

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, А.А. Мартычук, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Пища как незаслуженно забытый фактор при синдроме раздраженной кишки

Примерно 7-20% взрослого населения испытывают симптомы, характерные для синдрома раздраженной кишки (СРК), расстройства, характеризующегося наличием эпизодов рецидивирующих болей в животе, сочетающихся с нарушением стула, при отсутствии признаков структурных или легко идентифицируемых биохимических отклонений, которые могли бы объяснить эти симптомы. Среди известных патогенетических факторов СРК рассматривают нарушение моторики, висцеральную гиперчувствительность, генетические причины, нарушение барьерной функции кишечника, иммунологическую дисрегуляцию, изменения кишечной микрофлоры, а также психосоциальные аспекты.



С.М. Ткач

В последнее время все больше внимания уделяется роли пищи при СРК. Многие пациенты связывают свои симптомы заболевания с приемом определенных продуктов, сочетаний продуктов или самой пищей. Например, более 60% больных с СРК предъявляют жалобы на ухудшение самочувствия после еды, 28% из них отмечают его в течение 15 мин после приема пищи и 93% — в течение последующих трех часов. К сожалению, недостаток эмпирических данных, доказывающих причинно-следственную связь симптомов СРК с какими-либо пищевыми продуктами или последовательно отражающих улучшение симптомов при исключении определенных продуктов, привел к тому, что среди клиницистов сформировался скептический взгляд на диету как на существенный лечебный фактор при СРК. Даже сегодня большинство гастроэнтерологов и врачей первичного звена практически не имеют структурированной подготовки по вопросам диетотерапии при СРК. Отсутствие энтузиазма в отношении диетотерапии со стороны врачей приводит к тому, что многие пациенты с СРК все чаще самостоятельно ищут различные диетические решения для лечения своих симптомов, например, исключают жирную пищу, фрукты, глютен, молоко/молочные продукты или меняют содержание клетчатки в потребляемой пище. Такой бессистемный подход ожидаемо приводит к противоречивым результатам, что не идет на пользу ни больным, ни врачам.

Масштабы проблемы

Неблагоприятные реакции на пищу выявляются у 5-45% общей популяции, причем 30-50% из них составляют жалобы на работу желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Продукты, провоцирующие гастроинтестинальные симптомы, часто называют продуктами-триггерами, диетическими триггерами или продуктами-виновниками. Хотя пищевая непереносимость (ПН) встречается часто, с уверенностью она может быть выявлена лишь у небольшой части населения, поскольку для ее диагностирования используется специальное исследование — двойное слепое исключение продуктов с последующей провокацией. В рамках одного из демографических исследований с участием 20 тыс. человек на ПН жаловались 20,4% субъектов. Из 93 пациентов, которые участвовали в двойном слепом плацебо-контролируемом пищевом исследовании, положительная реакция на восемь тестируемых продуктов отмечалась у 11,4-27,4% индивидов. Женщины демонстрировали пищевую непереносимость чаще и показали более высокий уровень позитивных реакций на пищевые пробы.

По данным разных исследований, среди больных с СРК на ПН жаловались 20-67% субъектов, что было значительно чаще, чем в аналогичных подобранных контрольных группах. В одном из популяционных мониторингов ПН отмечалась более чем у 50% пациентов с СРК, что было в два раза чаще, чем среди исследуемых без СРК. В другом исследовании было обнаружено, что

пациенты гастроэнтерологических клиник с окончательным диагнозом СРК в четыре раза чаще жаловались на пищевую аллергию (ПА) или неблагоприятные реакции на пищу. Наличие побочных реакций на пищу у больных с СРК хорошо коррелировало с женским полом и высоким уровнем тревожности.

