

УДК: 616.345-616.9

¹Фоминых Ю.А., ¹Успенский Ю.П., ²Захаренко С.М.

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

1Fominykh Yu.A., 1Uspenskiy Yu.P., 2Zakharenko S.M.

1 Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

2 Military-Medical Academy named S.M. Kirov, 6 Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

Синдром раздраженного кишечника и инфекционные агенты

Irritable bowel syndrome and infectious agents

Резюме: в статье представлены данные обзора зарубежной и отечественной литературы по проблеме взаимосвязи функциональных заболеваний кишечника с различными инфекционными агентами на примере модели постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (СРК). Особое внимание в данной работе отводится патогенезу СРК-подобного синдрома у пациентов, перенесших острые кишечные инфекции.

Ключевые слова: обзор, функциональные заболевания кишечника, инфекционные агенты, патогенез.

Abstract. In this article data of the review of foreign and domestic literature on a problem of interrelation of functional intestinal diseases with various infectious agents on the example of model of a post-infectious irritable bowel syndrome are presented. The special attention in this work is paid to pathogenesis of a IBS-like syndrome at the patients who had acute intestinal infections.

Key words: review, functional intestinal diseases, infectious agents, pathogenesis.

Контактное лицо:

Фоминых Юлия Александровна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова, 195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14; +78125554762, +79217526839;

jaf@mail.ru

Contact person:

Fominykh Yulia

k.m.s, docent of the Chair of internal diseases of stomatologic faculty of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022, tel. +78125554762, +79217526839, e-mail: jaf@mail.ru

Под функциональными заболеваниями кишечника понимают такие расстройства, которые проявляются клиническими симптомами со стороны среднего и нижнего отделов желудочно-кишечного тракта [20]. Согласно Римскому консенсусу третьего пересмотра (2006), эта группа включает в себя такие нозологические формы, как синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональный метеоризм, функциональный запор, функциональная диарея и неспецифические функциональные расстройства кишечника. Эпидемиологическая, клиническая и социальная значимость справедливо относит функциональные заболевания кишечника к одной из наиболее актуальных проблем медицины [11].

Синдром раздраженного кишечника является «эталоном» для понимания патогенетических особенностей функциональных заболева-

ний кишечника [1]. СРК представляет собой функциональное расстройство кишечника, при котором боль или неприятные ощущения в животе связаны с дефекацией, изменениями частоты и характера стула или другими признаками нарушения опорожнения кишечника [20]. Эпидемиологическая значимость данного заболевания объясняется широкой распространённостью патологии, т.к. по данным различных источников варьирует от 40 до 70% обращающихся за медицинской помощью [14, 15]. По данным зарубежных исследователей, распространённость СРК достигает 15-20% среди взрослого населения развитых западных стран [10], а по данным проф. В.И. Симанекова и соавт. распространённость данного заболевания в Санкт-Петербурге составляет 8,5% [2, 10]. Клиническая значимость СРК обусловлена выявлением отклонений в психической

сфере, которые регистрируются у 54-100% от всех обращающихся за медицинской помощью пациентов, так как психосоматическая детерминация играет важную роль в этиопатогенезе данной нозологической формы. В свою очередь социальная значимость данной проблемы характеризуется появлением этого заболевания в популяции у лиц молодого и среднего возраста. Кроме того, необходимо отметить наличие экономического аспекта проблемы в связи с высокой частотой первичной и повторной обращаемости за медицинской помощью, частым наличием временной нетрудоспособности пациентов данной категории, значительными расходами здравоохранения на диагностику и лечение.

В зависимости от индивидуальных особенностей пациента в этиопатогенез СРК в различной степени вовлечены нарушение взаимодей-

ствия в системе “головной мозг–кишка”, висцеральная гипералгезия, изменение моторики кишечника, т.е. патологическая центральная обработка, вегетативные и гормональные нарушения, генетические факторы и факторы окружающей среды, перенесенные инфекционные заболевания, в первую очередь кишечные, и психосоциальные расстройства [10].

Этиопатогенез СРК изучается самыми разнообразными специалистами, такими как гастроэнтерологи, физиологи, социологи, экспериментаторы-психологи, нейробиологи [3, 6]. Согласно современным представлениям, данная патология является биопсихосоциальным расстройством, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических механизмов: психосоциального воздействия и сенсорно-моторной дисфункции, т.е. нарушения висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника. Впервые эти данные описал W.E. Whitehead с помощью баллонно-дилатационного теста после обнаружения феномена висцеральной гипералгезии у пациентов данной категории [21]. По результатам выполненного им исследования были обнаружены два вида висцеральной гиперчувствительности: снижение порога восприятия боли и более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге восприятия, получившее название аллодиния.

