

С. М. Ткач¹, Н. М. Мирзабаева²¹Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев²Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика

Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: последние рекомендации рабочей группы Римского фонда

Существование такой формы синдрома раздраженного кишечника (СРК) как постинфекционный СРК (ПИ-СРК) давно доказано клинико-лабораторными и эпидемиологическими исследованиями, проведенными в разных географических и клинических условиях. Однако официальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ПИ-СРК длительное время не было. Для того чтобы обобщить имеющиеся доказательства по патофизиологии, диагностике и лечению ПИ-СРК, Римский фонд создал рабочую группу по этому вопросу, которая представила отчет и рекомендации, основанные на современных данных литературы и клиническом опыте. Рабочая группа провела тщательный анализ баз данных публикаций, описывающих клинические особенности (диагностику), патофизиологию (кишечные сенсомоторные функции, кишечная микробиота, иммунная дисрегуляция, барьерная дисфункция, энтероэндокринные пути, генетика) и животные модели ПИ-СРК. При этом использовали систему консенсуса на основе Delphi для создания клинических рекомендаций по ведению больных с ПИ-СРК, которые основываются на данных доказательной медицины и клиническом опыте членов этой группы. ПИ-СРК развивается примерно у 10 % пациентов после перенесенного инфекционного энтерита. К факторам риска относятся женский пол, молодой возраст, психологический дистресс во время или до острого гастроэнтерита, тяжесть острого эпизода. В патогенезе ПИ-СРК имеют значение изменения в микробиоме кишечника, а также факторы эпителиальной, серотонинергической и иммунной системы, хотя сами механизмы развития и прогрессирования ПИ-СРК не вполне понятны. Поскольку специфические лечебные рекомендации для ПИ-СРК не разработаны, его лечение аналогично терапии СРК. Приведен алгоритм диагностики и лечения ПИ-СРК. Предложены направления будущих исследований.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, постинфекционный синдром раздраженной кишки, патогенез, диагностика, лечение, Римские критерии.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее частых заболеваний в гастроэнтерологической практике. В развитых западных странах от СРК страдает от 7 до 15 % популяции, причем чаще он развивается у женщин и лиц молодого возраста [5]. Хотя причины СРК до сих пор до конца не ясны, в его патофизиологии доминирует комбинация психопатологических факторов и гастроэнтерологическая дисфункция. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что важную роль в патогенезе СРК играют нарушения кишечной микро-

биоты (КМ), способствующие низкоинтенсивному воспалению слизистой оболочки кишечника и эпителиальной дисфункции, а также генетические полиморфизмы и факторы окружающей среды, включая перенесенные кишечные инфекции и особенности диеты. Идентификация этих факторов и установление их взаимоотношений с центральной нервной системой позволили по-новому взглянуть на патофизиологию СРК и других функциональных гастроинтестинальных расстройств. Как следствие этого, в Римском консенсусе IV термин «функциональные расстройства» заменен на термин «расстройства взаимодействия „кишка — мозг“» [5].

Острый инфекционный гастроэнтерит в настоящее время рассматривают как фактор риска развития такой формы СРК, как постинфекционный СРК (ПИ-СРК) [27]. Хотя в прошлом допускали появление симптомов раздражения кишки после перенесенных эпизодов бактериальной диареи, первое формальное описание ПИ-СРК было сделано N.A. Chaudhary и S.C. Truelove в 1962 г. [1]. В дальнейшем эта тема специально не исследовалась и не разрабатывалась вплоть до конца 1990-х, когда после новых клинических исследований была установлена роль периферических и центральных факторов в развитии СРК после перенесенных кишечных инфекций [10].

Распространенность

Недавно проведенный метаанализ объединил данные последних исследований, подтвердивших, что ПИ-СРК является широко распространенной патологией, развивающейся в зависимости от патогена у 10–45% больных после острых кишечных инфекций [9]. В среднем на долю ПИ-СРК приходится около 10% всех случаев СРК [27]. Распространенность ПИ-СРК среди лиц, перенесших инфекционный энтерит (ИЭ), составляет от 4 до 36% [17]. Поскольку эпизоды ИЭ в течение всей жизни встречаются достаточно часто (примерно 1,4 эпизода в год на 1 индивида), а пациенты с СРК не всегда помнят о перенесенных старых и легких случаях ИЭ, то можно предположить, что реальная патогенетическая роль кишечных инфекций при СРК значительно больше [19]. Недавний систематический обзор 45 исследований, охвативший наблюдение за 21 тыс. пациентов с ИЭ в период от 3 мес до 10 лет, выявил среднюю частоту развития СРК после ИЭ в течение 12 мес у 10,1%, а за период наблюдения более 12 мес – 14,5% [28]. В 30 из 45 исследований было показано, что относительный риск развития СРК в течение 12 мес после ИЭ составил 4,2, а за период свыше 12 мес – 2,3. ПИ-СРК чаще развивается после бактериальных, а не вирусных гастроэнтеритов. В частности, после инфекции *Clostridium difficile* он развился у 25% больных [24, 30].

