. СИБР представляет собой патологическую бактериальную колонизацию тонкой кишки более 105/мл со сдвигом бактериального спектра в сторону грамотрицательных и анаэробных штаммов [[19](#_bookmark47)].

В исследованиях M. Pimentel и соавт. (2002, 2003) наличие СИБР было выявлено у 84% больных СРК и у 20% здоровых добровольцев, составивших группу контроля [[158](#_bookmark174),[159](#_bookmark175)].

E.D. Shah и соавт. (2010) провели мета-анализ, объединивший результаты

11 исследований, в которых приняли участие 1076 пациентов с СРК, и показали, что большинство исследователей чаще применяли водородный дыхательный тест с лактулозой, чем с глюкозой, фруктозой и ксилозой (в 5 из 11 работ). Такое предпочтение, вероятно, связано с тем, что лактулоза доступна для бактерий всех отделов пищеварительного тракта, тогда как глюкоза позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкой кишки [[178](#_bookmark194)]. Сходные данные о более частом применении дыхательного теста с лактулозой были получены R. [Khoshini](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Khoshini%20R%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17990113) [[117](#_bookmark136)]. E.D. Shah и соавт. (2010) отметили, что в целом изменение показателей дыхательных тестов у пациентов

1.69-11.80) [[178](#_bookmark194)].

Однако, согласно данным мета-анализа 12 работ с включением 1921 пациента с СРК, выполненных для определения связи между СИБР и СРК, была выявлена существенная диссоциация между обнаружением СИБР при проведении дыхательных тестов с лактулозой (54%) и глюкозой (31%) и его подтверждением при бактериологическом исследовании аспирата из тонкой кишки (4%) [[71](#_bookmark94)].

E.M. Quigley (2011) полагает, что СИБР не является основным фактором в патогенезе СРК, поскольку предпосылкой обнаружения положительных результатов при проведении водородных дыхательных тестов служит, по его мнению, не наличие СИБР, а ускорение транзита по тонкой кишке [[71](#_bookmark94)].

Кроме того, было высказано предположение о возможном участии в развитии СИБР ингибиторов протонного насоса, часто назначаемых данной категории больных [[89](#_bookmark111)]. Однако, в исследованиях R.S. [Choung](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Choung%20RS%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21395630) и D. Law каких- либо различий в применении ИПП у пациентов с CРК и здоровыми добровольцами выявлено не было [[69](#_bookmark92),[123](#_bookmark142)].

Таким образом, роль количественного нарушения состава микрофлоры кишечника и возможности применения водородных дыхательных тестов для диагностики СИБР у больных СРК остаются пока недостаточно изученными.

## *Качественный состав микрофлоры у больных СРК*

В [Таблица 1](#_bookmark7) представлены результаты ряда исследований, посвященных изучению качественного состава кишечной микрофлоры у больных СРК.

Проводимые ранее исследования качественного состава микрофлоры у больных СРК основывались на применении культурального метода диагностики [[47](#_bookmark72),[182](#_bookmark198)]. Использование молекулярно-генетического анализа позволило получить более точные сведения о разнообразии микробиоты у таких больных в сравнении со здоровыми добровольцами [[112](#_bookmark131),[114](#_bookmark133),[121](#_bookmark140),[168](#_bookmark184)].

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Авторы** | **Вариант СРК** | **Метод**  **исследования** | **Результат** |
| Si J. (2004) | CРК (n=25)  Контроль (n=19) | Культуральный | * ↓ Bifidobacterium * ↑ Enterobacteriaceae |
| Malinen Е.  (2005) | CРК (n=27)  Контроль (n=22) | кПЦР | * ↓ Lactobacillus (СРК- Д) * ↑ Veillonella (СРК-З) |
| Mättö J.  (2005) | СРК (n=26)  Контроль (n=25) | Культуральный  ПЦР-ДГГЭ | * ↑ Coliform bacteria * ↑ аэробы : анаэробы |
| Kassinen А.  (2007) | CРК (n=24)  Контроль (n=23) | 16S рРНК  кПЦР | * ↓ Collinsella aerofaciens * ↓ Cl. cocleatum * ↓ Coprococcus eutactus |
| Kerckhoffs А.  (2009) | CРК (n=41)  Контроль (n=26) | Флуоресцентная  гибридизация кПЦР | * ↓ Bifidobacterium |
| Krogius-  Kurikka L. (2009) | СРК-Д (n=10)  Контроль (n=23) | ГЦ-профиль  16S рРНК | * ↑ Proteobacteria * ↑ Firmicutes * ↓ Actinobacteria * ↓ Bacteroidetes |
| Tana С.  (2010) | CРК (n=26)  Контроль (n=26) | Культуральный  кПЦР | * ↑ Veillonella * ↑ Lactobacillus |
| Carroll I.  (2010) | CРК-Д (n=10)  Контроль (n=10) | Культуральный  кПЦР | * ↓ аэробных бактерий * ↑ Lactobacillus |

Таблица 1 Изменение состава кишечной микрофлоры у больных СРК

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Авторы** | **Вариант СРК** | **Метод**  **исследования** | **Результат** |
| Ponnusamy K.  (2011) | СРК (n=11)  Контроль (n=8) | Культуральный  ПЦР-ДГГЭ | * ↑ Bacteroidetes, * ↑ Lactobacillus |
| Rinttila Т.  (2011) | СРК (n=96)  Контроль (n=23) | кПЦР | * S aureus (17%) |
| Rajilic-  Stojanovic М. (2011) | СРК (n=62)  Контроль (n=42) | 16S рРНК  кПЦР | * ↑ Dorea, Ruminococcus,   Clostridium   * ↓ Bacteroidetes, Вifidobacterium,   Faecalibacterium |
| Parkes G.  (2012) | СРК (n=47)  Контроль (n=26) | FISH  Конфокальная микроскопия | * ↑ Clostridium, Bacteroidetes * ↓ Вifidobacterium |

Согласно данным E. [Malinen](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Malinen%20E%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=15667495) и соавт. (2005), полученных на основании применения количественной ПЦР (кПЦР) в образцах кала пациентов, страдающих СРК, различия качественного состава микрофлоры зависели от варианта течения заболевания: в частности, отмечалось уменьшение количества *Lactobacillus* при диарейном варианте и увеличение количества *Veillonella* при констипационном варианте СРК [[137](#_bookmark155)].

Финские исследователи J. Mättö и соавт. (2005) изучали кишечную микрофлору при помощи культурального метода в сочетании с ПЦР- диагностикой и последующим проведением денатурирующего градиентного гель-электрофореза (ДГГЭ). У пациентов с СРК было выявлено увеличение количества колиформных бактерий, а также соотношения аэробов и анаэробных бактерий. Отмечалась нестабильность состава кишечной микрофлоры в образцах кала, исследованных в динамике через 3 и 6 месяцев у

9 из 21 пациентов, что авторы объясняли назначением пациентам антибиотиков в ходе проводимого исследования [[138](#_bookmark156)].

В работе А. Kassinen и соавт. (2007) с использованием техники секвенирования гена 16S рРНК и кПЦР в образцах кала пациентов, страдающих СРК, по сравнению со здоровыми добровольцами было отмечено уменьшение бактерий родов *Coprococcus, Collinsella и Coprobacillus* [[112](#_bookmark131)].

При исследовании кишечной микрофлоры, выделенной из образцов кала и биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (Kerckhoffs А., 2009), с применением флуоресцентной гибридизации и кПЦР, у пациентов с СРК было выявлено 2х-кратное уменьшение уровня бифидобактерий по сравнению со здоровыми добровольцами. На видовом уровне было отмечено снижение количества *Bifidobacterium catenulatum* [[114](#_bookmark133)].

L. Krogius-Kurikka и соавт. (2009), применявшие метод секвенирования 16S рРНК и определения процентного содержания нуклеотидов (гуанин- цитозин) у 10 пациентов с диарейным вариантом CРК и группы здоровых добровольцев, выявили достоверные различия между двумя группами. У пациентов с диарейным вариантом СРК отмечалось увеличение содержания *Proteobacteria* и *Firmicutes*, но уровень *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* по сравнению с группой контроля был снижен [[121](#_bookmark140)].

В исследовании С. Tana и соавт. (2010), применявших ПЦР-диагностику, у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми добровольцами в образцах кала определялось большее количество *Lactobacillus* и *Veillonella* (причем, у пациентов со смешанным вариантом CРК содержание последних преобладало) [[192](#_bookmark207)].

1. Carroll и соавт. (2010) изучали изменение микрофлоры при диарейном варианте CРК с помощью культурального метода и ПЦР-диагностики с использованием как фекальных, так и биопсийных образцов из слизистой сигмовидной кишки. В фекальных образцах больных было обнаружено уменьшение количества аэробных бактерий и более чем 3х-кратное увеличение количества *Lactobacillus* по сравнению с группой контроля [[63](#_bookmark87)].

При изучении микробиоты в образцах кала у 11 больных СРК и 8 здоровых добровольцев культуральным методом и методом ДГГЭ-ПЦР K. [Ponnusamy](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ponnusamy%20K%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21330412) и соавт. (2011) обнаружили у пациентов, страдающих СРК, увеличение общего количества микробных клеток, бактероидов и лактобактерий [[160](#_bookmark176)].

Известно, что инфекционная диарея, вызванная *Escherichia coli* 0157:H7, *Salmonella*, *Shigella, Campylobacter,* приводит к развитию постинфекционного СРК [[100](#_bookmark120),[157](#_bookmark173)]. Тем не менее, данных о причастности других потенциально патогенных микроорганизмов к развитию постинфекционного варианта заболевания опубликовано не было. Т. Rinttila и соавт. (2011) при исследовании фекальных образцов 96 пациентов с СРК и 23 здоровых добровольцев при помощи кПЦР выявили у 15 больных СРК (17%), независимо от варианта течения заболевания, *S. Aureus.* В биологических образцах контрольной группы данный микроорганизм не определялся [[170](#_bookmark186)].

*Firmicutes* и *Bacteroidetes* являются одними из основных сапрофитных бактерий здорового человека. М. [Rajilić-Stojanović](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Rajili%C4%87-Stojanovi%C4%87%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21820992) и соавт. (2011) обнаружили у больных СРК двукратное увеличение доли бактерий рода *Firmicutes* по сравнению с *Bacteroidetes*, которое сопровождалось увеличением количества *Ruminococcus, Clostridium, Dorea* и уменьшением количества *Bifidobacterium и Faecalibacterium* [[168](#_bookmark184)].

G. Parkes и соавт. (2012) изучали пристеночную микрофлору, полученную из слизистой оболочки толстой кишки у 47 пациентов СРК и у 20 здоровых добровольцев при помощи метода флуоресцентной гибридизации in situ. Микрофлора у больных СРК отличалась от таковой в группе контроля увеличением уровня *Bacteroidetes* и *Clostridium*, а также снижением количества *Bifidobacterium* у пациентов с диарейным вариантом СРК [[156](#_bookmark172)].

Следует отметить, что большинство перечисленных в таблице 1 исследований включало в себя изучение преимущественно внутрипросветной (фекальной) микрофлоры. Попытка сравнить между собой внутрипросветную и пристеночную микрофлору у пациентов СРК была предпринята C. [Codling](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Codling%20C%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19693670) и соавт. (2010г), использовавших ПЦР с последующим проведением ДГГЭ

образцов кала и биоптатов слизистой толстой кишки. Однако, каких-либо существенных различий между биологическими образцами больных СРК и здоровых добровольцев обнаружено не было [[73](#_bookmark96)].

Несмотря на противоречивость приведенных выше данных, не вызывает сомнений наличие существенных количественных и качественных различий кишечной микрофлоры между больными с СРК и здоровыми добровольцами. Однако необходимы дальнейшие исследования, которые позволили бы точнее определить разнообразие микробиома у пациентов с различными вариантами течения СРК, а также выявить возможные различия между составом пристеночной и просветной флоры.

# Физиологическое значение кишечной микрофлоры

Значение кишечной микрофлоры, характеризующейся сложной иерархической структурой, различными межвидовыми отношениями и многоступенчатыми метаболическими процессами, огромно, а ее функции, выходят далеко за пределы ЖКТ.

***Влияние микробиома на иммунный ответ.*** Согласно последним данным, микроорганизмы, обитающие в ЖКТ человека, могут изменять иммунный ответ организма хозяина, и тем самым защищать его от развития ряда заболеваний или провоцировать их. Участие иммунного ответа предполагается в развитии болезни Крона, язвенного колита, целиакии, ожирения, сахарного диабета, аллергических реакций, ревматоидного артрита, СРК [[80](#_bookmark103),[108](#_bookmark127),[129](#_bookmark148),[146](#_bookmark163),[155](#_bookmark171),[163](#_bookmark179)].

Кишечный гомеостаз осуществляется путем взаимодействия между иммунной системой «хозяина»: врожденного (иннатного) и приобретенного (адаптивного) иммунного ответа и кишечной микрофлорой, состав который определяется генетически или под влиянием различных факторов окружающей

среды [[174174](#_bookmark190)]. «Рабочими» компонентами иннатной иммунной системы служат макрофаги, моноциты, дендритные клетки (DC), клетки-киллеры (NK) и нейтрофилы, которые распознают единые (консервативные) молекулы патогенов. «Инструментами» адаптивной иммунной системы служат Т- и В- лимфоциты [[15](#_bookmark43)].

Иннатная иммунная система обладает определенным консерватизмом в связи с тем, что ее компоненты взаимодействуют со структурами микроорганизмов, которые в процессе эволюции практически не изменились. Эти структуры получили название «патоген-ассоциированных молекулярных паттернов» (patogen-associated molecular patterns, PAMP), а соответствующие им рецепторы врожденной иммунной системы – «паттерн-распознающие рецепторы» (pattern-recognition receptors, PRR). Наиболее известными патоген- ассоциированными молекулярными паттернами являются бактериальный липополисахарид, липотейхоевые кислоты, пептидогликан, бактериальная ДНК, двуспиральная РНК (вирусы) [[21](#_bookmark49)]. К сигнальным рецепторам, осуществляющим взаимодействие кишечной микрофлоры с иммунной системой организма хозяина относятся TLR (Toll-like receptors) и NLRs (акроним NLR обозначается как аббревиатура для "nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat containing" protein), локализованные соответственно на цитоплазматической мембране и в цитоплазме вышеперечисленных компонентов неспецифической (иннатной) иммунной системы и энтероцитов [[141](#_bookmark159)].

После взаимодействия бактериальной клетки с рецепторами иммунной системы происходит изменение конфигурации ряда белков, что в конечном итоге приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8), INF-γ, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), молекул адгезии, острофазовых белков и ферментов воспаления (NO-синтазы и циклооксигеназы и т.д.) [[15](#_bookmark43),[188](#_bookmark204)].

В том случае, если микроорганизм преодолевает защитные механизмы неспецифического иммунитета, происходит инициация адаптивной иммунной системы. Селективная дифференцировка наивных Т-клеток контролируется сигналами из клеток неспецифической иммунной системы, таких как дендритные клетки (DC) и макрофаги. Природа антигена (пищевые антигены, бактерии-комменсалы или патогены) влияет на набор цитокинов, секретируемых DC, а эти цитокины определяют, в свою очередь, тип Т-клеток, в направлении которых будет происходить дифференцировка наивных предшественников [[25](#_bookmark53)].

***Защитная функция кишечной микрофлоры*** заключается в осуществлении колонизационной резистентности, т.е. предотвращении колонизации ЖКТ условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Способами достижения колонизационной резистентности служат: конкуренция за питательные вещества и рецепторы адгезии, а также выработка бактериоцинов, короткоцепочечных жирных кислот, лизоцима, препятствующих росту патогенных микроорганизмов [[25](#_bookmark53)].

## *Пищеварительная функция кишечной микрофлоры*.

Под влиянием ферментов нормальной микрофлоры в подвздошной кишке осуществляется деконъюгация желчных кислот и преобразование первичных желчных кислот, синтезированных в печени, во вторичные желчные кислоты, 90% из которых подвергаются обратному всасыванию и повторно участвуют в пищеварении. Оставшиеся желчные кислоты выделяются с калом; их наличие в содержимом толстой кишки замедляет всасывание воды и препятствует излишней дегидратации кала.

Не расщепленные в тонкой кишке белки, жиры и углеводы под воздействием нормальной микрофлоры толстой кишки подвергаются ферментативному расщеплению. Лактобактерии сбраживают углеводы с образованием молочной кислоты, энтеробактерии расщепляют углеводы с

образованием углекислого газа, водорода и органических кислот, утилизируют белки и жиры [[20](#_bookmark48)]. Микрофлора толстой кишки обеспечивает также конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, которые не абсорбировались в тонкой кишке.

Некоторые поступающие с пищей вещества могут метаболизироваться только кишечной микрофлорой в связи с отсутствием выработки в организме соответствующих ферментов (примером служит расщепление целлюлозы за счет сахаролитической микрофлоры) [[213](#_bookmark226)].

***Влияние кишечной микрофлоры на двигательную функцию кишечника.*** Протеолитическая микрофлора способствует регуляции двигательной активности кишечника за счет синтеза оксида азота из аргинина под действием NOS (синтаза оксида азота). Оксид азота проникает в мышечный слой и активирует гуанилатциклазу, что приводит к увеличению содержания гуанозинмонофосфата (ГМФ) и расслаблению мышц [[18](#_bookmark46)].

В проксимальных отделах толстой кишки КЖК стимулируют рецепторы эндокринных (L-клеток) кишечника, входящих в состав диффузной нейроэндокринной системы и вырабатывающих регуляторный пептид PYY (пептид тирозин-тирозин), который служит представителем семейства панкреатических полипептидов, замедляющих моторику толстой и тонкой кишки [[66](#_bookmark90),[67](#_bookmark91)]. В дистальных отделах толстой кишки наблюдается противоположный эффект КЖК: они стимулируют рецепторы энтерохромафинных (EС-клеток), вырабатывающих серотонин, который, связываясь с 5-HT4-рецепторами афферентных волокон блуждающего нерва, инициирует рефлекторное усиление моторики [[93](#_bookmark115)].

***Влияние кишечной микрофлоры на абсорбционную функцию кишечника***. Нормальная микрофлора кишки оказывает влияние на абсорбционную функцию кишечника, например, улучшает всасывание воды. Na+/Н+-обменники (NHE – Na+/H+ exchangers) составляют группу интегральных мембранных белков, экспрессируемых во всех тканях организма, которые осуществляют трансмембранный обмен ионов Na+ на ионы Н+ [[210](#_bookmark224)].

Существует 6 типов белков-транспортеров, однако NHЕ1, NHЕ2 и NHЕ3 (в большей степени последний) экспрессируются на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника [[210](#_bookmark224)], где расположены также Cl-/HCO3 обменники. Установлено, что бутират (масляная кислота, вырабатываемая микрофлорой кишки) поступает в колоноцит в обмен на гидрокарбонатные ионы. Часть всосавшегося бутирата вновь поступает в просвет кишки в обмен на ионы хлора, однако значительная часть его остается в колоноците и утилизируется им. Кроме того, абсорбция бутирата тесно связана со всасыванием натрия: блокирование абсорбции бутирата препятствует всасыванию натрия и наоборот. Это взаимодействие имеет особое значение, т.к. поступление натрия в колоноцит определяет всасывание воды [[25](#_bookmark53),[169](#_bookmark185)].

***Детоксикационная и антиканцерогенная функция кишечной микрофлоры***. Важнейшая роль нормальной микрофлоры заключается в способности нейтрализовать многие токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, мутагенные стероиды).

Выдвинуто предположение, что некоторые вещества, вырабатываемые бактериями, обладают антиоксидантными свойствами и способствуют снижению риска заболеваемости раком толстой кишки. Так, антиканцерогенный эффект бутирата проявляется в регуляции апоптоза – бутират снижает пролиферацию клеток эпителия толстой кишки, но повышает их дифференцировку [[7](#_bookmark38)].

Известно также, что недостаточное поступление к колоноцитам витаминов В6, В12 и фолиевой кислоты ассоциируется с повышенной частотой рака толстой кишки [[8](#_bookmark39)]. Дефицит этих витаминов приводит к нарушению процессов метилирования ДНК, мутациям и, как следствие, повышению риска развития колоректального рака.

***Синтетическая функция***. Кишечная микрофлора обеспечивает синтез многих жизненно необходимых веществ: витаминов группы В (В1, В2, В6, В12), С, К, фолиевой, никотиновой кислоты. Образующиеся в результате брожения углеводов ацетат и пропионат, всосавшись в кровь и достигнув печени, могут

влиять на синтез холестерина: в частности, показано, что ацетат стимулирует его синтез, а пропионат – тормозит [[25](#_bookmark53)].

Такие продукты метаболизма молочнокислых бактерий и бактероидов, как молочная, уксусная, янтарная, муравьиная кислоты, обеспечивают поддержание показателей рН внутрикишечного содержимого на уровне 4,0, благодаря чему в ЖКТ тормозится рост и размножение патогенных и гнилостных микроорганизмов.

Таким образом, кишечная микрофлора обладает огромным метаболическим потенциалом, не уступая любому другому жизненно важному органу человека, благодаря чему осуществляется поддержание равновесия между макроорганизмом и многочисленными сообществами микроорганизмов, населяющих ЖКТ.

# Патогенетическое значение кишечной микрофлоры у больных с CРК

Взаимодействие кишечной микрофлоры с организмом хозяина осуществляется посредством сигнальных рецепторов, экспрессия белков данных рецепторов кодируется соответствующими генами. В настоящее время накапливается все больше данных о нарушении у больных СРК экспрессии сигнальных рецепторов, ответственных за взаимодействие с бактериальными клетками, причем чаще всего указывается на повышение экспрессии TLR-2 и TLR-4 [[51](#_bookmark76),[72](#_bookmark95),[84](#_bookmark107),[132](#_bookmark151),[153](#_bookmark169)].

Экспрессия генов – это процесс, в ходе которого [наследственная](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C) [информация](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C) от гена (последовательности [нуклеотидов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D1%83%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%B4%D1%8B) [ДНК](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%9D%D0%9A)) преобразуется в конечный продукт: [РНК](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%9D%D0%9A) или [белок](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%BA). Экспрессия генов регулируется на всех стадиях процесса: во время [транскрипции](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%BF%D1%86%D0%B8%D1%8F_%28%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F%29) (синтеза РНК на основе ДНК), [трансляции](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%BB%D1%8F%D1%86%D0%B8%D1%8F_%28%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F%29) (синтеза белка из аминокислот на матрице информационной (матричной) РНК (иРНК, мРНК) или на стадии [посттрансляционных](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%BB%D1%8F%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F)

[модификаций белков](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%BB%D1%8F%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F). Сайленсинг – процесс регуляции [генов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BD), при котором последовательность [нуклеотидов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D1%83%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%B4) не изменяется, а лишь прекращается [экспрессия](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D0%BA%D1%81%D0%BF%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D1%8F_%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2) соответствующего гена [[31](#_bookmark57)].

В живых клетках обнаружено несколько типов малых молекул РНК, способных осуществлять регуляцию генов. Эволюционно наиболее древними являются *короткие интерферирующие РНК (киРНК)* длиной около 20-25 нуклеотидов с двумя неспаренными выступающими нуклеотидами на 3'- концах.

Однако, по мере усложнения генома появилась более развитая система управления экспрессией: *микро-РНК (miRNA)*, представляющие собой небольшие (21-22 нуклеотида в длину) некодирующие двуцепочечные РНК, которые подавляют экспрессию генов за счет связывания с 3′- нетранслируемыми областями (3′-UTR) мРНК [[49](#_bookmark74)]. Такое связывание неоднородно за счет неполной комплиментарности к мРНК, что позволяет одной микро-РНК потенциально регулировать сотни транслируемых белков, причем на один белок могут влиять несколько микро-РНК, т.к. 3`- нетранслируемые участки содержат места для прикрепления нескольких микро- РНК [[191](#_bookmark206)].

Геном человека содержит 450-500 генов микро-РНК, которые играют важную роль при экспрессии генов в норме и патологии [[37](#_bookmark62)]. Предполагается, что не менее 30% экспрессируемых генов человека регулируются микро-РНК [[127](#_bookmark146)]. Связываясь обычно с 3'-нетранслируемыми областями мРНК, они могут избирательно и количественно блокировать работу одних и активность других генов [[181](#_bookmark197)]. Микро-РНК образуются в цитоплазме из находящихся в ядре предшественников различной длины (в десятки и сотни нуклеотидов) [[86](#_bookmark108)], которые содержатся в основном в интронах (белок-некодирующих участках РНК) или экзонах (белок-кодирующих участках РНК) [[106](#_bookmark125)]. Модуляция генов происходит при помощи механизма РНК-интерференции – процесса, суть

которого заключается в подавлении экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции или деградации мРНК за счет микро-РНК.

Механизм РНК-интерференции часто используется для изучения функции генов в культурах клеток и на моделях животных in vivo. Синтетическую двуцепочечную РНК, комплементарную заданному гену, вводят в клетку или организм, где чужеродная молекула РНК запускает систему РНК-интерференции. Этот метод позволяет исследователям значительно снижать уровень экспрессии соответствующего гена. Изучение последствий снижения экспрессии интересующего гена позволяет выяснить физиологическую роль продукта данного гена-мишени. Так как система РНК- интерференции не всегда может полностью «выключить» экспрессию гена, данный метод называется «нокдауном гена» в отличие от полного удаления гена, именуемого «нокаутом гена» [[45](#_bookmark70)].

При проникновении в клетку экзогенных или эндогенных двуцепочечных микро-РНК в цитоплазме клетки происходит разрезание их на небольшие фрагменты (порядка 21-25 нуклеотидов) белком из семейства РНК-азы III Dicer. Получившиеся фрагменты одноцепочечной РНК связываются комплексом белков под названием RISC (*RNA-induced silencing complex*). В результате активности RISC одноцепочечный фрагмент РНК соединяется с [комплементарной](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D0%BC%D0%BF%D0%BB%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C_%28%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F%29) последовательностью молекулы мРНК и вызывает разрезание мРНК [белком](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%BA) [*Argonaute*](http://ru.wikipedia.org/wiki/Argonaute)*,* либо [ингибирование](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D1%82%D0%BE%D1%80) [трансляции](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%BB%D1%8F%D1%86%D0%B8%D1%8F_%28%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F%29) и/или деаденилирование мРНК. Эти процессы приводят [к подавлению экспрессии](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D0%B4%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D1%8D%D0%BA%D1%81%D0%BF%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8_%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2) соответствующего гена, эффективность которого ограничена концентрациями [микро-РНК](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%A0%D0%9D%D0%9A).

Механизм РНК-интерференции играет важную роль в защите [клеток](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BA%D0%B0) от [вирусов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B8%D1%80%D1%83%D1%81%D1%8B), транспозонов (мобильных элементов генома, способных вызывать мутации), а также в регуляции [развития](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F_%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B2%D0%B8%D1%82%D0%B8%D1%8F), [дифференцировки](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B8%D1%84%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%86%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BA%D0%B0_%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%BA) и экспрессии генов [организма](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC) [[180](#_bookmark196)]. Ведутся работы о терапевтическом использовании РНК-

интерференции для лечения онкологических заболеваний путем использования безопасных и эффективных систем доставки микро-РНК в опухолевые клетки с целью подавления экспрессии генов [[150](#_bookmark166)]. За счет механизма РНК- интерференции происходит модулирование экспрессии определенных генов, ответственных за формирование иммунного ответа к чужеродному генетическому материалу [[203](#_bookmark218)].

Роль микро-РНК во взаимодействии кишечной микрофлоры с организмом человека только начинает изучаться. Одно из первых исследований, посвященных данной проблеме, – исследование G. Dalmasso с соавт. (2011) о влиянии микро-РНК на регуляцию экспрессии генов макроорганизма. ЖКТ мышей, содержащихся в стерильных условиях, был колонизирован микрофлорой, полученной от мышей с сапрофитной микрофлорой. Было показано, что 9 микро-РНК в различной степени экспрессировались у колонизированных мышей в сравнении со стерильными мышами преимущественно в толстой и, в меньшей степени, в подвздошной кишке, что, вероятно, отражает бактериальную нагрузку, которая постепенно повышается по ходу ЖКТ от желудка к тонкой кишке и достигает максимума в толстой кишке [[78](#_bookmark101)]. Дальнейший компьютерный анализ показал, что потенциальной мишенью для микро-РНК (mmu-miR-665) в толстой кишке служит ген Abcc3 принадлежащий к семейству АТФ-зависимых транспортных белков, ассоциированных с мультилекарственной резистентностью. Регуляция функции гена изменяется при колонизации стерильных мышей нормальной микрофлорой: микро-РНК (mmu-miR-665) активирует экспрессию Abcc3 у стерильных мышей, а нормальная микрофлора снижает активацию гена Abcc3 за счет уменьшения экспрессии mmu-miR-665. Таким образом, микро-РНК может участвовать в реализации влияния микробиоты на экспрессию генов организма-хозяина.

В работе N. Singh с соавт. (2008) было изучено влияние эндогенной микрофлоры на экспрессию микро-РНК в слепой кишке у стерильных мышей и мышей с нормальной микрофлорой. Предположительно, микро-РНК оказывают влияние на 34 гена-мишени, кодирующих белки, отвечающие за регуляцию барьерной функции кишечника: экспрессию белков плотных контактов, гликозилтрансфераз, участвующих в синтезе компонентов бактериальной клеточной стенки (например, муреина), мукопротеинов (ответственных за образование муцина); иммунную регуляцию (белки MHC I и II типа). У мышей с нормальной микрофлорой экспрессия изучаемых генов оказалась выше, чем у стерильных животных [[185](#_bookmark201)].

E.M. [Comelli](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Comelli%20EM%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=18035521) и соавт. (2008) изучили влияние нормальной кишечной микрофлоры на барьерную функцию слизи [[74](#_bookmark97)]. Известно, что в ЖКТ человека экспрессируется 12 генов мукопротеинов (MUC), ответственных за синтез муцина, из которых преобладают первые четыре [[75](#_bookmark98)]. Муцин секретируется совместно с трефоиловым фактором (trefoil factor, TFF), определяющим вязкие свойства слизи. У человека идентифицировано 3 трефоиловых фактора: TFF-1, TFF-2 и TFF-3, преобладающим из которых служит TFF-3, вырабатываемый бокаловидными клетками тонкой и толстой кишки [[194](#_bookmark209)]. На основании проведенного исследования было выявлено, что у мышей с нормальной микрофлорой по сравнению со стерильными животными экспрессия генов муцина (MUC1, MUC4) и TFF-3 была снижена в подвздошной и толстой кишке. У стерильных животных отмечалось увеличение экспрессии TFF-3 в толстой кишке. Синтез слизи у таких мышей может усиливаться в качестве защитного механизма для того, чтобы компенсировать отсутствие собственной микрофлоры. Предполагается, что микрофлора ЖКТ, в зависимости от преобладания тех или иных типов микроорганизмов, может по-разному влиять на экспрессию генов, ответственных за синтез муцина [[74](#_bookmark97)].

При обследовании 19 пациентов СРК и 10 здоровых добровольцев Q. [Zhou](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Zhou%20Q%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19951903) и соавт. (2008) обнаружили у 42% больных по сравнению с группой контроля увеличение кишечной проницаемости и уменьшение экспрессии глутаминсинтетазы, регулирующейся miR-29a [[212](#_bookmark225)]. Глутаминсинтетаза катализирует превращение аммиака и глутамата в глутамин, который служит основным источником энергии для быстро делящихся клеток слизистой оболочки кишечника. Его истощение приводит к атрофии эпителия и последующему увеличению проницаемости кишечного барьера с последующим проникновением патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (в случае их наличия в просвете кишки) в подслизистый слой, что приводит к персистенции воспалительных изменений в кишечной стенке [[122](#_bookmark141)]. Наличие у больных СРК нарушения проницаемости [[87](#_bookmark109),[212](#_bookmark225)] кишечной стенки за счет нарушения функции плотных контактов между эпителиальными клетками подтверждено результатами большого количества исследований [[53](#_bookmark78),[120](#_bookmark139),[196](#_bookmark211),[197](#_bookmark212)].

Цитокиновый профиль пациентов с CРК оценивается в литературе противоречиво, однако все больше данных говорит в пользу наличия у таких больных воспаления слизистой оболочки толстой кишки низкой степени активности и, соответственно, о сдвиге баланса цитокинов в сторону провоспалительных цитокинов [[44](#_bookmark69),[56](#_bookmark81),[130](#_bookmark149),[135](#_bookmark153),[172](#_bookmark188)].

Таким образом, приведенные выше данные показывают, что микробиота, ответственная за выполнение барьерной и иммунной функции, может играть важную роль в патогенезе СРК, возможно, модулируя экспрессию генов белков плотных контактов, мукопротеинов и гликозилтрансфераз.

# Связь клинических симптомов заболевания с качественным и количественным составом микрофлоры у больных СРК

Результаты недавних исследований свидетельствуют о наличии корреляции между симптомами заболевания и характером изменения кишечной микрофлоры. Так, С. [Tana](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tana%20C%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19903265) и соавт. (2010) обследовали 26 пациентов CРК и 26 здоровых добровольцев. У пациентов с СРК по сравнению со здоровыми добровольцами в образцах кала, исследованных при помощи метода ПЦР- диагностики, определялось большее количество *Lactobacillus* и *Veilonella* (причем, у пациентов со смешанным вариантом CРК количество последних было наибольшим). При использовании высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных СРК было также обнаружено повышение содержания уксусной и пропионовой кислот в кале. При этом отмечалась прямая корреляция между степенью выявленных изменений и наличием у пациентов более тяжелых симптомов СРК, снижением качества жизни, а также эмоциональными нарушениями [[192](#_bookmark207)]. Эти данные согласуются с полученными ранее результатами исследований, в которых указывалось на увеличение у больных СРК как количества лактобактерий, так и вейлонелл [[137](#_bookmark155)].

На сегодняшний день данных о взаимосвязи клинических симптомов с качественным и количественным составом микрофлоры недостаточно, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования в этой области.

# Методы коррекции кишечной микрофлоры. Доказательная база эффективности пробиотиков у больных СРК

В настоящее время большое внимание уделяется созданию препаратов, способных влиять на микробиоту человека. С целью поддержания стабильности ее состава и нормализации качественного и количественного баланса микроорганизмов применяются пре-, про- и синбиотики.

*Пребиотики –* это пищевые вещества (в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов, не поддающихся гидролизу пищеварительными ферментами), способствующие стимуляции роста определенной группы кишечных микроорганизмов. Наиболее распространенными пребиотиками служат олигосахариды: лактулоза, фруктозо-олигосахарид (FOS), галактозо-олигосахарид (GOS) и полисахарид инулин [[12](#_bookmark41),[109](#_bookmark128)].

Приводятся данные об эффективности у больных СРК смеси транс- галактоолигосахаридов (производных молочного сахара). Их применение в плацебо-контролируемом исследовании у 44 пациентов с диарейным и с констипационным вариантами CРК способствовало уменьшению абдоминальной боли и метеоризма, улучшению частоты и формы стула [[183](#_bookmark199)]. Длительному применению пребиотиков препятствует тот факт, что, подвергаясь ферментации нормальной кишечной микрофлорой, они зачастую вызывают вздутие живота [[77](#_bookmark100)]. Условия и сроки хранения пребиотиков практически не влияют на их свойства, а длительность применения определяется видом конкретного препарата.

*Пробиотики* – это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных пищевых продуктов, включая лекарственные препараты и пищевые добавки, оказывающие положительное влияние на функции микрофлоры [[12](#_bookmark41)].

Оболочка, содержащая пробиотик, должна обеспечивать беспрепятственное его прохождение по ЖКТ с последующей доставкой бактериальных клеток в кишку, пробиотический препарат должен содержать не менее миллиарда (109) бактериальных клеток в капсуле или таблетке на момент продажи и способствовать уничтожению патогенных микроорганизмов в кишечнике, не оказывая при этом отрицательного влияния на другие полезные бактерии [[23](#_bookmark51),[189](#_bookmark205)]. Перспективным направлением является сохранение жизнеспособности пробиотиков в ЖКТ и доставка микробных клеток в кишку путем создания микрокапсулированных пробиотических препаратов [[54](#_bookmark79)[,200](#_bookmark215)].

В мета-анализе N. [Hoveyda](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hoveyda%20N%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19220890) с соавт. (2009) было проанализировано 14 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных эффективности применения пробиотиков в лечении СРК. Длительность терапии в них варьировала от 4 до 26 недель, а дозы и применявшиеся препараты значительно различались. Уменьшение абдоминальной боли и метеоризма после нескольких недель лечения было обнаружено в 7 исследованиях (показатель NNT при этом колебался от 9 до 21). Наиболее эффективными пробиотиками для купирования боли и метеоризма по данным мета-анализа оказались *Lactobacillus GG и Lactobacillus Plantarum*, вздутия живота – смесь *VSL#3 (L.casei, L.plantarum, L.acidophilus, L.delbrueckii, B.longum, B.breve, B.infantis, St.thermophilus) и Streptococcus Faecium*. В обзоре было сделано заключение о целесообразности проведения при лечении СРК прерывистых, но длительных (до полугода) курсов лечения пробиотиками [[105](#_bookmark124)].

В другом мета-анализе (Moayyedi P., Ford A., 2010) 19 исследований, включавших 1650 пациентов с СРК, пробиотики достоверно улучшали течение заболевания, уменьшали выраженность боли в животе и метеоризма (показатель NNT составил 4) [[142](#_bookmark160)]. Полученные данные свидетельствовали об эффективности при СРК комбинаций пробиотиков, содержащих представителей родов *Bifidibacterium* и *Lactobacillus,* и были подтверждены в одном из последних систематических обзоров по данной проблеме ([Hosseini](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hosseini%20A%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22897430) [A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hosseini%20A%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22897430)., 2012) [[104](#_bookmark123)].

G. [Clarke](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Clarke%20G%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22225517) и соавт. (2012) проанализировали данные 42 исследований, посвященных применению молочнокислых бактерий у пациентов с СРК, в 34- х из которых сообщалось об их способности уменьшать выраженность клинических симптомов [[72](#_bookmark95)]. Наиболее убедительные результаты, в том числе многоцентровых исследований, касающиеся абдоминальной боли и метеоризма были получены при применении *Bifidobacterium infantis 35624* [[206](#_bookmark221)]. Уменьшение вздутия живота было более выраженным при приеме *B. bifidum MIMBb75* и *B. lactis DN-173 010*. Применение штаммов *Lactobacillus*

*acidophilus-*SDC, *L. paracasei* B2106 и *L. plantarum 299V* в плацебо- контролируемом исследовании способствовало уменьшению выраженности абдоминальной боли [[71](#_bookmark94)].

Помимо вышеназванных пробиотиков, в том числе наиболее известной пробиотической смеси *VSL#3*, официально вошедшей в рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической ассоциации по лечению СРК, продолжают проводиться исследования по изучению эффективности при СРК других пробиотических смесей. Например, корейскими авторами ([Ki Cha B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ki%20Cha%20B%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22157240)., 2012) в плацебо-контролируемом исследовании изучалась эффективность применения в течение 8 недель у 50 пациентов с диарейным вариантом СРК комбинации *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium longum и Streptococcus thermophilus*. Улучшение качества жизни и консистенции стула было выше в группе больных, принимавших пробиотическую смесь [[118](#_bookmark137)].

Согласно последним рекомендациям экспертов Йельского университета по применению пробиотических препаратов для лечения СРК эффективными являются следующие штаммы: *Bifidobacnerium Infantis, Bifidobacnerium Animalis, Lactobacillus Plantarum и смесь VSL#3 (L.casei, L.plantarum, L.acidophilus, L.delbrueckii, B.longum, B.breve, B.infantis, St.thermophilus)* [[88](#_bookmark110)].

Количество исследований, посвященных пробиотикам, постоянно увеличивается. В целом, в большинстве систематических обзоров и мета- анализах дается заключение о достаточно высокой эффективности применения данной группы препаратов у больных с СРК.