Важную роль в развитии симптомов функциональных заболеваний органов пищеварения играют стрессы, которые могут послужить триггерным механизмом для возникновения СРК. Самые разнообразные неблагоприятные события жизни пациентов (развод, смерть одного из супругов, длительная болезнь и т.д.) часто предшествуют развитию клинической картины заболевания.

Клинические симптомы СРК часто развиваются после перенесенных острых кишечных инфекций (ОКИ), что впервые было описано в 1950г. G.T. Stewart после обнаружения СРК-подобного синдрома у 24-32% больных, перенесших дизентерию в предыдущие обследования 3 месяца [9, 11]. Данный синдром в медицинской литературе получил название постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПИ-СРК) [12]. С течением времени интерес к данной патологии неуклонно возрастает [9].

Доказанными факторами риска для развития ПИ-СРК у лиц, перенесших ОКИ, являются молодой

возраст пациентов, женский пол, длительное течение инфекционного заболевания, характер возбудителя, отсутствие рвоты, стрессовые ситуации перед кишечной инфекцией и в течение заболевания, диссомнические расстройства, антибактериальную терапию [9, 20, 21].

В первых публикациях, посвященных проблеме ПИ-СРК указывалось, что чаще всего данный вариант этого синдрома развивается в ближайшие 3 месяца после перенесенной острой кишечной инфекции [9, 11, 33]. По мере накопления статистической информации, а также благодаря проспективным исследованиям, выполненным в последнее десятилетие, стало понятно, что анализ анамнеза больного с клинической картиной СРК должен проводиться за существенно больший период времени. Так по данным различных литературных источников давность предшествующей ОКИ в анамнезе пациентов может варьировать от 3 месяцев до 6 лет [6, 26, 27, 30, 32]. При этом у части пациентов возможно спонтанное выздоровление, а у части заболевание приобретает волнообразное течение.

Не менее дискуссионным остается вопрос об этиологических факторах в развитии ПИ-СРК. По данным проф. А.И. Парфенова у 53,1% пациентов с ПИ-СРК по результатам реакции ко-агглютинации определяются антигены *Shigella flexneri* [5]. По мнению других исследователей, частой причиной персистирующей дисфункции кишечника являются такие инфекционные агенты как *Campylobacter* [30], *Salmonella* [26] и норовирусы [23, 24]. В 2008г. J.K. Marshall и соавт., при сравнении развития ПИ-СРК после перенесенных вирусных и бактериальных гастроэнтеритов описали, что после вирусного гастроэнтерита СРК развивается часто, но проходит быстрее, чем после бактериальных кишечных инфекций [23]. В настоящее время доказано, что острые бактериальные гастроэнтериты являются серьезным фактором риска развития ПИ-СРК, так как по различным данным у 7–33% пациентов после острой кишечной инфекции развивается клиническая картина, подобная СРК с преобладанием диареи. По данным J.K. Marshall у 15,4% пациентов симптомы заболевания персистировали до 6 лет после перенесенных инфекций *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* 0157:H7 [25].

Анализируя возможную связь имеющихся у пациента проявлений синдрома раздраженного кишеч-

ника и предшествующей инфекционной диареи, врач обязан критически относиться в получаемым результатам лабораторных тестов на наличие антител к таким патогенам как шигеллы, сальмонеллы, иерсинии и др., обнаружению антител к лямблиям или обнаружению у иммунокомпетентных взрослых лиц при однократном обследовании цист лямблий или других простейших, особенно непатогенных или условно-патогенных. Одного факта обнаружения антител в крови, например, к иерсиниям, еще недостаточно для однозначного утверждения о наличии или отсутствии ПИ-СРК. Так как, с одной стороны, после перенесенной острой кишечной инфекции антитела класса G в крови реконвалесцента могут сохраняться даже в диагностически значимых титрах в течение нескольких месяцев, с другой – при использовании для диагностики реакции непрямой гемагглютинации даже при наличии заболевания – пседотуберкулеза – диагностические титры антител обнаруживаются у 5-16% больных и, с третьей стороны – в 2 раза чаще диагностически значимых титров в данной реакции выявляются так называемые диагностически незначимые количества специфических антител. Не менее трудно провести дифференциальную диагностику между транзиторным выделением цист простейших и реальной паразитарной инвазией. А при обнаружении простейших бывает крайне сложно достоверно установить цепь предшествовавших событий – появление симптомов СРК было первым или паразитарная инвазия, а уже потом на ее фоне развитие СРК.