Клинические особенности

Хотя общепринятого определения ПИ-СРК нет, считается, что эта форма характеризуется первым появлением симптомов СРК (согласно Римским критериям IV) после перенесенного острого гастроэнтерита у пациента, не имевшего СРК до инфекции. Критерии ПИ-СРК предложены рабочей группой Римского фонда (РГРФ) [9]:

1. Рецидивирующая абдоминальная боль, в среднем, по меньшей мере, 1 раз в неделю в течение последних 3 мес, впервые возникшая не менее 6 мес назад, сочетающаяся с двумя критериями или более:

- изменение дефекации;
- изменение частоты стула;
- изменение формы стула.

2. Симптомы СРК появляются сразу после разрешения острого ИЭ.

3. Инфекционный гастроэнтерит диагностируют на основании положительных результатов культуральных исследований кала или при наличии не менее двух острых симптомов (если культуру кала получить невозможно):

- лихорадка;
- рвота;
- диарея.

4. У пациента не было симптомов СРК до начала острой кишечной инфекции.

Подразделение ПИ-СРК на подтипы основано на консистенции стула (согласно Бристольской шкале) [5]. Наиболее часто встречается ПИ-СРК с диареей (ПИ-СРК-Д) и ПИ-СРК-смешанный подтип (ПИ-СРК-См). ПИ-СРК с запорами встречается существенно реже (менее 10% всех случаев).

Диагноз и дифференциальный диагноз

В типичных случаях при отсутствии тревожных симптомов первичный диагноз ПИ-СРК устанавливают на основании Римских критериев без специального дополнительного обследования. У некоторых пациентов может потребоваться исследование кала на паразиты и простейшие, особенно лямблиоз. Культуральное исследование кала редко дает положительные результаты, поскольку персистенция таких инфекций как *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* или *Yersinia* встречается редко. Часто полезную информацию могут дать развернутый общий анализ крови и определение уровня С-реактивного протеина в крови и фекального калпротектина. При наличии симптомов тревожности (потеря массы более 10%, кровотечение, отсутствие эффекта от препаратов, применяемых при СРК) и выраженной симптоматики необходимо провести дополнительное лабораторное и инструментальное обследование [9].

Дифференцировать ПИ-СРК чаще всего приходится от воспалительных заболеваний кишки (дебют язвенного колита или болезни Крона), микроскопических колитов, целиакии, мальабсорбции желчных кислот и углеводов, синдрома избыточного бактериального роста (рис. 1).