*Синбиотики* – комбинация про- и пребиотических препаратов. В исследовании Т. Steer и соавт., (2000) отмечалось, что комбинация *Bifidobacterium spp.* и пребиотика инулина существенно увеличивает количество бифидобактерий в толстой кишке. Кроме того, пребиотики способствуют более безопасному прохождению пробиотиков через верхние отделы ЖКТ [[117](#_bookmark136)]. Тем не менее, несмотря на привлекательную концепцию

объединения пре- и пробиотических препаратов, данных по применению синбиотиков при СРК на данный момент недостаточно [[46](#_bookmark71),[169](#_bookmark185)].

# Возможные пути влияния пробиотиков на механизмы развития и клинические проявления СРК

Предполагаемыми механизмами действия пробиотиков являются их влияние на качественный и количественный состав внутрипросветной микробиоты, снижение рН в просвете кишечника, синтезе таких антибактериальных веществ, как бактериоцины и дефензины, поддержание барьерной функции кишечного эпителия и слизистой оболочки ЖКТ, модулирование местного и/или системного иммунного ответа, что в совокупности обеспечивает предотвращение колонизации макроорганизма патогенными микроорганизмами [[90](#_bookmark112),[147](#_bookmark164),[152](#_bookmark168)].

Барьерная функция кишечника поддерживается за счет слоя слизи, который задерживает и фиксирует различные объекты, секреции IgA плазматическими клетками, а также наличию плотных контактов между эпителиоцитами. Нарушение барьерной функции может привести к потере иммунной толерантности к нормальной микробиоте, а также способствовать проникновению патогенных микроорганизмов в подслизистый слой [[147](#_bookmark164)[,152](#_bookmark168)].

Согласно результатам как отечественных [[24](#_bookmark52)], так и зарубежных [[212](#_bookmark225)] исследователей, проницаемость слизистой оболочки тонкой и толстой кишки у пациентов, страдающих СРК, значительно увеличена по сравнению со здоровыми добровольцами. Применение пробиотиков *(Streptococcus thermophilus, Lactobacillus bulagaris, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum и Lactobacillus Plantarum)* способствует ее нормализации за счет способности микроорганизмов адгезироваться (прилипать) к кишечному эпителию [[152](#_bookmark168),[212](#_bookmark225)]. На культуре колоноцитов Сасо-2 [[55](#_bookmark80)] было показано, что штаммы, входящие в состав пробиотиков, адгезируются к эпителию, вызывая тем самым укрепление цитоскелета эпителиоцитов кишки (усиливается

экспрессия тропомиозина ТМ-5, синтез актина и окклюзина), снижение проницаемости (повышается фосфорилирование белка межклеточных соединений), повышение синтеза муцина (стимуляция гена MUC-3), стимуляцию синтеза и активацию рецептора эпителиального фактора роста (EGF), увеличение синтеза полиаминов, являющихся гормоноподобными веществами, усиливающими процессы регенерации эпителия [[23](#_bookmark51),[55](#_bookmark80)].

Способность к адгезии in vitro отличается у разных видов пробиотиков, доказана результатами проведенных исследований у *L. acidophilus и Bifidobacteriae* [[111](#_bookmark130)]. По данным M. Juntunen с соавт. (2001), она максимальна у *LGG* (34%) и достаточно высока у *В. bifidum* (31%) [[110](#_bookmark129)]. Способность к адгезии увеличивается при сочетании штаммов: в частности, при совместном применении *LGG* и *В. bifidum* адгезия возрастает до 39-44%, что делает предпочтительным применение препаратов, содержащих симбионтные штаммы пробиотиков [[23](#_bookmark51)].

Применение кисломолочного продукта, содержащего *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* в эксперименте на мышах способствовало уменьшению воспалительных изменений в стенке кишки за счет создания среды, непригодной для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов [[202](#_bookmark217)].

Пробиотики оказывают различные эффекты на состояние иммунной системы в зависимости от использования конкретного вида или штамма. Например, при применении штамма *Lactobacillus reuteri DSM 17938* происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-8), а при применении штамма *L. Reuteri 4659* – его уменьшение [[131](#_bookmark150)].

L. O'Mahony и соавт. (2005) отмечали уменьшение соотношения экспрессии противовоспалительных и провоспалительных (Ил-10/Ил-12) цитокинов в периферической крови у больных СРК. На фоне 8-недельного приема пробиотика *Bifidobacterium infantis* после уменьшения выраженности клинических симптомов это соотношение нормализуется [[154154](#_bookmark170)].

Имеются данные о том, что пробиотический препарат, содержащий

*Lactobacillus bulgaricus*, способен препятствовать развитию

экспериментального колита у мышей [[201](#_bookmark216)]. Являясь агонистом арил- гидрокарбоновых рецепторов (расположенных на интраэпителиальных лимфоцитах), которые ответственны за взаимодействие с чужеродными для организма веществами (ксенобиотиками), указанный препарат принимает участие в обеспечении нормального иммунного ответа.

Таким образом, учитывая исключительную важность кишечной микрофлоры в патогенезе СРК, а также многообразие выполняемых ею функций, необходимо проведение дальнейших исследований влияния микробиома на патогенез СРК.

# СРК и микрофлора: нерешенные вопросы

Несмотря на существенный интерес к изучению роли кишечной микрофлоры в патогенезе СРК, остается нерешенным ряд вопросов, касающихся различий ее качественного (пристеночная/внутрипросветная) и количественного (СИБР) состава, методов диагностики данных изменений, а также роли микробиома в механизмах развития заболевания в зависимости от преобладания в клинической картине диареи или запора.

В связи с вышеперечисленным, мы поставили целью нашего исследования установление возможных корреляций между изменением качественного и количественного состава кишечной микрофлоры по данным рутинных и современных молекулярно-генетических методов исследования и клиническими проявлениями заболевания.

Немаловажным аспектом является оценка влияния различных групп препаратов на клиническую картину и состав кишечной микрофлоры у больных СРК. Результаты исследования позволили бы оценить вклад микробиоты в патогенез заболевания и способствовать оптимизации схем диагностики и лечения СРК.

# Глава 2. Методы исследования

За период с октября 2010 года по июнь 2013 года в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова обследовано 64 пациента с диагнозом СРК. Диагноз был установлен на основании исключения органической патологии ЖКТ по результатам проведенного лабораторно- инструментального обследования и соответствия клинической картины заболевания "Римским критериям III".

Обследованные пациенты были разделены на две группы – 31 пациент с диагнозом СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) и 33 пациента с констипационным вариантом СРК (СРК-З).

Критериями, не позволяющими включить пациентов в исследование являлись: заболевания желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, целиакия, воспалительные заболевания кишечника, опухолевые образования кишечника, заболевания щитовидной железы, заболевания органов малого таза.

При исследовании методом секвенирования гена 16S рРНК контрольная группа была предоставлена лабораторией молекулярной биологии и генетики НИИ физико-химической медицины в количестве 9 человек, не предъявлявших гастроэнтерологических жалоб (контрольная группа была сопоставима с основной по полу и возрасту).

При проведении водородного дыхательного теста с лактулозой, аноректальной манометрии высокого разрешения, психологического тестирования и сбора кала для бактериологического анализа в качестве контрольной группы было выбрано 15 здоровых добровольцев, также не предъявлявших гастроэнтерологических жалоб.

Обе контрольные группы были сопоставимы с основной по полу и возрасту.

При обследовании больных применялись как традиционные методы непосредственного исследования (расспрос, выяснение особенностей анамнеза заболевания и анамнеза жизни), так и комплекс лабораторных и инструментальных исследований. Результаты расспроса фиксировались в специально разработанной "Карте расспроса больного с синдромом раздраженного кишечника» (Приложение 1).

Общий осмотр больного, главным образом, был направлен на обнаружение симптомов, исключающих диагноз СРК, таких как гепатомегалия, спленомегалия, увеличение щитовидной железы, опухолевые образования толстой кишки. У всех больных обязательным считалось проведение следующих исследований:

* общий анализ крови, мочи, кала
* биохимический анализ крови
* бактериологический анализ кала
* регистрация электрокардиограммы
* УЗИ органов брюшной полости
* водородный дыхательный тест с лактулозой
* эзофагогастродуоденоскопия с биопсией
* колоноскопия
* аноректальная манометрия высокого разрешения
* секвенирование гена 16S рРНК микроорганизмов из образцов кала
* тестирование по психометрическим шкалам
* оценка уровня качества жизни (опросник SF-36).

При обнаружении изменений со стороны органов дыхания, мочевыделения, эндокринной системы и др. проводились необходимые дополнительные исследования: например, анализ мочи по Нечипоренко, исследование гликемического профиля крови и мочи, УЗИ щитовидной железы, консультации невропатолога, уролога, гинеколога и других специалистов.

# Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

выполнялось врачами отделения ультразвуковой диагностики 3/10 УКБ №2

Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (зав. отделением Т.Л. Лемина) с применением аппарата Voluson 730 фирмы «General Electric» (США). При проведении УЗИ оценивались состояние желчного пузыря (размеры, наличие конкрементов, толщина стенок), поджелудочной железы (наличие кальцинатов в паренхиме, изменение диаметра панкреатического протока, наличие псевдокист, увеличение размеров железы, выраженность гипоэхогенности паренхимы), размеры селезенки, печени, вне- и внутрипеченочных желчных протоков, диаметр воротной вены.

**Эзофагогастродуоденоскопия** (ЭГДС) проводилась врачом отделения лечебно-диагностической эндоскопии УКБ №2 1 МГМУ имени И.М. Сеченова (зав. отделением Т.В. Антонова) М.Ю. Коньковым с использованием гастроскопа EG-250 WR5 фирмы «Fujinon» (Япония). В процессе эндоскопического исследования оценивалось состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, наличие или отсутствие эрозий и язвенных дефектов, характер и выраженность гастритических изменений, сопутствующие изменения пищевода. При необходимости проводилась биопсия.

**Колоноскопия** выполнялась врачами отделения лечебно- диагностической эндоскопии УКБ №2 (зав. отделением Т.В. Антонова) с применением колоноскопа Exera II CLV–180 и видеомонитора Olympus OEV

191 H фирмы «Olympus EVIS» (Япония). При проведении исследования оценивалось состояние слизистой оболочки толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки с целью исключения воспалительных заболеваний кишечника и новообразования толстой кишки.

**Водородный дыхательный тест с лактулозой** проводился лично диссертантом с целью исключения СИБР. Для этой цели применялся аппарат GASTROLYZER (Bedfont, Великобритания), который позволяет оценить степень ферментации углеводов (в частности лактулозы) в тонком кишечнике. При ферментации углеводов образуется водород, который всасывается из кишечника в кровь, достигает легких и выделяется с выдыхаемым воздухом.

Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе косвенно отражает метаболическую активность бактерий в кишечнике.

Накануне исследования пациентам рекомендовалось исключить из рациона питания медленно всасываемые углеводы (хлеб, картофель, злаки) и растительную клетчатку, которые способствуют задержке экскреции водорода с выдыхаемым воздухом. Для предотвращения гипервентиляции и последующего изменения концентрации водорода пациентам запрещалось курить и следовало избегать физической нагрузки за 2 часа до исследования и во время проведения теста. Утром, после 12-часового голодания и санации ротовой полости, производился забор образца выдыхаемого воздуха (базальный уровень содержания водорода). Далее пациент употреблял 10 г лактулозы, растворенной в 400 мл воды, после чего вновь проводилась санация ротовой полости во избежание активизации ее микрофлоры. В течение первого часа после принятия субстрата каждые 15 минут собирались образцы выдыхаемого воздуха, в течение второго часа – каждые 30 минут (всего 6 проб).

У здорового человека повышение уровня концентрации водорода происходит примерно через 2-3 часа после принятия лактулозы и связано с ее метаболизмом в толстой кишке. Учитывалось два пика концентрации водорода в выдыхаемом воздухе: первый, связанный с бактериальной активностью в тонкой кишке, второй, обусловленный бактериальной ферментацией лактулозы в толстой кишке. Дыхательный тест с лактулозой расценивался как положительный в случае определения двухфазного (двухпикового) повышения концентрации водорода, либо раннего (в течение 30-60 минут) ее повышения

≥12 pmm.

**Бактериологическое исследование кала** проводилось сотрудниками бактериологической лаборатории Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (зав. лаб. О.А. Морозова). Собранный материал в количестве не менее 3 г помещался в стерильный контейнер и доставлялся в лабораторию не позднее 2 часов с момента сбора пробы.

Согласно протоколу ведения больных с дисбиотическими нарушениями, известны четыре основных типа нарушения состава кишечной микрофлоры [[30](#_bookmark56)].

1. нарастание количества условно-патогенных микроорганизмов одного или нескольких видов в кишечнике при нормальном количестве бифидобактерий;
2. повышение содержания одного или нескольких видов условно- патогенных микроорганизмов при умеренном снижении концентрации бифидобактерий (на 1-2 порядка);
3. снижение содержания облигатных представителей микробиоценоза (бифидобактерий и/или лактобацилл) без регистрируемого увеличения количества сапрофитной или условно-патогенной микрофлоры кишечника;
4. умеренное или значительное (<107) снижение содержания

бифидобактерий, сочетающееся с выраженными изменениями в аэробной микрофлоре – редукцией лактобацилл, появлением измененных форм кишечной палочки, обнаружением одного или нескольких представителей условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах (до 107–108 КОЕ/г).

В протокол ведения больных включено также 3 степени выраженности

нарушения состава кишечной микрофлоры [[30](#_bookmark56)]:

1. степень: снижение содержания бифидобактерий до 108–107 КОЕ/г, лактобактерий до 106–105 КОЕ/г, типичных эшерихий до 106-105 КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до 109–1010 КОЕ/г;
2. степень: снижение содержания бифидобактерий до 107 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 105 и ниже КОЕ/г, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно патогенных бактерий до концентрации 105-107 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно патогенных микроорганизмов в концентрации 104-105 КОЕ/г;
3. степень: снижение содержания бифидобактерий до 107 и ниже КОЕ/г,

лактобактерий до 105 и ниже КОЕ/г, обнаружение ассоциаций условно патогенных микроорганизмов в концентрации 106-107 КОЕ/г и выше.

Информативность метода бактериологического анализа кала рассчитывалась по нижеприведенным формулам. Определялись такие характеристики, как чувствительность и специфичность указанного диагностического теста. Показатель чувствительности отражает долю положительных результатов у больных людей, а специфичность – долю отрицательных результатов у здоровых лиц.

В качестве «золотого стандарта» считалась постановка диагноза СРК на основании соответствия жалоб пациента Римским критериям III и отсутствия органических заболеваний по результатам проведенных лабораторных и инструментальных исследований.

*Ч*  *Ип*

*Ип* *Ло*

*C*  *Ио*

*Ио* *Лп*

х 100%

х 100%

*Ч* - чувствительность;

*С* - специфичность;

*Ип* - истинноположительный результат *Ио* - истинноотрицательный результат *Ло* - ложноотрицательный результат

*Лп* - ложноположительный результат

В случае бактериологического исследования кала истинно- положительным считался результат обнаружения нарушений состава кишечной микрофлоры при установленном диагнозе СРК, ложноположительным – результат, при котором нарушения состава кишечной микрофлоры отмечались у здоровых лиц, отрицательным – при отсутствии нарушений у здоровых лиц, ложноотрицательным – при отсутствии нарушений у больных с установленным диагнозом СРК (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 Информативность бактериологического анализа кала

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Результат теста** | **Наличие СРК** | **Отсутствие СРК** |
| Имеются нарушения состава  кишечной микрофлоры | истинно  положительный результат | ложно  положительный результат |
| Отсутствуют нарушения состава  кишечной микрофлоры | ложно  отрицательный результат | отрицательный  результат |

**Аноректальная манометрия высокого разрешения (High Anorectal Resolution Manometry, HRAM)** проводилась врачом отделения функциональной диагностики к.м.н. О.А. Стороновой с применением аппаратного комплекса Solar GI, MMS (Нидерланды). Данный метод основан на регистрации измерения давления анальных сфинктеров в состоянии покоя и напряжения, а также оценки чувствительности прямой кишки с помощью 20-ти канального зонда, располагающегося в просвете кишки во время проведения исследования. Зонд представляет собой гибкий поливиниловый твердотельный катетер диаметром 3 мм, на конце которого помещен баллон из латексной резины с отверстием для введения в него воздуха с целью проведения различных проб. На переднем конце баллона имеются соединенные с датчиками на другом конце зонда отверстия, в которые с определѐнной скоростью и под давлением подается воздух. Колебания давления в просвете кишки передаются в регистрирующее устройство, преобразующее их в электрические сигналы. Наблюдение и анализ изменения давления осуществлялся при помощи компьютерной программы, включающей в себя автоматический обсчѐт результатов.

**Секвенирование 16S рРНК** с использованием образцов кала осуществлялось совместно со старшим научным сотрудником лаборатории

молекулярной биологии и генетики НИИ физико-химической медицины Кострюковой Е.С. (зав. лабораторией д.б.н., профессор В.М. Говорун). Эмульсионная ПЦР проводилась с использованием наборов GS FLX Titanium SV emPCR Kit (Lib-L) и GS FLX Titanium emPCR Filters SV 64pcs Kit, процедура секвенирования – с использованием наборов Sequencing Kit XL+ и GS FLX Titanium PicoTiterPlate Kit 70x75 на геномном секвенаторе GS FLX+ (Roche Diagnostics).

# Тестирование по психометрическим шкалам

Всем больным проводилось тестирование для определения эмоциональных нарушений (шкалы для тревоги и депрессии Гамильтона, Бека) (Приложение 2, 3, 4); структуры и объема индивидуального словаря для описания внутренних телесных ощущений (методика «Классификация интрацептивных ощущений» (Приложение 5).

***HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale).*** Шкала предназначена для оценки состояния пациентов с уже установленным диагнозом тревожного расстройства и для оценки тревоги у пациентов, страдающих другими (в т.ч. соматоформными) расстройствами, и направлена на выявление конституциональной тревожности и ситуационной тревоги. Заполняется при проведении клинического интервью. Содержит перечень из 14 групп симптомов, касающихся психических и соматических аспектов тревоги (Приложение 2). Задаваемые вопросы адресуются к состоянию пациента в течение последних нескольких дней или предыдущей недели. По каждому пункту необходимо выбрать значение, наиболее соответствующее степени выраженности симптомов: 0 - отсутствует, 1 - в слабой степени, 2 - в умеренной степени, 3 - в тяжелой степени, 4 - в очень тяжелой степени.

Значение баллов по всем 14 пунктам ранжируется от 0 до 4. Суммарный балл принимает значения в интервале от 0 до 56. Общепринятой является следующая градация тревожности: 0-7 баллов – отсутствие тревоги, 8-19 баллов

– симптомы тревоги, 20 и более баллов – тревожное состояние. При паническом расстройстве суммарный балл достигает 25-27 [[102](#_bookmark122)].

***HDRS (Hamilton Depression Rating Scale).*** Шкала служит для оценки состояния пациентов с [депрессивными расстройствами](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B5%D0%BF%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D1%8F) (Приложение 3). Заполняется при проведении клинического интервью. Задаваемые вопросы, так же, как и при заполнении HARS, адресуются к состоянию пациента в течение последних нескольких дней или предыдущей недели. Суммарный балл определяется по первым 17-ти пунктам (9 из которых оцениваются по баллам от 0 до 4-х, а 8 – от 0 до 2-х). Четыре последних пункта шкалы Гамильтона (с 18-го по 21-й) необходимы для определения подтипов депрессивного расстройства. Баллы по ним не учитываются при подсчете суммарного балла шкалы, определяющего тяжесть депрессивного расстройства. Суммарный балл первых 17-ти пунктов: 0-7 – отсутствие депрессии; 8-13 – легкое депрессивное расстройство; 14-18 – депрессивное расстройство средней степени тяжести; 19- 22 – депрессивное расстройство тяжелой степени; более 23 – депрессивное расстройство крайне тяжелой степени тяжести [[101](#_bookmark121)].

***Шкала Бека для оценки депрессии*** позволяет выявить ограниченный набор наиболее значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб (Приложение 4). Опросник включает в себя

21 категорию симптомов и жалоб, каждая из которых состоит из 4-5 ут- верждений, соответствующих специфическим проявлениям депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптома, каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует) до

3 (максимальная выраженность симптома). Пункты 1-13 оценивают когнитивно-аффективную субшкалу депрессии, 14-21 – субшкалу соматических проявлений депрессии. Результат менее 10 баллов говорит об отсутствии депрессивных тенденций и хорошем эмоциональном состоянии испытуемого, 10-15 – о легкой депрессия (субдепрессии), 16-19 – об умеренной, 20-29 – депрессии средней тяжести, 30-63 – о тяжелой депрессии [[50](#_bookmark75)].

***Тест «классификация интрацептивных ощущений»****.* Результаты проведения теста позволяют определить структуру и объем индивидуального словаря для описания внутренних телесных ощущений (Приложение 5).

Работа с методикой осуществляется в несколько этапов. Испытуемому предлагается 80 предварительно отобранных слов, из которых он должен выбрать на первом этапе те слова (ощущения), которые, как ему кажется, подходят для описания внутренних состояний человека. На втором этапе определяется общий объем интрацептивного словаря – выбираются те ощущения, которые были пережиты пациентом когда-либо. На третьем этапе выбираются слова, подходящие для описания своих текущих болезненных ощущений.

При обследовании пациентов на базе УКБ №2, тест выбора дескрипторов интрацептивных ощущений был частично изменѐн. Пациентам и лицам контрольной группы предлагалось выбрать из списка те ощущения, которыми можно описать их состояние в момент плохого самочувствия, болезни. На основе выбранных дескрипторов телесных ощущений вычислялся абсолютный показатель выбора в процентах, их соотношение в соответствии с классами

«части речи», конкретных, диффузных слов, метафор и т.д. [[36](#_bookmark61),[41](#_bookmark66)].

***Опросник качества жизни SF-36*** (The Short Form-36) отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияют состояние здоровья [[204](#_bookmark219)]. SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: ФА (физическая активность) – оценка пациентом своей повседневной физической нагрузки, РФ (роль физического фактора) – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, Б (телесная боль) – характеризует роль субъективных болевых ощущений в ограничении повседневной активности, ОЗ (общее здоровье) – оценка пациентом общего состояния своего здоровья, ЖС (жизнеспособность) – оценка пациентом своего жизненного тонуса, СА (социальная активность) – оценка пациентом уровня своих взаимоотношений с друзьями, родственниками, коллегами по работе, РЭ (эмоциональное состояние)

* опенка пациентом степени ограничения своей повседневной активности в связи с эмоциональными проблемами, ПЗ (психическое здоровье) – оценка пациентом своего психического здоровья. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

У 64 пациентов было выполнено сравнительное исследование эффективности применения препаратов Флорасан-Д и Энтерол (больные СРК- Д) и препаратов Флорасан-Д и Резолор (больные СРК-З); помимо этого было проведено слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности препарата Флорасан-Д у 16 пациентов СРК-Д и 17 пациентов СРК-З. В группу плацебо вошли пациенты с ранее установленным диагнозом СРК. Контроль динамики клинических симптомов осуществлялся на протяжении каждой из 4-х недель терапии. Получаемая лекарственная терапия представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 Назначаемая терапия в группах пациентов с СРК-Д и СРК-З

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группа** | **Количество**  **пациентов** | **Терапия** | **Состав препарата, действующее**  **вещество** |
| CРК-Д | 16 | Флорасан-Д | Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium  longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus rhamnosus |
| 15 | Энтерол | Saccharomyces boulardii |
| 16 | плацебо | микрокристаллическая целлюлоза,  лактоза и кальция стеарат |
| СРК-З | 16 | Флорасан-Д | Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium  longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus rhamnosus |
| 17 | Резолор | Прукалоприд |
| 17 | плацебо | микрокристаллическая целлюлоза,  лактоза и кальция стеарат |

Интенсивность таких симптомов заболевания как абдоминальная боль и вздутие живота на фоне приема препаратов оценивалась при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 1 до 10 баллов, где 10 баллов – это наиболее сильное страдание, приносимое болевым ощущением из когда-либо испытанных, а 0 – отсутствие какого-либо неприятного ощущения, связанного с болью [[205](#_bookmark220)]; нарушение частоты и консистенции стула – при помощи Бристольской шкалы формы кала [[128](#_bookmark147)] и путем подсчета пациентами количества дефекаций в неделю на протяжении месяца в зависимости от клинического варианта течения заболевания (Приложение 7).

Дважды (до начала лечения и после его окончания) выполнялся забор образцов кала для проведения бактериологического и молекулярно- генетического исследования внутрипросветной кишечной микрофлоры (секвенирование 16S рРНК), водородный дыхательный тест с лактулозой для исключения СИБР, оценка качества жизни с применением опросника качества жизни SF-36 (Приложение 6).

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc.).

Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей.

Количественные – с помощью медианы (Ме) и 95% доверительного интервала (ДИ) (Ме [-95%ДИ; +95%ДИ]).

Для оценки статистической достоверности различий между группами определялись следующие параметры:

1. Количественные показатели, две независимые группы – метод Манна-Уитни.
2. Количественные показатели, две зависимые группы – метод Вилкоксона.
3. Количественные показатели, более двух независимых групп – метод Краскела-Уоллиса.
4. Качественные показатели, независимые группы – метод хи-квадрат, при необходимости точный критерий Фишера (одно- или двусторонний).
5. Качественные показатели, зависимые группы – метод МакНимари.
6. Для определения закономерности группирования пациентов по ряду психологических тестов был использован кластерный анализ, метод k-средних. Выявленные кластеры подвергались дальнейшему анализу.

Уровень достоверности был принят как достаточный при p<0,05; в случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони, в этом случае p определялось как р=0,05/n, где n – количество сравнений одних и тех же данных.

При проведении корреляционного анализа использовалась τ-корреляция Кендалла. При этом принято, что если модуль корреляции:

│r│ ≤ 0,25 – корреляция слабая;

0,25< │r│ < 0,75 – корреляция умеренная;

│r│ ≥ 0,75 – корреляция сильная

С целью большей информативности в необходимых случаях данные представлялись с использованием таблиц и рисунков.

# Глава 3. Результаты собственных исследований

# Общая характеристика больных СРК

В обследованной нами группе (64 пациента) оказалось 22 мужчины (34%) и 42 женщины (66%); соотношение мужчин и женщин – 1:2. Возраст больных составил 35,0 [34,1; 40,5] лет, возраст пациентов к моменту начала заболевания

* 25 [25,0; 31,1] лет, возраст к моменту установления диагноза – 30 [31,2; 37,1] лет, количество дней обострения заболевания в год – 150,0 [129,7; 182,4], продолжительность анамнеза – 7,5 [7,2; 11,4] лет (Таблица 3.1). При этом 54 больным (84,4%) до момента обращения уже проводилось лечение, оказавшееся недостаточно эффективным.

Таблица 3.1 Общая характеристика группы пациентов с СРК

|  |  |
| --- | --- |
| **Показатели** | **Ме [ДИ -95%; ДИ +95%]** |
| Возраст пациентов (годы) | 35,0 [34,1; 40,5] |
| Возраст к моменту начала  заболевания | 25,0 [25,0; 31,1] |
| Возраст к моменту  установления диагноза | 30,0 [31,2; 37,1] |
| Количество дней обострения  заболевания в год | 150,0 [129,7; 182,4] |
| Длительность анамнеза (годы) | 7,5 [7,2; 11,4] |

Подавляющее большинство пациентов (89,1%) связывали начало заболевания с перенесенным психоэмоциональным стрессом, 73,4% – с нерегулярным питанием, 9,4% больных отмечали связь возникновения симптомов с перенесенной пищевой токсикоинфекцией (ПТИ).

У 31 пациента (48%) заболевание протекало с преобладанием в клинической картине диареи (СРК-Д), у 33 больных (52%) – с преобладанием запоров (СРК-З).

В группе СРК-Д оказалось 18 мужчин (58,1%) и 13 женщин (41,9%), в

группе СРК-З – 4 мужчин (12,1%) и 29 женщин (87,9%). Преобладание женщин в группе СРК-З было статистически достоверным (p<0,001). Достоверных различий между группами СРК-Д и СРК-З по таким показателям как средний возраст пациентов, возраст больных к моменту начала заболевания, возраст к моменту установления диагноза СРК и количество дней обострения заболевания в год выявлено не было (p>0,05) (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 Общая характеристика групп пациентов СРК-Д и СРК-З

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Группа**  **пациентов с СРК-Д n = 31** | **Группа**  **пациентов с СРК-З n = 33** | **р** |
| Возраст пациентов в  группе (годы) | 32,0 [31,6; 39,2] | 38,0 [33,9; 44,2] | 0,460 |
| Возраст к моменту начала заболевания | 25,0 [23,8; 31,0] | 25,0 [23,6; 33,6] | 0,995 |
| Возраст к моменту  установления диагноза | 30,0 [28,7; 35,4] | 32,0 [31,3; 41,0] | 0,463 |
| Длительность анамнеза  (годы) | 6,0 [5,5; 10,5] | 8,0 [7,0; 13,8] | 0,994 |
| Количество дней  обострения заболевания в год | 120,0 [119,4; 202,4] | 150,0 [116,1; 186,7] | 0,850 |

У подавляющего большинства больных (32 пациента), страдающих СРК- З (97%), начало заболевания было связано с перенесенным психоэмоциональным стрессом; в группе СРК-Д с перенесенным стрессом связывали начало заболевания 25 больных (81%). Различия между данными показателями оказались значимыми на уровне статистической тенденции (p=0,05).

Достоверных различий между группами по таким показателям, как связь начала заболевания с нерегулярным питанием и перенесенной ПТИ, выявлено не было.

Количество актов дефекации у больных с СРК-Д составило в среднем 14,0 [15,3; 20,8] в неделю, тип стула по Бристольской шкале (Приложение 7) –

6,0 [5,5; 5,9]; уровень абдоминальной боли по ВАШ – 4,0 [3,5; 5,0] балла,

интенсивность метеоризма по ВАШ – 5,0 [4,8; 6,7] баллов.

У пациентов с СРК-З количество дефекаций составило в среднем 3,0 [2,3; 3,3] в неделю, тип стула по Бристольской шкале – 2,0 [1,5; 2,0], уровень абдоминальной боли по ВАШ – 5,0 [4,1; 5,5] баллов, степень выраженности метеоризма по ВАШ – 7,0 [5,6; 7,5] баллов.

# Особенности клинической картины у больных СРК-Д и СРК-З

В сводной таблице 3.3 перечислены факторы, провоцировавшие возникновение основных клинических симптомов заболевания у больных с различными вариантами СРК.

Таблица 3.3 Факторы, провоцировавшие возникновение основных клинических

симптомов заболевания в группах СРК-Д и СРК-З

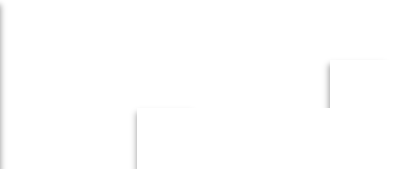
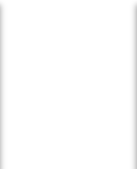
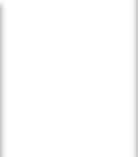
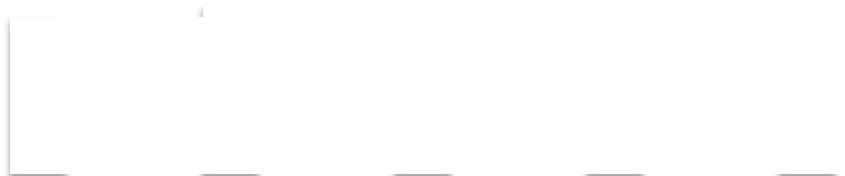
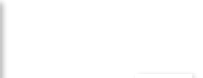
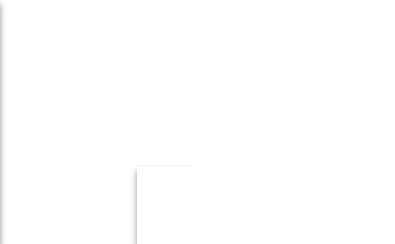
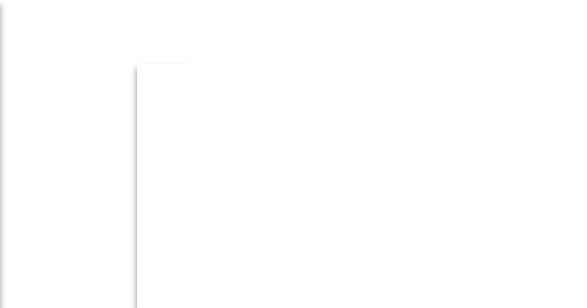
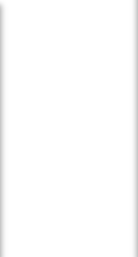
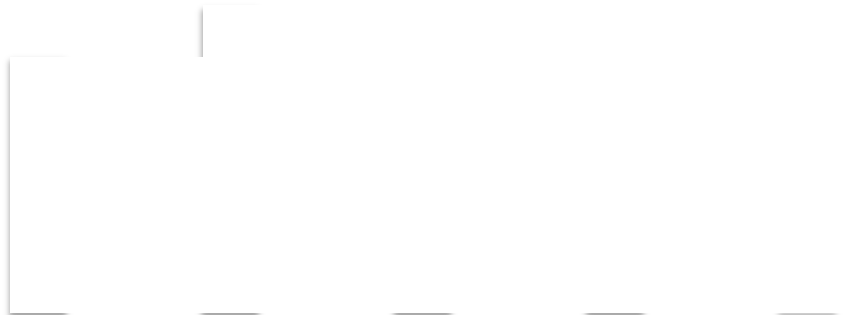
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группы больных Факторы** | **СРК-Д (n=31)**  **абс, %** | **СРК-З**  **(n=33)**  **абс, %** | **р** |
| **Провоцирование абдоминальной боли** | | | |
| Длительные перерывы между  приемами пищи | 20  64,5% | 13  39,4% | 0,044 \* |
| Отступление от привычного  рациона питания | 24  77,4% | 14  42,4% | 0,004 \* |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группы больных Факторы** | **СРК-Д (n=31)**  **абс, %** | **СРК-З**  **(n=33)**  **абс, %** | **р** |
| Обильный прием пищи | 19  61,3% | 14  42,4% | 0,131 |
| Психоэмоциональный стресс | 6  19,4% | 5  15,2% | 0,656 |
| Вне связи с внешними  факторами | - | 9  27,3% | 0,002\* |
| **Провоцирование нарушений частоты стула** | | | |
| Отступление от привычного  рациона питания | 27  87,1% | 13  39,4% | <0,001\* |
| Обильный прием пищи | 24  77,4% | 2  6,1% | <0,001\* |
| Психоэмоциональный стресс | 28  90,3% | 27  81,8% | 0,536 |
| **Провоцирование метеоризма** | | | |
| Длительные перерывы между  приемами пищи | 12  38,7% | 23  69,7% | 0,013\* |
| Отступление от привычного  рациона питания | 24  77,4% | 17  51,5% | 0,031\* |
| Обильный прием пищи | 29  93,6% | 20  60,6% | 0,002\* |
| Психоэмоциональный стресс | 23  74,2% | 22  66,7% | 0,510 |
| Вне связи с внешними  факторами | 4  12,9% | 5  15,1% | 0,919 |

Провоцировавшими возникновение боли в животе факторами в группе больных с СРК-Д (Рисунок 3.1) служили отступление от привычного рациона питания (77,4%), обильная еда (61,3%), в 64,5% случаев – длительные (более 8 часов) перерывы между приемами пищи. Меньшее количество пациентов связывали начало боли с психоэмоциональным стрессом (19,4%).

У больных с СРК-З боль возникала при длительных перерывах между приемами пищи (39,4%), при обильном приеме пищи (42,4%), отступлении от привычного рациона питания (42,4%) и на фоне психоэмоционального стресса (15,2%); у 27,3% пациентов боль возникала самостоятельно (Рисунок 3.1).

90



80

70

60

50

40

30

20 СРК-Д

10 СРК-З

0

длительные перерывы

между приемами пищи

отступление от

привычного рациона питания

обильный прием пищи

психоэмоциональный

стресс

нет четкой связи

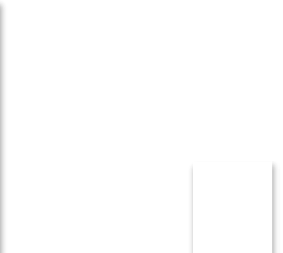
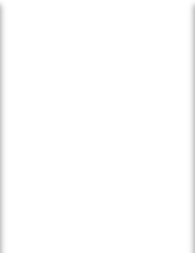
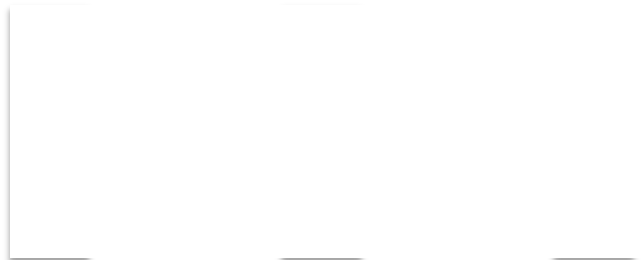
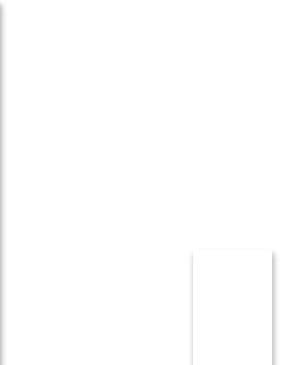
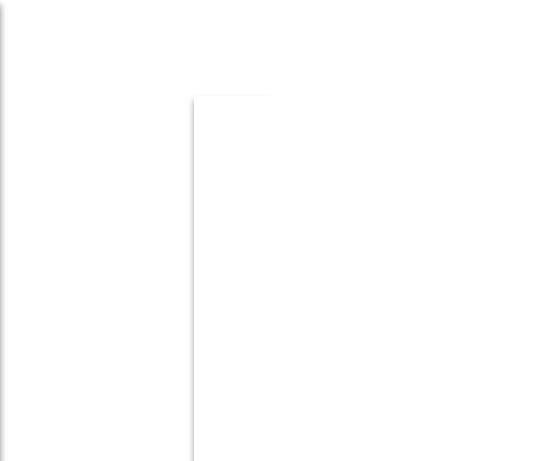
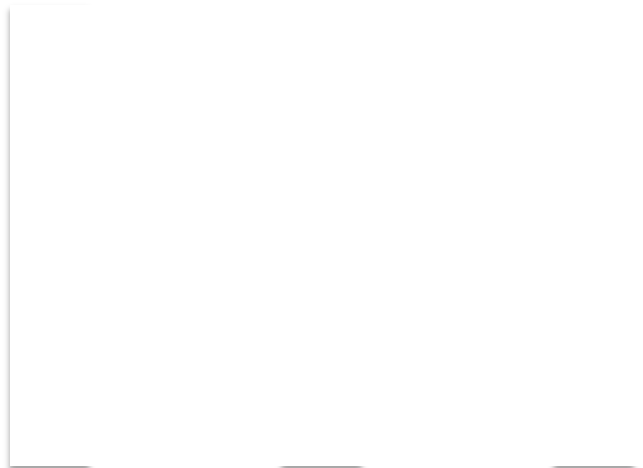
\* - статистически достоверно (р<0,05)

Рисунок 3.1. Сравнительная частота факторов, провоцировавших возникновение боли в группах пациентов с СРК-Д и СРК-З

В качестве факторов, способствовавших возникновению диареи, у 90,3% больных отмечался психоэмоциональный стресс; у 87,1% – отступление от привычного рациона питания, у 77,4% – обильный прием пищи (Рисунок 3.2).

В качестве факторов, провоцировавших усиление запоров, 81,8% пациентов указывали психоэмоциональный стресс, 39,4% – отступление от привычного рациона питания, 6,1% – обильный прием пищи (Рисунок 3.2).