Многие пациенты, страдающие СРК, сообщают об ассоциировании симптомов с определенными продуктами питания. Несмотря на то что пищевые продукты, вызывающие эти симптомы, могут быть четко идентифицированы, соответствующие симптомы часто неспецифичны и характерны для функциональных расстройств, таких как СРК. Хотя многие больные с СРК указывают на конкретные продукты-триггеры (чаще всего молочные продукты, фруктозу, продукты из пшеницы и кофеин), существует мало доказательств того, что такие пациенты страдают от истинной ПА. Безусловно, у некоторых больных с СРК наблюдается пищевая аллергия, однако удельный вес таких пациентов невелик. Кроме того, следует помнить о том, что могут быть перекрестные симптомы между СРК и ПН/ПА, поскольку они имеют сходные клинические проявления.

Нередко больные с СРК до обращения за медицинской помощью самостоятельно экспериментируют с рационом питания или ограничивают свой рацион. Наиболее часто упоминаемыми в этой связи продуктами питания являются пшеница, кукуруза, молочные продукты, кофе, чай и цитрусовые. В популяционной выборке 2005 г., в которой сравнивались диетическое потребление конкретных продуктов питания отдельными лицами с СРК или диспепсией и лицами, не имеющими симптомов, никаких различий в потреблении часто подозреваемых продуктов-триггеров выявлено не было. Однако в ходе опроса более 1200 лиц с СРК 63% из них были заинтересованы в получении информации о том, каких продуктов им следует избегать. Модификация диеты, которую больные СРК самостоятельно пытались применять для облегчения своих симптомов, включала потребление пищи небольшими порциями (69%), ограничение или отказ от жирной пищи (64%), молочных продуктов (54%), углеводов (43%), кофеина (41%), алкоголя (27%), мяса (21%), а также увеличение потребления клетчатки (58%).

Каким образом пища вызывает симптомы СРК?

Переваривание пищи является основной функцией ЖКТ, а прием пищи, вызывая изменения в сенсорно-моторной и секреторной функции ЖКТ, может способствовать появлению симптомов СРК. После всасывания питательных веществ проксимальная часть желудка расслабляется, а верхняя часть ЖКТ перекрывается от межпищеварительной моторики к сытой перистальтике, характеризующейся фазовыми сокращениями антрального отдела желудка и тонкого кишечника. Кроме того, прием пищи стимулирует желудочную и панкреатическую секрецию,

сочетающуюся с выделением нескольких анорексигенных гормонов, таких как холецистокинин (ХЦК) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1).

Считается, что пища может влиять на образование симптомов со стороны ЖКТ путем стимуляции механо- или хеморецепторов, активации путей двигательных рефлексов, изменения секреции и (толстокишечной) ферментации.

Большинство исследователей считают, что желудок не распознает питательные вещества или калорийный состав пищи и что механическое растяжение объемом принятой пищи является основным желудочным сенсорным сигналом после приема пищи. Чувствительные к растяжению механорецепторы желудка участвуют в определении потребленного объема пищи и запуске процесса аккомодации (расслабления проксимальной части желудка), которая позволяет хранить пищу без увеличения внутрижелудочного давления. Возможно, объем пищи в желудке является триггером и для начальной фазы желудочно-толстокишечного рефлекса — индуцированного пищей повышения тонуса и фазовой сократимости толстой кишки. Ранней (желудочной) фазе толстокишечной сократительной активности в ответ на потребление пищи содействует активация механорецепторов желудка, она может быть воспроизведена путем растяжения желудочного баллона и подавляется атропином. Поздняя (кишечная) фаза зависит от дуоденального расщепления и всасывания питательных веществ.