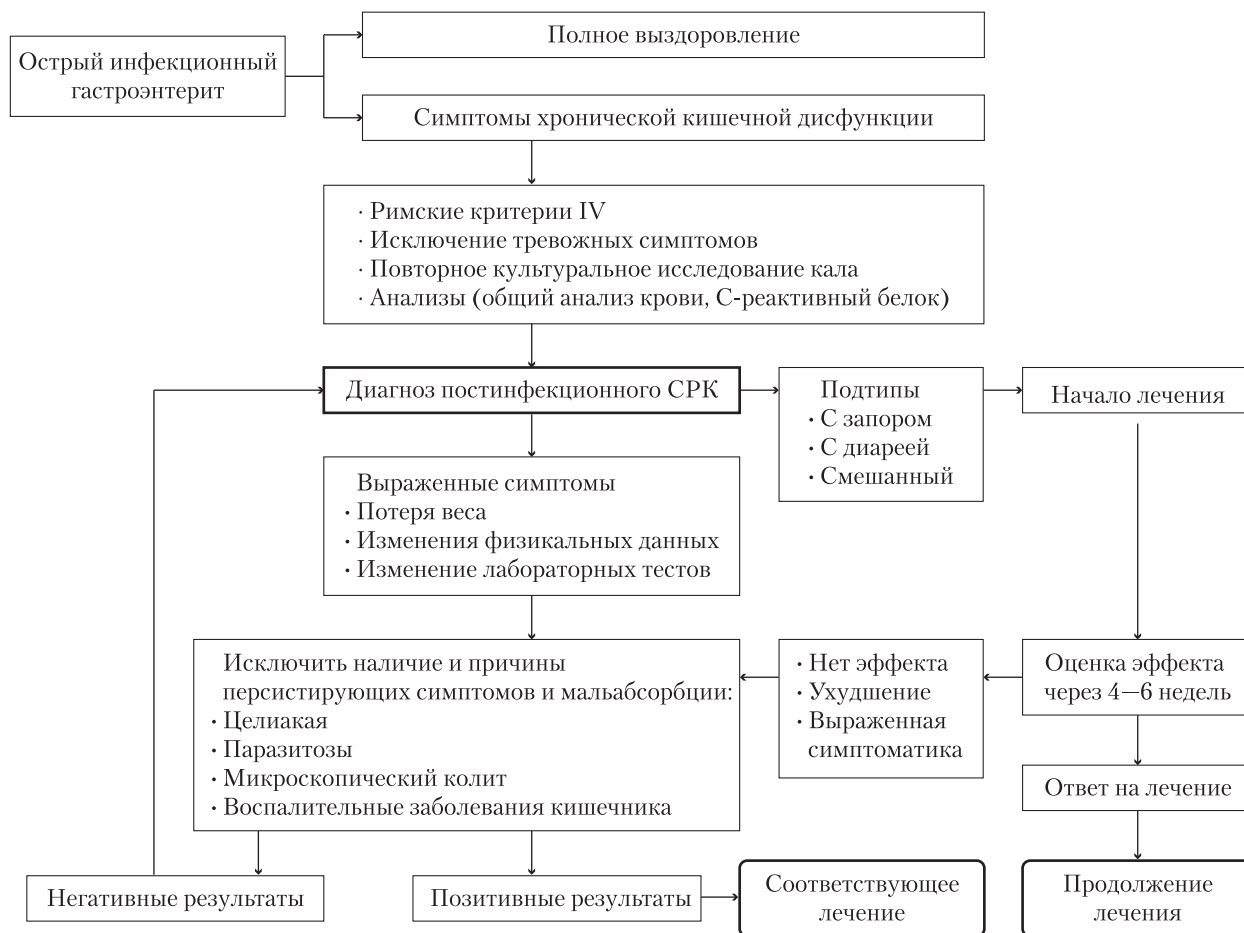


Рис. 1. Алгоритм диагностики постинфекционного синдрома раздраженного кишечника [9]

Факторы риска

Демографические и психологические факторы.

Хроническая усталость имеет место у 46 % пациентов, у которых ПИ-СРК развился после перенесенного лямблиоза. Пищевую непереносимость, особенно высокоферментируемых олиго-, ди- и моносахаридов и полиолов (FODMAP), также часто выявляют после перенесенного лямблиоза (64 % против 36 % у интактных пациентов), что не исключает диагноз ПИ-СРК. Другие коморбидные состояния, специфичные для ПИ-СРК, включают реактивные артриты, редко — синдром Guillain–Barré [16].

Факторы риска, связанные с перенесенным гастроэнтеритом. В большом парном когортном исследовании с участием 508 278 пациентов с впервые диагностированной кишечной инфекцией и 1 016 556 здоровых индивидуумов установлено, что все типы инфекции ассоциировались с повышением риска СРК (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,19–4,25) и синдрома хронической усталости (95 % ДИ 1,35–1,82) [5, 31]. У женщин и лиц молодого возраста ПИ-СРК

развивается чаще, чем у мужчин и пожилых лиц. В 3 исследованиях не выявлено связи между курением и развитием ПИ-СРК. Наличие депрессии и беспокойства во время острого ИЭ ассоциировалось с повышением риска ПИ-СРК [16]. Более тяжелые ИЭ значительно чаще приводят к развитию ПИ-СРК, также как абдоминальная боль, потеря массы тела, кровь в кале и продолжительность диареи более 7 дней.

Патофизиология

ПИ-СРК является комплексным и мультифакториальным расстройством. Результаты исследований позволяют предположить важную роль при ПИ-СРК повышенной кишечной проницаемости, нарушенного обмена серотонина, повышенной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки кишки энтерохромафинными клетками и Т-лимфоцитами, уменьшения интерстициальных клеток Cajal — главных регуляторов кишечной моторики. Большое значение придают таким кишечным патогенам, как *Citrobacter rodentium*, *Trichinella spiralis* и раз-

ные виды *Campylobacter*, а также синдрому избыточного бактериального роста [16]. С повышенным риском развития ПИ-СРК ассоциируются такие психологические факторы, как беспокойство, тревожность, депрессия, соматизация, имевшие место у пациента до развития ПИ-СРК [32].

Исследования патофизиологии ПИ-СРК могут давать неполную информацию, поскольку проведены на небольших группах больных и в разное время после перенесенного ИЭ. Тем не менее, в них установлено доминирование нарушения взаимодействия между центральными и периферическими факторами, включающими КМ, эпителиальные, энтероэндокринные, иммунные и нейромоторные механизмы. Не ясно, являются ли они уникальными патофизиологическими механизмами для ПИ-СРК.