90



80

70

60

50

40 СРК-Д

30 СРК-З

20

10

0

отступление от привычного рациона питания

обильный прием пищи

психоэмоциональный стресс

\* - статистически достоверно (р<0,05)

Рисунок 3.2. Сравнительная частота факторов, провоцировавших нарушение частоты стула в группах пациентов с СРК-Д и СРК-З

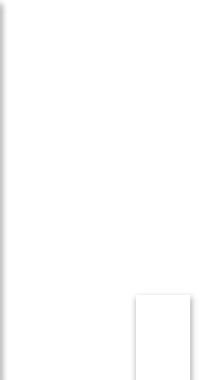
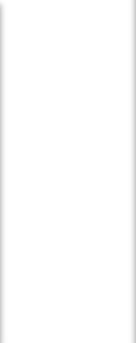
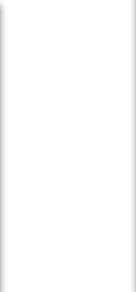
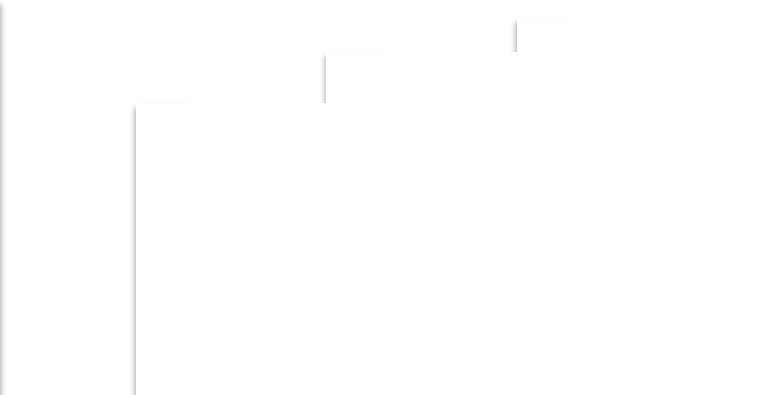
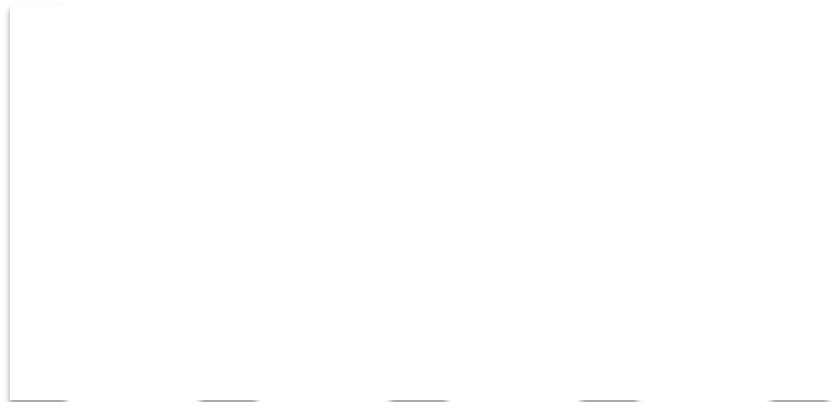
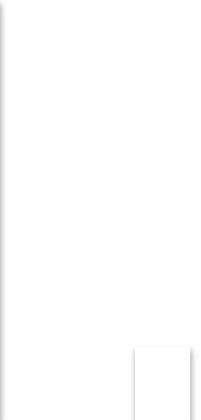
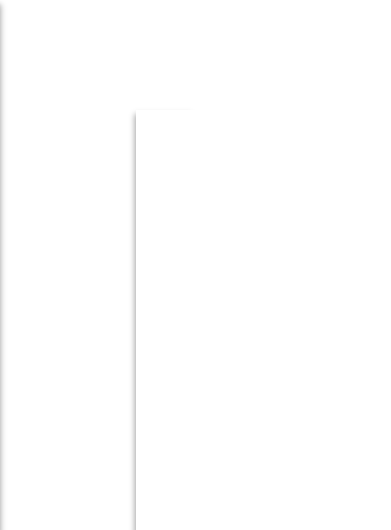
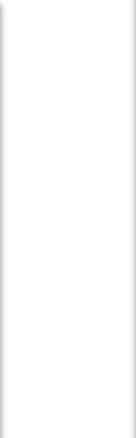
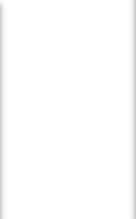
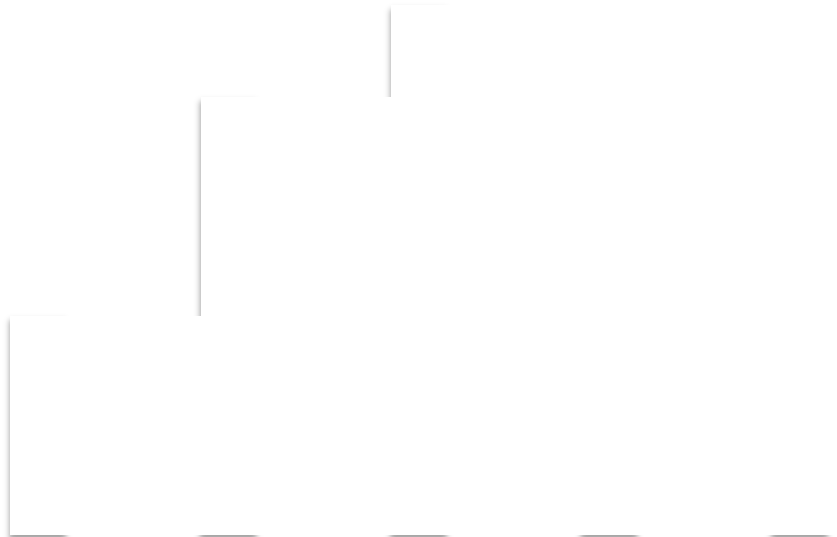
Метеоризм у пациентов с СРК-Д (Рисунок 3.3) возникал после обильного приема пищи (93,6%), при отступлении от привычного рациона питания (77,4%

) и на фоне психоэмоционального стресса (74,2%), реже – при длительных перерывах между приемами пищи (38,7%).

Значительная часть пациентов с СРК-З (69,7%) связывала возникновение метеоризма с длительными перерывами между приемами пищи, 66,7% больных

– с переживаемым психоэмоциональным стрессом, 60,6% – с обильным приемом пищи, 51,5% – с отступлением от привычного рациона питания. У 12,9% пациентов с СРК-Д и 15,1% с СРК-З интенсивность данного симптома не зависела от внешних факторов (Рисунок 3.3).

100



90

80

70

60

50

СРК-Д

40

СРК-З

30

20

10

0

длител

ьные перепы вы межд…

отступл ение от привыч ного рацио…

обильн

ый прием пищи

психоэ

моцион альный стресс

не

четкой связи

\* - статистически достоверно (р<0,05)

Рисунок 3.3. Сравнительная частота факторов, провоцировавших возникновение метеоризма у пациентов с СРК-Д и СРК-З

В таблице 3.4 приведены обобщенные данные об эффективности различных групп лекарственных препаратов, применявшихся для купирования основных клинических симптомов СРК в период обострения заболевания.

Уменьшение выраженности абдоминальной боли (до момента госпитализации в клинику) пациенты СРК-Д отмечали на фоне приема следующих групп лекарственных препаратов: спазмолитиков (22,6%), пробиотиков (16,1%) и пеногасителей (16,1%); у 45,2% пациентов боль купировалась самостоятельно. В группе пациентов СРК-З наиболее эффективными для уменьшения боли также оказались спазмолитики (21,2%), пробиотики (6,1%), прокинетики (6,1%) и пеногасители (3%); боль купировалась самостоятельно у 21,2% пациентов.

Антидиарейные препараты были эффективными для купирования диареи у 37,8% пациентов СРК-Д, пробиотики – у 25,8% и антибактериальные

препараты – у 6,5% больных; 19,4% больных не отмечали эффекта от назначаемой ранее терапии.

У пациентов из группы СРК-З в 42,2% случаев выраженность запоров уменьшалась на фоне приема слабительных в режиме «по требованию», у 21,2% – только при условии регулярного приема слабительных препаратов, 6,1% пациентов связывали учащение актов дефекации с применением пробиотиков и прокинетиков; у 39,4% больных эффекта от назначавшейся ранее терапии не отмечалось.

Уменьшение выраженности метеоризма в группе СРК-Д происходило на фоне приема пеногасителей (45,2%), пробиотиков (16,1%) и антибактериальных препаратов (6,5%), в группе пациентов СРК-З – при назначении пеногасителей (30,3%) и пробиотиков (3,0%).

Статистически значимых различий в эффективности препаратов для купирования основных клинических симптомов заболевания между группами пациентов СРК-Д и СРК-З выявить не удалось (Таблица 3.4).

Таблица 3.4.

Эффективность препаратов, применявшихся для купирования основных клинических симптомов заболевания в группах пациентов

с СРК-Д и СРК-З

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группы**  **пациентов Препараты** | **СРК-Д (n=31)**  **абс, %** | **СРК-З (n=33)**  **абс, %** | **p** |
| **Купирование абдоминальной боли** | | | |
| Спазмолитики | 7  22,58% | 7  21,21% | 0,895 |
| Пробиотики | 5  16,13% | 2  6,06% | 0,250 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Препараты** | **Группы**  **пациентов** | **СРК-Д (n=31)**  **абс, %** | **СРК-З (n=33)**  **абс, %** | **p** |
| Прокинетики | | - | 2  6,06% | 0,262 |
| Пеногасители | | 4  12,90% | 1  3,03% | 0,190 |
| Купируется самостоятельно | | 14  45,16% | 20  60,61% | 0,216 |
| **Купирование нарушений частоты стула** | | | | |
| Противодиарейные | | 12 |  |  |
| средства | | 38,7% |
| Слабительные (прием по | |  | 14 |  |
| требованию) | | 42,4% |
| Слабительные | |  | 7 |  |
| (постоянный прием) | | 21,2% |
| Пробиотики | | 8  25,8% | 2  6,1% | 0,067 |
| Антибиотики | | 2  6,5% | 0  0,0% | 0,445 |
| Прокинетики | | - | 2  6,1% | 0,500 |
| Пеногасители | | 0  0,0% | 0  0,0% | 1,000 |
| Предшествующая  лекарственная терапия не эффективна | | 6  19,4% | 13  39,4% | 0,139 |
| **Купирование метеоризма** | | | | |
| Пеногасители | | 14  45,2% | 10  30,3% | 0,220 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группы**  **пациентов Препараты** | **СРК-Д (n=31)**  **абс, %** | **СРК-З (n=33)**  **абс, %** | **p** |
| Пробиотики | 5  16,1% | 1  3,0% | 0,099 |
| Антибиотики | 2  6,5% | 0  0,0% | 0,231 |
| Предшествующая  лекарственная терапия не эффективна | 14  45,2% | 18  54,6% | 0,453 |

У всех обследованных пациентов оценивался уровень тревоги и депрессии по шкалам Гамильтона (HARS, HDRS). Согласно результатам проведѐнного тестирования (Таблица 3.5) выявлен достоверно более высокий уровень тревоги по HARS в группе пациентов с СРК-Д по сравнению с группой СРК-З (р<0,001): общий балл составил 13 [11,5; 15,9] и 8 [7,8; 10,2] соответственно. Уровень депрессии по HDRS оказался у пациентов с СРК-З более высоким в отличие от пациентов с СРК-Д (р<0,001): 12 [10,4; 13,1] и 7 [6,1; 8,9] баллов соответственно (Таблица 3.5).

Таблица 3.5

Сравнительные показатели шкал тревоги (HARS) и депрессии (HDRS) в баллах у больных CРК-Д и CРК-З

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Шкала**  **Гамильтона** | **Группа больных**  **CРК-Д n = 31** | **Группа больных**  **СРК-З n = 33** | **р** |
| HARS | 13 [11,5; 15,9] | 8 [7,8; 10,2] | < 0,001\* |
| HDRS | 7 [6,1; 8,9] | 12 [10,4; 13,1] | < 0,001\* |

На основании проведенного корреляционного анализа уровня тревоги (HARS) и депрессии (HDRS) c клинической картиной заболевания у больных

СРК-Д были выявлены (Таблица 3.6) достоверные прямые корреляции между уровнем тревоги и частотой стула (р=0,008), частотой (р<0,05) и продолжительностью метеоризма (р=0,006); достоверные прямые корреляции между уровнем депрессии с продолжительностью абдоминальной боли и метеоризма (р<0,05).

Таблица 3.6 Корреляции между уровнем тревоги и депрессии (общий балл по HARS и

HDRS) и клиническими особенностями заболевания в группе пациентов

с СРК-Д

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Уровень тревоги**  **(HARS)** | | **Уровень депрессии (HDRS)** | |
| τ Кендалла | p | τ Кендалла | p |
| Интенсивность боли (ВАШ) | 0,17 | 0,183 | 0,13 | 0,298 |
| Частота боли (кол-во дней в неделю) | 0,20 | 0,113 | 0,26 | 0,038 |
| Продолжительность боли (кол-во часов в день) | 0,20 | 0,110 | 0,39 | 0,002\* |
| Диарея (частота дефекаций в неделю) | 0,33 | 0,008\* | -0,11 | 0,395 |
| Интенсивность вздутия (ВАШ) | 0,17 | 0,172 | 0,18 | 0,154 |
| Частота метеоризма (кол- во дней в неделю) | 0,44 | <0,001\* | 0,22 | 0,080 |
| Продолжительность метеоризма (кол-во часов в день) | 0,35 | 0,006\* | 0,54 | <0,001\* |

\* - статистически достоверно

У больных СРК-З была выявлена достоверная прямая корреляция между уровнем тревоги (HARS) и депрессии (HDRS) и интенсивностью

абдоминальной боли (Таблица 3.7). Статистически значимых корреляций с другими симптомами заболевания не обнаружено.

Таблица 3.7 Корреляции между уровнем тревоги и депрессии (общий балл по HARS и

HDRS) и клиническими особенностями заболевания в группе пациентов

с СРК-З

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Уровень тревоги**  **(HARS)** | | **Уровень депрессии**  **(HDRS)** | |
| τ Кендалла | р | τ Кендалла | р |
| Интенсивность боли (ВАШ) | 0,36 | 0,003\* | 0,47 | <0,001\* |
| Частота боли (кол-во дней в неделю) | 0,23 | 0,065 | 0,16 | 0,201 |
| Продолжительность боли (кол-во часов в день) | -0,01 | 0,920 | 0,04 | 0,739 |
| Запор (частота дефекаций в неделю) | 0,20 | 0,098 | -0,07 | 0,569 |
| Интенсивность вздутия (ВАШ) | 0,02 | 0,879 | 0,08 | 0,502 |
| Частота вздутия (кол-во дней в неделю) | 0,02 | 0,857 | 0,05 | 0,668 |
| Продолжительность вздутия (кол-во часов в день) | 0,01 | 0,934 | 0,13 | 0,284 |

\* - статистически достоверно

Для оценки наличия и характера депрессивных расстройств у пациентов с СРК применялась также шкала депрессии Бека. Результаты тестирования по суммарной шкале и по субшкалам когнитивно-аффективных расстройств и соматических проявлений депрессии для групп СРК-Д и СРК-З представлены в таблице 3.8. Общий балл по когнитивно-аффективной субшкале у больных с CРК-З был выше (7 [5,5; 8,5]), чем у пациентов с СРК-Д (4 [3,6; 6,9]); различия

между группами оказались на уровне статистической тенденции (р=0,064). Также на уровне статистической тенденции (р=0,063) отмечался более высокий общий балл по тесту Бека у пациентов с СРК-З (14 [10,8; 15,6]) по сравнению с больными СРК-Д (9 [7,7; 13,2] баллов).

Таблица 3.8

Сравнительные показатели шкал депрессии Бека (общий балл) у пациентов с CРК-Д и CРК-З

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Группа**  **пациентов CРК-Д, n = 31** | **Группа**  **пациентов СРК-З, n = 33** | **р** |
| Уровень депрессии по  когнитивно-аффективной субшкале Бека | 4 [3,6; 6,9] | 7 [5,5; 8,5] | 0,064 # |
| Уровень депрессии по  субшкале соматических проявлений Бека | 5 [3,8; 6,5] | 6 [4,9; 7,4] | 0,160 |
| Уровень депрессии по  шкале Бека (суммарный результат) | 9 [7,7; 13,2] | 14 [10,8; 15,6] | 0,063 # |

# - статистическая тенденция

Как видно из приведенных в таблице 3.9 данных, достоверных корреляций между уровнем депрессии по шкале Бека (суммарный результат) и клиническими особенностями заболевания обнаружено не было.

Таблица 3.9 Корреляции между уровнем депрессии (общий балл по шкале Бека) и

клиническими особенностями заболевания у пациентов с СРК-Д и СРК-З

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Уровень депрессии (шкала Бека) в группе СРК-Д** | | **Уровень депрессии (шкала Бека) в группе СРК-З** | |
| τ Кендалла | p | τ Кендалла | p |
| Интенсивность боли (ВАШ) | 0,08 | 0,520 | 0,11 | 0,366 |
| Частота боли (кол-во дней в неделю) | 0,10 | 0,442 | 0,15 | 0,216 |
| Продолжительность боли (кол- во часов в день) | 0,01 | 0,913 | 0,03 | 0,806 |
| Частота стула (кол-во дефекаций в неделю) | -0,20 | 0,119 | 0,14 | 0,263 |
| Интенсивность вздутия (ВАШ) | 0,07 | 0,595 | 0,18 | 0,143 |
| Частота вздутия (кол-во дней в неделю) | 0,12 | 0,336 | 0,07 | 0,563 |
| Продолжительность вздутия (кол-во часов в день) | 0,20 | 0,116 | 0,07 | 0,571 |

Таким образом, среди пациентов, страдающих СРК, преобладали женщины, особенно в группе СРК-З (87,9%); причиной усиления абдоминальной боли и метеоризма у больных СРК-З и СРК-Д чаще всего служили алиментарные факторы, такие как отступление от привычного рациона питания, обильная еда, длительные (более 8 часов) перерывы между приемами пищи. Выраженность изменений частоты стула в большей степени была связана с психоэмоциональным стрессом.

Уровень тревоги (HARS) оказался более высоким в группе больных СРК- Д, уровень депрессии (HDRS) – в группе больных СРК-З; были выявлены достоверные прямые корреляции уровня тревоги и депрессии с клиническими симптомами заболевания – частотой стула, абдоминальной болью и метеоризмом.

Наиболее эффективными препаратами для купирования абдоминальной боли в обеих группах пациентов были спазмолитики и пробиотики; для купирования метеоризма – пеногасители и пробиотики; для нормализации частоты стула в группе СРК-З – слабительные средства и пробиотики; в группе СРК-Д – антидиарейные препараты, пробиотики и антибиотики.

# Показатели аноректальной манометрии высокого разрешения у больных СРК и лиц контрольной группы

Всем 64 пациентам с CРК и 15 здоровым добровольцам из группы контроля проводилась аноректальная манометрия высокого разрешения. В нижеприведенной таблице 3.10 представлен весь перечень изученных при данном обследовании параметров.

Таблица 3.10 Сравнительная характеристика основных параметров аноректальной манометрии высокого разрешения у больных с СРК-Д и СРК-З

и группой контроля

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Контроль-**  **ная группа n = 15** | **Группа**  **пациентов с СРК-Д n = 31** | **Группа**  **пациентов с СРК-З**  **n = 33** | **р** | | |
| **СРК-Д**  **/ КГ** | **СРК-З**  **/ КГ** | **СРК-З**  **/ СРК-Д** |
| Длина АС (см) | 3,7 | 3,7 | 3,6 | 0,762 | 0,157 | 0,108 |
| [3,5; 4,1] | [3,5; 4,0] | [3,2; 3,7] |
| Среднее | 39,0 | 43,0 | 35,0 | 0,242 | 0,306 | 0,019# |
| давление АС в | [31,1; 46,0] | [38,2; 49,3] | [30,4; 39,1] |
| покое |
| (мм рт ст) |
| Среднее | 63,0 | 43,0 | 50,0 | 0,103 | 0,117 | 0,705 |
| давление | [51,3; 74,5] | [41,0; 67,7] | [42,6; 67,7] |
| сжатия АС |
| (мм рт ст) |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Контроль-**  **ная группа n = 15** | **Группа**  **пациентов с СРК-Д n = 31** | **Группа**  **пациентов с СРК-З**  **n = 33** | **р** | | |
| **СРК-Д**  **/ КГ** | **СРК-З**  **/ КГ** | **СРК-З**  **/ СРК-Д** |
| Максимальное | 140,0 | 136,0 | 115,5 | 0,908 | 0,193 | 0,051 |
| давление | [113,6; | [126,3; 200,3] | [103,3;144,4] |
| сжатия АС | 184,3] |
| (мм рт ст) |
| Длительность | 15,0 | 26,0 | 20,0 | <0,001\* | 0,165 | 0,023# |
| сжатия АС | [8,9; 18,8] | [23,9; 31,8] | [14,7; 25,1] |
| (мм рт ст) |
| Амплитуда | 19,0 | 26,0 | 22,0 | 0,126 | 0,911 | 0,108 |
| расслабления | [17,5; 25,1] | [22,7; 33,6] | [17,9; 25,4] |
| ВАС |
| (мм рт ст) |
| Процент | 49,0 | 50,0 | 48,0 | 0,751 | 0,695 | 0,239 |
| расслабления | [41,9; 58,7] | [46,3; 55,5] | [42,7; 52,9] |
| ВАС (%) |
| Длительность | 10,0 | 15,0 | 12,0 | <0,001\* | 0,014# | 0,022# |
| РАИР (с) | [8,7; 12,1] | [13,8; 17,7] | [11,8; 14,4] |
| Порог РАИР | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 0,897 | 0,417 | 0,495 |
| (мл) | [18,2; 24,9] | [18,2; 25,5] | [16,6; 24,1] |
| Порог первой | 29,0 | 23,0 | 32,0 | 0,39 | 0,61 | 0,15 |
| чувствитель- | [23,5; 39,9] | [22,3; 37,5] | [28,1; 55,7] |
| ности (мл) |
| Порог первого | 58,0 | 60,0 | 67,5 | 0,31 | 0,42 | 0,07 |
| позыва (мл) | [47,9; 95,8 | [46,2; 69,6] | [62,3; 94,2] |
| Порог | 88,0 | 77,0 | 90,0 | 0,27 | 0,49 | 0,05# |
| постоянного | [70,2; 119,0] | [65,2; 95,5] | [85,5; 119,2] |
| позыва (мл) |
| Порог | 125,0 | 120,0 | 140,5 | 0,55 | 0,26 | 0,07 |
| сильного | [103,3; | [101,1; 138,1] | [126,3; 168,8] |
| позыва (мл) | 163,0] |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Контроль-**  **ная группа n = 15** | **Группа**  **пациентов с СРК-Д n = 31** | **Группа**  **пациентов с СРК-З**  **n = 33** | **р** | | |
| **СРК-Д**  **/ КГ** | **СРК-З**  **/ КГ** | **СРК-З**  **/ СРК-Д** |
| Максимально | 226,0 | 190,0 | 202,5 | 0,14 | 0,39 | 0,31 |
| переносимый | [171,5; | [155,5; 207,8] | [170,4; 208,7] |
| объем (мл) | 232,3] |

\* - статистически достоверно при р<0,017; # - статистическая тенденция при 0,05>р>0,016

При исследовании анального сфинктера (АС) среднее давление АС в покое у пациентов с СРК-Д оказалось выше, чем у пациентов с СРК-З (43,0 [38,2; 49,3] мм рт ст и 35,0 [30,4; 39,1] мм рт ст соответственно); различия между группами достигали уровня статистической тенденции (р=0,019). Достоверных различий между группами пациентов и группой контроля не обнаружено (р<0,05).

Длительность сжатия АС у пациентов с СРК-Д также оказалась выше, чем у больных с СРК-З (26,0 [23,9; 31,8] секунд и 20,0 [14,7; 25,1] секунд соответственно); различия между группами на уровне статистической тенденции (р=0,023). У пациентов с СРК-Д длительность сжатия АС (26,0 [23,9; 31,8] секунд) оказалась достоверно большей (р<0,001) по сравнению с лицами контрольной группы (15,0 [8,9; 18,8] секунд).

Между группами больных СРК-З, СРК-Д и группой контроля были обнаружены различия по длительности ректоанального ингибиторного рефлекса (РАИР). У пациентов с СРК-Д данный показатель в среднем на 3 секунды превышал таковой у пациентов СРК-З (15,0 [13,8; 17,7] и 12,0 [11,8; 14,4] секунд соответственно); различия между группами достигали уровня статистической тенденции (р=0,022). Достоверные различия (р<0,001) были выявлены между пациентами с СРК-Д (15,0 [13,8; 17,7] секунд) и лицами контрольной группы (10,0 [8,7; 12,1] секунд). Между пациентами из группы с СРК-З и лицами группы контроля различия в длительности РАИР были

выявлены на уровне статистической тенденции: 12,0 [11,8; 14,4] секунд и 10,0

[8,7; 12,1] соответственно (р=0,014).

Несмотря на перечисленные выше различия в показателях, относящихся к функциональному состоянию анального сфинктера, наиболее значимыми параметрами для больных с СРК служат показатели чувствительности прямой кишки, такие как порог чувствительности, пороги позывов на дефекацию и максимально переносимый объем воздуха при растяжении баллоном стенок прямой кишки.

У больных СРК-З порог первой чувствительность возникал при объеме 32 [28,1; 55,7] мл воздуха, нагнетаемого в баллон, находившийся в прямой кишке, что указывает на наличие у них более низкой чувствительности, чем у пациентов с СРК-Д (23 [22,3; 37,5] мл); однако, различия были не достоверными (р=0,15).

Необходимо отметить, что у пациентов с СРК-З, в отличие от пациентов с СРК-Д, такие показатели как порог первого (67,5 и 60 мл соответственно), постоянного (90 и 77 мл) и сильного позывов на дефекацию (140,5 и 120 мл), а также максимально переносимый объем (202,5 и 190 мл) были повышены. Однако различия на уровне статистической тенденции удалось выявить только для показателя порога постоянного позыва (р=0,05). Статистически значимых различий между группами пациентов и группой контроля обнаружено не было (р<0,05).

Таким образом, у пациентов с СРК по сравнению с лицами контрольной группы выявлены достоверные различия по следующим показателям: длительность сжатия АС и длительность РАИР у пациентов с СРК-Д превышала аналогичные показатели у лиц контрольной группы; на уровне статистической тенденции определялись различия между лицами контрольной группы и пациентами с СРК-З по длительности РАИР (более продолжительный у пациентов с СРК-З).

Различия на уровне статистической тенденции между группами больных СРК-Д и СРК-З отмечались по таким параметрам, как среднее давление и

длительность сжатия АС, длительность РАИР (более высокие показатели у больных СРК-Д); у больных СРК-З оказался более высокий порог постоянного позыва на дефекацию.

У больных с СРК-Д и СРК-З был проведен корреляционный анализ показателей, характеризующих функцию АС, достоверно отличающихся от таковых у здоровых лиц (длительность сжатия АС, длительность РАИР) с клинической картиной заболевания; статистически значимые корреляции представлены в таблице 3.11.

У больных с СРК была выявлена достоверная обратная корреляция длительности сжатия АС с интенсивностью метеоризма. Статистически значимых корреляций между длительностью РАИР и отдельными клиническими симптомами СРК выявлено не было.

Таблица 3.11 Корреляции между длительностью сжатия АС и длительности РАИР и

клиническими симптомами у больных с различными вариантами СРК

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Длительность сжатия**  **АС у больных СРК-Д** | | **Длительность сжатия**  **АС у больных СРК-З** | |
|  | τ Кендалла | p | τ Кендалла | p |
| Интенсивность боли (ВАШ) | 0,11 | 0,403 | -0,05 | 0,683 |
| Диарея (число дефекаций в  неделю) | -0,15 | 0,272 |  |  |
| Запор (число дефекаций в  неделю) |  |  | 0,19 | 0,148 |
| Интенсивность метеоризма  (ВАШ) | -0,07 | 0,633 | -0,34 | 0,011\* |
|  | **Длительность РАИР у**  **больных СРК-Д** | | **Длительность РАИР**  **у больных СРК-З** | |
| Интенсивность боли (ВАШ) | -0,07 | 0,586 | 0,05 | 0,704 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Длительность сжатия**  **АС у больных СРК-Д** | | **Длительность сжатия**  **АС у больных СРК-З** | |
|  | τ Кендалла | p | τ Кендалла | p |
| Диарея (число дефекаций в  неделю) | 0,18 | 0,177 |  |  |
| Запор (число дефекаций в  неделю) |  |  | -0,06 | 0,643 |
| Интенсивность метеоризма  (ВАШ) | -0,09 | 0,524 | -0,13 | 0,344 |

Также был проведен корреляционный анализ между основными показателями, характеризующими ректальную чувствительность у больных с СРК (порог первой чувствительности, порог первого позыва, порог постоянного позыва, порог сильного позыва, максимально переносимый объем воздуха в баллоне, введенном в прямую кишку) с клиническими симптомами; статистически значимые корреляции представлены в таблице 3.12.

Достоверных корреляций между параметрами, характеризующими порог чувствительности и интенсивностью, частотой и продолжительностью абдоминальной боли у пациентов с СРК выявлено не было.

В группах пациентов с СРК-Д и СРК-З были обнаружены достоверные обратные корреляции (р<0,05) между частотой стула и порогом первой чувствительности, порогами первого, постоянного и сильного позывов на дефекацию, а также показателем максимально переносимого объема воздуха.

В группе СРК-Д была выявлена достоверная обратная корреляция (р<0,05) между порогом первого позыва, максимально переносимым объемом и интенсивностью метеоризма.

Иными словами, частота стула у пациентов с СРК-Д была тем чаще, чем ниже у них оказывались порог ректальной чувствительности, пороги позывов

на дефекацию и максимально переносимый объем в ответ на растяжение стенки прямой кишки.

Частота стула у пациентов с СРК-З была тем реже, чем становились выше порог чувствительности, пороги позывов на дефекацию и максимально переносимый объем нагнетаемого в баллон воздуха.

Чем меньше становился максимально переносимый объем в ответ на растяжение стенки кишки и чем ниже был порог первого и сильного позывов на дефекацию, тем более выраженной становилась интенсивность метеоризма у пациентов с СРК-Д.

Таблица 3.12 Корреляции между показателями, характеризующими ректальную чувствительность и клиническими симптомами у больных

с различными вариантами СРК

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Порог первой**  **чувствительности у больных СРК-Д** | | **Порог первой**  **чувствительности у больных СРК-З** | |
|  | τ Кендалла | p | τ Кендалла | p |
| Диарея (число дефекаций в  неделю) | -0,27 | 0,047\* |  |  |
| Запор (число дефекаций в  неделю) |  |  | -0,29 | 0,031\* |
|  | **Порог первого позыва**  **у больных СРК-Д** | | **Порог первого позыва**  **у больных СРК-З** | |
| Диарея (число дефекаций в  неделю) | -0,28 | 0,040\* |  |  |
| Запор (число дефекаций в  неделю) |  |  | -0,33 | 0,013\* |
| Интенсивность метеоризма  (ВАШ) | -0,29 | 0,033\* | 0,04 | 0,753 |
|  | **Порог постоянного позыва у больных**  **СРК-Д** | | **Порог постоянного позыва у больных**  **СРК-З** | |
| Диарея (число дефекаций в  неделю) | -0,34 | 0,014\* |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Запор (число дефекаций в  неделю) |  |  | -0,32 | 0,018\* |
|  | **Порог сильного**  **позыва у больных СРК-Д** | | **Порог сильного**  **позыва у больных СРК-З** | |
| Запор (число дефекаций в  неделю) |  |  | -0,36 | 0,008\* |
| Интенсивность метеоризма  (ВАШ) | -0,29 | 0,035\* | 0,14 | 0,284 |
|  | **Максимально**  **переносимый объем у больных СРК-Д** | | **Максимально**  **переносимый объем у больных СРК-З** | |
| Диарея (число дефекаций в  неделю) | -0,28 | 0,042\* |  |  |
| Запор (число дефекаций в  неделю) |  |  | -0,40 | 0,003\* |
| Интенсивность метеоризма  (ВАШ) | -0,39 | 0,004\* | -0,11 | 0,424 |

\* - статистически достоверно

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о взаимосвязи показателей, характеризующих ректальную чувствительность с изменениями частоты стула и интенсивностью метеоризма у пациентов с СРК; параметры, характеризующие функцию АС (длительность РАИР и длительность сжатия) отличаются у больных СРК от таковых у здоровых лиц, но не коррелируют с клиническими симптомами заболевания.

# Состояние кишечной микрофлоры у пациентов с СРК и лиц контрольной группы

С целью оценки состояния микрофлоры толстой кишки всем пациентам с СРК, а также лицам из группы контроля проводилось молекулярно- генетическое исследование кишечной микрофлоры (секвенирование 16S рРНК), бактериологическое исследование кала; для оценки состояния микрофлоры

тонкой кишки и обнаружения синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) – водородный дыхательный тест с лактулозой.

# Состояние кишечной микрофлоры по данным молекулярно- генетического исследования (секвенирование 16S рРНК)

Секвенирование 16S рРНК из образцов кала было выполнено у 8 пациентов с СРК и 9 здоровых добровольцев. Малое количество обследованных больных было связано с техническими трудностями процесса секвенирования. Результаты, которые удалось расшифровать, изложены в данном разделе.

На рисунке 3.4 в порядке убывания даны основные представители кишечной микрофлоры, наиболее часто встречающиеся у больных с СРК и здоровых добровольцев. На диаграммах указаны 15 видов микроорганизмов, однако изучение качественного состава кишечной микрофлоры методом секвенирования предполагает получение информации более чем о 200 представителях кишечного микробиома.

Наиболее часто у пациентов с СРК выявлялись следующие микроорганизмы: Bacteroides (18,9%), Coprococcus (7,3%), Blautia (5,4%), Oscillospira (4,9%), Faecalibacterium (4,5%); остальные роды бактерий были представлены в значительно меньшем количестве.

У здоровых добровольцев отмечалось иное распределение микроорганизмов: Blautia (17,1%), Prevotella (8,3%), Faecalibacterium (6,9%),

Ruminococcus (5,7%), Roseburia (4,4%) и другие.

2,2

1,5

1,8 1,6

2,1

1,4

Bacteroides Coprococcus Blautia Oscillospira Faecalibacterium

Clostridium

1,3 1

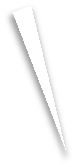
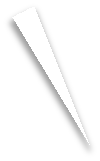
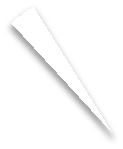
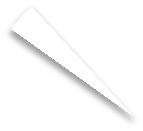
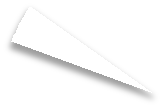
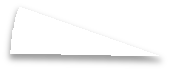
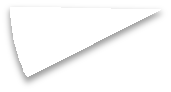
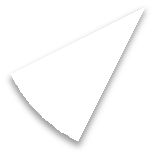
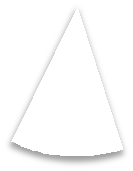
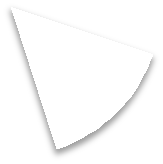
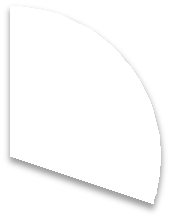
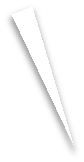
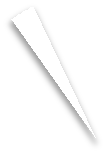
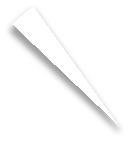
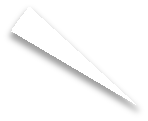
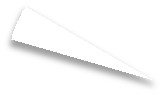
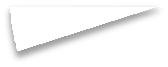
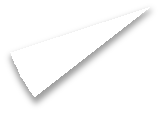
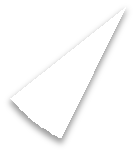
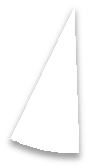
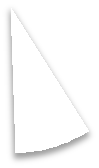
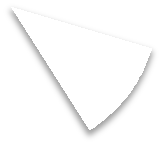
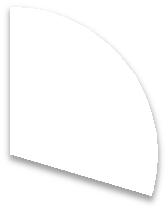
1,7 1,6

1,9

2,5

0,5

0,4



0,2

Blautia Prevotella Faecalibacterium Ruminococcus Roseburia

Dorea

2,6

2,8

3,2

3,6

4,5

4,9

5,4

18,9

7,3

Leuconostoc Lactobacillus Enterococcus Prevotella Weissella Ruminococcus Roseburia Dialister Lachnospira

2,9

4,4

5,8

6,9

17,1

8,4

Eubacterium Catenibacterium Collinsella Coprococcus Dialister Bacteroides Oscillospira Streptococcus Clostridium

Рисунок 3.4. Качественный и количественный состав кишечной микрофлоры в образцах кала у пациентов с СРК и здоровых добровольцев

Все обнаруженные нами достоверные различия (р<0,05) состава кишечной микрофлоры у пациентов с СРК и здоровыми добровольцами представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 Состав кишечной микрофлоры у пациентов с СРК и здоровых добровольцев

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Род**  **бактерий** | **Пациенты с СРК** | **Группа контроля** | **Р** |
| Bacteroides | 18,50 [5,97; 34,40] | 0,60 [0,19; 1,91] | 0,020 |
| Blautia | 3,68 [2,37; 8,69] | 13,53 [7,48; 26,78] | 0,009 |
| Coprococcus | 3,06 [2,14; 9,92] | 1,69 [1,05; 2,07] | 0,003 |
| Oscillospira | 1,93 [0,52; 7,59] | 0,45 [0,23; 0,72] | 0,020 |
| Ruminococcus | 1,65 [1,15; 2,04] | 2,69 [1,84; 3,86] | 0,025 |
| Dorea | 1,03 [0,55; 1,72] | 2,35 [1,42; 4,41] | 0,003 |
| Roseburia | 1,02 [0,44; 2,88] | 4,41 [1,79; 7,04] | 0,044 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Род**  **бактерий** | **Пациенты с СРК** | **Группа контроля** | **Р** |
| Collinsella | 0,39 [0; 2,54] | 0 [0; 0] | 0,001 |
| Catenibacterium | 0,26 [0,05; 0,64] | 0 [0; 0] | 0,011 |
| Veillonella | 0,02 [0; 0,69] | 0,00 [0; 0,02] | 0,041 |
| Eggerthella | 0,01 [0; 0,04] | 0 [0; 0] | 0,011 |
| Prevotella | 0 [0; 4,57] | 1,14 [0; 19,95] | 0,025 |
| Peptoniphilus | 0 [0; 0,11] | 0 [0; 0] | 0,050 |
| Holdemania | 0 [0; 0,04] | 0 [0; 0] | 0,017 |
| Collinsella | 0 [0; 0] | 1,41 [0,44; 3,06] | <0,001 |

Таким образом, несмотря на то, что секвенирование 16S рРНК дает наиболее полную качественную и количественную характеристику кишечного микробиома, в связи с его высокой стоимостью, трудоемкостью проведения, существенной продолжительностью исследования, а также получением информации о значительном количестве микроорганизмов и трудностью интерпретации результатов в настоящее время данный метод исследования не может быть рекомендован для уточнения диагноза и выбора лечебной тактики у больных СРК.

# Состояние микрофлоры толстой кишки у пациентов с различными вариантами СРК и лиц контрольной группы по данным бактериологического исследования кала

В таблице 3.14. и на рисунке 3.5. представлена сравнительная частота основных типов нарушения состава микрофлоры толстой кишки у больных СРК и лиц контрольной группы.