Поступление нутриентов в тонкую кишку активирует другой набор нервных и гормональных реакций, поскольку она хорошо распознает наличие питательных веществ и их состав. Специализированные рецепторы на энтероэндокринных клетках обнаруживают наличие определенных компонентов пищи, pH и осмолярность тонкокишечного содержимого. В результате изменения высвобождения пептидов и других сигнальных молекул активируются нервные и гормональные механизмы, которые могут влиять на сенсорно-моторную функцию ЖКТ и афферентную сигнализацию. В целом наличие нутриентов, соляной кислоты или гиперосмолярной жидкости в двенадцатиперстной кишке активирует нейрогормональные механизмы, которые замедляют дальнейшую эвакуацию содержимого желудка в тонкий кишечник путем ингибирования желудочного тонуса, фазовых сокращений и закрытия привратника. Например, поступление липидов в двенадцатиперстную кишку активируют рецепторы длинноцепочечных жирных кислот GPR120 (и, возможно, GPR40) и высвобождают ХЦК из I-клеток. ХЦК, являясь мощным стимулятором моторики ЖКТ, участвует в кишечной фазе желудочно-толстокишечного рефлекса. У многих больных СРК этот рефлекс повышен, и именно он участвует в постприанальном усилении симптомов, которое наблюдается у большинства пациентов. Тем не менее кишечный ответ на прием пищи не ингибируется таким антагонистом рецепторов ХЦК-А, как локсиглумид.

Недавние исследования у пациентов с СРК показали чрезмерное увеличение ректальной чувствительности в ответ на растяжение после приема пищи. Поскольку в данных исследованиях самым сильным стимулом выступали липиды, высказывалось предположение, что ХЦК может быть вовлечен в этот процесс, а экзогенно введенный ХЦК может способствовать повышению ректальной чувствительности.

Некоторые питательные компоненты имеют способность активировать афферентные пути, меняя рефлекторную деятельность или высвобождение пептидов ЖКТ. Например, наличие глюкозы в полости желудка индуцирует высвобождение ГПП-1 и серотонина, а также кишечные пептиды, которые могут изменять висцеральную сенсорно-моторную функцию и способствовать вызванному пищей ухудшению симптомов. Недавно было выявлено, что в тонком кишечнике экспрессируются T1R- и T2R-вкусовые рецепторы, сопряженные с G-белком. Вкусовые рецепторы взаимодействуют со специфическими Gα-субъединицами, в том числе с α-гаструцином, вкусовым сигнальным белком. Иммуногистохимические исследования показали, что α-гаструцин экспрессируется на нескольких типах энтероэндокринных клеток, в связи с чем было предположено, что активация сигнальных молекул вкусовых рецепторов может изменять высвобождение пептидов ЖКТ, таких как ГПП-1 или ХЦК. В свою очередь, эти гормоны могут изменять эндокринную секрецию и аппетит, а также влиять на моторику и сенсорное восприятие, способствуя тем самым появлению симптомов, вызванных приемом пищи. Наконец, на энтероэндокринных клетках и афферентных нервах кишечника экспрессируются переходящие рецепторные потенциальные катионные каналы, которые могут распознавать внутрипросветные компоненты, такие как кислотность или наличие пищевых компонентов (например, ментол или капсаицин), которые также могут изменить сенсорно-моторную функцию ЖКТ посредством активации нервных или гуморальных путей. Наличие вкусовых рецепторов и переходящих рецепторных потенциальных катионных каналов, а также их связь с высвобождением функциональных сигнальных молекул ЖКТ или активацией нервных путей потенциально может объяснить непереносимость определенных продуктов или нарушений вкуса, о которых часто сообщают пациенты с СРК и которые не могут быть объяснены ПА.

Физические свойства нутриентов также могут способствовать появлению симптомов, связанных с приемом пищи. Так, невсасывающиеся компоненты пищи могут способствовать возникновению симптомов СРК либо из-за изменения моторики и транзита, либо из-за ферментации, вызванной бактериальной флорой толстой кишки. Осмотически активные вещества в тонком кишечнике, в частности невсасывающиеся сахара, притягивают жидкость, что может привести к повышению сократительной способности кишки, ускорению

Продолжение на стр. 24.

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, А.А. Мартычук, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Пища как незаслуженно забытый фактор при синдроме раздраженной кишки

Продолжение. Начало на стр. 23.