Кишечная дисмоторика и висцеральная гиперчувствительность. Хотя кишечная дисмоторика и висцеральная гиперчувствительность являются неотъемлемыми патофизиологическими факторами для СРК, при ПИ-СРК их оценили лишь в единичных исследованиях [14]. Так, К. А. Gwee с соавт. описал развитие ректальной гиперактивности и гиперчувствительности через 3 мес после перенесенного ИЭ и ассоциировал их с развитием ПИ-СРК [10]. Для того чтобы подтвердить или опровергнуть эти данные, необходимы дополнительные исследования.

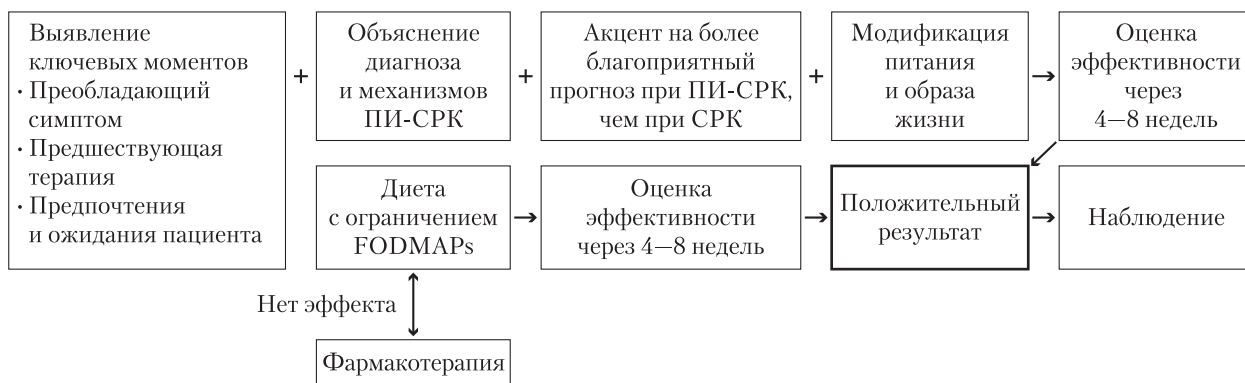
Кишечная микробиота. КМ имеет уникальную способность противостоять внешним факторам, сохраняя при этом свою структуру и функцию. Так, она сохраняет индивидуальные специфические особенности спустя десятилетия после перенесенных кишечных инфекций и даже после приема антибиотиков широкого спектра действия [10, 18]. Тем не менее развитие ПИ-СРК может отражать первичную или вторичную неспособность восстановления микробной экосистемы вследствие действия разных факторов. Недавние исследования показали, что пациенты с ПИ-СРК имеют дисбиоз, а состав их КМ существенно отличается от такового у больных с СРК в целом [11]. Кроме того, от состава КМ зависит восприимчивость к инфекциям. Так, у работников птицефабрик, в большой степени восприимчивых к инфекциям, повышен уровень бактерий фило типа *Bacteroidetes*, который преобладает при ПИ-СРК, но не при СРК в целом, и для которого характерно увеличение величины соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*. Наоборот, при диарее путешественников уровень *Bacteroidetes* значительно ниже, что предполагает их протективные эффекты [33].

После диареи путешественников частота развития ПИ-СРК в 2 раза ниже, чем после других случаев ИЭ [23]. Среди бутират-продуцирующих бактерий у больных ПИ-СРК в биоптатах снижен уровень *Subdoligranulum variable*, которая стимулирует продукцию провоспалительного интерлейкина (IL)-1 β , чего не наблюдается у здоровых индивидуумов. Это указывает на специфическую активность иммунной системы хозяина против симбиотических микробов и при патологических состояниях, а также на биполярные комплексные взаимодействия КМ с иммунной системой при ПИ-СРК [2].

Кишечная проницаемость и иммунная дисрегуляция. У части больных с ПИ-СРК в эксперименте установлена повышенная кишечная проницаемость [7, 20]. Наблюдение за больными, перенесшими ИЭ, показали, что со временем повышенная кишечная проницаемость уменьшается, за исключением больных, у которых развился ПИ-СРК. Повышенная кишечная проницаемость уже на ранних стадиях у больных с СРК и ПИ-СРК сочетается с низкоинтенсивной кишечной иммунной активацией [3]. У больных с ПИ-СРК в слизистой оболочке кишки также повреждена врожденная иммунная система, включающая тучные клетки и макрофаги [2]. Количество тучных клеток, окружающих нервные волокна в слизистой терминального отдела подвздошной кишки, у больных с ПИ-СРК значительно выше по сравнению со здоровыми лицами, причем эти изменения строго коррелируют с наличием абдоминальной боли и вздутия.