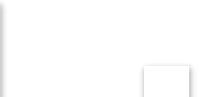
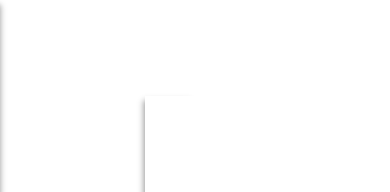
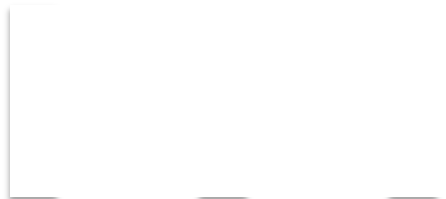
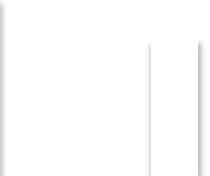
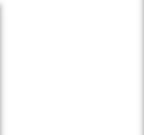
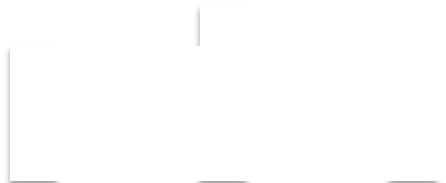
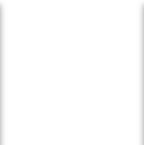
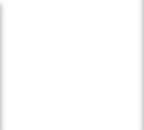
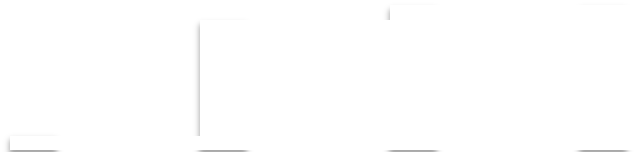
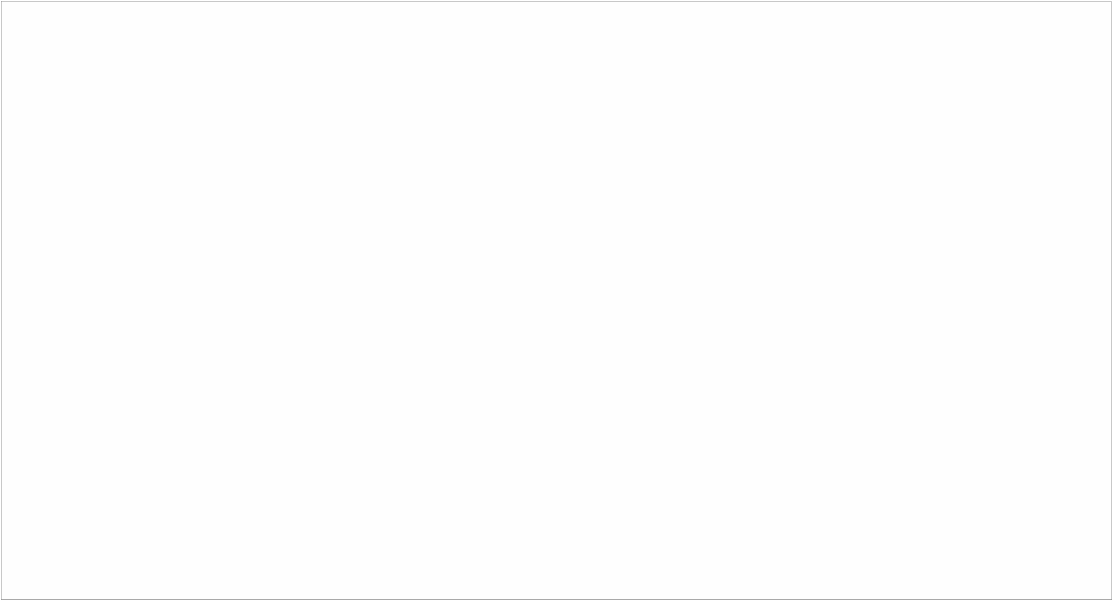
Таблица 3.14

Сравнительная частота различных типов нарушений состава кишечной микрофлоры у больных СРК-Д, СРК-З и лиц контрольной группы

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Основные типы**  **нарушения состава кишечной микрофлоры** | **Группа**  **СРК-Д**  **n, %** | **Группа**  **СРК-З**  **n, %** | **КГ**  **n, %** | **Р** | | |
| **СРК-**  **Д**  **/ СРК-З** | **СРК-**  **Д**  **/ КГ** | **СРК-З**  **/ КГ** |
| 1 тип | 1 | 0 | 0 | 0,484 | 0,689 | 1,000 |
| 3,2% | 0% | 0% |
| 2 тип | 9 | 10 | 6 | 0,911 | 0,362 | 0,406 |
| 29,0% | 30,3% | 42,9% |
| 3 тип | 10 | 13 | 3 | 0,552 | 0,357 | 0,199 |
| 32,3% | 39,4% | 21,4% |
| 4 тип | 10 | 10 | 1 | 0,866 | 0,070 | 0,086 |
| 32,3% | 30,3% | 7,1% |

1. -й тип микробиологических нарушений, характеризующийся нарастанием количества условно-патогенных микроорганизмов одного или нескольких видов при нормальном количестве бифидобактерий, был выявлен только у одного больного (1,6%) из группы СРК-Д.
2. -й тип нарушений кишечного микробиома (повышение содержания одного или нескольких видов условно-патогенных микроорганизмов при умеренном (на 1-2 порядка) снижении концентрации бифидобактерий) был обнаружен у 42,9% лиц контрольной группы, 29% пациентов из группы СРК-Д и 30,3% больных CРК-З (различия между группами не достоверны, р>0,05).
3. -й тип дисбиотических нарушений (снижение содержания бифидобактерий и/или лактобактерий без увеличения количества сапрофитной или условно-патогенной микрофлоры кишечника) выявлялся у 21,4% обследованных в группе контроля, 39,4% пациентов с СРК-З и 32,3% больных СРК-Д; различия между группами оказались также не достоверными (р>0,05).
4. -й тип нарушений кишечной микрофлоры (умеренное или значительное (<107) снижение содержания бифидобактерий, сочетающееся с редукцией лактобактерий, появлением измененных форм кишечной палочки, обнаружением одного или нескольких представителей условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах (до 107–108 КОЕ/г) реже наблюдался у здоровых лиц (7,1%) и чаще – у пациентов с СРК-Д (32,3%) и СРК-З (30,3%), однако, различия между группами были не достоверными, р>0,05.

100



90

80

70

60

**%** 50

40

30

20

10

0

3,2 0 0

29 30,3

42,9

39,4

32,3 32,330,3

21,4

7,1

CРК-Д CРК-З

Контроль

1 2 3 4

**Типы микробиологических нарушений**

Рис. 3.5. Сравнительная частота различных типов нарушения состава кишечной микрофлоры у больных СРК и лиц контрольной группы

При анализе степени выраженности нарушений состава кишечной микрофлоры в группе СРК-Д в среднем преобладала II степень (2,0 [1,4; 1,9]), в группе СРК-З (1 [1,0;1,7]) и в группе контроля (1,0 [0,9;1,7]) – I степень;

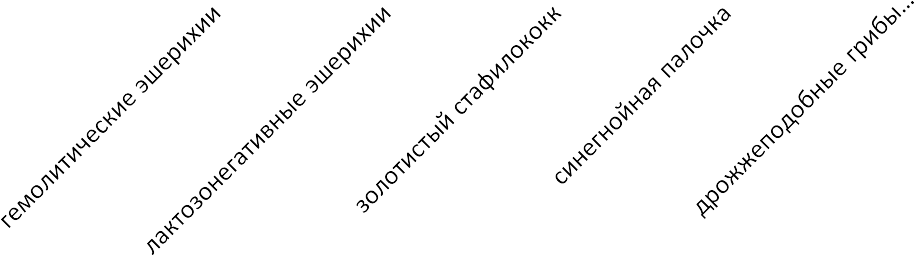
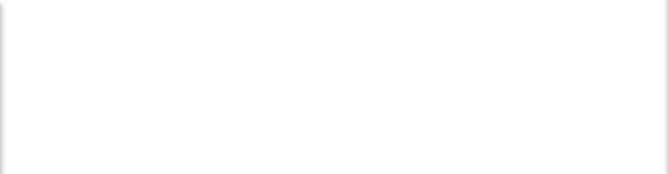
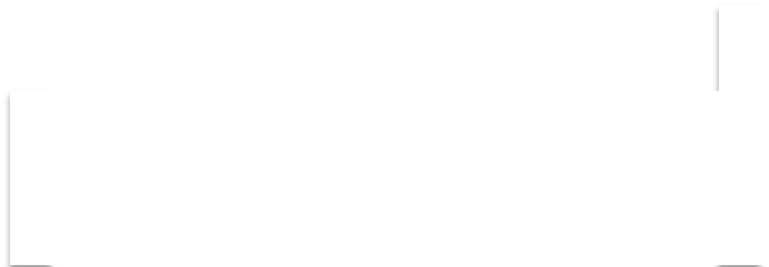
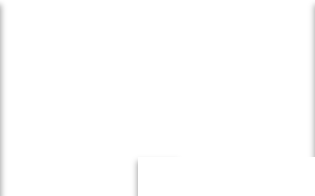
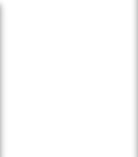
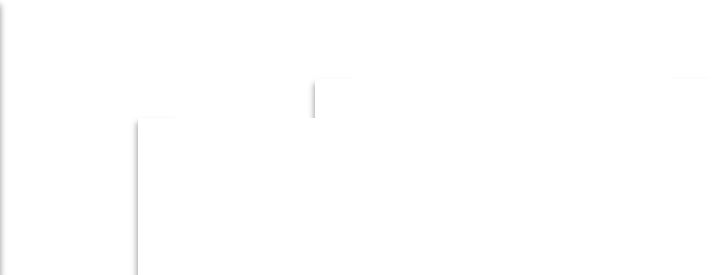
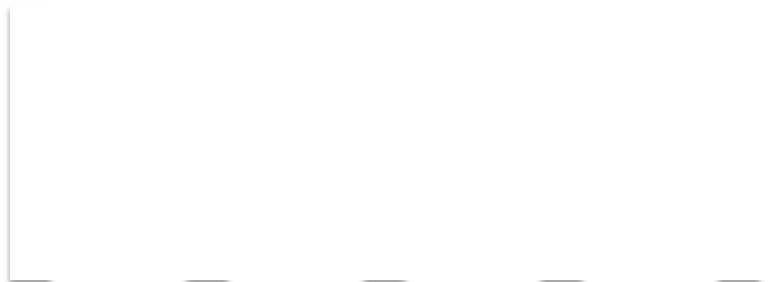
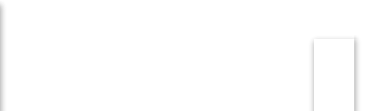
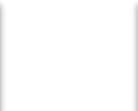
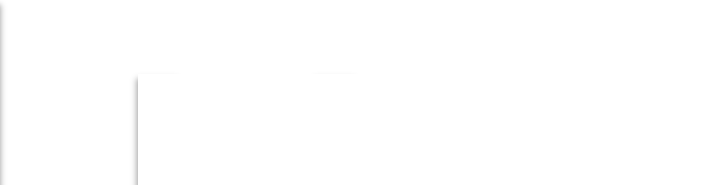
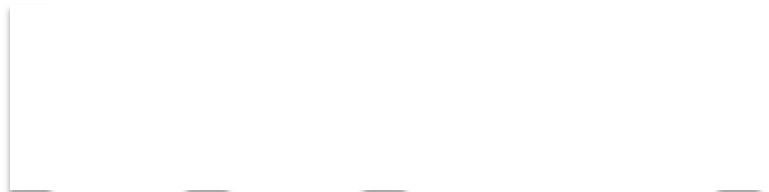
различия между группами не достоверны (р>0,05).

Таким образом, достоверных различий между группами больных CРК-Д, СРК-З и лицами из группы контроля в частоте выявления тех или иных типов нарушения состава кишечной микрофлоры и степени их выраженности выявить не удалось.

Сравнительная частота обнаружения бактерий у больных СРК-Д и СРК-З, характерных для условно-патогенной микрофлоры кишечника, оказалась следующей (Рисунок 3.6): гемолитических штаммов кишечной палочки – 22,6% и 15,2% (р=0,46); золотистого стафилококка – 16,1% и 9,1% (р=0,31), лактозонегативных штаммов кишечной палочки – 12,9% и 9,1% (р=0,46), дрожжеподобных грибов рода Candida – 16,1% и 6,1% (р=0,18). У одного пациента с диарейным вариантом СРК была высеяна синегнойная палочка (3,2%).

Достоверных различий в частоте выявления тех или иных представителей условно-патогенной кишечной микрофлоры у лиц контрольной группы и пациентов с различными вариантами СРК обнаружено не было, однако, лактозонегативные штаммы кишечной палочки, золотистый стафилококк и синегнойная палочка не были высеяны ни у одного здорового добровольца (Рисунок 3.6).

25 22,6



20

21,4

15,2

15

**%**

14,3

12,9

16,1

16,1

10 9,1 9,1

5

0 0

0

3,2

0 0

6,1

СРК-З СРК-Д КГ

Рис. 3.6. Сравнительная частота выявления различных представителей условно-патогенной кишечной микрофлоры в группах СРК-Д, СРК-З и контрольной группе

Важно отметить, что уменьшение содержания микроорганизмов, свойственных нормальной микрофлоре толстой кишки (бифидо- и лактобактерий), было выявлено не только у пациентов с СРК-З (100%) и СРК-Д (97%), а также у подавляющего большинства лиц из группы контроля (86%). Это свидетельствует о том, что бактериологическое исследование кала не относится к адекватным методам оценки нарушений состава кишечной микрофлоры.

Для уточнения правильности сделанного выше предположения нами была выполнена оценка информативности данного метода диагностики нарушений состава кишечной микрофлоры у пациентов с СРК. Определялись такие характеристики, как чувствительность и специфичность указанного диагностического теста.

Нами была выявлена высокая чувствительность метода бактериологического анализа кала (98%) и крайне низкая его специфичность

(29%). Низкая специфичность теста обусловлена тем, что в группе здоровых добровольцев в 71,4% случаев были обнаружены те или иные дисбиотические нарушения, что делает методику малопригодной для применения в клинической практике для диагностики СРК.

Корреляции между выявленными нарушениями с клиническими симптомами СРК нами не проводились в связи с низкой информативностью данного метода диагностики.

# Состояние микрофлоры тонкой кишки у пациентов с различными вариантами СРК и лиц контрольной группы по данным дыхательного теста

Для выявления синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке всем пациентам проводился водородный дыхательный тест с лактулозой.

У 32 пациентов основной группы (50%) дыхательный тест оказался положительным. При этом значительно чаще СИБР выявлялся у больных СРК- Д (62,5%) и реже – у пациентов СРК-З (37,5%). В группе контроля СИБР не был обнаружен ни у одного здорового добровольца.

Таблица 3.15

Сравнительная частота обнаружения СИБР у больных с СРК и лиц контрольной группы

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группы**  **Больных**  **Показатель** | **СРК-Д**  **n=31**  **абс, %** | **СРК-З**  **n=33**  **абс, %** | **Контроль-**  **ная группа (КГ) n=15; абс,%** | **р** | | |
| **СРК-Д**  **/ СРК-З** | **СРК-Д**  **/ КГ** | **СРК-З**  **/ КГ** |
| **Синдром** | 20 | 12 | 0 | 0,024 # | <0,001\* | 0,005 \* |
| **избыточного** | 62,5% | 37,5% | 0% |
| **бактериального** |
| **роста** |

Из таблицы 3.15 видно, что различия между группой больных CРК-З и группой контроля (р=0,005) и между группой СРК-Д и группой контроля (р<0,001) статистически достоверны, различия между группами пациентов с разными вариантами СРК достигли лишь уровня статистической тенденции (р=0,024).

Нами проведен корреляционный анализ наличия СИБР с клиническими симптомами заболевания и результатами тестирования, отражающими психоэмоциональный статус пациентов. Статистически значимых корреляций с клиническими симптомами получено не было. Выявлена достоверная прямая корреляция между имеющимся СИБР и наличием депрессии по когнитивно- аффективной субшкале Бека у больных СРК-З; достоверная прямая корреляция между СИБР и наличием тревоги по HARS у больных СРК-Д (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 Корреляции наличия СИБР с клиническими симптомами заболевания и

эмоциональным статусом у больных СРК-Д и СРК-З

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Наличие СИБР в**  **группе СРК-Д** | | **Наличие СИБР в**  **группе СРК-З** | |
| τ Кендалла | р | τ Кендалла | р |
| **Клинические симптомы заболевания** | | | | |
| Интенсивность боли (ВАШ) | -0,24 | 0,063 | -0,14 | 0,261 |
| Частота боли (кол-во дней в  неделю) | 0,12 | 0,337 | 0,00 | 0,981 |
| Продолжительность боли (кол-  во часов в день) | -0,05 | 0,716 | 0,09 | 0,483 |
| Диарея (кол-во дефекаций в  неделю) | 0,05 | 0,717 |  |  |
| Запор (кол-во дефекаций в  неделю) |  |  | -0,03 | 0,783 |
| Интенсивность метеоризма  (ВАШ) | -0,01 | 0,917 | 0,16 | 0,187 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Наличие СИБР в**  **группе СРК-Д** | | **Наличие СИБР в**  **группе СРК-З** | |
| τ Кендалла | р | τ Кендалла | р |
| Частота метеоризма (кол-во  дней в неделю) | 0,02 | 0,867 | 0,15 | 0,220 |
| Продолжительность  метеоризма (кол-во часов в день) | -0,01 | 0,937 | 0,16 | 0,195 |
| **Психоэмоциональный статус** | | | | |
| Наличие тревоги по HARS | 0,21 | 0,048\* | -0,08 | 0,495 |
| Наличие депрессии по HDRS | -0,12 | 0,344 | 0,14 | 0,240 |
| Наличие депрессии по  когнитивно-аффективной субшкале Бека | -0,08 | 0,538 | 0,28 | 0,021\* |
| Наличие депрессии по  субшкале соматических проявлений депрессии Бека | -0,04 | 0,756 | 0,06 | 0,626 |
| Наличие депрессии по шкале  Бека (суммарный результат) | -0,05 | 0,705 | 0,20 | 0,107 |

В таблице 3.17 приведены корреляции наличия СИБР с параметрами аноректальной манометрии высокого разрешения. Наличие СИБР у больных СРК-Д коррелировало с показателями, характеризующими состояние анального сфинктера (АС): обратные корреляции обнаружены со средним давлением сжатия АС и максимальным давлением сжатия АС, прямая корреляция – с длительностью сжатия АС; обратные корреляции выявлены с показателями ректальной чувствительности: порогом сильного позыва на дефекацию и максимально переносимым объемом нагнетаемого в баллон воздуха. У больных СРК-З отмечалась прямая корреляция между наличием СИБР и максимальным давлением сжатия АС.

Таблица 3.17

Корреляции наличия СИБР с параметрами аноректальной манометрии высокого разрешения у больных СРК-Д и СРК-З

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Наличие СИБР в группе СРК-Д** | | **Наличие СИБР в группе СРК-З** | |
| τ Кендалла | р | τ Кендалла | р |
| **Параметры аноректальной манометрии высокого разрешения** | | | | |
| Длина АС | -0,14 | 0,297 | 0,07 | 0,587 |
| Среднее давление АС в  покое | 0,13 | 0,331 | 0,13 | 0,347 |
| Среднее давление сжатия  АС | -0,34 | 0,012\* | 0,19 | 0,157 |
| Максимальное давление  сжатия АС | -0,35 | 0,011\* | -0,27 | 0,046\* |
| Длительность сжатия АС | 0,27 | 0,047\* | -0,05 | 0,690 |
| Амплитуда расслабления  АС | 0,14 | 0,289 | -0,10 | 0,443 |
| Процент расслаблений АС | 0,12 | 0,397 | -0,06 | 0,630 |
| Длительность РАИР | -0,01 | 0,927 | -0,04 | 0,790 |
| Порог РАИР | 0,20 | 0,142 | 0,09 | 0,514 |
| Порог первой  чувствительности | -0,14 | 0,289 | -0,06 | 0,650 |
| Порог первого позыва | 0,01 | 0,952 | -0,05 | 0,735 |
| Порог постоянного позыва | -0,02 | 0,904 | -0,08 | 0,572 |
| Порог сильного позыва | -0,31 | 0,022\* | -0,01 | 0,932 |
| Максимально переносимый  объем | -0,31 | 0,025\* | -0,16 | 0,229 |

Таким образом, результаты водородного дыхательного теста свидетельствуют о высокой частоте выявления СИБР у больных СРК. Кроме того, наличие СИБР коррелирует с параметрами, которые могут участвовать в патогенезе заболевания (изменения эмоционального статуса, показатели моторики и ректальной чувствительности).

# 3.5. Результаты тестирования больных СРК-Д и СРК-З по методике

**«Классификация интрацептивных ощущений»**

Всем пациентам и лицам контрольной группы проводилось тестирование для выявления набора слов (Приложение 5), которыми они могли бы описать своѐ наиболее плохое состояние, что позволило определить структуру и объем индивидуального словаря внутренних телесных ощущений (дескрипторов), который влияет на психосемантическую категоризацию интрацептивных ощущений.

Для классификации вариантов восприятия ощущений со стороны внутренних органов у обследованных пациентов был проведен кластерный анализ методом k-средних. Начальные центры кластеров были заданы как

«наблюдения на постоянных интервалах»; число интераций – 10. В результате анализа было выделено три кластера (Рисунок 3.7, Таблица 3.18).

80 1

2

70

3

60 КГ

50

40

30

20

10

0

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

1. – всего
2. – глаголы
3. – существительные
4. – наречия
5. – прилагательные
6. – причастия
7. – метафоры
8. – телесные
9. – психические
10. – конкретные
11. – диффузные
12. – низкочастотные
13. – среднечастотные
14. – высокочастотные

Рисунок 3.7. Кластерный анализ результатов методики «Классификация интрацептивных ощущений» у обследованных пациентов и лиц контрольной группы

В первую очередь, при помощи кластерного анализа удалось выделить кластер (группу) пациентов (5 – с СРК-Д, 3 – с СРК-З), которые для описания своего болезненного состояния использовали наиболее объемный словарь интрацептивных ощущений (28% из всех предъявленных слов, что примерно в 3 раза выше, чем в контрольной группе). Кроме того, словарь больных отличался своеобразием выбранных ощущений. Так, например, все 8 больных второй группы, в отличие от пациентов других групп, выбрали такие дескрипторы, как «усталость», «терзающий», «изнуряющий»,

«страдание», «мучительно», «невмоготу», «напряжение», «тревога»,

«грусть», «депрессия», несмотря на то, что им по умолчанию, предлагали выбрать слова для описания своего физического состояния. Наконец, некоторые из пациентов выбирали слова, которые делали описание состояния странным и вычурным: «громко», «мохнатый», «твердый».

Первая группа, в которую вошли 19 пациентов (8 больных с СРК-Д, 11 пациентов с СРК-З), по объему словаря интрацептивных ощущений занимала промежуточное положение между второй и третьей группами (таблица 3.10). В отличие от второй группы, словарь внутренних ощущений больных был менее объемным и более нормативным, большинство из них предпочитали часто выбираемые в норме слова для описания своих ощущений: «слабость» (100%), «боль» (80%), «усталость» (80%), «тяжесть» (70%), «вялость» (70%), что, возможно, свидетельствует о сосуществовании алгического и астенического компонентов в психическом состоянии этих больных. Как и во второй группе, диффузные слова преобладали над конкретными, только в меньшем объеме.

37 пациентов из третьей группы (18 – с СРК-Д, 19 – с СРК-З) пользовались набором слов, сходным с таковым у лиц, входящих в группу контроля. Однако в отличие от «нормативного словаря», где в описании состояния преобладают слова из категории «телесные», эти больные также чаще выбирали слова, относившиеся к категории «психические»:

«напряжение» (40%), «тревога» (30%), что делало их словарь менее конкретным и более диффузным.

Таблица 3.18

Результаты кластерного анализа методики «Классификация интрацептивных ощущений» у обследованных пациентов и лиц контрольной группы

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **КГ** | **Кластеры больных с СРК, M±s** | | |
| **1** | **2** | **3** |
| Всего | 7,5±2,7 | 19,8±4,9 | 28,6±13,6 | 9,0±3,7 |
| Глаголы | 3,6±4,6 | 10,9±8,8 | 20,4±17,5 | 5,4±6,9 |
| Существительные | 10,2±4,8 | 23,7±5,7 | 27,8±14,2 | 10,7±5,5 |
| Наречия | 6,7±9,8 | 32,6±13,7 | 50,0±21,4 | 10,8±12,1 |
| Прилагательные | 2,1±3,7 | 10,9±9,3 | 21,3±19,3 | 5,3±5,1 |
| Причастия | 0,0±0,0 | 3,5±10,4 | 67,0±0,0 | 2,7±9,1 |
| Метафоры | 0,0±0,0 | 8,5±14,2 | 6,8±8,0 | 0,7±2,5 |
| Телесные | 11,6±5,3 | 20,6±6,4 | 30,3±17,3 | 9,6±4,6 |
| Психические | 4,5±3,0 | 22,7±7,6 | 34,4±15,0 | 10,6±7,4 |
| Конкретные | 8,5±4,9 | 15,9±8,1 | 21,8±15,0 | 6,5±4,0 |
| Диффузные | 6,3±2,9 | 24,1±7,7 | 36,6±13,1 | 11,5±6,3 |
| Низкочастотные | 0,5±1,8 | 6,4±9,6 | 8,8±9,0 | 0,9±2,4 |
| Среднечастотные | 1,2±2,5 | 11,5±8,6 | 20,1±11,2 | 4,4±4,9 |
| Высокочастотные | 11,8±5,0 | 26,5±5,3 | 37,3±16,8 | 12,8±6,0 |

В таблице 3.19. представлена сравнительная оценка параметров, характеризующих клиническую картину заболевания и эмоциональный статус в группах больных, образованных на основании проведения кластерного анализа результатов применения методики «Классификация интрацептивных ощущений». Для удобства сравнительной оценки пациенты 1 и 3 кластера были объединены в одну группу.

Таблица 3.19 Сравнительная оценка клинических симптомов и эмоционального статуса в группах пациентов с СРК, образованных по результатам кластерного анализа

методики «Классификация интрацептивных ощущений»

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **2 кластер** | **1+3 кластер** | **p** |
| Интенсивность боли  (ВАШ) | 7,0 [5,7; 8,0] | 4,0 [3,6; 4,7] | 0,001\* |
| Интенсивность  метеоризма (ВАШ) | 10,0 [7,0; 10], | 6,0 [5,0; 6,4] | 0,004\* |
| Диарея (число  дефекаций в неделю) | 3,0 [1,8; 4,2] | 2,0 [2,3; 3,2] | 0,537 |
| Запор (число дефекаций  в неделю) | 4,0 [0,5; 8,1] | 3,0 [2,2; 3,2] | 0,075 |
| Уровень депрессии по  когнитивно- аффективная субшкале Бека | 11,0 [5,4; 13,6] | 5,0 [4,5; 6,8] | 0,034\* |
| Уровень депрессии по  субшкале соматических проявлений депрессии Бека | 7,5 [5,9; 11,1] | 5,0 [4,4; 6,3] | 0,015\* |
| Уровень депрессии по  общей шкале Бека | 19,5 [11,6; 24,4] | 10,0 [9,2; 12,9] | 0,017\* |
| Уровень тревоги  (HARS) | 14,0 [10,0; 21,0] | 10,0 [9,4; 12,1] | 0,019\* |
| Уровень депрессии  (HDRS) | 10,5 [7,7; 15,3 | 8,0 [8,3; 10,6] | 0,193 |

Наибольшая интенсивность абдоминальной боли и метеоризма, а также более выраженное изменение эмоционального статуса по данным соответствующих тестов (шкалы депрессии Бека, шкала тревоги по HARS) отмечались у больных, вошедших во 2-й кластер (р<0,05). Различий между группами по показателям аноректальным манометрии выявить не удалось.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что выраженность клинических симптомов СРК определяется степенью нарушения интрацептивных ощущений.

Таким образом, можно предположить, что нарушение состава кишечной микрофлоры в виде синдрома избыточного бактериального роста, характерное для большинства пациентов, страдающих СРК, опосредованно приводит к нарушению моторики и висцеральной чувствительности ЖКТ, а также формированию эмоциональных нарушений с последующим возникновением клинических симптомов. Однако, тяжесть течения заболевания определяется в большей степени нарушением интрацептивного восприятия пациентов.

Данное предположение может быть проиллюстрировано следующими клиническими наблюдениями.

Больная Т., 30 лет. Обратилась с жалобами на боль в нижних отделах живота, уменьшающуюся после дефекации и отхождения газов, вздутие живота, нарастающее в течение дня, учащение стула до 5 раз в сутки, преимущественно по утрам (стул кашицеобразный, без патологических примесей), неотложные позывы на дефекацию; повышенную раздражительность, утомляемость, плаксивость.

Анамнез заболевания: в 1999г. впервые, во время выпускных экзаменов в школе, появилась боль в нижних отделах живота и кашицеобразный стул. За медицинской помощью по этому поводу не обращалась, жалобы возникали периодически, чаще на фоне стрессовых ситуаций и купировались самостоятельно. Однако с 2002г. после перенесенного выраженного психоэмоционального стресса (развод родителей), участился стул до 4-5 раз в сутки, стала практически постоянной боль в правой подвздошной области, вздутие живота. Постепенно ухудшился аппетит, появились общая слабость, раздражительность, повышенная утомляемость. Неоднократно обращалась за медицинской помощью. Проводились лабораторные (в том числе исследование антител к эндомизию и тканевой трансглутаминазе) и инструментальные исследования. Был установлен диагноз синдрома раздраженного кишечника. Неоднократно назначались курсы спазмолитиков, ферментов, пеногасителей, кишечных антисептиков без существенного эффекта. Была рекомендована консультация психиатра, однако больная откладывала визит к специалисту, несмотря на выраженность симптомов заболевания и нарастание тревоги, раздражительности и плаксивости. Отмечала трудности в поиске

работы вне дома в связи с боязнью надолго покидать квартиру («страх не найти туалет»), ограничение привычных интересов, сужение круга общения и ощущение неудовлетворенности жизнью. В 2012г. вышеперечисленные жалобы послужили поводом для обращения в Университетскую клиническую больницу № 2.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 17 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД – 110 и 70 мм рт.ст. ЧСС – 68 в мин. Язык влажный, обложен беловатым налетом. Живот мягкий, умеренно вздут, чувствительный при пальпации в околопупочной области и по ходу толстой кишки. Печень не выступает ниже края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Уровень абдоминальной боли по ВАШ у пациентки составил 7 баллов, интенсивность метеоризма по ВАШ – 8 баллов, количество актов дефекации в неделю – 25, 6 тип консистенции стула по Бристольской шкале.

В клинике было проведено обследование, включающее в себя клинический, биохимический анализы крови, исследование уровня тиреоидных гормонов, общий анализ кала, УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС с выполнением быстрого уреазного теста и биопсии для исключения целиакии, колоскопию. Существенных отклонений от нормы не выявлено. План обследования был дополнен проведением бактериологического анализа кала (обнаружены выраженные нарушения кишечной микрофлоры, характеризующие 3 степень дисбиотических изменений), водородного дыхательного теста с лактулозой для исключения синдрома избыточного бактериального роста (результат положительный), аноректальной манометрии высокого разрешения.

На основании анализа параметров аноректальной манометрии высокого разрешения были выявлены изменения функции анального сфинктера. В частности, обнаружено повышение давления волевого сжатия анального сфинктера (АС), амплитуды ректо-анального ингибиторного рефлекса (РАИР) и процента расслабления внутреннего анального сфинктера (ВАС); снижение порога РАИР. Чувствительность прямой кишки к

растяжению баллоном оказалась повышенной. Пороги первого, постоянного и сильного позывов на дефекацию, а также максимально переносимый объем воздуха – ниже физиологической нормы. Вышеперечисленные данные свидетельствуют о повышенной ректальной чувствительности у данной пациентки и снижении способности удержания каловых масс.

Больная О., 28 лет. Обратилась с жалобами на боль в правой подвздошной области, вздутие и урчание в животе, уменьшающиеся после акта дефекации, неоформленный стул без патологических примесей до 2-3 раза в сутки (ночной диареи нет).

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение последних 7 лет, когда впервые начали беспокоить вышеперечисленные жалобы, возникновение которых связывает с приемом антибактериальных препаратов по поводу бактериального кольпита. В связи с сохранением боли, вздутия живота в 2005г. была проведена диагностическая лапаротомия: патологии не обнаружено. В последующие годы за медицинской помощью не обращалась. Самостоятельно принимала курсами ферменты и пробиотики с

неустойчивым эффектом, сохранявшимся на момент приема препаратов. В 2012г. обратилась в Университетскую клиническую больницу № 2.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 17 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД – 110 и 70 мм рт.ст. ЧСС – 68 в мин. Язык влажный, обложен беловатым налетом. Живот мягкий, чувствительный при пальпации по ходу толстой кишки. Печень не выступает ниже края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Уровень абдоминальной боли по ВАШ у пациентки составил 4 балла, интенсивность метеоризма (ВАШ) – 3 балла, количество актов дефекации в неделю – 14, 5 тип консистенции стула по Бристольской шкале.

В клинике было проведено лабораторно-инструментальное обследование, включавшее в себя клинический, биохимический анализы крови, исследование уровня тиреоидных гормонов, общий анализ кала, УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС (в том числе кло-тест и биопсию для исключения целиакии), колоскопию. Существенных отклонений от нормы не выявлено. По данным проведенного бактериологического анализа кала были обнаружены нарушения кишечной микрофлоры, характеризующие 2 степень дисбиотических изменений, на основании водородного дыхательного теста с лактулозой выявлен синдром избыточного бактериального роста.

Анализ параметров аноректальной манометрии продемонстрировал отсутствие существенных отклонений со стороны функции анального сфинктера, за исключением увеличения длительности РАИР, свидетельствующего о более длительном расслаблении ВАС. Отмечалась повышенная чувствительность прямой кишки к растяжению баллоном.

Пороги первого, постоянного и сильного позывов на дефекацию, а также максимально переносимый объем воздуха в связи с этим были ниже физиологической нормы. У данной пациентки также отмечалось значительное повышение чувствительности прямой кишки и уменьшение способности удерживать кал.

Обследованные больные различались между собой по результатам психометрических шкал.

У пациентки Т., 30 лет, уровень тревоги по HARS составил 20 баллов, что соответствовало значительной степени выраженности тревожного состояния, уровень депрессии по HDRS – 15 баллов (средняя степень тяжести депрессивных расстройств). Уровень депрессии по шкале Бека также соответствовал средней выраженности депрессии (26 баллов).

У больной О., 28 лет, уровень тревоги по HARS составил 15 баллов (средняя степень выраженности тревоги). Результаты шкалы депрессии по HDRS говорили в пользу отсутствия депрессии (6 баллов), по шкале Бека уровень депрессии составил 9

баллов, что соответствовало наличию легкой депрессии.

По результатам методики «Классификация интрацептивных ощущений» больная Т. оказалась во 2 группе пациентов с отягощенным эмоциональным статусом (Таблица 3.21), имеющих наиболее объемный словарь интрацептивных ощущений, характеризующийся своеобразием и вычурностью используемых терминов. Словарь интрацептивных ощущений больной О., (3 группа) по количеству слов приближался к группе контроля, однако включал в себя использование «психических» терминов. Таким образом, для описания своего телесного самочувствия обе пациентки чаще пользовались набором слов, характерных для психических проявлений («напряжение», «тревога», «грусть»,

«депрессия») и реже – физических ощущений («жар», «дрожь, «биение»), причем словарь пациентки Т. был более объемным.

Клиническая картина заболевания и эмоциональный статус больной Т. подтверждает обнаруженные достоверные различия выраженности клинических симптомов и психоэмоциональных нарушений между кластерами пациентов с СРК (Таблица 3.21)

Несмотря на сходные данные по возрасту, варианту течения СРК, длительности анамнеза, аналогичных изменений нарушения состава кишечной микрофлоры (наличие СИБР, опосредованно способствующего нарушению ректальной чувствительности по данным аноректальной манометрии), выраженность эмоциональных нарушений и восприятие внутренних телесных ощущений значительно различались у таких больных, способствуя усилению тяжести течения СРК.

# Глава 4

**Влияние лекарственных препаратов на выраженность клинических симптомов заболевания, состояние кишечной микрофлоры и уровень качества жизни**

В работе был проведен сравнительный анализ влияния лекарственных препаратов (пробиотиков, энтерокинетиков) и плацебо на динамику основных клинических симптомов, состояние кишечной микрофлоры и уровень качества жизни у больных с различными вариантами заболевания.

Выполнено открытое сравнительное исследование эффективности применения препаратов Флорасан-Д и Энтерол у пациентов СРК-Д и препаратов Флорасан-Д и Резолор у больных СРК-З; помимо этого было проведено слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности препарата Флорасан-Д у пациентов СРК-Д и СРК-З. Контроль динамики клинических симптомов осуществлялся на протяжении каждой из 4-х недель терапии.

Пациенты, срадающие СРК-Д, были разделены на три подгруппы по очередности поступления в клинику: 15 больных принимали пробиотик Флорасан-Д (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus rhamnosus) 250 мг 2 раза в день, 16 пациентов – пробиотик Энтерол (Saccharomyces boulardii) 250 мг 2 раза в день и 16 больных получали плацебо (микрокристаллическая целлюлоза, лактоза и кальция стеарат) – капсулы, идентичные препарату Флорасан-Д, по 250мг 2 раза в день.

Группа пациентов с СРК-З также была разделена на три подгруппы по очередности поступления в клинику: 16 больных получали Флорасан-Д (Bifidobacterium bifidum не менее 1х109 КОЕ, Bifidobacterium longum не менее 1х109 КОЕ, Bifidobacterium infantis не менее 1х109 КОЕ, Lactobacillus

rhamnosus не менее 1х109 КОЕ) 250 мг 2 раза в день, 17 пациентам был

назначен энтерокинетик Резолор (прукалоприд) 2 мг в день, и 17 больных получали плацебо (микрокристаллическая целлюлоза, лактоза и кальция стеарат) – капсулы, идентичные препарату Флорасан-Д – 250мг 2 раза в день.

# Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с СРК-Д до начала терапии

В таблице 4.1 приведена характеристика подгрупп пациентов с СРК-Д до начала терапии. В случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони: pкритическое определялось как ркритическое=0,05/n, где n – количество сравнений одних и тех же данных.

Достоверных различий в клинической картине заболевания между подгруппами пациентов, получавших Флорасан-Д и Энтерол, выявлено не было, однако возраст к моменту начала заболевания в подгруппе больных, получавших Энтерол, был достоверно выше, чем у пациентов, принимавших Флорасан-Д. Достоверных различий между подгруппами пациентов, получавших Флорасан-Д и плацебо, не было.

Таблица 4.1

Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с СРК-Д до начала

терапии

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Больные, получавшие Флорасан-Д, n=16** | **Больные, получавшие Энтерол, n=15** | **Больные, получавшие плацебо, n=16** | **p** | |
| **Ф-Э** | **Ф-П** |
| Возраст (годы) | 27,0  [25,3; 32,5] | 33,5  [31,1; 42,4] | 32,5  [28,3; 40,5] | 0,027 | 0,396 |
| Возраст к моменту начала заболевания | 20,0  [16,9; 25,4] | 27,0  [24,4; 34,7] | 29,5  [23,8; 31,3] | 0,011\* | 0,147 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Больные, получавшие Флорасан-Д, n=16** | **Больные, получавшие Энтерол, n=15** | **Больные, получавшие плацебо, n=16** | **Ф-Э** | **Ф-П** |
| Длительность анамнеза | 7,5 [5,1; 10,1] | 5,0 [3,1; 13,5] | 4,5 [3,0; 10,8] | 0,506 | 0,356 |
| Боль (ВАШ) | 4,0 [3,0; 5,8] | 4,0 [2,5; 5,3] | 3,5 [2,5; 5,0] | 0,624 | 0,418 |
| Консистенция стула (Бристольская шкала) | 6,0 [5,1; 6,0] | 6,0 [5,7; 6,1] | 5,0 [4,5; 5,4] | 0,183 | 0,060 |
| Частота стула (количество дефекаций в неделю) | 14,0  [11,8; 19,6] | 20,5  [15,4; 26,1] | 14,0  [13,5; 20,9] | 0,097 | 0,925 |
| Метеоризм (ВАШ) | 7,0 [4,6; 8,0] | 5,0 [3,5; 7,2] | 3,0 [2,7; 5,3] | 0,314 | 0,057 |

\* - статистически достоверно (р<0,025) Ф – Флорасан-Д, Э – Энтерол, П – плацебо

В связи с выявленными достоверными различиями в возрасте пациентов к моменту начала заболевания, между группами больных, получавших Флорасан-Д и Энтерол, был проведен корреляционный анализ данного показателя с динамикой клинических симптомов к окончанию 4-й недели терапии, с целью оценки его возможного влияния на эффективность изучаемых препаратов.