Патофизиологической основой постинфекционного синдрома раздраженного кишечника является ускоренный кишечный транзит, нарушенная висцеральная чувствительность, мальабсорбция желчных кислот и повышенная кишечная проницаемость. Считается, что в случае ПИ-СРК наиболее вероятной причиной выше описанной сенсорно-моторной дисфункции являются нейроиммунные повреждения слизистой оболочки кишечника. При изучении иммунологических факторов в развитии и поддержании клинических проявлений ПИ-СРК установлено, что выявленные изменения носят «неспецифический» характер. В биоптатах слизистой оболочки пациентов повышен уровень провоспалительного цитокина интерлейкина-1b [4, 15] в сравнении с пациентами, которые перенесли острую кишечную инфекцию,

но без развития в дальнейшем клинических признаков СРК [18]. В других исследованиях у больных с ПИ-СРК выявлено увеличение количества клеток хронического воспаления [19] и CD3+-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки [32].

Следует отметить, что у больных с ПИ-СРК выявляются дисбиотические расстройства, которые приводят к стойкой гиперреактивности и гиперсенситивности кишечной стенки и сцепленным с ними функциональными изменениями в центральной нервной системе [11]. У 78% больных с СРК отмечается избыточный рост микроорганизмов в толстой кишке и доказано улучшение в клинической картине пациентов, возникающее после их элиминации [28, 29]. Кроме того, имеет место уменьшение количества анаэробных бактерий, увеличение количества условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в просвете кишечника [14]. Таким образом, зачастую развитие дисбиотических изменений в толстой кишке после перенесенных кишечных инфекций является причиной обострений синдрома раздраженного кишечника [6]. С другой стороны, развитие двигательной дисфункции в свою очередь способствует нарушению качественных и количественных нарушений микрофлоры кишечника.

По результатам длительного наблюдения проф. И.Н. Ручкина и соавт. в 2006г. сформулировали следующие критерии ПИ-СРК [5]: 1) соответствие диагноза Римским критериям; 2) упоминание в анамнезе о перенесенных кишечных инфекциях, предшествующих заболеванию; 3) обнаружение маркеров острых кишечных инфекций в биологических средах больного; 4) нарушение состава микрофлоры в бактериологических посевах кала; 5) избыточный бактериальный рост в тонкой кишке; 6) изменение мукозной микрофлоры слизистой оболочки тонкой кишки; 7) снижение напряженности иммунитета; 8) положительный эффект от терапии кишечными антисептиками и пробиотиками. В данных работах в качестве основных методов выявления перенесенных ОКИ описаны иммунологические реакции: реакция непрямого агглютинации для определения титров специфических антител и РКГ для определения

антигенов бактерий в сыворотке и копрофильтрах, полимеразная цепная реакция, бактериоскопический метод, посевы кала, дыхательный водородный тест, газовая хроматография и масс-спектрометрия (определение нелетучих жирных кислот мембран микробных клеток в биопробе), а также морфологическое исследование слизистой оболочки толстой и тонкой кишки.

Что касается диагностики синдрома раздраженного кишечника, несмотря на определенные разногласия, все схемы обследования предусматривают верификацию диагноза по типу диагноза исключения, т.е. при условии исключения любой органической патологии желудочно-кишечного тракта, которая может лежать в основе клинической картины заболевания.

Процесс диагностики данной нозологической формы протекает в 5 этапов. На 1-ом этапе ставится предварительный диагноз. На 2-ом - выделяется доминирующий симптом и соответственно клиническая форма синдрома. На 3-ем - исключаются симптомы тревоги и проводится дифференциальный диагноз. На 4-ом этапе завершается скрининг органического заболевания при выполнении ряда диагностических тестов, который включает клинический и биохимический анализы крови, копрологическое исследование с анализом кала на яйца глистов и цисты лямблий, фиброгастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, ирригоскопию, ректосигмоидоскопию или колоноскопию. Эндоскопическое исследование нижних отделов желудочно-кишечного тракта выполняют большинству пациентов с подозрением на СРК для проведения дифференциального диагноза. При запорах исследование позволяет исключить обструктивные повреждения, при диарее - воспалительные заболевания кишечника. У пациентов с диареей и нормальной картиной слизистой биопсия может исключить микроскопические формы колитов (лимфоцитарный, коллагеновый, эозинофильный) и амиллоидоз. При впервые появившейся симптоматике СРК у пациентов старше 50 лет необходима оценка слизистой на всем протяжении при полной колоноскопии