Энтероэндокринные пути. Энтерохромаффинные клетки являются ключевыми регуляторами многих кишечных функций, включая моторику и висцеральную чувствительность, при которых ключевой сигнальной молекулой является 5-НТ (5-гидрокситриптамин или серотонин). Недавние исследования показали, что, кроме продукции 5-НТ организмом хозяина, в его синтезе участвуют кишечные комменсалы, в частности спорообразующие *Clostridiales*, входящие в фило тип *Firmicutes*. У больных с ПИ-СРК обнаруживаются изменения метаболизма 5-НТ. Так, при *Campylobacter*-ассоциированном и *Shigella*-ассоциированном ПИ-СРК количество энтерохромаффинных клеток значительно больше, чем у здоровых лиц [15, 26].

Генетика. В настоящее время исследована ассоциация 79 генов с фенотипом ПИ-СРК. Обнаружена ассоциация 4 вариаций, в частности двух — в колоколоподобных рецепторах-9 (рецепторы распознавания), и по одной — в ИЛ-6



СРК	Нарушение стула	Абдоминальная боль	Вздутие
Смешанный	Отмена слабительных и антидиарейных препаратов Рассмотреть другие препараты, приведенные ниже, для СРК с диареей и СРК с запором	Спазмолитики Трициклические антидепрессанты (предпочтительнее) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина Психотерапия	Рифаксимин Пробиотики
С диареей	Лоперамид Рифаксимин Секвестранты желчных кислот Ондасетрон Элоксадолин	Спазмолитики Трициклические антидепрессанты Элоксадолин Психотерапия	Рифаксимин Пробиотики
С запором	Водорастворимые волокна Осмотические слабительные Линаклотид Любипростон	Спазмолитики Линаклотид Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина Психотерапия	Слабительные Рифаксимин Пробиотики

Рис. 2. Алгоритм ведения больных с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника [9]

(провоспалительный цитокин) и CDH1 (белок плотных контактов) у пациентов с ПИ-СРК независимо от клинических факторов риска. Также показан генетический полиморфизм фактора некроза опухоли α у пациентов с *Campylobacter*-ассоциированным ПИ-СРК [29].

Современные подходы к лечению

Согласно рекомендациям РГРФ по лечению ПИ-СРК, основанным на данных доказательной медицины, в первую очередь следует проинформировать пациентов о связи между кишечными инфекциями и СРК. Больных с ПИ-СРК вирусной природы, у которых симптомы со временем значительно уменьшаются или исчезают, следует наблюдать и по возможности провести повторное обследование. Специфических лечебных рекомендаций для ПИ-СРК нет, поэтому лечение проводят как при СРК, в зависимости от его подтипа (положения 1–3 настоящего руководства)

[9]. Общий алгоритм лечения ПИ-СРК, предложенный РГРФ, представлен на рис. 2.

Поскольку большинство пациентов с ПИ-СРК имеют смешанный подтип или СРК-Д, они должны получать соответствующее лечение. Нефармакологические методы включают ограничение или исключение пищи, богатой FODMAP, что особенно полезно при ПИ-СРК-Д. При этом подтипе применяют антидиарейные агенты, антагонисты серотонина, модуляторы кишечной микробиоты, противовоспалительные средства, стабилизаторы тучных клеток, секвестранты желчных кислот, психотропные средства, новые опиоидные агонисты. Некоторые из этих групп препаратов давно применяют в клинической практике, другие находятся в стадии клинических испытаний [6].

Спазмолитики являются классом препаратов, которые обычно обеспечивают кратковременный симптоматический эффект при СРК. Чаще всего

применяются масло мяты перечной, отилония бромид, гиосцина бромид, циметоприма бромид, пинаверия бромид и дицикломина гидрохлорид, эффективность которых превышает плацебо. Относительно широко применяемого лоперамида нет убедительных данных того, что он полезен для облегчения боли и диареи при СРК-Д [9].

Как показано выше, СРК-Д, включая ПИ-СРК, ассоциируется с повышенной серотонинергической активностью. Ожидалось, что антагонисты серотонина будут полезны при лечении СРК-Д. Проведенный метаанализ показал, что количество больных, которых нужно пролечить антагонистами 5-НТ₃ (алосетрон, силансетрон), чтобы получить эффект у 1 пациента, равняется 7 (95 % ДИ 5–11). Однако серьезные побочные эффекты, такие как развитие ишемического колита, резко ограничили их клиническое применение [6].