Возраст пациентов к моменту начала заболевания не оказывал достоверного влияния на интенсивность абдоминальной боли, консистенцию и частоту стула, что указывало на возможность сравнения эффективности препаратов в указанных подгруппах в отношении их влияния на данные симптомы (Таблица 4.2).

Выявлена достоверная обратная корреляция между возрастом больных к моменту начала заболевания с интенсивностью метеоризма (4-я неделя

терапии), что не позволило провести сравнение эффективности препаратов на выраженность данного симптома.

Таблица 4.2 Корреляции основных клинических симптомов (4 неделя терапии) с

возрастом пациентов к моменту начала заболевания в группе больных CРК-Д

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатели** | **τ Кендалла** | **p** |
| **Абдоминальная боль (4 неделя)** | | |
| Возраст пациента к моменту  начала заболевания | -0,29 | 0,155 |
| **Консистенция стула (4 неделя)** | | |
| Возраст пациента к моменту  начала заболевания | -0,22 | 0,295 |
| **Частота стула (4 неделя)** | | |
| Возраст пациента к моменту  начала заболевания | -0,26 | 0,201 |
| **Метеоризм (4 неделя)** | | |
| Возраст пациента к моменту  начала заболевания | -0,51 | 0,009 \* |

# Сравнительная эффективность препаратов Флорасан-Д и Энтерол в группе пациентов с СРК-Д

## *Динамика выраженности клинических симптомов у пациентов с СРК-Д на фоне приема препаратов Флорасан-Д и Энтерол*

В Таблице 4.3 приводится сравнение динамики клинических симптомов в подгруппах больных, получавших Флорасан-Д и Энтерол, на протяжении каждой из 4-х недель терапии. Энтерол достоверно эффективнее Флорасана-Д купировал боль в животе на 2-й, 3-й и 4-й неделе лечения. Не было выявлено достоверных различий между изучаемыми препаратами в отношении влияния на такие симптомы, как консистенция и частота стула.

Сравнение подгрупп между собой по динамике выраженности метеоризма не проводилось в связи с тем, что исходные показатели возраста к моменту начала заболевания влияли на интенсивность метеоризма в процессе лечения (Таблица 4.2).

Таблица 4.3

Динамика выраженности основных клинических симптомов (балл) в группе пациентов с СРК-Д, получавших Флорасан-Д и Энтерол

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Абдоминальная боль** | **Неделя**  **терапии** | **Флорасан-Д** | **Энтерол** | **р** |
| Нулевая | 4,0 [3,0; 5,8] | 4,0 [2,5; 5,3] | 0,624 |
| 1-я | 3,0 [2,3; 5,3] | 2,0 [0,6; 3,6] | 0,043 |
| 2-я | 3,0 [1,8; 4,5] | 0,0 [0,0; 2,7] | 0,018\* |
| 3-я | 3,0 [1,6; 4,4] | 0,0 [0,0; 2,0] | 0,011\* |
| 4-я | 3,0 [1,4; 3,8] | 0,0 [0,0; 1,8] | 0,008\* |
| **Консистенция стула** | Нулевая | 6,0 [5,1; 6,0] | 6,0 [5,7; 6,1] | 0,183 |
| 1-я | 5,0 [4,2; 5,5] | 5,0 [3,9; 5,4] | 0,489 |
| 2-я | 5,0 [3,9; 5,2] | 4,0 [3,6; 4,9] | 0,356 |
| 3-я | 4,0 [3,9; 4,9] | 4,0 [3,5; 4,7] | 0,663 |
| 4-я | 4,0 [3,3; 4,7] | 4,0 [3,2; 4,6] | 0,939 |
| **Частота стула** | Нулевая | 14,0 [11,8; 19,6] | 20,5 [15,4; 26,1] | 0,097 |
| 1-я | 12,0 [10,1; 16,1] | 10,5 [8,6; 17,6] | 0,590 |
| 2-я | 10,0 [9,1; 14,5] | 8,5 [7,2; 14,3] | 0,330 |
| 3-я | 12,0 [8,6; 13,7] | 7,0 [6,7; 11,8] | 0,151 |
| 4-я | 8,0 [8,0; 13,1] | 7,0 [5,9; 11,7] | 0,106 |
| **Метеоризм** | Нулевая | 7,0 [4,6; 8,0] | 5,0 [3,5; 7,2] | 0,314 |
| 1-я | 6,0 [3,7; 7,7] | 2,5 [0,8; 4,2] |  |
| 2-я | 6,0 [3,2; 7,1] | 1,5 [0,5; 3,5] |  |
| 3-я | 6,0 [3,2; 6,5] | 1,0 [0,4; 3,1] |  |
| 4-я | 4,0 [2,9; 6,2] | 0,5 [0,3; 2,7] |  |

Различия в выраженности симптомов за период лечения (0-я и 4-я неделя) в каждой из подгрупп пациентов и сравнение выявленных различий между группами представлены в таблице 4.4.

Флорасан-Д и Энтерол эффективны в отношении купирования абдоминальной боли: оба препарата способствовали достоверному уменьшению интенсивности боли в животе по ВАШ к моменту окончания терапии (р=0,013 и р=0,001). Достоверных различий между подгруппами к окончанию лечения не отмечалось.

К концу лечения выявлено также достоверное улучшение консистенции стула по Бристольской шкале у пациентов обеих подгрупп (р=0,004 и р=0,001). Достоверных различий между подгруппами на 0-й и 4-й неделе лечения также не было.

Флорасан-Д и Энтерол способствовали нормализации частоты стула к концу 4-й недели терапии (р=0,008 и р=0,001). Различия между подгруппами в отношении выраженности данного симптома между 0-й и 4-й неделей лечения достоверны (р=0,009): на фоне лечения Энтеролом к окончанию лечения удалось добиться урежения частоты стула до 1 раза в сутки.

К окончанию терапии интенсивность метеоризма по ВАШ достоверно уменьшилась по сравнению с началом терапии в обеих подгруппах пациентов (р=0,023 и р=0,003), однако сравнение между группами не проводилось (Таблица 2).

Динамика выраженности клинических симптомов в подгруппах пациентов и различий между группами представлена также на рисунке 4.1.

Таблица 4.4

Различия в выраженности клинических симптомов за период лечения (0 и 4 неделя) в каждой из 2-х подгрупп пациентов и между подгруппами

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **р** | | |
| **Флорасан-Д** | **Энтерол** | **Флорасан-Д / Энтерол** |
| Боль | 0,013 \* | 0,001 \* | 0,043 |
| Консистенция стула | 0,004 \* | 0,001 \* | 0,293 |
| Частота стула | 0,008 \* | 0,001 \* | 0,009 \* |
| Метеоризм | 0,023 \* | 0,003 \* |  |

\* - внутригрупповые сравнения (ркритич=0,05), межгрупповые сравнения (ркритич=0,025)

**Абдоминальная боль** Флорасан-Д



Энтерол

10

9

8

**Балл (ВАШ)**

7

6

5

4

3

2

1

0

0 1 2 3 4

**Неделя терапии**

**Частота стула** Флорасан-Д Энтерол

21

**Количество дефекаций**

**в неделю**

19

17

15

13

11

9

7

5

3

1

0 1 2 3 4

**Неделя терапии**

**Консистенция стула** Флорасан-Д

Энтерол

7

**Бристольская шкала**

**(тип)**

6

5

4

3

2

1

0 1 2 3 4

**Неделя терапии**

\* - достоверные различия в выраженности симптома (0 и 4 неделя) внутри каждой подгруппы δ - достоверные различия в выраженности симптома (0 и 4 неделя) между подгруппами

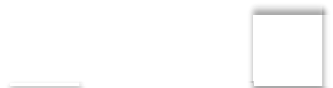
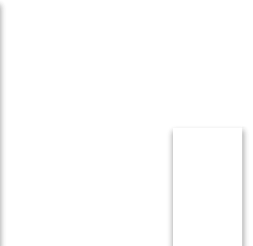
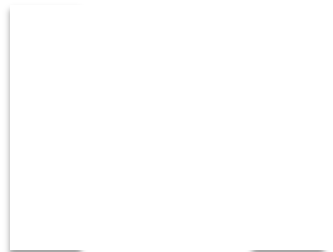
Рис. 4.1. Динамика выраженности основных клинических симптомов у больных СРК-Д, получавших Флорасан-Д и Энтерол

## *Динамика выявления СИБР у больных СРК-Д на фоне приема препаратов Флорасан-Д и Энтерол*

На фоне проведенного лечения, помимо уменьшения выраженности клинических симптомов, у пациентов отмечалось также уменьшение частоты СИБР, определявшегося при помощи водородного дыхательного теста (Рисунок 4.2). До начала терапии СИБР был выявлен у 11 из 16 пациентов (68,8%), получавших Флорасан-Д. После завершения курса лечения Флорасаном-Д ни у одного из обследованных больных СИБР повторно не определялся (р=0,002).

До начала лечения СИБР определялся у 5 из 15 пациентов (33,3%) в подгруппе больных, получавших Энтерол. После завершения курса лечения, у 3 больных (20%), несмотря на клинический эффект проводимой терапии, СИБР сохранялся.

100



80

60

**%**

40

20

0

68,8

0

33,3

20

до лечения после лечения

Флорасан-Д Энтерол

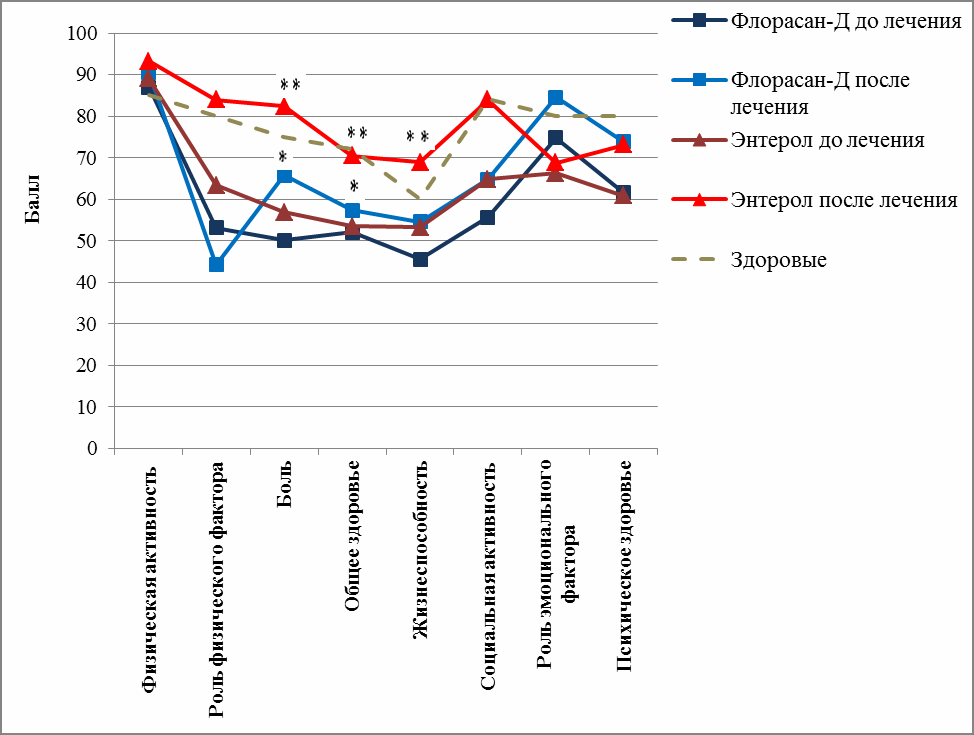
\*- достоверные различия до и после лечения Флорасаном-Д

Рис. 4.2. Динамика выявления СИБР у больных СРК-Д, получавших Флорасан-Д и Энтерол

## *Динамика показателей качества жизни (опросник SF-36) у больных СРК-Д на фоне лечения препаратами Флорасан-Д и Энтерол*

Уровень качества жизни пациентов, получавших Флорасан-Д, стал более высоким (Рисунок 4.3) Достоверное улучшение было достигнуто по таким пунктам, как роль субъективных болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности (р=0,013) и общее здоровье (р=0,024).

Уровень качества жизни пациентов на фоне лечения препаратом Энтерол также стал более высоким. Достоверное улучшение было достигнуто по таким пунктам, как роль субъективных болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности (р=0,009), жизнеспособность (р=0,027) и общее здоровье (р=0,043).



\*- достоверные различия до и после лечения препаратом Флорасан-Д

\*\* - достоверные различия до и после лечения препаратом Энтерол

Рис. 4.3. Сравнение показателей качества жизни у здоровых лиц и больных СРК-Д до и после лечения препаратами Флорасан-Д и Энтерол

# Сравнительная эффективность препарата Флорасан-Д и плацебо в группе пациентов с СРК-Д

## *Динамика выраженности клинических симптомов у пациентов с СРК-Д на фоне приема препарата Флорасан-Д и плацебо*

Наиболее выраженная положительная динамика в купировании основных клинических симптомов заболевания отмечалась в подгруппе больных, получавших Флорасан-Д (в частности, в изменении частоты и консистенции стула), однако достоверные различия между подгруппами пациентов были выявлены только в отношении таких симптомов, как уменьшение интенсивности метеоризма к окончанию первой недели лечения (Таблица 4.5). В подгруппе больных, которым назначалось плацебо, к окончанию лечения отмечалось ухудшение консистенции стула.

Таблица 4.5

Динамика выраженности основных клинических симптомов (в баллах) в подгруппах больных СРК-Д, получавших Флорасан-Д и плацебо

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Абдоминальная боль** | **Неделя**  **терапии** | **Флорасан-Д** | **Плацебо** | **Р** |
| Нулевая | 4,0 [3,0; 5,8] | 3,5 [2,5; 5,0] | 0,418 |
| 1-я | 3,0 [2,3; 5,3] | 3,0 [1,7; 4,3] | 0,430 |
| 2-я | 3,0 [1,8; 4,5] | 3,0 [1,6; 3,9] | 0,759 |
| 3-я | 3,0 [1,6; 4,4] | 2,0 [1,5; 3,7] | 0,645 |
| 4-я | 3,0 [1,4; 3,8] | 2,5 [1,6; 4,0] | 0,878 |
| **Консистенция стула** | Нулевая | 6,0 [5,1; 6,0] | 5,0 [4,5; 5,4] | 0,060 |
| 1-я | 5,0 [4,2; 5,5] | 5,0 [4,2; 5,3] | 0,809 |
| 2-я | 5,0 [3,9; 5,2] | 5,0 [3,8; 4,9] | 0,759 |
| 3-я | 4,0 [3,9; 4,9] | 4,0 [3,5; 4,5] | 0,456 |
| 4-я | 4,0 [3,3; 4,7] | 4,5 [3,7; 4,8] | 0,539 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Неделя**  **терапии** | **Флорасан-Д** | **Плацебо** | **Р** |
| **Частота стула** | Нулевая | 14,0 [11,8; 19,6] | 14,0 [13,5; 20,9] | 0,925 |
| 1-я | 12,0 [10,1; 16,1] | 14,0 [12,1; 21,9] | 0,273 |
| 2-я | 10,0 [9,1; 14,5] | 14,0 [11,2; 20,8] | 0,219 |
| 3-я | 12,0 [8,6; 13,7] | 14,0 [10,6; 17,4] | 0,203 |
| 4-я | 8,0 [8,0; 13,1] | 14,0 [11,1; 17,3] | 0,049 |
| **Метеоризм** | Нулевая | 7,0 [4,6; 8,0] | 3,0 [2,7; 5,3] | 0,057 |
| 1-я | 6,0 [3,7; 7,7] | 2,5 [1,9; 4,2] | 0,024\* |
| 2-я | 6,0 [3,2; 7,1] | 3,0 [1,8; 4,0] | 0,062 |
| 3-я | 6,0 [3,2; 6,5] | 3,0 [1,7; 3,9] | 0,041 |
| 4-я | 4,0 [2,9; 6,2] | 2,5 [1,7; 4,2] | 0,120 |

\* - статистически достоверно (р<0,025) Ф – Флорасан-Д, П – плацебо

Различия в выраженности симптомов за период лечения (0 и 4-я неделя) внутри каждой подгруппы пациентов и различия между подгруппами представлены в таблице 4.6.

Флорасан-Д и плацебо эффективны в отношении уменьшения интенсивности абдоминальной боли по ВАШ к моменту окончания терапии (р=0,013 и р=0,028), статистически значимых различий между подгруппами больных к окончанию лечения выявить не удалось.

К окончанию лечения у пациентов, получавших Флорасан-Д, в отличие от больных, принимавших плацебо, происходила нормализация консистенции стула по Бристольской шкале (р=0,004). Различия между подгруппами оказались достоверными (р=0,022).

Частота стула достоверно улучшилась к концу 4-й недели терапии только на фоне приема Флорасана-Д (р=0,008). Положительной динамики в отношении нормализации частоты стула у больных, получавших плацебо, не отмечалось. Различия между подгруппами достоверны (р=0,024).

К 4-й неделе лечения интенсивность метеоризма по ВАШ достоверно уменьшилась по сравнению с началом лечения в подгруппе пациентов, принимавших Флорасан-Д (р=0,023) в отличие от подгруппы больных, которым назначалось плацебо (р=0,077). Однако, статистически значимых различий между подгруппами не выявлено.

Таблица 4.6 Различия в выраженности клинических симптомов за период лечения

(0 и 4-я неделя) в каждой из 2-х подгрупп пациентов и между подгруппами

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Р** | | |
| **Флорасан-Д** | **Плацебо** | **Флорасан-Д / Плацебо** |
| Боль (ВАШ) | 0,013\* | 0,028\* | 0,369 |
| Консистенция стула (Бристольская шкала) | 0,004\* | 0,182 | 0,022\* |
| Частота стула (количество дефекаций в неделю) | 0,008\* | 0,114 | 0,024\* |
| Метеоризм (ВАШ) | 0,023\* | 0,077 | 0,346 |

\* - внутригрупповые сравнения (ркритич=0,05), межгрупповые сравнения (ркритич=0,025)

Динамика интенсивности клинических симптомов представлена на рисунке 4.4.

10



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Абдоминальная боль** |  | **Метеоризм** |  |
| Флорасан-Д Плацебо | Флорасан-Д Плацебо |
| **Балл (ВАШ)** | | **Балл (ВАШ)** | |
|  | |  | |
| **Частота стула** | Флорасан-Д Плацебо | **Консистенция стула** | Флорасан-Д Плацебо |
| **Количество дефекаций в неделю** | | **Бристольская шкала (тип)** | |

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

0 1 2 3 4

**Неделя терапии**

10

9



8

7

6

5

4

3

2

1

0

0 1 2 3 4

**Неделя терапии**

18



15

12

9

6

3

0

0 1 2 3 4

**Неделя терапии**

7

6



5

4

3

2

1

0

0 1 2 3 4

**Неделя терапии**

\*- достоверные различия в выраженности симптома (0 и 4-я неделя) внутри каждой подгруппы δ - достоверные различия в выраженности симптома (0 и 4-я неделя) между подгруппами

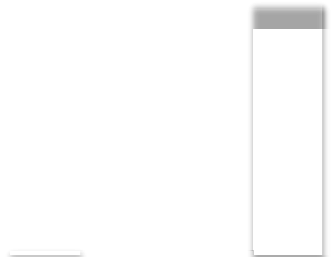
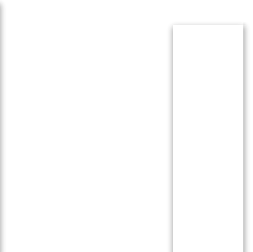
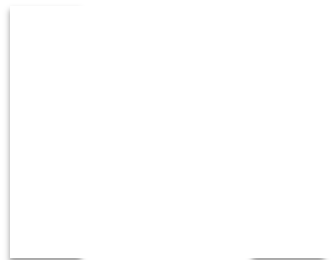
Рис. 4.4. Динамика выраженности клинических симптомов у больных CРК-Д, получавших Флорасан-Д и плацебо

## *Динамика выявления СИБР у больных СРК-Д на фоне лечения препаратом Флорасан-Д и плацебо*

До начала лечения СИБР был выявлен у 11 из 16 пациентов СРК-Д (68,8%), принимавших Флорасан-Д (Рисунок 4.5). После окончания 4-х недельного курса терапии СИБР повторно не определялся ни у одного пациента (р=0,002).

В подгруппе пациентов, получавших плацебо, после завершения лечения СИБР сохранялся у всех пациентов, у которых был выявлен до назначения препарата (62,5%). Различия между подгруппами пациентов, принимавших Флорасан-Д и плацебо, достоверны (р=0,001).

100



80

60

**%**

40

68,8

62,5

62,5

до лечения после лечения

20

0

0

Флорасан-Д Плацебо

\*- достоверные различия до и после лечения Флорасаном-Д

\*\* - достоверные различия между подгруппами

Рис. 4.5. Динамика выявления СИБР у больных СРК-Д, получавших Флорасан-Д и плацебо

## *Динамика показателей качества жизни (по опроснику SF-36) у больных СРК-Д на фоне лечения препаратом Флорасан-Д и плацебо*

У пациентов обеих подгрупп (Рисунок 4.6) достоверное улучшение качества жизни было достигнуто по такому показателю, как роль субъективных болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности (р=0,013 и р=0,008). Кроме того, в подгруппе больных, принимавших Флорасан-Д, достоверно улучшилось состояние общего здоровья (р=0,024), у пациентов, получавших плацебо, – психического здоровья (р=0,046).



\*- достоверные различия до и после лечения Флорасаном-Д

\*\* - достоверные различия до и после лечения плацебо

Рис. 4.6. Динамика показателей качества жизни у здоровых лиц и больных СРК-Д до и после терапии Флорасаном-Д и плацебо

# Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с СРК-З до начала терапии

В таблице 4.7. приведена характеристика подгрупп пациентов с СРК-З до начала терапии. Между подгруппами больных были выявлены статистически значимые различия в возрасте пациентов, консистенции стула (между подгруппами больных, получавших Флорасан-Д и Резолор) и

интенсивности метеоризма (между подгруппами пациентов, получавших Флорасан-Д и плацебо).

В случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони: pкритическое определялось как ркритическое=0,05/n, где n – количество сравнений одних и тех же данных.

Таблица 4.7. Сравнительная характеристика подгрупп пациентов до начала терапии

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Больные, получавшие Флорасан- Д, n=16** | **Больные, получавшие Резолор, n=17** | **Больные, получавшие плацебо, n=17** | **p** | |
| **Ф-Р** | **Ф-П** |
| Возраст (годы) | 27,0  [24,1; 36,8] | 49,0  [39,2; 53,6] | 34,0  [29,4; 39,2] | 0,003\* | 0,201 |
| Возраст к моменту начала заболевания | 25,0  [19,3; 27,7] | 25,0  [20,8; 39,2] | 25,0  [21,2; 29,4] | 0,371 | 0,815 |
| Длительность анамнеза | 6,5 [3,6; 8,8] | 14,0  [8,6; 20,2] | 7,0 [5,1; 13,1] | 0,026 | 0,340 |
| Боль (ВАШ) | 4,0 [3,8; 5,9] | 5,0 [3,5; 5,9] | 4,0 [3,2; 4,7] | 0,983 | 0,387 |
| Консистенция стула (Бристольская шкала) | 2,0 [1,8; 2,3] | 1,0 [0,9; 1,8] | 2,0 [1,6; 2,6] | 0,006\* | 0,928 |
| Частота стула (количество дефекаций в неделю) | 3,0 [2,4; 4,1] | 2,0 [1,5; 2,9] | 4,0 [3,4; 4,6] | 0,045 | 0,117 |
| Метеоризм (ВАШ) | 7,0 [6,7; 8,7] | 5,5 [3,9; 7,2] | 6,0 [3,6; 6,2] | 0,038 | 0,003\* |

\* - статистически достоверно (ркритич=0,025) Ф – Флорасан-Д, Р – Резолор, П – плацебо

Для оценки влияния достоверно различавшихся параметров на эффективность терапии был проведен их корреляционный анализ с клинической симптоматикой на конечном этапе лечения (Таблица 4.8.).

Возраст пациентов, исходные параметры выраженности метеоризма и консистенции стула достоверно не коррелировали с интенсивностью абдоминальной боли и частотой стула на 4-й неделе терапии, что дало возможность сравнивать эффективность влияния препаратов на выраженность данных симптомов (Таблица 4.8.).

Была выявлена достоверная обратная корреляция между консистенцией стула в конце 4-й и на 0-й неделях лечения, достоверная прямая корреляция между исходным уровнем интенсивности метеоризма и его уровнем на момент окончания терапии. Учитывая достоверное влияние исходных параметров на конечный результат лечения, сравнение эффективности терапии на примере таких показателей как интенсивность метеоризма и консистенция стула не проводилось.

Таблица 4.8. Корреляции основных клинических симптомов (4-я неделя терапии)

с исходными значениями у пациентов с CРК-З

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатели** | **τ Кендалла** | **p** |
| **Абдоминальная боль (4-я неделя)** | | |
| Возраст пациентов | 0,24 | 0,209 |
| Консистенция стула до начала лечения  (Бристольская шкала) | -0,12 | 0,537 |
| Выраженность метеоризма до начала лечения  (ВАШ) | 0,24 | 0,217 |
| **Консистенция стула (4-я неделя)** | | |
| Возраст пациентов | 0,33 | 0,090 |
| Консистенция стула до начала лечения  (Бристольская шкала) | -0,59 | 0,001\* |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Выраженность метеоризма до начала лечения  (ВАШ) | -0,01 | 0,948 |
| **Частота стула (4-я неделя)** | | |
| Возраст пациентов | -0,21 | 0,279 |
| Консистенция стула до начала лечения  (Бристольская шкала) | 0,30 | 0,127 |
| Выраженность метеоризма до начала лечения  (ВАШ) | -0,18 | 0,344 |
| **Метеоризм (4-я неделя)** | | |
| Возраст пациентов | -0,02 | 0,933 |
| Консистенция стула до начала лечения  (Бристольская шкала) | 0,01 | 0,951 |
| Выраженность метеоризма до начала лечения  (ВАШ) | 0,54 | 0,002\* |

# Сравнительная эффективность препаратов Флорасан-Д и Резолор в группе пациентов с СРК-З

## *Динамика выраженности клинических симптомов у пациентов с СРК-З на фоне приема препаратов Флорасан-Д и Резолор*

В таблице 4.9. представлено сравнение динамики клинических симптомов в подгруппах больных, получавших Флорасан-Д и Резолор, на протяжении каждой из 4-х недель терапии. Оба препарата способствовали уменьшению выраженности основных клинических симптомов заболевания. До начала лечения группы достоверно различались по такому симптому, как консистенция стула по Бристольской шкале, в связи с чем сравнение подгрупп пациентов по данному симптому на фоне лечения не проводилось.

Таблица 4.9.

Динамика выраженности основных клинических симптомов (балл) у больных СРК-З, получавших Флорасан-Д и Резолор

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Абдоминальная боль** | **Неделя**  **терапии** | **Флорасан-Д** | **Резолор** | **Р** |
| Нулевая | 4,0 [3,8; 5,9] | 5,0 [3,5; 5,9] | 0,983 |
| 1-я | 4,0 [2,6; 4,6] | 4,0 [2,3; 5,0] | 0,982 |
| 2-я | 3,0 [2,2; 4,2] | 3,5 [1,6; 4,5] | 0,965 |
| 3-я | 2,0 [1,4; 3,3] | 2,5 [1,3; 4,3] | 0,879 |
| 4-я | 2,0 [1,2; 3,0] | 1,0 [0,8; 3,8] | 0,777 |
| **Консистенция стула** | Нулевая | 2,0 [1,8; 2,3] | 1,0 [0,9; 1,8] |  |
| 1-я | 3,0 [2,5; 3,5] | 3,0 [2,1; 4,0] |  |
| 2-я | 3,0 [2,8; 3,7] | 3,5 [2,1; 3,9] |  |
| 3-я | 3,5 [3,1; 3,9] | 3,0 [2,0; 3,4] |  |
| 4-я | 3,0 [2,8; 3,7] | 3,0 [2,1; 3,6] |  |
| **Частота стула** | Нулевая | 3,0 [2,4; 4,1] | 2,0 [1,5; 2,9] | 0,045 |
| 1-я | 6,5 [5,1; 8,5] | 7,0 [4,0; 12,6] | 0,890 |
| 2-я | 6,0 [5,1; 7,3] | 6,5 [4,2; 11,4] | 0,810 |
| 3-я | 7,0 [4,9; 6,7] | 7,0 [3,4; 9,9] | 0,948 |
| 4-я | 7,0 [5,5; 7,5] | 7,0 [3,5; 8,9] | 0,694 |
| **Метеоризм** | Нулевая | 7,0 [6,7; 8,7] | 5,5 [3,9; 7,2] | 0,038 |
| 1-я | 5,0 [4,0; 6,7] | 4,0 [2,2; 6,0] | 0,291 |
| 2-я | 4,0 [3,5; 6,2] | 4,0 [2,3; 6,3] | 0,663 |
| 3-я | 4,0 [3,0; 5,9] | 3,5 [2,0; 6,0] | 0,647 |
| 4-я | 4,0 [2,4; 5,5] | 3,5 [1,7; 5,8] | 0,777 |

\* - статистически достоверно (р<0,025) Ф – Флорасан-Д, Р – Резолор

Различия в выраженности симптомов за период лечения (0 и 4-я неделя) в каждой из подгрупп пациентов и различия между подгруппами представлены в таблице 4.10.

Флорасан-Д и Резолор оказались эффективными в отношении купирования боли у пациентов с СРК-З: оба препарата способствовали достоверному уменьшению интенсивности боли в животе по ВАШ к моменту окончания терапии (р=0,003 и р=0,009). Достоверных различий между подгруппами обнаружено не было.

К моменту окончания лечения отмечалось улучшение консистенции стула по Бристольской шкале в обеих подгруппах пациентов (р=0,001 и р=0,003). Тем не менее, сравнение подгрупп не проводилось, в связи с тем, что исходные параметры консистенции стула влияли на конечный результат лечения (Таблица 4.8).

Препараты Флорасан-Д и Резолор были эффективны в отношении нормализации частоты стула к концу 4-й недели терапии (р=0,001 и р=0,004). Статистически значимых различий между подгруппами обнаружено не было. У отдельных больных на фоне лечения Резолором отмечалось значительное учащение стула в течение первой недели приема препарата (максимально до 27 дефекаций в неделю).

К окончанию лечения интенсивность метеоризма по ВАШ достоверно уменьшилась по сравнению с началом терапии в обеих подгруппах пациентов (р=0,001 и р=0,008). Достоверных различий между подгруппами также не было выявлено.

Таблица 4.10 Различия в выраженности клинических симптомов за период лечения

(0 и 4-я неделя) в каждой из 2-х подгрупп пациентов и между подгруппами

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Р** | | |
| **Флорасан-Д** | **Резолор** | **Флорасан-Д / Резолор** |
| Боль (ВАШ) | 0,003\* | 0,009\* | 0,844 |
| Консистенция стула (Бристольская шкала) | 0,001\* | 0,003\* |  |
| Частота стула (количество дефекаций в неделю) | 0,001\* | 0,004\* | 0,647 |
| Метеоризм (ВАШ) | 0,001\* | 0,008\* | 0,050 |

\* - внутригрупповые сравнения (ркритич=0,05), межгрупповые сравнения (ркритич=0,025)

Динамика выраженности клинических симптомов в подгруппах пациентов представлена также на рисунке 4.7.

10



|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Абдоминальная боль** | |  | **Метеоризм** | | |  |
| Флорасан-Д Резолор | Флорасан-Д Резолор |
| **Балл (ВАШ)** | | | **Балл (ВАШ)** | | | |
|  |  | | | |  | |
| **Частота стула** | | | Флорасан-Д Резолор |
| **Количество дефекаций**  **в неделю** | | | |

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

0 1 2 3 4

**Неделя терапии**

10

9



8

7

6

5

4

3

2

1

0

0 1 2 3 4

**Неделя терапии**

10



9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

0 1 2 3 4

**Неделя терапии**

\* - достоверные различия в выраженности симптома (0 и 4 неделя) внутри каждой подгруппы

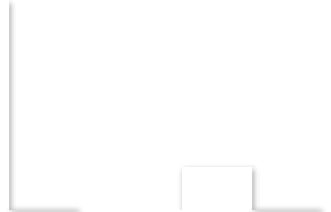
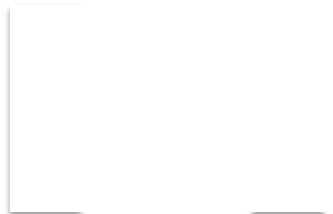
Рис. 4.7. Динамика выраженности клинических симптомов у больных СРК-З, получавших Флорасан-Д и Резолор

## *Динамика выявления СИБР у больных СРК-З на фоне лечения препаратами Флорасан-Д и Резолор*

До начала терапии СИБР был выявлен у 9 из 16 пациентов (56,3%), принимавших Флорасан-Д (Рисунок 4.8), после окончания лечения он не определялся ни у одного больного (р=0,013).

У 2 из 17 пациентов (11,8%), принимавших Резолор, до начала терапии был выявлен СИБР. После ее завершения СИБР также повторно не определялся ни у одного пациента.

100



80

60 56,3

**%**

40

20 11,8

0 0

0

Флорасан-Д Резолор

до лечения после лечения

\*- достоверные различия до и после лечения Флорасаном-Д

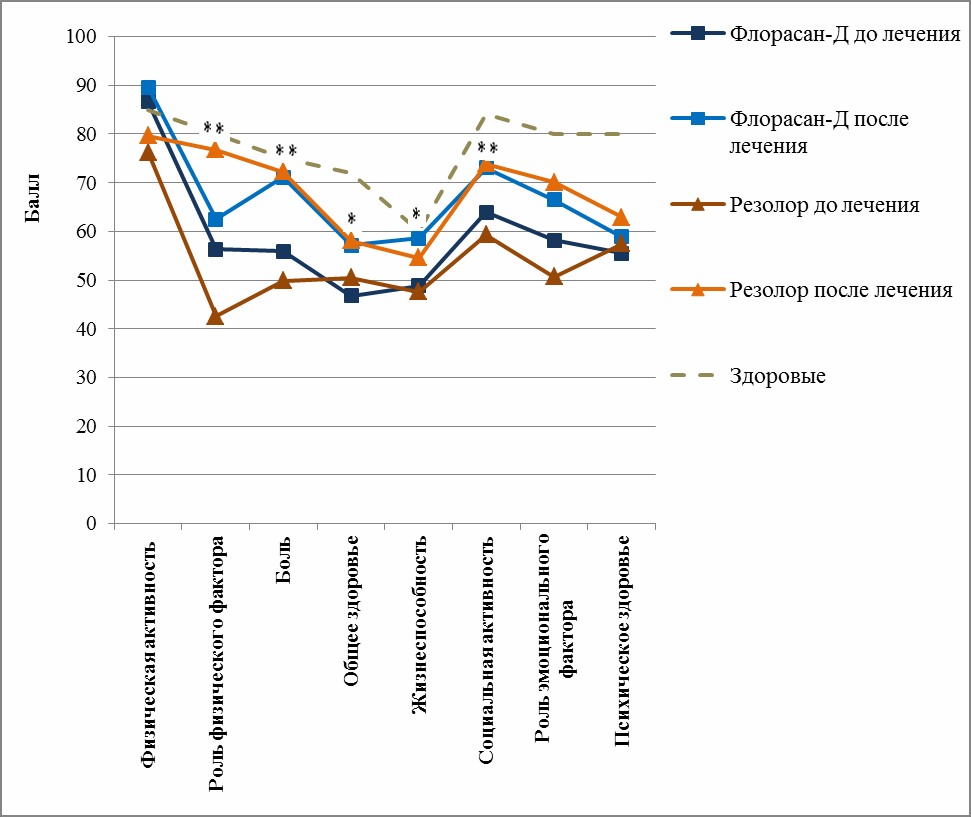
Рис. 4.8. Динамика выявления СИБР у больных СРК-З, получавших Флорасан-Д и Резолор

## *Динамика показателей качества жизни (опросник SF-36) у больных СРК-З на фоне лечения препаратами Флорасан-Д и Резолор*

Показатели уровня качества жизни по результатам опросника SF-36

(Рисунок 4.9) у больных подгруппы СРК-З, принимавших Флорасан-Д, достоверно улучшились по шкале оценки пациентами общего здоровья (р=0,027) и жизнеспособности (р=0,043).

Уровень качества жизни пациентов, получавших Резолор, также стал более высоким. Достоверное улучшение было достигнуто по таким пунктам, как роль субъективных болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности (р=0,016), роль физического фактора в ограничении жизнедеятельности (р=0,013)и социальная активность (р=0,046).



\*- достоверные различия до и после лечения Флорасаном-Д

\*\* - достоверные различия до и после лечения Резолором

Рис. 4.9. Динамика показателей качества жизни у здоровых лиц и больных СРК-З до и после лечения препаратами Флорасан-Д и Резолор

# Сравнительная эффективность препарата Флорасан-Д и плацебо в группе пациентов с СРК-З

## *Динамика выраженности клинических симптомов у больных СРК-З на фоне приема препарата Флорасан-Д и плацебо*

В таблице 4.11 представлено сравнение динамики клинических

симптомов на протяжении каждой из 4-х недель терапии в подгруппах пациентов СРК-З, получающих Флорасан-Д и плацебо. Флорасан-Д

достоверно эффективнее плацебо способствовал нормализации частоты стула. Учитывая исходную разницу (0 неделя) в интенсивности метеоризма между подгруппами пациентов, сравнение между ними не проводилось.

Таблица 4.11

Динамика выраженности основных клинических симптомов (балл) в подгруппах больных СРК-З, получавших Флорасан-Д и плацебо

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Абдоминальная боль** | **Неделя**  **терапии** | **Флорасан-Д** | **Плацебо** | **р** |
| Нулевая | 4,0 [3,8; 5,9] | 4,0 [3,2; 4,7] | 0,387 |
| 1-я | 4,0 [2,6; 4,6] | 4,0 [3,0; 4,7] | 0,706 |
| 2-я | 3,0 [2,2; 4,2] | 4,0 [2,9; 4,4] | 0,462 |
| 3-я | 2,0 [1,4; 3,3] | 3,0 [2,3; 4,0] | 0,199 |
| 4-я | 2,0 [1,2; 3,0] | 3,0 [2,3; 3,9] | 0,093 |
| **Консистенция стула** | Нулевая | 2,0 [1,8; 2,3] | 2,0 [1,6; 2,6] | 0,928 |
| 1-я | 3,0 [2,5; 3,5] | 2,0 [2,0; 3,0] | 0,177 |
| 2-я | 3,0 [2,8; 3,7] | 3,0 [2,3; 3,2] | 0,180 |
| 3-я | 3,5 [3,1; 3,9] | 3,0 [2,4; 3,3] | 0,082 |
| 4-я | 3,0 [2,8; 3,7] | 3,0 [2,1; 3,2] | 0,126 |
| **Частота стула** | Нулевая | 3,0 [2,4; 4,1] | 4,0 [3,4; 4,6] | 0,117 |
| 1-я | 6,5 [5,1; 8,5] | 4,0 [2,3; 7,1] | 0,008\* |
| 2-я | 6,0 [5,1; 7,3] | 5,0 [3,2; 6,3] | 0,033 |
| 3-я | 7,0 [4,9; 6,7] | 4,0 [3,0; 5,4] | 0,050 |
| 4-я | 7,0 [5,5; 7,5] | 4,0 [3,8; 5,8] | 0,016\* |
| **Метеоризм** | Нулевая | 7,0 [6,7; 8,7] | 6,0 [3,6; 6,2] |  |
| 1-я | 5,0 [4,0; 6,7] | 4,0 [3,1; 5,6] |  |
| 2-я | 4,0 [3,5; 6,2] | 4,0 [2,9; 5,1] |  |
| 3-я | 4,0 [3,0; 5,9] | 3,0 [2,6; 5,0] |  |
| 4-я | 4,0 [2,4; 5,5] | 4,0 [2,7; 4,9] |  |

\* - статистически достоверно (р<0,025) Ф – Флорасан-Д, П – плацебо

Различия в выраженности симптомов за период лечения (0 и 4-я неделя) в каждой из подгрупп пациентов и сравнение между подгруппами представлены в таблице 4.12.