или ирригоскопии для исключения рака толстой кишки. На 5-ом этапе назначают первичный курс лечения не менее чем на 6 недель, по результатам которого вновь обращаются к верификации диагноза. Ключевым моментом диагностики СРК является проведение первичного курса лечения с последующей переоценкой диагноза. Целью такого лечения является устранение симптомов заболевания и проверка *ex juvantibus* правильности постановки диагноза, отсутствия необходимости дальнейшего поиска органической патологии и выполнения дополнительных диагностических процедур. После установления диагноза, изменения клинических симптомов могут побудить пациента и врача к дополнительному обследованию [22]. При эффективности лечения может быть выставлен окончательный диагноз СРК, при неэффективности проводится дополнительное обследование. При болевой форме дополнительную ценность могут иметь такие диагностические тесты, как серийная энтерография, интестинальная манометрия, баллонно-дилатационный тест; при диарейной - лактозотолерантный тест, аспирация содержимого тонкой кишки для исследования бактериальной флоры; при обстипационной - радиоизотопное исследование транзита, изучение аноректальных функций и др.

В заключении хотелось бы еще раз обратить внимание на актуальность проблемы функциональных заболеваний кишечника, особенно синдрома раздраженного кишечника. Интерес к постинфекционному синдрому раздраженного кишечника, развивающийся после перенесенных острых кишечных инфекций, неуклонно растет. Данная проблема носит междисциплинарный характер, диктующий необходимость консолидации усилий гастроэнтерологов и инфекционистов. Необходимо более тщательное и детальное изучение взаимосвязей феноменологии СРК с инфекционными агентами, особенностями дисбиотических и иммунологических расстройств, накопление научно-методического опыта. Верификация ключевых этиологических факторов и правильное понимание патогенетических механизмов заболевания позволит оптимизировать подходы терапии пациентов данной категории.

Литература:

1. Ганчо В.Ю. Медико-экономическое обоснование терапии СРК. / Ганчо В.Ю., Гриневич В.Б., Успенский Ю.П. и др. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – 11 (5). – С. 55-60.
2. Гомон Ю.М. Качество жизни больных с синдромом раздраженной кишки в условиях дифференцированной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гомон Ю.М.; – СПб., 2006. – 21 с.
3. Иванова Е.Л. Полиморфизм генов цитокинов IL-1Ra, IL-1b, IL-4, TNFa и изменения микробного спектра кишечника у больных синдромом раздраженного кишечника. / Иванова Е.Л., Сарсенбаева А.С., Сташкевич Д.С. и др. // Дневник Казанской медицинской школы. – 2013. – 2. – С. 6-10.
4. Ивашкин В.Т. Синдром раздраженной кишки. / Ивашкин В.Т. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1993. – 2 (3). – С. 27–31.
5. Парфенов А.И. Синдром раздраженного кишечника. / Парфенов А.И., Ручкина И.Н. // Медицинский вестник. – 2006. – 16. – С. 359-362.
6. Плотникова Е.Ю. Патогенетические и клинические аспекты синдрома раздраженного кишечника. / Плотникова Е.Ю., Краснова М.В., Баранова Е.Н. и др. // Дневник Казанской медицинской школы. – 2013. – 1. – С. 52-59.
7. Ручкина И.Н. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника – новое направление в этиологии и патогенезе функциональных заболеваний. / Ручкина И.Н., Парфенов А.И., Осипов Г.А. // Consilium Medicum. – 2006. – Экстравыпуск. – С. 8–12.
8. Ручкина И.Н. Роль дисбиотических нарушений в этиологии и патогенезе СРК. / Ручкина И.Н., Парфенов А.И., Осипов Г.А. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – 1. – С. 28-29.
9. Симаненков В.И. Интерес к проблеме постинфекционного синдрома раздраженного кишечника растет. / Симаненков В.И. // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2008. – 1 (4). – С. 266–268.
10. Симаненков В.И. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. / Симаненков В.И., Гриневич В.Б., Потапова И.В. // Психосоматические расстройства в практике терапевта: руководство для врачей [под ред. Симаненков В.И.]. – СПб: СпецЛит, 2008. – С. 166-199.
11. Симаненков В.И. Пробиотики в терапии постинфекционного синдрома раздраженного кишечника. / Симаненков В.И., Суворов А.Н., Захаренко С.М. и др. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2009. – 4. – С. 23-29.
12. Успенский Ю.П. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: миф или реальность? / Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. // Материалы 10-го юбилейного съезда Научного общества гастроэнтерологов России «Российские научные школы. Технология качества», III совместной школы для врачей АГА и НОГР, 2-5 марта 2010г., 2010. – С. 117.
13. Успенский Ю.П. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению. / Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. // Consilium medicum прилож. Гастроэнтерология. – 2010. – 1. – С. 48-53.
14. Balsari A. The fecal microbial population in the IBS. / Balsari A. // Microbiology. – 1982. – v. 15. – P. 185-194.
15. Collins S.M. A case for an immunological basis for irritable bowel syndrome. / Collins S.M. // Gastroenterology. – 2002. – v. 122. – P. 2078–2080.
16. Drossman D.A. AGA technical review on irritable bowel syndrome. / Drossman D.A., Camilleri M., Mayer E.A. et al. // Gastroenterology. – 2002. – v. 123. – P. 2108–2131.
17. Drossman D.A. American gastroenterological Association technical review on irritable bowel syndrome. / Drossman D.A., Camilleri M., Whitehead W.E. // Gastroenterology. – 1998. – v. 95 (5). – P. 7-18.
18. Gwee K.A. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infection irritable bowel syndrome. / Gwee K.A., Collins S.M., Read N.W. et al. // Gut. – 2003. – v. 52. – P. 523–526.
19. Gwee K.A. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. / Gwee K.A., Leong Y.L., Graham C. et al. // Gut. – 1999. – v. 44 (3). – P. 400–406.
20. Lehrer J. Irritable bowel syndrome. / Lehrer J., Lichtenstein G. // eMedicine. – 2005. -http://www.emedicine.com/med/topic1190.htm.
21. Lembo T. Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome. / Lembo T., Naliboff B., Munakata J. et al. // Am J Gastroenterol. – 1999. – v. 94. – P. 1320–1326.
22. Longstreth G.F. Функциональные расстройства кишечника. / Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2008. – 1 (4). С. 224–235.
23. Marshall J.K. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника после вспышки вирусного острого гастроэнтерита. / Marshall J.K., Thabane M., Borgaonkar M.R. et al. // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2008. – 1 (4). – С. 274–277.
24. Marshall J.K. Postinfectious irritable bowel syndrome after a foodborne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. / Marshall J.K., Thabane M., Borgaonkar M.R. et al. // Clin Gastroenterol Hepatol J. – 2007. – v. 5. – P. 457-460.
25. Marshall J.K. Incidence of Inflammatory Bowel Disease Following the Walkerton Outbreak of Waterborne Bacterial Gastroenteritis. / Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X. // AGA Abstracts, 2010. – P. 65.
26. McKendrick M.W. Irritable bowel syndrome: post salmonella infection. / McKendrick M.W., Read N.W. // J Infect. – 1994. – v. 29. – P. 1–3.
27. Neal K.R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. / Neal K.R., Hebden J., Spiller R. // Br Med J. – 1997. – v. 314. – P. 779–782.
28. Nobaek S. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. / Nobaek S., Johansson M.L., Molin G. // Am J Gastroenterology. – 2000. – v. 95. – P. 1231-1238.
29. Pimentel M. Eradication of small bowel bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. / Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. // Am J Gastroenterology. – 2000. – v. 95. P. 3503-3506.
30. Rodriguez L.A. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis cohort study. / Rodriguez LA, Ruigomez A. // Br Med J. – 1999. – v. 318. – P. 565–566.
31. Ruigomez A. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. / Ruigomez A., Rodriguez L.A.G., Panes J. // Clin Gastroenterol Hepatol J. – 2007. – v. 5. – P. 465-469.
32. Spiller R.C. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T-lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. / Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P. et al. // Gut. – 2000. – v. 47. – P. 804–811.
33. Stewart G.T. Post-dysenteric colitis. / Stewart G.T. // Br Med J. – 1950. – v. 1. – P. 405-409.