Примерно у трети больных СРК-Д повышен синтез желчных кислот или их фекальная экскреция, что может приводить к диарее. В связи с этим можно применять секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин или колестипол. Психотропные препараты с антихолинергической активностью, например, трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, десипрамин) или опиоидные агонисты, такие как элюксадолин, также эффективны при СРК-Д [9].

Учитывая то, что ПИ-СРК инициируется инфекцией, а КМ может быть связана с развитием симптоматики, модуляция изменений КМ при помощи неабсорбируемых антибиотиков, таких как рифаксимин («Альфа Нормикс»), может рассматриваться как лечение первой линии при этой патологии (положение 4 настоящего руководства) [9].

Как известно, рифаксимин («Альфа Нормикс») — селективный невсасывающийся кишечный антибиотик, одобренный FDA для лечения печеночной энцефалопатии, диареи путешественников и СРК-Д. Проведено три рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) эффекта рифаксими́на при СРК. Во всех РКИ установлено статистически значимое улучшение симптоматики у пациентов с СРК, особенно уменьшение вздутия. В наибольшем РКИ (2-я фаза мультицентрового двойного слепого РКИ) исследовали краткосрочную и долгосрочную эффективность рифаксими́на для облегчения симптомов у больных с СРК-Д по сравнению с плацебо [21]. Сравнивали две группы взрослых пациентов с СРК-Д, которые получали рифаксимин в дозе 550 мг 2 раза в сутки или плацебо в течение 14 дней, после чего на протяжении

14 дней в обеих группах назначали плацебо, а затем наблюдали больных в течение 12 нед. Пациенты, получавшие рифаксимин, отмечали значительное улучшение по сравнению с плацебо всех симптомов СРК (52 % против 44 %; $p = 0,03$) и уменьшение вздутия живота (46 % против 40 %; $p = 0,04$). К концу 12-й недели наблюдения доля пациентов с облегчением симптомов и вздутия живота после приема рифаксими́на увеличилась до 62 и 59 % соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо). Во всех исследованиях рифаксимин хорошо переносился с общей частотой побочных эффектов не больше, чем при применении плацебо. Поскольку рифаксимин («Альфа Нормикс») исследовали у больных с СРК-Д, в рекомендациях упомянуто, что он наиболее эффективен у пациентов с СРК-Д или СРК с преобладанием вздутия в дозе 1200 мг/сут в течение 10–14 дней [22]. В наиболее тяжелых случаях, а также при недостаточной эффективности суточную дозу рифаксими́на можно повышать до 1600 мг/сут.

Лечение рифаксиминотом ассоциируется с положительными изменениями КМ, уменьшением дисбиоза, повышением уровня лактобактерий через 1 мес после его курсового применения, поэтому в последние годы рифаксимин позиционируется не только как селективный кишечный антибиотик, а и как эубиотик, то есть препарат, способствующий нормализации КМ. Последние исследования на животных моделях показали эффективность рифаксими́на относительно развития ПИ-СРК после ИЭ, а также продемонстрировали его новые эффекты. Так, показано, что рифаксимин обладает противовоспалительной эффективностью, а также улучшает состояние кишечного барьера и висцеральную гиперчувствительность у экспериментальных мышей с *T-spiralis*-индуцированными ПИ-СРК, причем эти эффекты проявляются независимо от воздействия рифаксими́на на КМ [12].

Некоторые исследования показали потенциальную пользу при СРК и ПИ-СРК пробиотиков и трансплантации фекальной микробиоты [13]. Однако необходимо провести дополнительные исследования в этом направлении.

Противовоспалительные препараты, такие как месаламин, также могут быть полезны у части больных с ПИ-СРК (положение 5 настоящего руководства). В мультицентровом неконтролируемом немецком исследовании, а также двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании были показаны преимущества месаламина (2 г/сут) над плацебо, хотя и у небольшого количества больных с ПИ-СРК [9].

Выводы

Таким образом, ПИ-СРК является достаточно распространенной патологией, встречающейся примерно у 1 из 10 индивидуумов, перенесших острый инфекционный гастроэнтерит. Поскольку острый ИЭ — один из основных факторов риска СРК, а последний может быть объективно идентифицирован после перенесенной инфекции, это позволяет опровергнуть утверждение, что СРК является криптогенным состоянием. Основные факторы риска развития ПИ-СРК включают женский пол, молодой возраст, определенные психологические факторы до или во время острого ИЭ

(беспокойство, депрессия, соматизация и др.), а также тяжесть и продолжительность течения ИЭ. При естественном течении ПИ-СРК со временем его проявления стихают, а общий прогноз может быть лучше, чем при СРК в целом. Патопфизиология ПИ-СРК является мультифакторной и включает нарушение моторики, висцеральную гиперчувствительность, дисбиоз, иммунную активацию, изменения со стороны энтероэндокринных клеток, генетические факторы. Поскольку специфические лечебные рекомендации для ПИ-СРК пока не разработаны, его лечение аналогично терапии разных подтипов СРК.