Назначение как Флорасана-Д, так и плацебо, оказалось эффективным в отношении уменьшения абдоминальной боли (ВАШ) к моменту окончания терапии (р=0,003 и р=0,028). Уменьшение выраженности данного симптома оказалось достоверно бóльшим в подгруппе больных, получавших Флорасан- Д (р=0,023).

К окончанию приема препаратов в обеих группах отмечалось также достоверное улучшение консистенции стула по Бристольской шкале (р=0,001). Статистически значимых различий между подгруппами больных, принимавших Флорасан-Д и плацебо, выявлено не было (р=0,059).

В подгруппе пациентов, получавших Флорасан-Д, стул стал ежедневным (р=0,001). Нормализации частоты стула в подгруппе пациентов, принимавших плацебо, не отмечалось. Различия между подгруппами оказались достоверными (р=0,002).

К 4-й неделе лечения интенсивность метеоризма по ВАШ по сравнению с таковой перед началом терапии достоверно уменьшилась в обеих подгруппах пациентов (р=0,001 и р=0,016, соответственно). Однако, в связи с влиянием исходных параметров метеоризма на конечный результат лечения сравнение подгрупп пациентов, получавших Флорасан-Д и плацебо, не проводилось.

Таблица 4.12 Различия в выраженности клинических симптомов за период лечения

(0 и 4-я неделя) в каждой из 2-х подгрупп пациентов и между подгруппами

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Р** | | |
| **Флорасан-Д** | **Плацебо** | **Флорасан-Д / Плацебо** |
| Боль (ВАШ) | 0,003\* | 0,028\* | 0,023\* |
| Консистенция стула (Бристольская шкала) | 0,001\* | 0,046\* | 0,059 |
| Частота стула (количество дефекаций в неделю) | 0,001\* | 0,131 | 0,002\* |
| Метеоризм (ВАШ) | 0,001\* | 0,016\* |  |

\* - внутригрупповые сравнения (ркритич=0,05), межгрупповые сравнения (ркритич=0,025)

Динамика интенсивности клинических симптомов представлена также на рисунке 4.10.

**Абдоминальная боль** Флорасан-Д



Плацебо

10

9

8

**Балл (ВАШ)**

7

6

5

4

3

2

1

0

0 1 2 3 4

**Неделя терапии**

**Частота стула** Флорасан-Д Плацебо

10

**Количество дефекаций**

**в неделю**

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

0 1 2 3 4

**Неделя терапии**

**Консистенция стула** Флорасан-Д

Плацебо

7

**Бристольская шкала (тип)**

6

5

4

3

2

1

0

0 1 2 3 4

**Неделя терапии**

\*- достоверные различия в выраженности симптома (0 и 4-я неделя) внутри каждой подгруппы δ - достоверные различия в выраженности симптома (0 и 4-я неделя) между подгруппами

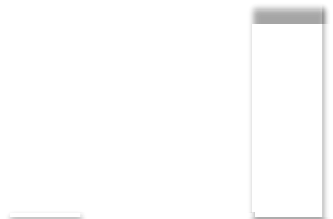
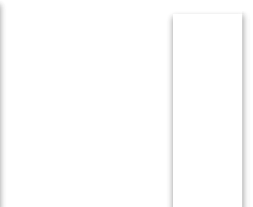
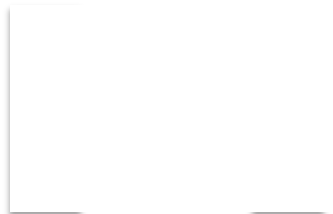
Рис. 4.10. Динамика выраженности клинических симптомов у больных СРК-З, получавших Флорасан-Д и плацебо

## *Динамика выявления СИБР у больных СРК-З на фоне лечения препаратом Флорасан-Д и плацебо*

До начала терапии СИБР был выявлен у 9 из 16 пациентов (56,3%), принимавших Флорасан-Д (Рисунок 4.11). После окончания лечения он не определялся ни у одного пациента (р=0,013).

В подгруппе, получавшей плацебо, СИБР оставался у всех 9 пациентов, у которых выявлялся исходно (52,9%) на протяжении всего 4-х недельного курса лечения. Различия между подгруппами после окончания лечения оказались достоверными (р=0,002).

100



80

до лечения после лечения

60 56,3 52,9

**%**

40

52,9

20

0

0

Флорасан-Д Плацебо

\*- достоверные различия до и после лечения Флорасаном-Д

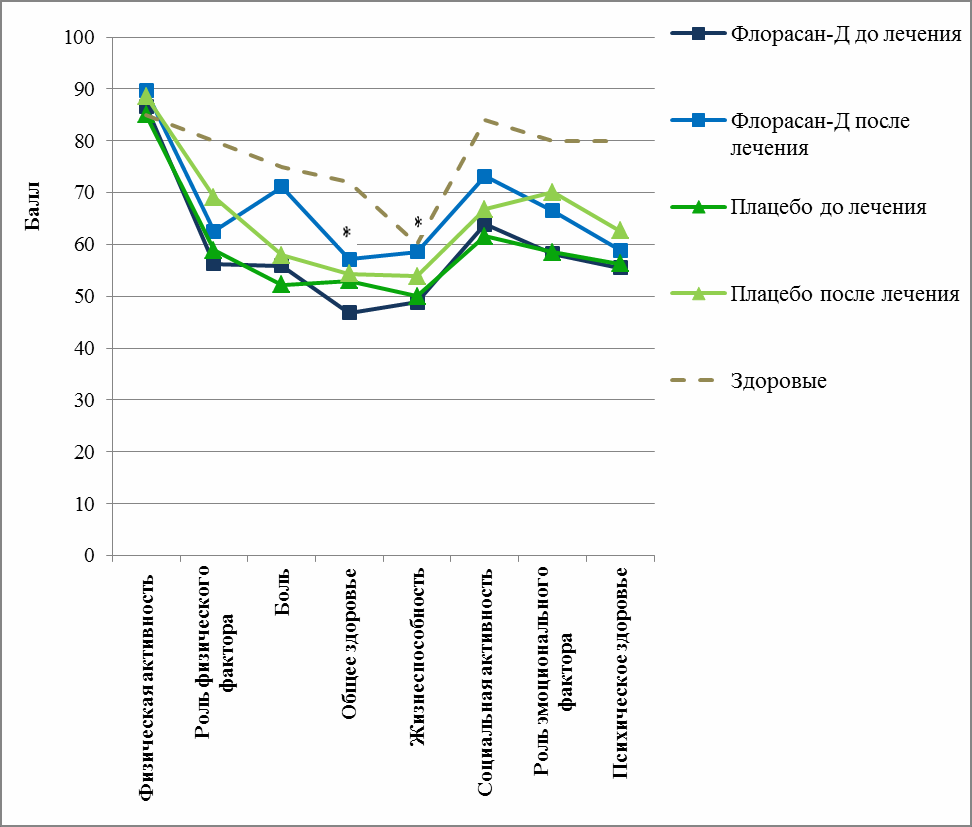
\*\* - достоверные различия между подгруппами

Рис. 4.11. Динамика выявления СИБР у больных СРК-З, получавших Флорасан-Д и плацебо

## *Динамика показателей качества жизни у больных СРК-З (опросник SF-36) на фоне лечения препаратом Флорасан-Д и плацебо*

На фоне приема плацебо уровень качества жизни пациентов, существенно не изменился (Рисунок 4.12). Достоверных различий каких- либо показателей до и после лечения достигнуто не было.

У больных, принимавших Флорасан-Д, достоверное улучшение отмечалось по шкале оценки пациентами общего здоровья (р=0,027) и жизнеспособности (р=0,043).



\*- достоверные различия до и после лечения Флорасаном-Д

\*\* - достоверные различия до и после лечения плацебо

Рис. 4.12. Динамика показателей качества жизни у здоровых лиц и больных СРК-З до и после лечения Флорасаном-Д и плацебо

Таким образом, оценивая результаты проведенного лечения, можно сделать вывод о том, что оба пробиотика (Флорасан-Д, Энтерол) эффективны в качестве монотерапии при диарейном варианте СРК, так как уменьшают выраженность основных клинических симптомов заболевания. Однако, при назначении Флорасана-Д, уменьшение клинических проявлений и улучшение показателей качества жизни происходит параллельно с нормализаций кишечной микрофлоры (по данным водородного дыхательного теста).

Стоит отметить бóльшую эффективность пробиотика Флорасан-Д по сравнению с плацебо у больных СРК-Д: Флорасан-Д оказался достоверно более эффективным в отношении нормализации частоты и консистенции стула. Клиническая эффективность препарата сопровождалась нормализацией кишечной микрофлоры. В случае приема плацебо у всех обследуемых пациентов сохранялся СИБР.

При обстипационном варианте СРК эффективность Флорасана-Д в отношении влияния на интенсивность абдоминальной боли и метеоризма, улучшение частоты стула, а также нормализацию показателей водородного дыхательного теста сопоставима с таковой при применении энтерокинетика Резолора. Проведение сравнительного анализа эффективности данных препаратов в отношении консистенции стула оказалось невозможным в связи с достоверно различающимися исходными показателями в подгруппах пациентов.

После окончания терапии Резолором СИБР, обнаруженный до лечения у 2 пациентов (11,8%), после лечения не определялся, что возможно связано с нормализацией двигательной функции кишечника и восстановлением естественного клиренса кишки в отношении избыточного количества условно-патогенных микроорганизмов. Нельзя исключать, однако, что данный эффект носит случайный характер, и при наличии СИБР у большего количества обследуемых пациентов мы, возможно, не смогли бы получить аналогичные результаты в отношении его устранения.

У пациентов СРК-З Флорасан-Д достоверно превосходил плацебо в отношении уменьшения выраженности основных клинических симптомов заболевания (боли в животе и частоты дефекаций), улучшения качества жизни больных. Клиническая эффективность препарата сопровождалась нормализацией состава кишечной микрофлоры, что также достоверно отличало Флорасан-Д от плацебо.

# Глава 5

**Обсуждение полученных результатов**

На протяжении нескольких десятилетий в качестве основных звеньев патогенеза СРК рассматривались изменения моторики, висцеральной чувствительности и нарушения эмоционального статуса.

С позиций сегодняшнего дня стало известно, что у больных СРК определяется нарушение экспрессии генов, ответственных за синтез белков, формирующих плотные клеточные контакты между эпителиоцитами; кроме того, у пациентов, страдающих данным заболеванием, повышен синтез белков, принимающих участие в формировании структуры сигнальных рецепторов, обеспечивающих взаимодействие организма человека с бактериальными клетками, что в совокупности приводит к повышению кишечной проницаемости и изменению качественного и количественного состава кишечной микрофлоры [[51](#_bookmark76),[87](#_bookmark109),[120](#_bookmark139),[132](#_bookmark151),[178](#_bookmark194),[212](#_bookmark225)].

Однако, патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры в развитии СРК, взаимосвязь с клиническим вариантом течения заболевания и эмоциональными нарушениями подробно не изучалась.

Известно, что в просвете тонкой и толстой кишки в норме обнаруживается большое количество микробных клеток (до 107 КОЕ в 1мл содержимого тонкой и до 1014 КОЕ в 1г содержимого толстой кишки), представленных преимущественно нейтральными для человека бактериями- комменсалами [[26](#_bookmark54)].

Нормальная микрофлора подавляет рост патогенных и условно- патогенных бактерий, обитающих в ЖКТ и/или попавших в организм человека из внешней среды, за счет обеспечения колонизационной резистентности – совокупности механизмов, поддерживающих стабильность популяционного и количественного состава компонентов нормального микробиоценоза, состояние которой определяется главным образом функционированием защитных систем макроорганизма [[10](#_bookmark40)].

Существуют два основных механизма взаимодействия макроорганизма с бактериальными клетками: генетически детерминированная резистентность (невосприимчивость), обусловленная неспецифическими факторами защиты; и восприимчивость – способность реагировать на внедрение патогенных и условно-патогенных микробов, зависящая от состояния иннатного и адаптивного иммунитета) [[10](#_bookmark40)].

Генетически детерминированная резистентность обеспечивается факторами, предотвращающими проникновение микробных клеток из просвета кишки под эпителиальный слой. Роль первого защитного барьера выполняет слизь, выстилающая кишечные эпителиоциты, в которой располагаются представители нормальной микробиоты, ограничивающие доступ патогенов к питательным веществам. В слизистой оболочке кишечника содержатся плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины различных классов (IgA, IgM, IgG), соотношение выработки которых равно соответственно 20:3:1 [[25](#_bookmark53)]. Секреторный иммуноглобулин А служит мощным фактором защиты, обеспечивая нейтрализацию возбудителей; ряд авторов указывает на снижение его концентрации у больных с СРК [[1](#_bookmark33),[39](#_bookmark64)].

Герметичность кишечного эпителия, выполняющего роль барьера между содержимым кишечника и внутренней средой организма обеспечивается благодаря наличию плотных клеточных контактов между эпителиоцитами, образованных путем точечного соединения мембран соседних клеток за счет трансмембранных белков клаудинов и окклюдинов [[24](#_bookmark52)]. По данным зарубежных исследователей, у пациентов с CРК экспрессия отдельных белков плотных клеточных контактов снижена [[53](#_bookmark78)[,72](#_bookmark95),[120](#_bookmark139)]. Сходные данные относительно снижения экспрессии клаудина-3 и клаудина- 5 приводятся и в отечественных исследованиях [[24](#_bookmark52)].

Восприимчивость макроорганизма к бактериальным клеткам зависит от величины экспрессии сигнальных рецепторов. В последние годы накапливается все больше данных о нарушении у больных СРК экспрессии

сигнальных рецепторов, к которым относятся TLR (Toll-like receptors) и NLR (NOD like receptors), локализованные соответственно на цитоплазматической мембране и в цитоплазме клеток иннатной иммунной системы и энтероцитах [[16](#_bookmark44)]. Наиболее часто, по данным литературы, у таких пациентов обнаруживается повышение экспрессии TLR-2 и TLR-4 [[51](#_bookmark76)[,84](#_bookmark107)[,153](#_bookmark169)].

Приводятся также данные, свидетельствующие об уменьшении экспрессии глутаминсинтетазы у пациентов с СРК, катализирующей превращение аммиака и глутамата в глутамин, который служит основным источником энергии для быстро делящихся клеток слизистой оболочки кишечника. Недостаток глутамина приводит к атрофии кишечного эпителия [[212](#_bookmark225)]. В свою очередь, развитие дистрофических или атрофических изменений эпителиоцитов, вероятно, обусловливает уменьшение количества плазматических клеток в лимфоидных фолликулах и последующее снижение синтеза IgA [[17](#_bookmark45)], что способствует дальнейшему увеличению проницаемости кишечного барьера.

Нарушение вышеперечисленных механизмов приводит к нарушению колонизационной резистентности и изменению качественного и количественного состава кишечной микрофлоры.

Кроме того, к факторам, способствующим сохранению постоянства кишечного микробиома, можно отнести нормальную перистальтику тонкой кишки и сохранную функцию илеоцекального клапана [[25](#_bookmark53)].

Нормальная перистальтика тонкой кишки обеспечивается благодаря работе мигрирующего моторного комплекса (MMC – migrating motor complex), ответственного за продвижение содержимого из тонкой кишки в толстую [[25](#_bookmark53)]. У больных СРК описаны ранние групповые сокращения, возникающие во II фазу работы ММС, приводящие к гиперсегментарному гиперкинезу, дистоническому гипокинезу и антиперистальтическому гиперкинезу, однако вышеперечисленные нарушения моторики не являются специфичными для этого заболевания [[113](#_bookmark132),[166](#_bookmark182)].

По данным отдельных исследований, у 74,5% пациентов при проведении ирригоскопии выявлялась недостаточность илеоцекального клапана, что также может служить предрасполагающим фактором для заселения тонкой кишки толстокишечной микрофлорой [[14](#_bookmark42)].

Таким образом, предпосылками для изменения кишечного микробиома у больных СРК могут служить генетически детерминированное нарушение резистентности и восприимчивости к компонентам бактериальных клеток, нарушение адекватной перистальтики тонкой кишки и дисфункция илеоцекального клапана.

В изученной нами литературе приводятся данные о снижении количества представителей нормальной кишечной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий) у больных СРК [[114](#_bookmark133),[137](#_bookmark155),[168](#_bookmark184),[182](#_bookmark198)], служащих основными продуцентами короткоцепочечных желчных кислот (КЖК) таких как уксусная, пропионовая и масляная [[42](#_bookmark67)]. В толстой кишке концентрация КЖК максимальна, что объясняется преобладанием в данном отделе ЖКТ синтезирующих их анаэробных бактерий.

КЖК обеспечивают трофическую и энергетическую функции, дифференцировку и регенерацию эпителия, регулируют перистальтику кишечника, водно-электролитный баланс, оказывают антимикробное действие благодаря созданию кислой среды в просвете кишки [[5](#_bookmark37),[42](#_bookmark67)]. КЖК с минимальным количеством их изоформ вырабатываются сахаролитической микрофлорой в процессе гидролиза углеводов. В случае увеличения доли протеолитической микрофлоры (кишечной палочки, протея, клостридий) КЖК начинают синтезироваться из белков преимущественно в виде изоформ (изомасляной, изовалериановой и др.) [[5](#_bookmark37)].

Снижение концентрации КЖК и увеличение доли их изоформ приводит к нарушению вышеперечисленных функций, в особенности защитной, что создает благоприятные условия для размножения условно- патогенной и патогенной микрофлоры, способствующей созданию повышенного давления в полости толстой кишки из-за избыточного

скопления газов (сероводорода, углекислого газа, метана) – продуктов расщепления недостаточно гидролизованных нутриентов анаэробными бактериями, что в сочетании с недостаточностью илеоцекального клапана может приводить к формированию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР).

СИБР представляет собой обсеменение тонкой кишки более 105/мл

вследствие ретроградной транслокации условно-патогенных представителей микрофлоры толстой кишки. Факторами, препятствующими развитию СИБР, служат нормальная функция илеоцекального клапана, сохраненная секреция соляной кислоты, нормальная пропульсивная моторика тонкой кишки [[25](#_bookmark53)]. Решающее значение у больных СРК в развитии СИБР имеют недостаточность илеоцекального клапана и нарушение моторики кишечника [[167](#_bookmark183)].

В изученной нами литературе частота выявления СИБР у пациентов с СРК (преимущественно с диарейным вариантом) варьирует от 9 до 84% и от 1 до 40% у лиц из группы контроля [[96](#_bookmark118),[136](#_bookmark154),[149](#_bookmark165),[159](#_bookmark175),[175](#_bookmark191)]. В целом, по данным

E.D. Shah и соавт. (2010), изменение показателей дыхательных тестов у пациентов с СРК выявляется чаще, чем у здоровых добровольцев [[178](#_bookmark194)].

Представители условно-патогенной и патогенной микрофлоры, обладающие факторами адгезии и проникающие в лимфоидные фолликулы, запускают каскад иммунных реакций, приводящих к развитию воспаления в кишечной стенке. В результате длительно протекающего воспаления формируется повышенная чувствительность ноцицепторов – периферическая сенситизация, заключающаяся в появлении их спонтанной активности, снижении порога возбудимости и развитии повышенной чувствительности к подпороговым раздражителям, приводящая, в свою очередь, к формированию центральной сенситизации и, опосредованно, к нарушению моторики кишки, и, возможно, развитию эмоциональных расстройств [[16](#_bookmark44),[24](#_bookmark52)].

Помимо опосредованного влияния на кишечную моторику как нормальная, так и патогенная микрофлора обладает способностью влиять на

двигательную активность ЖКТ благодаря синтезу различных метаболитов (серотонина, оксида азота, короткоцепочечных желчных кислот и др.).

Влияние кишечной микробиоты на моторику кишечника было установлено в исследованиях на стерильных животных и в специальных экспериментах, в которых резекция дистальных отделов неизмененной тонкой кишки приводила к выраженным нарушениям двигательной функции ее проксимальных сегментов [[165](#_bookmark181)] на фоне резкого увеличения популяции бактерий, а также концентрации их метаболитов (КЖК) в сохранных отделах тонкой кишки [[195](#_bookmark210)].

Тем не менее, механизмы действия КЖК на двигательную функцию ЖКТ до конца не выяснены. Предполагается, что в норме в толстой кишке КЖК стимулируют рецепторы энтерохромафинных EС-клеток, вырабатывающих серотонин, который после взаимодействия с 5-HT- рецепторами афферентных волокон блуждающего нерва инициирует рефлекторное усиление моторики [[64](#_bookmark88),[114](#_bookmark133)].

Серотонин реализует свое действие через различные типы серотониновых рецепторов, среди которых выделяют 14 подтипов, но 5-НТ4 и 5-НТ3 рецепторы играют ключевую роль в моторике кишки и являются наиболее изученными [[38](#_bookmark63)]. Действуя на 5-НТ4-рецепторы, серотонин активирует чувствительные нейроны, находящиеся в подслизистой оболочке, приводя к распространению возбуждения в проксимальном и дистальном от пищевого комка направлениях, вызывая разнонаправленное действие на моторику. Воздействие на 5-НТ4-рецепторы проксимальнее кишечного содержимого приводит к выделению возбуждающих медиаторов (например, ацетилхолина), которые вызывают сокращение кишки, в то время как дистальнее кишечного содержимого в нервно-мышечных синапсах выделяются другие медиаторы (оксид азота (NO), вазоинтестинальный пептид), расслабляющие стенку кишки. Эти различия в эффектах приводят к координации проксимального сокращения и дистального расслабления

гладкой мускулатуры, способствуя эффективной перистальтике кишечника [[38](#_bookmark63),[64](#_bookmark88)].

По данным литературы, концентрация серотонина в сыворотке крови больных СРК-Д повышена, у пациентов с СРК-З – снижена [[60](#_bookmark84),[95](#_bookmark117)]. Снижение его концентрации при СРК-З, вероятно, связано с нарушением синтеза серотонина. Повышение его концентрации при СРК-Д обусловлено нарушением обратного захвата серотонина, в пользу чего свидетельствует уменьшение экспрессии транспортера обратного захвата серотонина (SERT) на энтероцитах у таких больных [[62](#_bookmark86)]. Кроме того, приводятся данные, что у пациентов с СРК-Д после перенесенной кишечной инфекции на протяжении длительного времени (в некоторых случаях – в течение года) выявляется повышенное количество энтерохромаффинных клеток в стенке кишки [[186](#_bookmark202)]. Таким образом, недостаток сахаролитической флоры, служащей основным продуцентом КЖК может опосредованно влиять на моторику кишки.

Регуляция двигательной функции осуществляется также за счет синтеза оксида азота (NO) некоторыми представителями нормальной кишечной микрофлоры (в частности, пропионобактериями) [[40](#_bookmark65)]. В экспериментах на животных было показано, что релаксация толстой кишки, вызываемая серотонином, опосредована синтезом NO [[60](#_bookmark84)]. На ХV Международном симпозиуме по регуляции моторики ЖКТ (1995) сообщалось, что NO служит главным медиатором, определяющим расслабление сфинктера Одди, анального сфинктера, тонкой и толстой кишки, пищевода и желудка [[18](#_bookmark46)].

Известно, что повышенная продукция NO обнаружена при воспалительных заболеваниях кишечника [[99](#_bookmark119)], однако роль NO в воспалении в целом не определена. Высокий уровень NO может приводить как к нарушению проницаемости кишечной стенки, способствуя транслокации бактерий и развитию секреторной диареи, так и оказывать защитное действие при воспалении, усиливая кровоснабжение слизистой оболочки стенки кишки и секрецию слизи [[179](#_bookmark195)]. Данные литературы о содержании NO при СРК весьма противоречивы: некоторые исследования свидетельствуют о

снижении уровня NO в сыворотке крови и слизистой оболочке толстой кишки, в то время как другие авторы приводят данные о повышении его концентрации у пациентов с СРК независимо от варианта течения заболевания [[43](#_bookmark68),[140](#_bookmark158)].

Несмотря на то, что нарушение кишечного микробиома предположительно служит одним из ключевых факторов в развитии СРК, изучение кишечной микрофлоры в значительной степени затрудняется отсутствием адекватных методов ее диагностики. Целью нашего исследования служило изучение патогенетического значения изменений кишечной микрофлоры в развитии СРК, их взаимосвязи с клиническим вариантом течения заболевания и эмоциональными нарушениями.

Было проведено комплексное обследование пациентов, включавшее в себя изучение микрофлоры толстой кишки посредством секвенирования 16s рРНК (9 больных) и бактериологического анализа кала, микрофлоры тонкой кишки – с применением водородного дыхательного теста с лактулозой.

В последние годы стремительными темпами увеличивается число исследований, посвященных изучению кишечной микрофлоры, проведенных с помощью молекулярно-генетических методов. С 1999 г. в мировой практике применяется метод секвенирования 16S рРНК, позволивший выстроить четкую систематику микроорганизмов с оценкой их филогенетического родства**.** Изучение последовательностей 16S рРНК показало, что микробиота человека значительно разнообразнее, чем считалось ранее, и включает в себя некультивируемые и новые бактерии [[167](#_bookmark183)].

Нами были обнаружены достоверные различия между составом кишечной микрофлоры больных СРК и лиц контрольной группы по результатам проведенного секвенирования 16S РНК в образцах кала. Содержание микроорганизмов родов Bacteroides (18,5% и 0,6% соответственно), Coprococcus (3% и 1,7%), Oscillospira (1,9% и 0,5%) превышало таковое у здоровых добровольцев.

Бактероиды, количество которых у наших пациентов (особенно у больных СРК-Д) оказалось значительно повышенным, являются облигатными анаэробами, относящимися к условно-патогенным микроорганизмам. Имеются данные, что энтеротоксигенный штамм B. fragilis, относящийся к роду бактероидов, способен длительно персистировать в кишечнике человека, нарушать целостность эпителиального барьера, расщепляя Е-кадгерин (белок, играющий ключевую роль в клеточной адгезии) и приводить к развитию диареи [[176](#_bookmark192),[208](#_bookmark223)].

Бактериологический анализ кала, ранее наиболее распространенный в России способ диагностики, постепенно уступил место более современным методам исследования и в настоящее время практически не применяется. Наиболее существенным недостатком бактериологического анализа служит невозможность выделения значительной части микробиоты толстой кишки [[167](#_bookmark183)]. В проведенном нами исследовании как в группе пациентов с СРК, так и в группе здоровых добровольцев было обнаружено уменьшение количества представителей нормальной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий, типичных штаммов кишечной палочки), а также увеличение количества условно-патогенной микрофлоры (золотистого стафилококка, патогенных штаммов кишечной палочки, дрожжеподобных грибов рода Candida и др.). Однако, достоверных различий между группами СРК-З, СРК-Д и контрольной группой выявлено не было, что не согласуется с данными литературы, а также с данными секвенирования 16S рРНК и отражает малопригодность применения бактериологического анализа в клинической практике.

Несмотря на признание метода посева аспирата и/или биоптата тонкой кишки «золотым стандартом» диагностики, проведение данной методики связано с технической сложностью выполнения, высоким процентом ложноотрицательных результатов вследствие колонизации микроорганизмами дистальных отделов тонкой кишки, находящихся вне досягаемости эндоскопа [[173](#_bookmark189)]. В связи с вышеизложенным, водородный

дыхательный тест был выбран нами как более перспективный, неинвазивный, простой в выполнении и комфортный по переносимости метод исследования для изучения СИБР.

В нашей работе СИБР был обнаружен у 50% пациентов с СРК (62,5% СРК-Д, 37,5% СРК-З) и не выявлялся в группе контроля. В связи с удобством диагностики и быстротой получения результатов данный способ может применяться в клинической практике для выявления СИБР у больных с СРК.

Несмотря на то, что в патогенезе СРК доказана роль нарушений моторики и висцеральной гиперчувствительности, в современной научной литературе оценке функционального состояния прямой кишки и сфинктерного аппарата посвящено малое число публикаций. Исследования вышеуказанных параметров у больных СРК чаще проводятся при помощи традиционной аноректальной манометрии, основанной на регистрации давления анальных сфинктеров в состоянии покоя и напряжения, а также оценки ректальной чувствительности при помощи зонда, располагающегося в просвете кишки во время проведения исследования.

В нашей работе мы использовали метод аноректальной манометрии высокого разрешения (HRAM), позволяющий, в отличие от традиционной аноректальной манометрии, переводить цифровые показатели давления в цветовые шкалы, что делает исследование более точным и повышает степень его визуализации.

Данный метод диагностики был включен в исследование с целью поиска возможных взаимосвязей между показателями ректальной чувствительности и функции анального сфинктера и изменением качественного и количественного состава кишечной микрофлоры у больных СРК. Аналогичных работ в изученной нами литературе найти не удалось.

Аноректальная область играет важную роль в регуляции акта дефекации и удержании накапливающихся в прямой кишке каловых масс. Иннервация прямой кишки осуществляется симпатической и парасимпатической нервной системой и не управляется сознанием:

симпатическая активность усиливает, а парасимпатическая – снижает тонус внутреннего анального сфинктера (ВАС). Наружный анальный сфинктер (НАС) иннервируется так же, как и скелетная мускулатура, и управляется сознанием.

Данные об отсутствии у больных СРК нарушения функции наружного анального сфинктера (АС) и ректоанального ингибиторного рефлекса (РАИР) приводятся в отечественных исследованиях, проведенных при помощи традиционной аноректальной манометрии. Тем не менее, имеются также данные о дисфункции внутреннего анального сфинктера у больных с СРК-З, при которой неполное расслабление внутреннего анального сфинктера сочетается с высоким давлением в анальном канале [[3](#_bookmark35)].

В проведенном нами исследовании были выявлены достоверные различия между группами пациентов, касающихся показателей, характеризующих функциональное состояние АС (среднее давление АС в покое, длительность сжатия АС, длительность РАИР). Однако, учитывая тот факт, что полученные результаты находились в пределах нормальных значений, они не могут расцениваться как доказательство нарушенной функции АС у больных CРК.

Несмотря на отсутствие между группами пациентов с СРК достоверных различий в параметрах, характеризующих ректальную чувствительность (кроме различий на уровне статистической тенденции для порога постоянного позыва на дефекацию), было обнаружено, что позывы на дефекацию у больных СРК наступали при меньшем количестве нагнетаемого воздуха, чем у здоровых добровольцев; уровень максимально переносимого объема воздуха также был ниже нормальных значений, что согласуется с результатами исследований, проведенных при помощи традиционной аноректальной манометрии [[65](#_bookmark89),[162](#_bookmark178)].

В нашей работе у наблюдавшихся пациентов были обнаружены разнонаправленные корреляции между наличием СИБР и показателями

аноректальной манометрии высокого разрешения (преимущественно у больных с СРК-Д).

При выявлении СИБР у таких пациентов длительность сжатия АС оказывалась более продолжительной, а среднее давление и максимальное давление сжатия АС, порог сильного позыва на дефекацию и максимально переносимый объем нагнетаемого в баллон воздуха – ниже нормальных значений. У больных СРК-З обратная корреляция была обнаружена между СИБР и средним максимальным давлением сжатия АС.

Полученные результаты могут быть объяснены следующим образом: при СИБР бактериями в просвет кишечника выделяется большое количество продуктов метаболизма, в том числе газообразных, что требует более активного участия наружного анального сфинктера в механизме удержания содержимого толстой кишки и предотвращения спонтанного акта дефекации. Кроме того, компоненты бактериальных клеток (липополисахарид, липотейхоевые кислоты, пептидогликан) взаимодействуют с фиксированным на тучных клетках IgE, инициируют их дегрануляцию и выброс биологически активных веществ (гистамина, лейкотриенов, простагландинов и др.), что в конечном итоге приводит к явлению периферической сенситизации, заключающейся в развитии повышенной чувствительности к подпороговым раздражителям [[16](#_bookmark44)], что проявляется снижением порога ректальной чувствительности (корреляция не достоверна), порога позывов на дефекацию и максимально переносимого объема воздуха при растяжении баллоном стенок прямой кишки.

Таким образом, изменение состава кишечной микрофлоры может способствовать нарушению ректальной чувствительности у больных с СРК, не приводя при этом, тем не менее, к возникновению у них дисфункции анального сфинктера.

В нашем исследовании у пациентов с СРК также были обнаружены такие изменения психоэмоционального статуса, что согласуется с данными литературы [[22](#_bookmark50),[35](#_bookmark60),[76](#_bookmark99)]. Результаты опроса больных по шкалам Гамильтона и

Бека показали преобладание у пациентов с СРК-Д тревожных переживаний, у пациентов с СРК-З – депрессивных расстройств. Отмечались статистически значимые прямые корреляции между выраженностью тревожно- депрессивных расстройств и степенью нарушения интрацептивных нарушений и основными клиническими симптомами заболевания (болью в животе, частотой стула и метеоризмом).

Гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF-α и др.) условно-патогенной и патогенной кишечной микрофлорой приводит у больных СРК к длительно протекающим воспалительным изменениям в стенке кишки. Провоспалительные цитокины, в свою очередь, играют роль модуляторов секреции гормона стресса – кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) в нейросекреторных нейронах гипоталамуса. КРГ стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе, что приводит к увеличению секреции глюкокортикоидных гормонов (кортизола) в коре надпочечников [[83](#_bookmark106),[151](#_bookmark167),[199](#_bookmark214)]. Глюкокортикоидные гормоны способны тормозить синтез ИЛ-1 в макрофагах и тем самым угнетать иммунный ответ в случае его избыточности (согласно механизму отрицательной обратной связи) [[199](#_bookmark214)]. Однако, у больных СРК имеется нарушение механизма обратной связи КРГ – АКТГ – кортизол, выражающееся в потере негативной глюкокортикоидной обратной связи в пределах гипоталамо-гипофизарно- надпочечниковой оси и подавлении функционирования центральных и периферических глюкокортикоидных рецепторов [[144](#_bookmark162)]. Нарушения колонизационной резистентности и изменение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, приводящее к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, в совокупности с подавлением глюкокортикоидного ингибирования их синтеза способствует дальнейшей активации провоспалительных процессов на периферии и, возможно, формированию эмоциональных расстройств [[144](#_bookmark162)].

Кроме того, в литературе приводятся данные о способности кишечной микрофлоры синтезировать нейромедиаторы. Известно, что ГАМК служит

основным медиатором, участвующим в процессах центрального торможения, которому приписывается важная роль в предупреждении возникновения тревожно-депрессивных расстройств. При стрессе у здоровых людей ГАМК связывается с ГАМК-рецепторным комплексом, расположенном на постсинаптической мембране нейронов, что приводит к открытию хлорных каналов. Развивается стойкая гиперполяризация мембран нейронов и снижается возбудимость нервной ткани [[2](#_bookmark34)]. При продолжительной патологической тревоге чувствительность рецепторного комплекса к ГАМК резко снижается, естественные противотревожные механизмы угнетаются, нейроны становятся гипервозбудимыми, что способствует дальнейшему прогрессированию эмоциональных нарушений [[2](#_bookmark34)].

Продукция ГАМК в организме осуществляется из глутамина под действием глутаматдекарбоксилазы, содержащейся в ГАМК-ергических нейронах головного мозга. ГАМК синтезируется также нормальной кишечной микрофлорой (в частности лакто-, бифидобактериями, энтерококками), образуя единый пул с эндогенной фракцией ГАМК [[48](#_bookmark73)]. Известно, что у больных СРК снижена экспрессия глутаминсинтетазы, участвующей в образовании глутамина [[212](#_bookmark225)]. Кроме того, результаты многочисленных исследований подтверждают уменьшение количества представителей сахаролитической микрофлоры у больных СРК [[114](#_bookmark133),[137](#_bookmark155),[168](#_bookmark184)]. Снижение синтеза ГАМК и уменьшение ее поступления в нервную ткань кишки приводит к усилению проведения нервных импульсов, что, возможно, объясняет склонность к повышенной возбудимости и тревожности, снижению порога болевой чувствительности у данной группы пациентов по сравнению со здоровыми лицами [[29](#_bookmark55)].

Сравнительно недавно в результате экспериментов на животных появились данные о том, что изменение спектра кишечной микрофлоры может отражаться на их поведении [[91](#_bookmark113)]. Известно, что мышам присуща природная склонность к исследованию своего ареала, но при этом они всегда стараются избегать открытых и ярко освещенных пространств. Было

обнаружено, что изменение состава кишечной микрофлоры на фоне приема антибиотиков, приводило к тому, что исследуемые мыши становились менее осторожными и проявляли меньше признаков беспокойства, что сопровождалось повышением концентрации вырабатываемого в мозгу нейротрофического фактора (brain derived neurotrophic factor, BDNF), снижение уровня которого, как принято считать, связано с развитием тревоги и депрессии [[52](#_bookmark77),[91](#_bookmark113)]. Когда грызунам переставали давать антибиотики, кишечная микрофлора восстанавливалась, что сопровождалось обратными трансформациями в поведении и химическом составе мозга. Также было продемонстрировано, что при колонизации стерильных мышей кишечной микрофлорой от мышей с более исследовательским типом поведения, грызуны становились менее осторожными и более склонными к изучению новых территорий, что приводило к повышению уровня BDNF [[52](#_bookmark77)[,91](#_bookmark113)].

Поиск взаимосвязи между эмоциональными нарушениями и изменениями состава кишечной микрофлоры в последние годы проводится не только на животных моделях. По данным С. Tana и соавт. (2010), у больных СРК по сравнению со здоровыми добровольцами, изменение состава кишечной микрофлоры коррелировало с большей выраженностью у них клинических симптомов, снижением качества жизни, а также наличием эмоциональных расстройств [[192](#_bookmark207)].

Таким образом, нарушение кишечного микробиома у пациентов с СРК способствует поддержанию активного воспаления в кишечной стенке, изменению моторики и висцеральной чувствительности, а также, вероятно, приводит к изменению поведения и развитию тревожно-депрессивных расстройств.

На сегодняшний день мы лишены возможности фармакологического влияния на экспрессию генов белков плотных контактов и сигнальных рецепторов, однако, с учетом многофакторного влияния нарушенного микробиома на развитие симптомов заболевания обоснованной является

попытка предотвратить эти изменения и/или восстановить нарушенный баланс микроорганизмов.

В литературе приводятся многочисленные данные об эффективности применения у больных СРК пробиотиков, уменьшающих выраженность абдоминальной боли и метеоризма, а также нормализующих частоту стула [[71](#_bookmark94),[105](#_bookmark124),[142](#_bookmark160)].

Обоснованием назначения данной группы лекарственных препаратов служит необходимость поддержания стабильности качественного и количественного состава микробиоценоза при невозможности обеспечения макроорганизмом колонизационной резистентности.

Число исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотиков, постоянно увеличивается, однако, опубликованные данные остаются весьма противоречивыми, и доказательная оценка их эффективности затруднена как в связи с разнообразием препаратов, так и из-за имеющихся значительных различий в дозировке пробиотиков и длительности их применения [[16](#_bookmark44)].

Исследования, посвященные механизмам действия пробиотиков, свидетельствуют об их влиянии на качественный и количественный состав внутрипросветной микрофлоры, снижении рН в просвете кишечника, поддержании барьерной функции кишечного эпителия и слизистой оболочки ЖКТ, модулировании местного и/или системного иммунного ответа, что в совокупности обеспечивает предотвращение колонизации макроорганизма патогенными микроорганизмами [[90](#_bookmark112),[116](#_bookmark135),[147](#_bookmark164)[,152](#_bookmark168)].