Статья опубликована при поддержке ООО «Сона-Фармэксим».

Список литературы

1. Chaudhary N.A., Truelove S.C. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases // *Q. J. Med.* — 1962. — Vol. 31. — P. 307—322.
2. Chen J., Zhang Y., Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome // *BMC Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 91.
3. Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M. et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 392—400.
4. Donnachie E., Schneider A., Mehring M. et al. Incidence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue following GI infection: a population-level study using routinely collected claims data // *Gut.* — 2018. — Vol. 67. — P. 1078—1086.
5. Drossman D. Rome IV: functional gastrointestinal disorders — disorders of gut-brain interaction // *Gastroenterology.* — 2016. — Vol. 150. — P. 1257—1261.
6. Drossman D.A. Improving the treatment of irritable bowel syndrome with the Rome IV Multidimensional Clinical Profile // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — Vol. 13. — P. 694—696.
7. 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—1294.
8. Faith J.J., Guruge J.L., Charbonneau M. et al. The longterm stability of the human gut microbiota // *Science.* — 2013. — Vol. 341. — P. 237439.
9. Giovanni B., Madhusudan G., Premysl B. et al. Rome Foundation Working Team Report on post-infection irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2019. — Vol. 156. — P. 46—58.
10. Gwee K.A., Leong Y.L., Graham C. et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction // *Gut.* — 1999. — Vol. 44. — P. 400—406.
11. Jalanka J., Salonen A., Fuentes S. et al. Microbial signatures in post-infectious irritable bowel syndrome — toward patient stratification for improved diagnostics and treatment // *Gut. Microbes.* — 2015. — Vol. 6. — P. 364—369.
12. Jin Y., Ren X., Li G. et al. Beneficial effects of rifaximin in postinfectious irritable bowel syndrome mouse model beyond gut microbiota // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2018. — Vol. 33. — P. 443—452.
13. Johnsen P.H., Hilpusch F., Cavanagh J.P. et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate- to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, singlecentre trial // *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.* — 2018. — Vol. 3. — P. 17—24.
14. Kanazawa M., Palsson O.S., van Tilburg M.A. et al. Motility response to colonic distention is increased in postinfectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2014. — Vol. 26. — P. 696—704.
15. Kim H.S., Lim J.H., Park H. et al. Increased immunohistochemical expression of immunohistochemical markers in intestinal mucosa of postinfectious irritable bowel syndrome patients 3 years after acute Shigella infection—an observation in a small case control study // *Yonsei Med. J.* — 2010. — Vol. 51. — P. 45—51.
16. Klem F., Wadhwa A., Prokop L. et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis // *Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 152. — P. 1042—1054.
17. Litleskare S., Rortveit G., Eide G.E. et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue 10 years after Giardia infection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2018. — Vol. 16. — P. 1064—1072.
18. Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota // *Nature.* — 2012. — Vol. 489. — P. 220—230.
19. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X. et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery // *Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 131. — P. 445—450.
20. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X. et al. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 1317—1322.
21. Menees S.B., Maneerattannaporn M., Kim H.M. et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 28—35.
22. Pimentel M., Lembo A., Chey W.D., Zakko S., and TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 22—32.
23. Schwiller-Kiuntke J., Mazurak N., Enck P. Systematic review with meta-analysis: post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhea // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2015. — Vol. 41. — P. 1029—1037.
24. Shah E.D., Riddle M.S., Chang C. et al. Estimating the contribution of acute gastroenteritis to the overall prevalence of irritable bowel syndrome // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 18. — P. 200—204.
25. Spiller R., Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome // *Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 136. — P. 1979—1988.

26. Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P. et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome // *Gut*. — 2000. — Vol. 47. — P. 804–811.
27. Sundin J., Rangel I., Repsilber D. et al. Cytokine response after stimulation with key commensal bacteria differ in post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) patients compared to healthy controls // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10. — e0134836.
28. Thabane M., Kottachchi D.T., Marshall J.K. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26. — P. 535–544.
29. Villani A.C., Lemire M., Thabane M. et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis // *Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 138. — P. 1502–1513.
30. Wadhwa A., Al Nahhas M.F., Dierkhisng R.A. et al. High risk of post-infectious irritable bowel syndrome in patients with *Clostridium difficile* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2016. — Vol. 44. — P. 576–582.
31. Wensaas K.A., Langeland N., Hanevik K. et al. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: historic cohort study // *Gut*. — 2012. — Vol. 61. — P. 214–219.
32. Wouters M.M., Van Wanrooy S., Nguyen A. et al. Psychological comorbidity increases the risk for postinfectious IBS partly by enhanced susceptibility to develop infectious gastroenteritis // *Gut*. — 2016. — Vol. 65. — P. 1279–1288.
33. Youmans B.P., Ajami N.J., Jiang Z.D. et al. Characterization of the human gut microbiome during travelers' diarrhea // *Gut. Microbes*. — 2015. — Vol. 6. — P. 110–119.