Пробиотики способствуют сохранению кишечного гомеостаза путем поддержания определенного уровня кислотности в просвете толстой кишки благодаря образованию КЖК [[144](#_bookmark162)], а также в результате подавления бактериальной адгезии патогенных микроорганизмов за счет синтеза таких антибактериальных веществ, как бактериоцины и дефензины [[125](#_bookmark144),[116](#_bookmark135)].

На фоне успешной терапии пробиотическими препаратами уровень КЖК в образцах кала, исследованный методом газожидкостной

хроматографии, возвращается к нормальным значениям, что свидетельствует в пользу нормализации состава кишечной микрофлоры и естественной деконтаминации условно-патогенных микроорганизмов [[5](#_bookmark37),[35](#_bookmark60)].

В экспериментах на животных с использованием пробиотических препаратов отмечалось увеличение экспрессии ГАМК в поясной, прелимбической извилинах головного мозга, полосатом и миндалевидном теле, гиппокампе, ядрах ствола мозга [[59](#_bookmark83),[71](#_bookmark94)]. Кроме того, у крыс было обнаружено уменьшение выработки глюкокортикоидов (в частности, кортикостерона). Предупреждение их избыточного синтеза препятствовало поддержанию воспалительных изменений в стенке кишки [[59](#_bookmark83),[60](#_bookmark84)].

Положительным моментом патогенетического лечения пробиотиками является тот факт, что они позволяют восстановить нормальную популяцию микробиоты кишечника и его эпителиально-иммунный гомеостаз без развития существенных побочных эффектов [[116](#_bookmark135)].

В нашем исследовании изучалась эффективность и безопасность двух пробиотических препаратов. В состав Флорасана-Д входят представители нормальной кишечной микрофлоры (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus rhamnosus). Энтерол представляет собой непатогенные дрожжевые грибки Saccharomyces boulardii.

Оба пробиотика достоверно уменьшали выраженность основных клинических симптомов заболевания и улучшали уровень качества жизни у пациентов обеих групп. При этом, помимо положительной динамики в уменьшении выраженности симптомов, нормализация кишечной микрофлоры (по данным водородного дыхательного теста) отмечалась у всех пациентов, принимавших Флорасан Д; после окончания терапии Энтеролом у

3 больных (20%), несмотря на эффективность проводимого лечения, сохранялся СИБР.

Нормализация кишечного микробиома в случае применения Флорасана Д связана с наличием в его составе 4-х наиболее распространенных

представителей нормальной кишечной микрофлоры, которые составляют конкуренцию патогенным и условно-патогенным микроорганизмам в борьбе за питательные вещества, препятствуют их росту благодаря выработке бактериоцинов, лизоцима и созданию кислой среды в просвете кишки, продуцируют КЖК, способствующие увеличению скорости регенерации слизистой оболочки и синтезу секреторного IgA.

Ограниченная эффективность Энтерола в отношении СИБР может быть обусловлена недостаточным восстановлением кишечного микробиоценоза и колонизационной резистентности вследствие более низкой возможности синтеза Saccharomyces boulardii защитных белков, ферментов и КЖК, необходимых для восстановления кишечного микробиома.

На фоне приема Флорасана-Д у больных с СРК-З достоверно уменьшилась выраженность основных клинических симптомов заболевания, улучшились показатели уровня качества жизни. Устранение СИБР по данным водородного дыхательного теста отмечалось у всех обследованных пациентов.

Мы рассмотрели также альтернативный путь коррекции клинических симптомов и, предположительно, состояния кишечной микрофлоры у больных СРК-З, связанный с применением препаратов, нормализующих моторику кишки за счет стимуляции серотониновых 5-НТ4-рецепторов. В нашем исследовании в качестве регулятора моторики пациентам назначался препарат прукалоприд (Резолор).

Резолор способствовал уменьшению абдоминальной боли и метеоризма, нормализации частоты стула, восстановлению естественного клиренса кишки в отношении избыточного количества условно-патогенных микроорганизмов (после окончания лечения СИБР не выявлялся ни у одного пациента). Однако стоит отметить лучшую переносимость больными Флорасана-Д в связи с более мягким и постепенным увеличением частоты стула при его применении, в то время как на фоне терапии Резолором у

отдельных пациентов отмечалось значительное учащение стула в течение 1 недели приема препарата (до 27 дефекаций в неделю).

В лечении пациентов СРК-З возможно применение в качестве монотерапии как пробиотиков, содержащих комплекс лакто и бифидобактерий, так и энтерокинетиков, восстанавливающих пропульсивную перистальтику кишечника.

Таким образом, у генетически детерминированных лиц с дефектами генов, отвечающих за барьерную функцию кишечного эпителия (белки плотных клеточных контактов, ферментов, слизи, иммуноглобулинов), изменяется состав кишечного микробиоценоза, характеризующийся снижением количества представителей нормальной и повышением количества условно-патогенной и патогенной микрофлоры, что приводит к избыточному поступлению микроорганизмов через эпителиальный слой, способствуя развитию каскада реакций, вызывающих патологический иммунный ответ, возникновение воспаления в стенке кишки, периферической и центральной сенситизации, и возможно эмоциональных нарушений.

Данная взаимосвязь открывает принципиально новые возможности терапии изменений в психологической сфере посредством коррекции нарушенного состава кишечного микробиоценоза с использованием препаратов, улучшающих состояние кишечной микрофлоры, в частности пробиотиков, в связи с чем проведение последующих исследований в данной области становится весьма перспективным [[82](#_bookmark105)].

Для достижения более устойчивого клинического эффекта целесообразно осуществлять прием пробиотиков на протяжении не менее 4-х недельного курса терапии.

В связи с тем, что на сегодняшний день данных о взаимосвязи клинических симптомов с качественным и количественным составом микрофлоры недостаточно, необходимо проведение дальнейших исследований в этой области с последующей коррекцией рекомендаций по

выбору препаратов, дозировке и продолжительности лечения в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Учитывая тот факт, что кишечная микрофлора обладает огромным метаболическим потенциалом, изучение ее при помощи метода секвенирования 16S рРНК, позволяющего наиболее детально идентифицировать представителей филогенетических групп микроорганизмов, сопряжено с целым рядом трудностей, в связи с чем необходимо проведение исследований, направленных на изучение промежуточных и конечных продуктов метаболизма методом газожидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией.

Дальнейший научный поиск должен быть направлен также на изучение у больных СРК патогенетического значения определенных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также обнаружение их молекулярных маркеров (структурных компонентов или продуктов метаболической активности) у больных СРК.

# Выводы

1. Результаты молекулярно-генетического исследования кишечной микрофлоры (секвенирование 16S рРНК) свидетельствуют о достоверных различиях (р<0,05) в составе кишечного микробиома у здоровых лиц и больных СРК. У здоровых лиц преобладают бактерии рода Blautia (17,1%), Prevotella (8,3%), Faecalibacterium (6,9%), у больных СРК – микроорганизмы рода Bacteroides (18,9%) и Coprococcus (7,3%). Активному внедрению этого метода в клиническую практику препятствуют трудоемкость выполнения, длительность проведения и сложность интерпретации результатов.
2. Прямой метод исследования состава кишечной микрофлоры (бактериологический анализ кала) не применим в клинической практике в связи с низкой специфичностью (29%), что делает результаты данного метода неинформативными.
3. Синдром избыточного бактериального роста (СИБР), диагностируемый при помощи водородного дыхательного теста, выявляется у 62,5% больных с СРК-Д, 37,5% пациентов с СРК-З и не встречается у здоровых добровольцев. Различия между больными СРК и лицами контрольной группы достоверны (р<0,05).
4. У больных СРК отмечается взаимосвязь наличия СИБР с основными патогенетическими механизмами формирования заболевания (нарушениями моторики и ректальной чувствительности, эмоциональными расстройствами).
5. По данным аноректальной манометрии высокого разрешения у больных с СРК-Д обнаружены прямые корреляции между наличием СИБР и показателями, характеризующими состояние анального сфинктера (АС): длительностью сжатия АС (р=0,047), средним давлением сжатия АС (р=0,012) и максимальным давлением сжатия АС (р=0,011), а также обратные корреляции с показателями ректальной чувствительности:

порогом сильного позыва на дефекацию (р=0,022) и максимально переносимым объемом нагнетаемого в баллон воздуха (р=0,025). У больных СРК-З отмечается обратная корреляция между наличием СИБР и максимальным давлением сжатия АС (р=0,046).

1. У пациентов с СРК-Д оба пробиотика (Флорасан-Д, Энтерол) достоверно уменьшают выраженность основных клинических симптомов заболевания и способствуют улучшению показателей качества жизни по данным опросника SF-36. Однако, при назначении пробиотика Флорасан-Д, уменьшение клинических проявлений заболевания происходит параллельно с нормализаций кишечной микрофлоры по данным водородного дыхательного теста.
2. У пациентов с СРК-З пробиотик Флорасан-Д и энтерокинетик Резолор достоверно эффективны в уменьшении выраженности абдоминальной боли, метеоризма и нормализации частоты стула. Оба препарата способствуют улучшению показателей качества жизни по данным опросника SF-36 и нормализации кишечной микрофлоры по данным водородного дыхательного теста.
3. У больных с СРК-Д пробиотик Флорасан-Д достоверно более эффективно способствует нормализации частоты (р=0024) и консистенции стула (р=0,022) по сравнению с плацебо. У пациентов с СРК-З Флорасан-Д достоверно более эффективно по сравнению с плацебо позволяет купировать боль в животе (р=0,023) и улучшить частоту стула (р=0,002). При приеме Флорасана-Д отмечается нормализация кишечной микрофлоры независимо от варианта течения заболевания.

# Практические рекомендации

* 1. В связи с удобством диагностики, быстротой получения результатов, неинвазивностью метод водородного дыхательного теста с лактулозой может применяться в клинической практике у больных СРК для обнаружения синдрома избыточного бактериального роста.
  2. Учитывая наличие взаимосвязи основных патогенетических механизмов СРК и его клинических симптомов с изменением состава кишечной микрофлоры, пациентам данной группы целесообразно назначение пробиотиков.
  3. Предпочтение следует отдавать пробиотикам, которые наряду с уменьшением выраженности клинических симптомов и улучшением уровня качества жизни способствуют восстановлению кишечной микрофлоры (в частности, Флорасану-Д).

# Список литературы

1. Абдурахмонов А. Синдром раздраженного кишечника (некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения): дис. канд. мед. наук. – Душанбе., 2005.
2. Акарачкова Е.С., Шварков С.Б. Тревога в неврологической и общесоматической практике. Современные аспекты терапии // РМЖ. – 2007. – Т. 15. – № 5. – С. 3-6.
3. Алексеенко С.А., Крапивная О.В. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 53–55
4. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции // Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8. – №2. – C.
5. Ардатская М.Ф. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: дис. докт. мед. наук. – М., 2003.

6. Баринов Э.Ф., О.Н. Сулаева РЖГГК. – 2012. – Т.21. – №2. – С.4-13.

Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. [Кишечная микрофлора и](http://old.consilium-medicum.com/media/pediatr/05_01/36.shtml) [антибактериальная терапия](http://old.consilium-medicum.com/media/pediatr/05_01/36.shtml) // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2005. –

№ 1. – С. 14–16.

1. Бельмер С.В., Малкоч А.В. Кишечная микрофлора и значение пребиотиков для ее функционирования // Лечащий врач. – 2006. – №4.

– C. 60-65.

1. Бондаренко В. М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов // Фарматека. 2010. – Т. 196. – С. 26-32.
2. Воробьев А.А. Микробиология и иммунология. М.: Медицина. 1999г.
3. Воробьева О.В. Стресс и депрессия // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – N 4. – С.21-24.
4. Всемирная Гастроэнтерологическая ассоциация. Практические рекомендации. Пробиотики и пребиотики. Май 2008г.
5. Гандур Х.М., Удовиченко Т.Г. и соавт. Аноректальная манометрия в дифференциальной диагностике функциональных расстройств ануса и прямой кишки. Материалы 2-ой науч.-практич. конфер. – Хабаровск. – 2000. – С. 105–18.
6. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Синдром раздраженного кишечника, дисбиоз, Энтерожермина // Новости медицины и фармации. – 2009. – Т. 17. – № 291.
7. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // РЖГГК. – 2008. – Т.18. – №4. – С. 4-13.
8. Ивашкин В.Т. Полуэктова Е.А. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. М.: МЕДпресс-информ. 2013г.
9. Ивашкин В.Т., Денисов Н.Л. Местный иммунитет и микробиоценоз при заболеваниях кишечника // РЖГГК. – 2009. – Т.19. – №6. – С.11-16.
10. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011г.
11. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М., 2002.
12. Каширская Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры // Русский медицинский журнал. – 2000. – №13.

– C. 14.

1. Козлов И.Г. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета. [2005:zao-peptek@mtu-net.ru.](mailto:zao-peptek@mtu-net.ru)
2. Колесников Д.Б. Синдром раздраженной толстой кишки (психосоматические соотношение типология, терапия): автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2000.
3. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // Детские инфекции. – 2007. – № 3. – C. 64-69.
4. Курбатова А.А. Патогенетическое и клиническое значение системы цитокинов и клаудинов у больных с синдромом раздражѐнного кишечника: дис. канд. мед. наук. – М., 2013.
5. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры // РЖГГК. – 2011. – Т.21. – №5.
6. Кучумова С.Ю., Шептулин А.А. Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника // РЖГГК. – 2009. – Т. 19. – №4.
7. Маев И.В., Самсонов А.А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Сonsilium- medicum. – 2007. – Т. 9. – № 7. – С. 35-38.
8. Малкоч А.В., Бельмер С.В., Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Смирнова К.А. Показатели короткоцепочечных жирных кислот у детей с кишечным дисбиозом на фоне терапии лактулозой // Вопросы детской диетологии. – 2007. – Т.5. – №1. – 72-73.
9. Олескин А. В., Ботвинко И. В., Кировская Т. А. Микробная эндокринология и биополитика // Вестник Московского университета. Серия «Биология». – 1998. – № 4. – С. 3–10.
10. Отраслевой стандарт 91500.11.0004-2003 Протокол ведения больных.

Дисбактериоз кишечника. – М. 2003.

1. Патрушев Л. И. Экспрессия генов. – М.: Наука, 2000.
2. Покровский В.И. Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАР-Медиа.

2007г.

1. Полуэктова Е.А. Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения больных с синдромом раздраженного кишечника: дис. канд. мед. наук. – М., 2002.
2. Радченко В.Г. Добрица В.П., Селиверстов П.В., Тетерина Л.А., Чихачева Е.А. Актуальные вопросы коррекции микробиоценоза кишечника. Учебно-методическое пособие. – СПб, 2012.
3. Рассохина О.А., Влияние серотонина на психологический статус у больных с синдромом раздраженной кишки // Гастроэнтерология. – 2010. – Клинические исследования.
4. Рупчев Г.Е. Психологическая структура внутреннего телесного опыта при соматизации (на модели соматоформных расстройств): Дис. канд. психол. наук. М., 2001.
5. Рязанский С.С., Гвоздев В.А. Короткие РНК и канцерогенез // Биохимия. – 2008. – Т.5 . – №73. – С. 640-655.
6. Саблин О.А. Возможности энтерокинетической терапии нарушений моторики кишечника при запоре // Фарматека. – 2013. – Т. 255. – № 2. – С. 1-6.
7. Спиваковский Ю.М., Шульгина Е.Н., Эйберман А.С., Герасименко Ю.К., Скупова О.В. Синдром раздраженного кишечника у детей в свете

«Римских критериев III» и роль иммуномодулирующей терапии в коррекции основных проявлений болезни // РМЖ. – 2010. – Т. 18. - №. 4 – С. 20.

1. Ткач С.М., Пучков К.С., Кузенко Ю.Г. Биологические эффекты оксидов азота в желудочно-кишечном тракте. Сучасная гастроентерология. – Т. 72. – № 4. – 2013.
2. Тхостов А.Ш., Ефремова О.В. Метод исследования интрацептивной семантики при ипохондрических синдромах // Тезисы докладов

Всесоюзной конференции «Актуальные проблемы пограничной психиатрии». М.; Витебск, 1989. Ч. 1. С. 110-112.

1. Шульпекова Ю.О. Кисломолочные бактерии: роль в регуляции кишечной перистальтики. РЖГГК. – 2010. – Т.20. – №3. – С. 68-73.
2. Яковлев А.А. Состояние системы: оксид азота – эндотелиновые пептиды – эндотелиальный фактор роста у больных с разными формами синдрома раздраженного кишечника // РЖГГК. – 2002. –

№ 5. – С. 66.

1. Afshari K., Öhman L., Isaksson S. et al. Assoсiation between proinflammatory serum cytokines and pathophysiological factors and symptoms in IBS // Gut. – 2010. – Vol. 59. – P. 136.
2. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. Molecular Biology of the Cell // Garland Science. – 2008. – Vol. 5. – P. 1392.
3. Arumugam M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // Nature. – 2011. – Vol. 473 (7346). – P. 174-80.
4. Balsari A., Ceccarelli A., Dubini F., et al. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome // Microbiologica. – 1982. – P. 5. – P. 185–94.
5. [Barrett E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Barrett%20E%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22612585)., [Ross R.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ross%20RP%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22612585)., [O'Toole P.W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=O%27Toole%20PW%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22612585)., [Fitzgerald G.F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Fitzgerald%20GF%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22612585)., [Stanton C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Stanton%20C%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22612585). γ- Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine // [J. Appl. Microbiol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bifidobacterium%2Bdentium%2BGABA) – 2012. – Vol. 113(2). – P. 411-7.
6. [Bartel D.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bartel%20DP%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=14744438). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function // [Cell.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14744438) – 2004. – Vol. 23. – № 116). – P. 281-97.
7. Beck А.Т., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression // Archives of General Psychiatry. – 1961. – Vol. 4. – Р. 561-71.
8. [Belmonte L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Belmonte%20L%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=23028414)., [Beutheu Youmba S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Beutheu%20Youmba%20S%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=23028414)., [Bertiaux-Vandaële N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bertiaux-Vanda%C3%ABle%20N%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=23028414). et al. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune

activation according to the disease subtype // [PLoS One.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23028414) – 2012. – Vol. 7. – P. 427-77.

1. [Bercik P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bercik%20P%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21683077), [Denou E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Denou%20E%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21683077), [Collins J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Collins%20J%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21683077) et al. The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotropic Factor and Behavior in Mice // [Gastroenterology.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The%2BIntestinal%2BMicrobiota%2BAffect%2BCentral%2BLevels%2Bof%2BBrain-Derived%2BNeurotropic%2BFactor%2Band%2BBehavior%2Bin%2BMice) – 2011. – Vol. 141. – P. 599-609
2. [Bertiaux-Vandaële N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bertiaux-Vanda%C3%ABle%20N%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22008894)., [Youmba S.B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Youmba%20SB%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22008894)., [Belmonte L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Belmonte%20L%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22008894). et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype // [Am. J. Gastroenterol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22008894) – 2011. – Vol. 106. – P. 2165-73.
3. Bhathena J., Martoni C., Kulamarva A., Urbanska A.M., Malhotra M., Prakash S. Orally delivered microencapsulated live probiotic formulation lowers serum lipids in hypercholesterolemic hamsters // J. Med. Food. – 2009. – Vol. 12. – P. 310–9.
4. Biancone L. et al. Cytoskeletal proteins and resident flora // Dig. Liver Dis.

– 2002. – V. 34. – P. 34-36.

1. Blanco P., Palucka A.K., Pascual V. et al. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases // Cytokine Growth Factor Rev. – 2008. – Vol. 19. – № 1. – P. 41-52.
2. Blaut M., Collins M.D., Welling G.W., Dore J. et al. Molecular biological methods for studying the gut microbiota: The EU human gut flora project // Br. J. Nutr. – 2002. – Vol. 87 (Suppl 2). – P. 203-11.
3. [Boroni Moreira AP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Boroni%20Moreira%20AP%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=23478685), [Fiche Salles Teixeira T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Fiche%20Salles%20Teixeira%20T%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=23478685)., et al. Gut microbiota and the development of obesity // [Nutr. Hosp.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23478685) – 2012. – Vol. 27. – №.5. – P. 1408- 14.
4. [Bravo J.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bravo%20JA%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21876150). et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve // [Proc. Natl. Acad. Sci. USA.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=bravo%202011%20PNAS) – 2011. – Vol. 108 (38). – Р. 6050-5.
5. [Briejer MR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Briejer%20MR%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=7770095), [Akkermans LM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Akkermans%20LM%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=7770095) [Meulemans AL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Meulemans%20AL%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=7770095). 5-HT-induced neurogenic relaxations of the guinea-pig proximal colon: investigation into the role of ATP and VIP in addition to nitric oxide // [Naunyn. Schmiedebergs. Arch.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7770095) [Pharmacol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7770095) – 1995. – Vol. 351. – P, 126-35.
6. [Bures](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bures%20J%5Bauth%5D) J., [Cyrany](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cyrany%20J%5Bauth%5D) J., [Kohoutova](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kohoutova%20D%5Bauth%5D) D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol.16 (Suppl.24). – P. 2978–90.
7. [Camilleri M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Camilleri%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19115522). Serotonin in the gastrointestinal tract // [Curr. Opin. Endocrinol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19115522)

[Diabetes. Obes.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19115522) – 2009. – Vol. 16(1). – P. 53-9.

1. Carroll I.M., Chang Y.H., Park J. et al. Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome // Gut Pathog. – 2010. – Vol. 2. – P. 19.
2. Cash B.D., Chey W.D. Review article: The role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 22. – № 11. – Р. 1047-60.
3. [Chen C.L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Chen%20CL%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21952561)., [Liu T.T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Liu%20TT%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21952561)., [Yi C.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Yi%20CH%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21952561)., [Orr W.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Orr%20WC%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21952561). Evidence for altered anorectal function in irritable bowel syndrome patients with sleep disturbance // [Digestion.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21952561) – 2011. – Vol. 84. – P. 247-51.
4. Cherbut C. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility // Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids / Eds. J.H. Cummings, J.L. Rombeau, T. Sakata. – UK: Cambridge, Cambridge Univ. Press, 1995. – P. 191.
5. Cherbut C. et al. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. –1998. – Vol.275. – Issue 6. – G1415-G1422.
6. Chokshi N.K., Guner Y.S., Hunter C.J. et al. The role of nitric oxide in intestinal epithelial injury and restitution in neonatal necrotizing enterocolitis // Semin. Perinatol. – 2008. – Vol. 32. – P. 92-99.
7. [Choung R.S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Choung%20RS%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21395630)., [Ruff K.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ruff%20KC%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21395630)., [Malhotra A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Malhotra%20A%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21395630). et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture // [Aliment.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21395630) [Pharmacol. Ther.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21395630) – 2011. – Vol. 33. – P. 1059-67.
8. [Claesson M.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Claesson%20MJ%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20571116)., [Cusack S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cusack%20S%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20571116)., [O'Sullivan O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=O%27Sullivan%20O%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20571116). et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly // [Proc. Natl.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20571116) [Acad. Sci. USA.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20571116) – 2011. – Vol. – 108. – Suppl. 1. – P. 4586-91.
9. [Clarke G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Clarke%20G%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22225517)., [Cryan J.F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cryan%20JF%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22225517)., [Dinan T.G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dinan%20TG%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22225517)., [Quigley E.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Quigley%20EM%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22225517). Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome--focus on lactic acid bacteria // [Aliment. Pharmacol. Ther.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Review%2Barticle%3A%2Bprobiotics%2Bfor%2Bthe%2Btreatment%2Bof%2Birritable%2Bbowel%2Bsyndrome%2B%E2%80%93%2Bfocus%2Bon%2Blactic%2Bacid%2Bbacteria) – 2012. – Vol. 35. – P. 403-13.
10. [Clarke G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Clarke%20G%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22661947)., [McKernan D.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=McKernan%20DP%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22661947). et al. A Distinct Profile of Tryptophan Metabolism along the Kynurenine Pathway Downstream of Toll-Like Receptor Activation in Irritable Bowel Syndrome // [Front Pharmacol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22661947) – 2012. – Vol. 3. – P. 90.
11. Codling C., O'Mahony L., Shanahan F. et al. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome // Dig. Dis. Sci. – 2010. – Vol. 55. – P. 392–7.
12. [Comelli E.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Comelli%20EM%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=18035521)., [Simmering R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Simmering%20R%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=18035521)., [Faure M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Faure%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=18035521). et al. Multifaceted transcriptional regulation of the murine intestinal mucus layer by endogenous microbiota // [Genomics.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18035521/) – 2008. – Vol. 91. – P. 70-7.
13. Corfield A.P., Myerscough N., Longman R. et al. Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract: new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease // Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 589–94.
14. Creed F. Relationship between IBS and psychiatric disorders. // In Camilleri M., Spiller R.C. Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. W.B. Saunders, 2002. – P. 45-54.
15. Cummings J.H., Macfarlane G.T., Englyst H.N. Prebiotic digestion and fermentation // American Journal of Clinical Nutrition. – 2001. – Vol. 73. – Р. 415–20.
16. [Dalmasso G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dalmasso%20G%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21559394)., [Nguyen H.T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Nguyen%20HT%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21559394)., [Yan Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Yan%20Y%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21559394). et al. Microbiota modulate host gene expression via microRNAs // [PLoS One.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Microbiota%20Modulate%20Host%20Gene%20Expression%20via%20MicroRNAs) – 2011. – Vol. 29. – №.6 – P.4.
17. [De Filippo C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=De%20Filippo%20C%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20679230)., [Cavalieri D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cavalieri%20D%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20679230)., [Di Paola M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Di%20Paola%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20679230). et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa // [Proc. Natl. Acad. Sci. USA.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679230) – 2010. – Vol. 17. – №107. – P. 14691-6.
18. De P.G., Nadal I., Medina M. et al. Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children

// BMC Microbiol. – 2010. – Vol. 10. – P. 63.

1. Dennemont J., Roupas A., Heitz M. Differentiation of Campylobacter jejuni, C.coli, C.lary and C.fetus fatty acid profiles obtained by gas chromatography-mass spectrometry and by their hippurate hydrolysis // Mitt. Geb. Lebensmittelunters. Hyg. – 1992. – Vol. 83. – N 2. – P. 142-50.
2. [Dinan T.G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dinan%20TG%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=23759244)., [Stanton C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Stanton%20C%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=23759244)., [Cryan J.F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cryan%20JF%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=23759244). Psychobiotics: a novel class of psychotropic // [Biol. Psychiatry.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759244) – 2013. – Vol.15. – №74. – P. 720-6.
3. [Dinan TG](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dinan%20TG%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=23910373), [Cryan JF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cryan%20JF%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=23910373). Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? [Neurogastroenterol Motil.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Melancholic%2Bmicrobes%3A%2Ba%2Blink%2Bbetween%2Bgut%2Bmicrobiota%2Band%2Bdepression%3F) – 2013. – Vol. 25. – №9. – P. 713-9.
4. Dlugosz A., Lindberg G. The expression of toll-like receptor 4 in colon mucosa is as up-regulated in irritable bowel syndrome as it is in inflammatory bowel disease // Gut. – 2010. – Vol. 59. – A 31.
5. Drossman D.A. Rome III: the new criteria // Chin. J. Dig. Dis. – 2006. – Vol. 7. – № 4. – P. 181-5.
6. [Du T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&amp;cmd=Search&amp;itool=pubmed_AbstractPlus&amp;term=%22Du%2BT%22%5BAuthor%5D)., [Zamore P.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&amp;cmd=Search&amp;itool=pubmed_AbstractPlus&amp;term=%22Zamore%2BPD%22%5BAuthor%5D). MicroPrimer: the biogenesis and function of microRNA

// Development. – 2005. – Vol. 132 (21). – P. 4645-52.

1. Dunlop S.P., Hebden J., Campbell E. et al. Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes //Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1288–94.
2. [Floch M.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Floch%20MH%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21992958)., [Walker W.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Walker%20WA%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21992958)., [Madsen K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Madsen%20K%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21992958)., [Sanders M.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sanders%20ME%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21992958)., [Macfarlane G.T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Macfarlane%20GT%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21992958)., [Flint](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Flint%20HJ%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21992958) [H.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Flint%20HJ%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21992958)., [Dieleman L.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dieleman%20LA%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21992958)., [Ringel Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ringel%20Y%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21992958)., [Guandalini S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Guandalini%20S%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21992958)., [Kelly C.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kelly%20CP%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21992958)., [Brandt L.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Brandt%20LJ%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21992958). Recommendations for probiotic use-2011 update // [J. Clin. Gastroenterol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992958) – 2011. – Vol. 45. – Р. 168-71.
3. [Ford A.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ford%20AC%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19602448)., [Spiegel B.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Spiegel%20BM%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19602448)., [Talley N.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Talley%20NJ%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19602448)., [Moayyedi P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Moayyedi%20P%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19602448). Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta- analysis. – [Clin. Gastroenterol. Hepatol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ford%2Bsibo%2B2009) – 2009. – Vol.7. – P. 1279-86.
4. Forsythe P., Bienenstock J. Immunomodulation by commensal and probiotic bacteria // Immunol. Invest – 2010. – Vol. 39. – P. 429–48.
5. [Foster J.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Foster%20JA%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=24116266). Gut feelings: bacteria and the brain // [Cerebrum.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24116266) – 2013. – Vol.

1. – P. 9.

1. Frank D.N., St Amand A.L., Feldman R.A. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104. – P. 13780–5.
2. Fukumoto S. et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2003. – Vol. 284. – Issue 5. – R1269-R1276.
3. Gasbarrini A., Lauritano E.C., Gabrielli M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment // Dig. Dis. – 2007. – N 25. – P. 237- 40.
4. Gershon M.D. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39. – Р. 184–193.
5. Ghoshal UC, Kumar S, Mehrotra M, Lakshmi C, Misra A. Frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome and chronic non-specific diarrhea // J. Neurogastroenterol. Motil.

– 2010. – Vol. 16. – P. 40–46.

1. Graham L. ACG Releases Recommendations on the Management of Irritable Bowel Syndrome // Am. Fam. Physician. – 2009. – Vol. 15. – № 79. – P. 1108-17.
2. Greer J.B., O’Keefe S.J. Microbial induction of immunity, inflammation and cancer // Front. Physiol. – 2011. – Vol. 1. – P. 168.
3. Grisham M.B., Pavlick K.P., Laroux F.S. et al. Nitric oxide and chronic gut inflammation: controversies in inflammatorybowel disease // J. Investig. Med. – 2002. – 50. – P. 272-283.
4. Gwee K.A. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome // Curr. Treat. Options Gastroenterol. – 2001. – Vol. 4. – P. 287-91.
5. Hamilton M. A rating scale for depression // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 1960. – Vol. 23. – P. 56-62.
6. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br. J. Med.

Psychol. – 1959. – Vol. 32. – P. 50-55.

1. [Heijtz R.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Heijtz%20RD%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21282636). et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108. – Р. 3047-52.
2. [Hosseini A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hosseini%20A%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22897430)., [Nikfar S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Nikfar%20S%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22897430)., [Abdollahi M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Abdollahi%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22897430). Probiotics use to treat irritable bowel syndrome // [Expert Opin. Biol. Ther.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22897430?dopt=Abstract) – 2012. – Vol. 12. – P. 1323-34.
3. [Hoveyda N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hoveyda%20N%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19220890). et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome // [BMC Gastroenterol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=probiotics%20Hoveyda%202009) – 2009. – Vol. 9. – P. 15.
4. [Hsu P.W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&amp;cmd=Search&amp;itool=pubmed_AbstractPlus&amp;term=%22Hsu%2BPW%22%5BAuthor%5D)., [Huang H.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&amp;cmd=Search&amp;itool=pubmed_AbstractPlus&amp;term=%22Huang%2BHD%22%5BAuthor%5D)., [Hsu S.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&amp;cmd=Search&amp;itool=pubmed_AbstractPlus&amp;term=%22Hsu%2BSD%22%5BAuthor%5D)., [Lin L.Z](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&amp;cmd=Search&amp;itool=pubmed_AbstractPlus&amp;term=%22Lin%2BLZ%22%5BAuthor%5D). et al. MiRNAMap: genomic maps of microRNA genes and their target genes in mammalian genomes // Nucleic Acids Res. – 2006. – Vol. 34 (Database issue): D135-9.
5. Huttenhower C. et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // Nature. – 2012. – Vol. 486. – P. 207-14.
6. Isolauri E., Kalliomaki M., Laitinen K., Salminen S. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease // Curr. Pharm. Des. – 2008. – Vol. 14. – P. 1368–75.
7. Jenkins D.A., Kendall C., Vuksan V. Inulin, oligofructose and intestinal function // J. Nutr. – 1999. – Vol. 129. – S1431–33.
8. Juntunen M. et al. Adherence ofprobiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2001. – V. 8. – S. 2. – P. 293-6.
9. Kailasapathy K. Survival and therapeutic potential ofprobiotic organisms with reference to Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium spp // J. Chin. Immunol. Cell Biol. – 2000. – V. 78. – S. 1. – P. 80-8.
10. Kassinen A., Krogius-Kurikka L., Makivuokko H. et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133. – P. 24–33.
11. [Kellow J.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kellow%20JE%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=1735331)., [Eckersley G.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Eckersley%20GM%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=1735331)., [Jones M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Jones%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=1735331). Enteric and central contributions to intestinal dysmotility in irritable bowel syndrome // [Dig. Dis. Sci.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1735331) – 1992. – Vol. 37. – P. 168-74.
12. Kerckhoffs A.P., Samsom M., Van der Rest M.E. et al. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15. – P. 2887–92.
13. Khachatryan Z.A., Ktsoyan Z.A., Manukyan G.P., et al. Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota // PLoS One. – 2008. Vol. 3. – P. 3064.
14. [Khan M.W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Khan%20MW%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22149584)., [Kale A.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kale%20AA%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22149584)., [Bere P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bere%20P%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22149584)., [Vajjala S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Vajjala%20S%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22149584)., [Gounaris E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gounaris%20E%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22149584)., [Pakanati K.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pakanati%20KC%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22149584). Microbes, intestinal inflammation and probiotics // [Expert. Rev.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149584) [Gastroenterol. Hepatol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149584) – 2012. – Vol. 6. – P. 81-94.
15. [Khoshini R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Khoshini%20R%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17990113)., [Dai S.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dai%20SC%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17990113)., [Lezcano S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lezcano%20S%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17990113)., [Pimentel M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pimentel%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17990113). A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth // [Dig. Dis. Sci.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17990113) – 2008. – Vol. 53. – N 6. – P. 1443-54.
16. [Ki Cha B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ki%20Cha%20B%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22157240)., [Mun Jung S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mun%20Jung%20S%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22157240)., [Hwan Choi C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hwan%20Choi%20C%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22157240)., et al. The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea- dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial // [J. Clin. Gastroenterol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157240) – 2012. – Vol. 46. – P. 220-7.
17. King C.E., Toskes P.P. Comparison of the 1-gram [14C]xylose, 10-gram lactulose-H2, and 80-gram glucose-H2 breath tests in patients with small intestine bacterial overgrowth // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 91. – P.1447-51.
18. [Kong W.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kong%20WM%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17884774)., [Gong J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gong%20J%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17884774)., [Dong L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dong%20L%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17884774)., [Xu J.R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Xu%20JR%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17884774). Changes of tight junction claudin-1,- 3,-4 protein expression in the intestinal mucosa in patients with irritable bowel syndrome // [Nan. Fang. Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17884774) – 2007. – Vol. 27(9). – P. 1345-7.
19. Krogius-Kurikka L., Lyra A., Malinen E. et al. Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers // BMC Gastroenterol. – 2009. – Vol. 9. – P. 95.
20. Labow B.I., Souba W.W. Glutamine // World J. Surg. – 2000. – Vol. 24(12).

– P. 1503–13.

1. [Law](http://link.springer.com/search?facet-author=%22David%2BLaw%22) D., [Pimentel](http://link.springer.com/search?facet-author=%22Mark%2BPimentel%22) M. Proton Pump Inhibitor Therapy Does Not Affect Hydrogen Production on Lactulose Breath Test in Subjects with IBS // [Dig.](http://link.springer.com/journal/10620) [Dis. Sci.](http://link.springer.com/journal/10620) – 2010. – Vol. 55. – [Issue. 8](http://link.springer.com/journal/10620/55/8/page/1). – P. 2302-8.
2. Lederberg J., McCray A.T. “Ome sweet” omics – a genealogical treasury of words // Scientist. – 2001. – Vol. 15. – P. 8.
3. [Lee B.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lee%20BJ%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21860817)., [Bak Y.T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bak%20YT%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21860817). Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics //

[J. Neurogastroenterol. Motil.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=59.%09Lee%2BBJ%2C%2BBak%2BYT.%2BIrritable%2Bbowel%2Bsyndrome%2C%2Bgut%2Bmicrobiota%2Band%2Bprobiotics) – 2011. – Vol. 17. – P. 252-66.

1. Levitt MD. Production and excretion of hydrogen gas in man // N. Engl. J. Med. –1969. – Vol. 281. – P.122-7.
2. Lewis B.P., Burge C.B., Bartel D.P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets // Cell. – 2005. – Vol. 120. – N. 1. – P. 15-20.
3. Lewis S.J., Heaton K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 32. – N. 9 – Р. 920–24.
4. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon

J.I. Obesity alters gut microbial ecology // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102. – P. 11070–5.

1. Liebregts T., Adam B. et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – № 3. – P. 913-20.
2. Liu Y., Fatheree N.Y., Mangalat N., Rhoads J.M. Human-derived probiotic Lactobacillus reuteri strains differentially reduce intestinal inflammation // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2010. – Vol. 299. – P. 1087- 96.
3. Lobo B., Vicario M., Martinez C. et al. Clinical improvement in IBS after disodium cromoglycate involves mast cell-mediated toll-like receptor signaling downregulation // Gut. – 2010. – Vol. 59. – A52.
4. Longstreth G.F., Thompson W.G. et al. Funcional Bowel disorders // Gastroenterology. – 2006. – N 130. – P. 1490-1.
5. [Lovell R.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lovell%20RM%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22426087)., [Ford A.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ford%20AC%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22426087). Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // [Clin. Gastroenterol. Hepatol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22426087) – 2012. – Vol. 10(7). – P. 712-21.
6. Macsharry J., O'Mahony L., Fanning A. et al. Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome // Scand J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43. – № 12. – P. 1467-76.
7. Majewski M, McCallum RW. Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: clinical profiles and effects of antibiotic trial // Adv. Med. Sci. – 2007. – Vol. 52. – P. 139–42.
8. Malinen E., Rinttilä T., Kajander K. et al. Analysis of the microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 373–82.
9. [Mättö J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=M%C3%A4tt%C3%B6%20J%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=15747442). et al. Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome--a longitudinal study in IBS and control subjects // [FEMS Immunol. Med. Microbiol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15747442) – 2005. – Vol. 1. –f № 43. – P. 213-22.
10. McCartney A.L. Application of molecular biological methods for studying probiotics and the gut flora // Br. J. Nutr. – 2002. – Vol.88 (Suppl 1). – P.29– 37.
11. [Mete R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mete%20R%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=24029778)., [Tulubas F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tulubas%20F%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=24029778)., [Oran M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Oran%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=24029778). et al. The role of oxidants and reactive nitrogen species in irritable bowel syndrome: a potential etiological explanation // [Med. Sci. Monit.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24029778) – 2013. – Vol. 13. – P. 762-6
12. [Michelsen K.S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Michelsen%20KS%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17133100)., [Arditi M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Arditi%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17133100). Toll-like receptors and innate immunity in gut homeostasis and pathology // [Curr. Opin. Hematol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133100) – 2007. – Vol. 14 (1). – P. 48-54.
13. [Moayyedi P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Moayyedi%20P%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19091823)., Ford A. et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review // [Gut.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091823) – 2010. – Vol. 59. – Р. 325-32.
14. Morgan X.C., Huttenhower C. Chapter 12: Human Microbiome Analysis // PLoS Comput. Biol. – 2012. – Vol.8 (Suppl.12).
15. Motzer S.A., Jarrett M., Heitkemper M.M. et al. Natural killer cell function and psychological distress in women with and without irritable bowel syndrome // Biol Res Nurs. – 2002. –Vol. 4. – №1. – P. 31-42.
16. [Mulak A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mulak%20A%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20411267), [Paradowski L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Paradowski%20L%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20411267). Anorectal function and dyssynergic defecation in different subgroups of patients with irritable bowel syndrome // [Int. J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20411267)

[.Colorectal. Dis.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20411267) – 2010. – Vol. 25. – P. 1011-6.