С. М. Ткач¹, Н. М. Мірзабаєва²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Постінфекційний синдром подразненого кишечника: останні рекомендації робочої групи Римського фонду

Існування такої форми синдрому подразненого кишечника (СПК) як постінфекційний СПК (ПІ-СПК) давно доведено клініко-лабораторними та епідеміологічним дослідженнями, проведеними в різних географічних і клінічних умовах. Проте офіційних клінічних рекомендацій з діагностики та лікування ПІ-СПК тривалий час не було. Для того щоб узагальнити наявні докази з патофізіології, діагностики і лікування ПІ-СПК, Римський фонд створив робочу групу з цього питання, яка представила звіт і рекомендації, котрі ґрунтуються на сучасних даних літератури та клінічному досвіді. Робоча група провела ретельний аналіз баз даних публікацій, які описують клінічні особливості (діагностику), патофізіологію (кишкові сенсомоторні функції, кишкова мікробіота, імунна дисрегуляція, бар'єрна дисфункція, ентероендокринні шляхи, генетика) і тваринні моделі ПІ-СПК. При цьому використовували систему консенсусу на основі Delphi для створення клінічних рекомендацій з ведення хворих із ПІ-СПК, котрі ґрунтуються на даних доказової медицини та клінічному досвіді членів цієї групи. ПІ-СПК розвивається приблизно у 10% пацієнтів після перенесеного інфекційного ентериту. До чинників ризику належать жіноча стать, молодший вік, психологічний дистрес під час або перед гострим гастроентеритом, тяжкість гострого епізоду. В патогенезі ПІ-СПК мають значення зміни в мікріобіомі кишечника, а також чинники епітеліальної, серотонінергічної та імунної системи, хоча самі механізми розвитку та прогресування ПІ-СПК не повністю зрозумілі. Оскільки специфічні лікувальні рекомендації для ПІ-СПК не розроблено, його лікування аналогічне терапії СПК. Наведено алгоритм діагностики та лікування ПІ-СПК. Запропоновано напрями майбутніх досліджень.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, постінфекційний синдром подразненого кишечника, патогенез, діагностика, лікування, Римські критерії.

S. M. Tkach¹, N. M. Mirzabayeva²

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv

² P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

The post-infection syndrome of the irritable bowel: recent recommendations of the Rome Foundation Working team

The presence of such form of the irritable bowel syndrome (IBS) as a post-infection IBS (PI-IBS) was proved a long time ago in the clinical-laboratory and epidemiological investigations, conducted in various geographic and clinical conditions. However, the official clinical recommendations on the diagnosis and treatment of PI-IBS were absent for a long time. With the purpose of summarizing the existing evidence in pathophysiology, diagnosis

and treatment of PI—IBS, the Rome Foundation established a post-infection IBS Working Team, that presented the report and recommendations, based on the literature search and clinical experience. The Working Team performed a thorough analysis of the database of existing literature sources describing clinical peculiarities (diagnosis), pathophysiology (intestinal sensomotor functions, intestinal microbiota, immune deregulation, barrier dysfunction, enteroendocrine pathways, genetics) and animal models of the PI—IBS. With this, to create clinical recommendation for the management of patients with PI—IBS, the Delphi consensus system was used, which is based on the evidence-based medicine and own clinical experience of the team members. There is consistent evidence indicating that PI—IBS can develop in near 10% of patients following an episode of acute infectious gastroenteritis. The risk factors include female gender, younger age, psychological distress during or before an episode of acute infectious gastroenteritis, and the episode severity. In the PI—IBS, the following factors play an important role: changes in the intestinal microbiota, factors of the epithelial, serotonergic and immune systems, although the mechanisms of the PI—IBS development and progression per se are still not fully understood. Since specific therapeutic recommendations for PI—IBS have not been developed yet, its treatment is similar to the IBS therapy. The algorithm for the PI—IBS diagnosis and treatment has been presented, and directions for the future investigations have been proposed.

Key words: irritable bowel syndrome, post-infection syndrome of the irritable bowel, pathogenesis, diagnosis, treatment, Rome criteria. □

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13а

Стаття надійшла до редакції 25 січня 2019 р.