1. [Musso G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Musso%20G%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20876708)., [Gambino R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gambino%20R%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20876708)., [Cassader M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cassader%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20876708). Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? // [Diabetes Care.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Obesity%2C%2BDiabetes%2C%2Band%2BGut%2BMicrobiota%2BThe%2Bhygiene%2Bhypothesis%2Bexpanded%3F) – 2010. – Vol. 33. –P. 2277-84.
2. Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C. Mechanisms of action of probiotics: recent advances // Inflamm. Bowel Dis. – 2009. – Vol. 15. – P. 300–10.
3. Nobaek S., Johansson M.L., Molin G., Ahrné S., Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 1231–8.
4. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A, Lauritano EC, Santoliquido A, Cremonini F, Cammarota G, Tondi P, Pola P, Gasbarrini G, et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21. – P. 1391–5.
5. O’Connell R.M., Rao D.S., Chaudhuri A.A. et al. [Sustained expression of](http://dx.doi.org/10.1084/jem.20072108) [microRNA-155 in hematopoietic stem cells causes a myeloproliferative](http://dx.doi.org/10.1084/jem.20072108) [disorder](http://dx.doi.org/10.1084/jem.20072108) // J. Exp. Med. – 2008. – Vol. 205. – P. 585–94.
6. [O'Brien SM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=O%27Brien%20SM%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=15303243)1, [Scott LV](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Scott%20LV%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=15303243), [Dinan TG](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dinan%20TG%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=15303243). Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment // [Hum.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cytokines%3A%2Babnormalities%2Bin%2Bmajor%2Bdepression%2Band%2Bimplications%2Bfor%2Bpharmacological%2Btreatment) [Psychopharmacol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cytokines%3A%2Babnormalities%2Bin%2Bmajor%2Bdepression%2Band%2Bimplications%2Bfor%2Bpharmacological%2Btreatment) – 2004. – Vol. 19. – № 6. – P. 397-403.
7. Ohland С., MacNaughton К. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function // American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2010. – Vol. 298. – Р. 807–19.
8. [Ohman L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ohman%20L%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22273988)., [Lindmark A.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lindmark%20AC%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22273988)., [Isaksson S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Isaksson%20S%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22273988). et al. Increased TLR2 expression on blood monocytes in irritable bowel syndrome patients // [Eur. J.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22273988) [Gastroenterol. Hepatol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22273988) – 2012. – Vol. 24. – №4. – P. 398-405.
9. O'Mahony L., Mccarthy J. et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – №3. – Р. 541–51.
10. [Ott S.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ott%20SJ%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=15082587)., [Musfeldt M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Musfeldt%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=15082587). et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease // [Gut.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082587/) – 2004. – Vol. 53ю – №5. – P. 685-93.
11. Parkes G.C., Rayment N.B., Hudspith B.N. et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome // Neurogastroenterol. Motil. – 2012. – Vol. 24. – P. 31–9.
12. Parry S.D., Stansfield R. et al. Is irritable bowel syndrome more common in patients presenting with bacterial gastroenteritis? A community-based, case- control study // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P. 327–31.
13. [Pimentel M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pimentel%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=11151884)., [Chow E.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Chow%20EJ%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=11151884)., [Lin H.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lin%20HC%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=11151884). Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome // [Am. J.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11151884) [Gastroenterol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11151884) – 2000. – Vol. 95. – Р. 3503-6.
14. [Pimentel M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pimentel%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=12591062)., [Chow E.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Chow%20EJ%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=12591062)., [Lin H.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lin%20HC%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=12591062). Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study // [Am. J. Gastroenterol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591062)

– 2003. – Vol. 98. – Р. 412-9.

1. [Ponnusamy K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ponnusamy%20K%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21330412). et al. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces // [J. Med. Microbiol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Microbial%20community%20and%20metabolomic%20comparison%20of%20irritable%20bowel%20syndrome%20faeces) – 2011. – Vol. 60. – Р. 817-27.
2. [Prakash S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Prakash%20S%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21847343)., [Rodes L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Rodes%20L%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21847343)., [Coussa-Charley M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Coussa-Charley%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21847343). et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics // [Biologics.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gut%20microbiota%3A%20next%20frontier%20in%20understanding%20human%20health%20and%20development%20of%20biotherapeutics) – 2011. – Vol. 5. – Р. 71-86.
3. [Prior A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Prior%20A%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=2338274), [Maxton DG](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Maxton%20DG%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=2338274), [Whorwell PJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Whorwell%20PJ%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=2338274). Anorectal manometry in irritable bowel syndrome: differences between diarrhoea and constipation predominant subjects // [Gut.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2338274) – 1990. – Vol. 31. – P. 458-62.
4. [Proal A.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Proal%20AD%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19393196)., [Albert P.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Albert%20PJ%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19393196)., [Marshall T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Marshall%20T%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19393196). Autoimmune disease in the era of the metagenome // [Autoimmun. Rev.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=2.%09Amy%20D.%20Proal%2C%20Paul%20J.%20Albert%2C%20Trevor%20G.%20Marshall%20A%20B%20Autoimmune%20disease%20in%20the%20era%20of%20the%20metagenome%20Autoimmunity%20Reviews%2C%202009) – 2009. – Vol. 8. – P. 677-81.
5. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium // Nature. – 2010. – Vol. 464. – Р. 59-65.
6. Quigley E., Thompson J. The motor response to intestinal resection: motor activity in the canine small intestine following distal resection // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 105. – P. 791-8.
7. [Quigley E.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Quigley%20EM%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=7843937). Intestinal dysmotility and the irritable bowel syndrome // [Ir. J.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7843937) [Med. Sci.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7843937) – 1994. – Vol. 163. – P. 560-1.
8. [Quigley EM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Quigley%20EM%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21602990). Microflora modulation of motility // [J. Neurogastroenterol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21602990)

[Motil.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21602990) – 2011. – Vol. 17. – P. 140-7.

1. Rajilić-Stojanović М et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 141. – Р. 1792–1801.
2. Rambaud J-C et al. Gut Microflora. Digestive physiology and pathology.

John Libbey Eurotext. Paris. 2006.

1. Rinttila T., Lyra A., Krogius-Kurikka L. et al. Real-time PCR analysis of enteric pathogens from fecal samples of irritable bowel syndrome subjects // Gut Pathog. – 2011. – Vol. 3. – P. 6.
2. Riordan S.M., McIver C.J., Walker B.M. et al. The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth // Am. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 91. – P. 1795-803.
3. Romero-Valdovinos M., Gudiño-Ramírez A., Reyes-Gordillo J. Interleukin- 8 and -10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome // Mol. Biol. Rep. – 2012. – Vol. 39. – P. 8837-43.
4. Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E, Bachmann E, et al. Diagnosis of bacterial overgrowth of the small intestine. Comparison of the 14CD-xylose breath test and jejunal cultures in 60 patient // Scand. J. Gastroenterol. – 1985. – Vol. 20. – P. 1267-75.
5. Saleh M., [Elson](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&amp;db=PubMed&amp;term=%20Elson%2BCO%5bauth%5d) C. Experimental inflammatory bowel disease: insights into the host-microbiota dialogue // [Immunity. – 2011. – Vol. 34. – P. 293–302.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&amp;retmode=ref&amp;cmd=prlinks&amp;id=21435584)
6. Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function // Gut. – 1994. – Vol. 35 (suppl. 1). – P. 35–38
7. [Sears](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sears%20CL%5Bauth%5D) С.L. Enterotoxigenic Bacteroides fragilis: a Rogue among Symbiotes // Clin. Microbiol. Rev. – 2009. – Vol. 22. – P. 349–69.
8. Sekirov I., [Russell S.L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Russell%20SL%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20664075)., [Antunes L.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Antunes%20LC%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20664075)., [Finlay B.B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Finlay%20BB%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20664075). Gut microbiota in health and disease // Physiol. Rev. – 2010. – Vol. 90. – Р. 859–904.
9. Shah E.D., Basseri R.J., Chong K., Pimentel M. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis // Dig. Dis. Sci. – 2010. – Vol. 55. – P. 2441-9.
10. Shah V., Lyford G., Gores G. et al. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease // Gastroenterology. – 2004. – 126. – P. 903-913.
11. [Sharp P.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sharp%20PA%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=11238371). RNA interference-2001 // [Genes. Dev.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238371) – 2001. – Vol. 1. – № 15.

– P. 485-90.

1. Shivdasani R.A. MicroRNAs: regulators of gene expression and cell differentiation // Blood. – 2006. – Vol. 108. – P. 3646-53.
2. [Si J.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Si%20JM%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=15188510)., [Yu Y.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Yu%20YC%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=15188510)., [Fan Y.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Fan%20YJ%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=15188510)., [Chen S.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Chen%20SJ%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=15188510). Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients // [World J. Gastroenterol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15188510) – 2004. – Vol. 10. – P. 1802-5.
3. Silk D.B., Davis A., Vulevic J., et al. Clinical trial: the effects of a trans- galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in

irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29. – P. 508–18.

1. [Simrén](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Simr%26%23x000e9%3Bn%20M%5Bauth%5D) M. and [P‐O Stotzer](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stotzer%20P%5Bauth%5D). Use and abuse of hydrogen breath tests // Gut. –

2006. – Vol.55 (Suppl.3). – P. 297-303.

1. [Singh N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Singh%20N%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=22211115). et al. The murine caecal microRNA signature depends on the presence of the endogenous microbiota // [Int. J. Biol. Sci.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22211115/) – 2012. – Vol. 8. – P. 171-86.
2. Spiller R.S. Post-infectious IBS // Camilleri M., Spiller R.C. Irritable bowel syndrome. Diagnostic and treatment. – W.B. Saunders, 2002.
3. Spinucci G., Guidetti M., Lanzoni E., Pironi L. Endogenousethanol production in a patient with chronic intestinal pseudoobstruction and small intestinal bacterial overgrowth // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 18. – N 7. – Р. 799-802.
4. [Srikanth C.V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Srikanth%20CV%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19259328)., [McCormick B.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=McCormick%20BA%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19259328). Interactions of the intestinal epithelium with the pathogen and the indigenous microbiota: a three-way crosstalk // [Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19259328) – 2008. – Vol. 27. – P.62-8.
5. Steer T., Carpenter H., Tuohy K., Gibson G.R. Perspectives on the role of the human gut microbiota and its modulation by pro- and prebiotics // Nutrition Research Reviews. – 2000. – Vol. 13. – P. 229–54.
6. [Suzuki T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Suzuki%20T%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17991733)., [Seth A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Seth%20A%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17991733)., [Rao R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Rao%20R%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17991733). Role of phospholipase Cgamma-induced activation of protein kinase Cepsilon (PKCepsilon) and PKCbetaI in epidermal growth factor-mediated protection of tight junctions from acetaldehyde in Caco-2 cell monolayers // [J. Biol. Chem.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17991733) – 2008. – Vol. 283.

– Р. 574-83.

1. [Taganov K.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Taganov%20KD%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17307699)., [Boldin M.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Boldin%20MP%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17307699)., [Baltimore D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Baltimore%20D%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=17307699). MicroRNAs and immunity: tiny players in a big field // [Immunity.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Boldin%20MP%2C%20Baltimore%20D%20%282007%29%20MicroRNAs%20and%20immunity%3A%20tiny%20players%20in%20a%20big%20field) – 2007. – Vol. 26. – P. 133-7.
2. [Tana C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tana%20C%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19903265)., [Umesaki Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Umesaki%20Y%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19903265)., [Imaoka A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Imaoka%20A%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19903265)., [Handa T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Handa%20T%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19903265)., [Kanazawa M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kanazawa%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19903265)., [Fukudo S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Fukudo%20S%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19903265). Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin

of symptoms in irritable bowel syndrome // [Neurogastroenterol. Motil.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19903265) – 2010. – Vol. 22. – P. 512-9.

1. [Tap J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tap%20J%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19601958)., [Mondot S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mondot%20S%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19601958). et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core // [Environ Microbiol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19601958) – 2009. – Vol. 11. – P. 2574-84.
2. Thim L., Madsen F., Poulsen S.S. Effect of trefoil factors on the viscoelastic properties of mucus gels // Eur. J. Clin. Investig. – 2002. – Vol. 32. – P. 519– 27.
3. Thompson J., Quigley E., Adrian T. Qualitative changes in enteric flora and short-chain fatty acids after intestinal resection // Dig. Dis. Sci. – 1998. – Vol. 43. – P. 624-31.
4. Tsukita S., Furuse M., Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions // Nature Rev. Mol. Cell Biol. – 2001. – Vol. 2. – P. 285–93.
5. Turksen K., Troy T.C. Barriers built on claudins // J. Cell Sci. – 2004. – Vol.

117. – P. 2435–47.

1. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al. The human microbiome project

// Nature. – 2007. – Vol. 449. – Р. 804–10.

1. Turnbull A.V., Rivier C.L. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action // Physiol. Rev. – 1999.

– V. 79. – P. 1-71.

1. Urbanska A.M., Bhathena J., Martoni C., Prakash S. Estimation of the potential antitumor activity of microencapsulated Lactobacillus acidophilus yogurt formulation in the attenuation of tumorigenesis in Apc (Min/+) mice

// Dig. Dis. Sci. – 2009. – Vol. 54. – P. 264–73.

1. [Vaishnava S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Vaishnava%20S%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21998396)., [Yamamoto M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Yamamoto%20M%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21998396)., [Severson K.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Severson%20KM%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21998396). et al. The antibacterial lectin RegIIIgamma promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine // [Science.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998396) – 2011. – Vol. 334. – P. 255-8.
2. [Veiga P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Veiga%20P%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=20921388). et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis fermented milk product reduces inflammation by altering a niche for colitogenic microbes // [Proc.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921388) [Natl. Acad. Sci. USA.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921388) – 2010. – Vol. 107. – Р. 18132-7.
3. Voorhoeve P.M., Agami R. [Knockdown stands up](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167779902000021) // Trends Biotechnol. – 2003. – Vol. 21(1). – P. 2-4.
4. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey.

Manual and interpretation guide //The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. – 1993.

1. Weaver M.E., Lowe N.K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena // Res. Nurs. Health. – 1990. – Vol. 13.

– N. 4. – P. 227-36.

1. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1581–90.
2. Xu J., Gordon J.I. Honor thy symbionts // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 10452–9.
3. [Yan F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Yan%20F%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=12393915) et al. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism // [J. Clin. Invest.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Yan%20DSS%20p40%202011) – 2011. – Vol. 121. – Р. 2242-53.
4. Yu D., Cheeseman F., Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro- caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS // Gut. – 2011. – Vol. 60. – Р. 334–40.
5. Yun C.H. et al. Mammalian Na+/H+ exchanger gene family: structure and function studies // Am. J. Physiol. – 1995. – Vol. 269. – P. 1-11.
6. Zeng J., Li Y.Q., Zuo X.L., Zhen Y.B., Yang J., Liu C.H. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients

with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 28. – P. 994–1002.

1. [Zhou Q](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Zhou%20Q%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19951903)., [Souba W.W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Souba%20WW%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19951903)., [Croce C.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Croce%20CM%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19951903)., [Verne G.N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Verne%20GN%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19951903). MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome // [Gut.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19951903/) – 2010. – Vol. 59. – P. 775-84.
2. Zoetendal E.G., Vaughan E.E., de Vos W.M. A microbial world within us // Mol. Microbiol. – 2006. – Vol. 59. – Р. 1639-50.

# Приложение 1

**Карта расспроса больного с синдромом раздраженного кишечника**

**ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ**

* + ***ФИО***:

## *Возраст*:

* + ***Возраст начала заболевания СРК***:
  + ***Возраст установления диагноза СРК***:
  + ***Количество дней обострения заболевания в год***:
  + ***Возникновение симптомов связано***: с психоэмоциональным стрессом, отступлением от привычного рациона питания, обильным приемом пищи, длительными перерывами между приемами пищи, не связано.

# БОЛЬ

* + ***Интенсивность боли*** (цифрой по 10-балльной шкале от 0 до 10):
  + ***Интенсивность боли на фоне терапии:*** 1 неделя

, 2 неделя ,

3 неделя

, 4 неделя .

* + ***Локализация***: левая подвздошная область, правая подвздошная область, околопупочная, эпигастральная область, правое подреберье, левое подреберье, боль разлитая без четкой локализации.
  + ***Характер боли***: схваткообразная, ноющая, давящая, сжимающая, распирающая, колющая.
  + ***Факторы, провоцирующие появление боли***: психоэмоциональный стресс, длительные перерывы между приемами пищи, обильный прием пищи, отступление от привычного рациона питания, вне связи с внешними факторами.

## *На фоне приема каких лекарственных средств происходит уменьшение боли* (перечислите):

**ЧАСТОТА И КОНСИСТЕНЦИЯ СТУЛА**

* + ***Количество актов дефекации в течение недели***:
  + ***Количество актов дефекации в течение недели на фоне терапии:*** 1

неделя

, 2 неделя

, 3 неделя

, 4 неделя .

* + ***Слизь при дефекации***: есть, нет
  + ***Факторы, провоцирующие нарушение стула***: психоэмоциональный стресс, длительные перерывы между приемами пищи, обильный прием пищи, отступление от привычного рациона питания, вне связи с внешними факторами.

## *На фоне приема каких лекарственных средств происходит улучшение стула*:

* + ***Отметьте наиболее подходящий Вам вариант консистенции стула цифрой по Бристольской шкале***:
  + ***Отметьте наиболее подходящий Вам вариант консистенции***

***стула цифрой по Бристольской шкале на фоне терапии:*** 1 неделя ,

2 неделя

, 3 неделя

, 4 неделя .

# МЕТЕОРИЗМ (ВЗДУТИЕ ЖИВОТА)

* ***Интенсивность метеоризма*** (цифрой по 10-балльной шкале от 0 до 10):
* ***Интенсивность метеоризма на фоне терапии:*** 1 неделя , 2

неделя

, 3 неделя

, 4 неделя .

* ***Факторы, провоцирующие возникновение метеоризма***: психоэмоциональный стресс, длительные перерывы между приемами пищи, обильный прием пищи, отступление от привычного рациона питания, вне связи с внешними факторами.

## *На фоне приема каких лекарственных средств происходит уменьшение метеоризма*:

**Приложение 2**

**Шкала Гамильтона (HARS) для оценки тревоги**

По каждому пункту шкалы устанавливается оценка по следующему критерию:

1. отсутствие
2. в слабой степени
3. в умеренной степени
4. в тяжелой степени
5. в очень тяжелой степени
6. **Тревожное настроение** (озабоченность, ожидание наихудшего, тревожные опасения, раздражительность)
7. **Напряжение** (ощущение напряжения, вздрагивание, легко возникающая плаксивость, дрожь, чувство беспокойства, неспособность расслабиться)
8. **Страхи** (темноты, незнакомцев, одиночества, животных, толпы, транспорта)
9. **Инсомния** (затрудненное засыпание, прерывистый сон, не приносящий отдыха, чувство разбитости и слабости при пробуждении, кошмарные сны)
10. **Интеллектуальные нарушения** (затруднение концентрации внимания, ухудшение памяти)
11. **Депрессивное настроение** (утрата привычных интересов, чувства удовольствия от хобби, подавленность, ранние пробуждения, суточные колебания настроения)
12. **Соматические мышечные симптомы** (боли, подергивания, напряжение, судороги клонические, скрипение зубами, срывающийся голос, повышенный мышечный тонус)
13. **Соматические сенсорные симптомы** (звон в ушах, нечеткость зрения, приливы жара и холода, ощущение слабости, покалывания)
14. **Сердечно-сосудистые симптомы** (тахикардия, сердцебиение, боль в груди, пульсация в сосудах, частые вздохи)
15. **Респираторные симптомы.** (давление и сжатие в груди, удушье, частые вздохи)
16. .**Гастроинтестинальные симптомы** (затрудненное глотание, метеоризм, боль в животе, изжога, чувство переполненного желудка, тошнота, рвота, урчание в животе, диарея, запоры, снижение веса тела)
17. .**Мочеполовые симптомы** (учащенное мочеиспускание, сильные позывы на мочеиспускание, аменорея, менорагия, фригидность, преждевременная эякуляция, утрата либидо, импотенция)
18. .**Вегетативные симптомы** (сухость во рту, покраснение или бледность кожи, потливость, головные боли с чувством напряжения)
19. .**Поведение при осмотре** (ерзанье на стуле, беспокойная жестикуляция и походка, тремор, нахмуривание лица, напряженное выражение лица, вздохи или учащенное дыхание, частое сглатывание слюны)

# РЕГИСТРАЦИОННЫЙ БЛАНК К ШКАЛЕ ГАМИЛЬТОНА

**(тревога)**

Ф.И.О.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Пункт шкалы** | **ПОКАЗАТЕЛИ**  **(**обвести соответствующие состоянию**)** | | | | |
| 1. Тревожное настроение | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Напряжение | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Страхи | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Инсомния | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Интеллектуальные нарушения | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Депрессивное настроение | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7.Соматические мышечные симптомы | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8.Соматические сенсорные симптомы | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Сердечно-сосудистые симптомы | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Респираторные симптомы | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Гастроинтестинальные симптомы | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Мочеполовые симптомы | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Вегетативные симптомы | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Поведение при осмотре | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

# Приложение 3

**Шкала Гамильтона (HDRS) для оценки депрессии**

1. **Депрессивное настроение** (подавленность, безнадежность, беспомощность, чувство собственной малоценности)

0 - отсутствие

1 - выражение указанного чувства только при прямом вопросе 2 - жалоба высказывается спонтанно

1. - определяется не вербально (поза, мимика, голос, плаксивость)
2. - пациент выражает только эти чувства, как в высказываниях, так и не вербально

# Чувство вины

0 - отсутствие

1. - самоуничижение, считает, что подвел других
2. - чувство собственной вины, мучительные размышления о собственных ошибках и грехах
3. - настоящее заболевание расценивается как наказание, бредовые идеи виновности
4. - вербальные галлюцинации обвиняющего и/или осуждающего содержания, и/или зрительные галлюцинации угрожающего содержания

# Суицидальные намерения

0 - отсутствие

1. - чувство, что жить не стоит
2. - желание смерти или мысли о возможности собственной смерти 3 - суицидальные высказывания или жесты

4 - суицидальные попытки

# Ранняя бессонница

0 - отсутствие затруднений при засыпании

1. - жалобы на эпизодические затруднения при засыпании (более 30 минут)
2. - жалобы на невозможность заснуть каждую ночь

# Средняя бессонница

0 - отсутствие

1. - жалобы на беспокойный сон в течение всей ночи
2. - многократные пробуждения в течение всей ночи, подъем с постели

# Поздняя бессонница

0 – отсутствие

1 - раннее пробуждение с последующим засыпанием 2 - окончательное раннее утреннее пробуждение

# Работоспособность и активность

0 - отсутствие трудностей

1. - мысли и ощущение несостоятельности, чувство усталости и слабости, связанное с работой или хобби
2. - утрата интереса к работе или хобби, выраженная непосредственно в жалобах или опосредованно, через апатичность и нерешительность (чувство потребности в дополнительном усилии приступить к работе или проявить активность)
3. - уменьшение реального времени проявления активности или снижение продуктивности
4. - отказ от работы вследствие настоящего заболевания
5. **Заторможенность** (замедленность мышления и речи, нарушение способности концентрировать внимание, снижение моторной активности)

0 - нормальная речь и мышление

1. - легкая заторможенность в беседе
2. - заметная заторможенность в беседе
3. - выраженные затруднения при проведении опроса 4 - ступор

# Ажитация

0 - отсутствие

1. - беспокойство
2. - беспокойные движения руками, теребление волос
3. - подвижность, неусидчивость 4 - постоянное перебирание руками, обкусывание ногтей, выдергивание волос, кусание губ

# Психическая тревога

0 - отсутствие

1 - субъективное напряжение и раздражительность 2 - беспокойство по незначительным поводам

3 - тревога, выражающаяся в выражении лица и речи 4 - страх, выражаемый и без расспроса

1. **Соматическая тревога** (физиологические проявления тревоги - **гастроинтестинальные** - сухость во рту, метеоризм, диспепсия, диарея, спазмы, отрыжка, **сердечно-сосудистые** - сердцебиение, головные боли, **дыхательные** - гипервентиляция, одышка, **+** учащенное мочеиспускание, повышенное потоотделение)

0 - отсутствие

1. - слабая
2. - средняя
3. - сильная
4. - крайне сильная

# Желудочно-кишечные соматические симптомы

* 1. отсутствие
  2. утрата аппетита, но с приемом пищи без сильного принуждения, чувство тяжести в животе
  3. прием пищи только с упорным принуждением, потребность в слабительных средствах или препаратах для купирования гастроинтестинальных симптомов

# Общие соматические симптомы

0 - отсутствие

1. - тяжесть в конечностях, спине, голове, мышечные боли, чувство утраты энергии или упадка сил
2. - любые резко выраженные симптомы
3. **Генитальные симптомы** (утрата либидо, менструальные нарушения) 0 - отсутствие симптомов
4. - слабо выраженные
5. - сильно выраженные

# Ипохондрия

0 - отсутствие

1. - поглощенность собой (телесно)
2. - чрезмерная озабоченность здоровьем 3 - частые жалобы, просьбы о помощи

4 - ипохондрический бред

1. **Потеря в весе** (оценивается либо А, либо Б)

# А. По данным анамнеза

0 - отсутствие

1 - вероятная потеря в весе в связи с настоящим заболеванием 2 - явная (со слов) потеря в весе

3 - не поддается оценке

# Б. Если изменения в весе имеют место еженедельно

0 - менее 0,5 кг. в неделю 1 - более 0,5 кг. в неделю 2 - более 1 кг. в неделю

3 - не поддается оценке

# Критичность отношения к болезни

0 - осознание болезни

1. - осознание болезненности состояния, но отнесение его на счет плохой пищи, климата, переутомление и т.д.
2. - полное отсутствие сознания болезни
3. **Суточные колебания** (пункт Б оценивается при наличии расстройств в пункте А)

# А. Когда симптомы более выражены.

0 - отсутствие колебаний 1 - утром

2 - вечером

# Б. Степень выраженности.

0 - отсутствие

1. - слабые
2. - сильные
3. **Деперсонализация и дереализация** (измененность себя, окружающего) 0 - отсутствие
4. - слабая
5. - умеренная
6. - сильная
7. - непереносимая

# Параноидальные симптомы

0 - отсутствие

1 - подозрительность 2 - идеи отношения

3 - бред отношения, преследования

# Обсессивные и компульсивные симптомы

0 - отсутствие

1. - легкие
2. - тяжелые

# РЕГИСТРАЦИОННЫЙ БЛАНК К ШКАЛЕ ГАМИЛЬТОНА

**(ДЕПРЕССИЯ)**

Ф.И.О.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Пункт шкалы** | **ПОКАЗАТЕЛИ**  (обвести соответствующие состоянию) | | | | |
| 1. Депрессивное настроение | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Чувство вины | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Суицидальные намерения | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Ранняя бессонница | 0 | 1 | 2 |  |  |
| 5. Средняя бессонница | 0 | 1 | 2 |  |  |
| 6. Поздняя бессонница | 0 | 1 | 2 |  |  |
| 7. Работоспособность и активность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Заторможенность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Ажитация | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Психическая тревога | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Соматическая тревога | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Желудочно- кишечные симптомы | 0 | 1 | 2 |  |  |
| 13. Общие соматические симптомы | 0 | 1 | 2 |  |  |
| 14. Генитальные симптомы | 0 | 1 | 2 |  |  |
| 15. Ипохондрия | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Потеря в весе А | 0 | 1 | 2 | 3 |  |
| 16. Потеря в весе Б | 0 | 1 | 2 | 3 |  |
| 17. Критичность | 0 | 1 | 2 |  |  |
| 18. Суточные колебания А | 0 | 1 | 2 |  |  |
| 18. Суточные колебания Б | 0 | 1 | 2 |  |  |
| 19. Деперсонализация и дереализация | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Параноидальные симптомы | 0 | 1 | 2 | 3 |  |
| 21.Обсессивные и компульсивн. симптомы | 0 | 1 | 2 |  |  |

# Приложение 4

**Шкала депрессии Бека**

ФИО

**Инструкция**. Опросник составлен из 21 группы вопросов и 4-х утверждений в каждой группе (0-3). Внимательно прочитайте каждую группу. Затем выберите одно утверждение в каждой группе, которое наиболее точно отражает Ваше состояние в течение последней недели ДО назначения терапии. Если несколько утверждений кажутся вам одинаково справедливыми, выделите их номера.

|  |  |
| --- | --- |
| **1 утверждение** | |
| 0 | Я не тоскую |
| 1 | Я тоскую |
| 2 | Я грущу все время и не могу выйти из этого состояния |
| 3 | Я настолько грустный и несчастный, что не могу выдержать этого |
| **2 утверждение** | |
| 0 | Я не очень беспокоюсь о будущем |
| 1 | Я ощущаю тревогу относительно будущего |
| 2 | Я ощущаю, что мне нет на что надеяться в будущем |
| 3 | Я ощущаю, что будущее безнадежно и что оно не может улучшиться |
| **3 утверждение** | |
| 0 | Я не ощущаю себя неудачником |
| 1 | Я ощущаю, что неудачи для меня более частые, чем для обычного человека |
| 2 | Когда я оглядываюсь на свою жизнь, все, что я вижу, - это много неудач |
| 3 | Я ощущаю, что я полный неудачник |

|  |  |
| --- | --- |
| **4 утверждение** | |
| 0 | Я получаю так же много удовольствия от различных вещей как и раньше |
| 1 | Я не наслаждаюсь ничем так, как раньше |
| 2 | Я уже не получаю настоящего удовлетворения от чего-либо |
| 3 | Я неудовлетворенный и мне все равно |
| **5 утверждение** | |
| 0 | Я не ощущаю себя особенно виноватым |
| 1 | Я ощущаю себя виноватым значительную часть времени |
| 2 | Я ощущаю себя сильно виноватым значительную часть времени |
| 3 | Я ощущаю себя виноватым все время |
| **6 утверждение** | |
| 0 | Я не ощущаю, что меня следует наказать |
| 1 | Я ощущаю, что могу быть наказанным |
| 2 | Я ожидаю наказания |
| 3 | Я ощущаю, что я наказан |
| **7 утверждение** | |
| 0 | Я не разочарован в себе |
| 1 | Я разочарован собой |
| 2 | Я ощущаю отвращение к себе непосредственно |
| 3 | Я ненавижу себя |
| **8 утверждение** | |
| 0 | Я не потерял интерес к другим людям |
| 1 | Я меньше заинтересован другими людьми, чем в прошлом |
| 2 | Я потерял большую часть своей заинтересованности другими людьми |
| 3 | Я полностью потерял весь свой интерес к другим людям |
| **9 утверждение** | |
| 0 | Я принимаю решения почти так же хорошо, как и в прошлом |
| 1 | Я откладываю принятие решения намного чаще, нежели ранее |
| 2 | У меня больше трудностей в принятии решения, чем раньше |
| 3 | Я не могу принимать решения вообще |

|  |  |
| --- | --- |
| **10 утверждение** | |
| 0 | Я не ощущаю, что выгляжу хуже, чем раньше |
| 1 | Я переживаю, что выгляжу старым и непривлекательным |
| 2 | Я ощущаю, что есть изменения в моем внешнем виде, которые делают меня непривлекательным |
| 3 | Я считаю, что выгляжу некрасивым |
| **11 утверждение** | |
| 0 | Я могу работать так же само, как и раньше |
| 1 | Необходимо дополнительное усилие, чтобы начать делать что-либо |
| 2 | Я вынужден сильно себя заставлять делать что-либо |
| 3 | Я вообще не могу что-либо сделать |
| **12 утверждение** | |
| 0 | Я могу спать так же, как и раньше |
| 1 | Утром я просыпаюсь необычно уставшим |
| 2 | Я просыпаюсь на 2-3 часа раньше обычного и мне тяжело засыпать |
| 3 | Я просыпаюсь раньше обычного и сплю не больше 5 часов |
| **13 утверждение** | |
| 0 | Я утомляюсь не больше обычного |
| 1 | Я утомляюсь быстрее, чем раньше |
| 2 | Я утомляюсь от любого дела |
| 3 | Я утомлен настолько, что не могу ничего делать |
| **14 утверждение** | |
| 0 | Мой аппетит не хуже, чем раньше |
| 1 | Мой аппетит не такой хороший, как раньше |
| 2 | Мой аппетит сильно ухудшился |
| 3 | У меня вообще больше нет аппетита |
| **15 утверждение** | |
| 0 | Я не считаю, что я чем-то хуже других |
| 1 | Я слишком критично воспринимаю свои слабости и ошибки |
| 2 | Я все время виню себя за свои проступки и неудачи |
| 3 | Я виню себя во всем плохом, что происходит |

|  |  |
| --- | --- |
| **16 утверждение** | |
| 0 | У меня нет никаких мыслей про самоубийство |
| 1 | У меня есть мысли о самоубийстве, но я их некогда бы не реализовал |
| 2 | Я хотел бы убить себя |
| 3 | Я убил бы себя, если б имел повод |
| **17 утверждение** | |
| 0 | Я не переживаю за свое здоровье больше, чем обычно |
| 1 | Я больше обеспокоен такими физическими проблемами, как боль, расстройство желудка или запор |
| 2 | Я очень обеспокоен своими физическими проблемами и мне тяжело думать о чем-нибудь |
| 3 | Я так обеспокоен своими проблемами со здоровьем, что не могу думать ни о чем другом |
| **18 утверждение** | |
| 0 | Я не плачу больше, чем обычно |
| 1 | Я плачу теперь чаще, чем раньше |
| 2 | Я плачу теперь все время |
| 3 | Я обычно мог плакать, но теперь не могу плакать, даже если сильно хочу |
| **19 утверждение** | |
| 0 | Я не заметил никаких изменений в своем интересе к сексу |
| 1 | Я менее заинтересован в сексе, чем раньше |
| 2 | Я теперь намного меньше заинтересован сексом |
| 3 | Я потерял интерес к сексу полностью |
| **20 утверждение** | |
| 0 | Я не более раздражителен, чем когда-либо |
| 1 | Я возмущаюсь или раздражаюсь намного быстрее, чем раньше |
| 2 | Я ощущаю себя все время раздраженным или возмущенным |
| 3 | Меня вообще не раздражают вещи, которые раньше меня раздражали |

|  |  |
| --- | --- |
| **21 утверждение** | |
| 0 | Масса моего тела не изменилась |
| 1 | Масса моего тела снизилась больше, чем на 2,5 кг |
| 2 | Масса моего тела снизилась больше, чем на 5 кг |
| 3 | Масса моего тела снизилась больше, чем на 7 кг |

# Приложение 5

**Методика «Классификация интрацептивных ощущений»**

Ф.И.О.

***Инструкция к выполнению:*** отметьте

слова, характерные для Вас в период, когда Вы себя плохо чувствуете.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| жжение | приятный | мокрый | жутко |
| давление | противный | ломота | удовольствие |
| тяжесть | ожог | ласкающий | отравление |
| холодок | липкий | влажный | опьянение |
| горячий | усталость | звенеть | возбуждение |
| тѐмный | невмоготу | горький | предчувствие |
| защекотать | вялый | стук | жар |
| боль | напряжение | вкусный | опустошение |
| голод | депрессия | мерцание | страдание |
| треск | бесчувствие | сжиматься | блаженствовать |
| онемение | мохнатый | утихать | изнуряющий |
| слабость | шорох | лихорадка | грусть |
| дрожь | громко | отчаяние | удушье |
| зуд | жужжание | тревога | мучительно |
| укол | царапнуть | цепенеть | истощение |
| покой | твѐрдый | влечение | пронзать |
| лѐгкость | вспышка | заныть | знобить |
| движение | всплеск | терзающий | учащаться |
| тошнота | упругий | тоска | плохо |
| биение | шѐпот | пресыщение | подавленность |

# Приложение 6 Опросник SF-36

**Ф. И. О.**

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья (обведите одну цифру)

Отличное 1

Очень хорошее 2

Хорошее 3

Посредственное 4

Плохое 5

2.Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было *год назад* (обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад……1 Несколько лучше, чем год назад ……... 2 Примерно так же, как год назад ……... 3 Несколько хуже, чем год назад.. ……... 4 Гораздо хуже, чем год назад .....……... 5

1. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени (обведите одну цифру в каждой строке)?

A. Тяжелые физические нагрузки,

Да, значительно огра- ничивает

Да, немного ограничива- ет

Нет, совсем не ограни-

чивает

такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.

Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.

В. Поднять или нести сумку с

1 2 3

1 2 3

продуктами. 1 2 3

Г. Подняться пешком по лестнице на

несколько пролетов. 1 2 3

Д. Подняться пешком по лестнице на

один пролет. 1 2 3

Е. Наклониться, встать на колени,

присесть на корточки. 1 2 3

Ж. Пройти расстояние более одного

километра. 1 2 3

З. Пройти расстояние в несколько

кварталов. 1 2 3

И. Пройти расстояние в один квартал. 1 2 3

К. Самостоятельно вымыться, одеться. 1 2 3

1. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

Да Нет

А. Пришлось сократить *количество времени,*

затрачиваемое на работу или другие дела. 1 2

Б. *Выполнили меньше,* чем хотели. 1 2

В. Вы были ограничены в выполнении какого-

либо *определенного вида* работ или другой 1 2

деятельности.

Г. Были *трудности* при выполнении своей

работы или других дел (например, они 1 2

потребовали дополнительных усилий).

1. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке)

Да Нет

А. Пришлось сократить *количество времени,*

затрачиваемого на работу или другие дела. 1 2

Б. *Выполнили меньше,* чем хотели. 1 2

В. Выполняли свою работу или другие.

Дела не так *аккуратно,* как обычно 1 2

1. .Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе (обведите одну цифру)?

Совсем не мешало 1

Немного 2

Умеренно 3

Сильно 4

Очень сильно 5

1. .Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели (обведите одну цифру)?

Совсем не испытывал(а) 1

Очень слабую 2

Слабую 3

Умеренную 4

Сильную 5

Очень сильную………………6

1. .В какой степени боль *в течение последних 4 недель* мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому) (обведите одну цифру)?

Совсем не мешала 1

Немного 2

Умеренно 3

Сильно 4

Очень сильно 5

1. .Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям (обведите одну цифру)

Большу

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Все | ю часть |  | Иногд |  | Н  раз |
| время | времен  и | Часто | а | Редко |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

и у

А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?

Б. Вы сильно нервничали?

В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вас взбодрить? |  | | | | | |
| Г. Вы чувствовали себя |
| спокойным(ой) и | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| умиротворенным (ой)? |  |  |  |  |  |  |
| Д. Вы чувствовали себя |  |  |  |  |  |  |
| полным (ой) сил и | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| энергии? |  |  |  |  |  |  |
| Е. Вы чувствовали себя |  |  |  |  |  |  |
| упавшим(ой) духом и | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| печальным(ой)? |  |  |  |  |  |  |
| Ж. Вы чувствовали |  |  |  |  |  |  |
| себя измученным(ой)? 1 | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)? 1 | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)? 1 | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?(обведите одну цифру)

Все время 1

Большую часть времени 2

Иногда 3

Редко…………………………4 Ни разу 5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений (обведите одну цифру в каждой строке)?

а. Мне кажется, что я более

Опре- делен- но вер- но

В

основ- ном верно

Не знаю

В

основ- ном не- верно

Опреде ленно не- верно

склонен к болезням, чем другие 1 2 3 4 5

б. Мое здоровье не хуже, чем

у большинства моих знакомых

в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится

1 2 3 4 5

г. У меня отличное здоровье

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

# Приложение 7

**Бристольская шкала формы кала**