толстокишечного транзита, повышенному газообразованию и диарее. Вполне возможно, что такие реакции могут усиливаться у пациентов с СРК, при котором тонкокишечный транзит и содержание воды в просвете кишки часто отличаются от нормальных. Клетчатка, особенно нерастворимая, может способствовать бактериальной ферментации в толстой кишке и возникновению таких симптомов, как вздутие и растяжение живота. Поскольку микрофлора кишечника при СРК часто изменена, ферментация у больных СРК может усиливаться и приводить к появлению симптомов.

Таким образом, пища может влиять на возникновение симптомов со стороны ЖКТ множественными путями. Они включают в себя активацию механорецепторов желудка в зависимости от объема и физических свойств пищи, а также активацию хеморецепторно-активированных путей посредством множества механизмов распознавания нутриентов. Невсасывающиеся компоненты пищи могут влиять на функцию и чувствительность ЖКТ из-за осмотического действия и толстокишечной ферментации. Существуют новые данные о некоторых связанных с питательными веществами изменениях функции ЖКТ при СРК, которые включают усиленный желудочно-толстокишечный рефлекс, повышенную чувствительность к растяжению прямой кишки после приема липидов, а также изменение кишечной микрофлоры, которые могут быть связаны с ферментацией невсасывающихся остатков. Подробные исследования, изучающие потенциально измененное восприятие нутриентов при СРК, по-прежнему отсутствуют.

Пищевая аллергия и пищевая непереносимость

До 25% населения считает, что у них есть ПА. Тем не менее истинная ПА встречается примерно у 4-8% детей и только у 1-4% взрослых. Хотя имеются отдельные данные, свидетельствующие об увеличении распространенности ПА в последние годы, большинство исследований свидетельствуют о том, что 50-90% случаев предполагаемой ПА на самом деле являются не аллергией, а ПН (неблагоприятной реакцией на пищу) или пищевой аверсией (отказом от пищи из-за того, что она потенциально вредная, социально невоспринимаемая или неприятная).

Истинная ПА является иммунологической обусловленной неблагоприятной реакцией, которая повторяется после того, как предрасположенный человек принимает определенный пищевой продукт. Несмотря на то что непищевая аллергия может быть диагностирована на основании четко определенных критериев, диагностировать ПА гораздо сложнее. Это связано с тем, что многие проявления ПА, такие как першение во рту/горле, тошнота, рвота, боль в животе, диарея и запоры могут быть ошибочно приняты за признаки других заболеваний. Наиболее хорошо распознаваемые аллергические реакции на пищу являются IgE-обусловленными (I тип гиперчувствительности) или не IgE-обусловленными, включая III тип гиперчувствительности (реакции с участием иммунных комплексов IgG или IgM) и IV тип гиперчувствительности (замедленный тип или клеточно-обусловленные реакции). В таблице 1 приведена классификация патофизиологических реакций на пищевые продукты.

Наиболее точно установленный механизм ПА связан с выработкой антител IgE

против определенных продуктов питания (чаще всего коровьего молока, яиц, арахиса, орехов, морепродуктов, моллюсков). Диагностика IgE-обусловленной ПА производится путем тщательного документирования случаев, сопровождающихся выявлением IgE-чувствительности путем проведения скарификационных проб или in vitro-тестов, подтвержденных положительной пищевой провокацией. Если реакция не является IgE-обусловленной (как, например, у некоторых детей с аллергией на коровье молоко), эти тесты часто неэффективны. Выработка Т-хелперами цитокинов 2 типа преобладает у аллергиков в ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани и слизистой оболочке. Поскольку у людей может развиваться иммунологическая сенсibilизация (о чем свидетельствует наличие аллергенспецифических IgE) к пищевым алергенам без клинических симптомов при приеме этих продуктов, IgE-обусловленная ПА требует как наличия сенсibilизации, так и развития конкретных признаков и симптомов при приеме пищи. Сенсibilизации самой по себе недостаточно, чтобы диагностировать ПА. Образование антител IgE при воздействии антигена не обязательно вызывает клинические проявления и наоборот (ремиссия аллергического заболевания не обязательно коррелирует с уменьшением количества антител).

Врачи, однако, могут использовать обнаружение этих антител для выявления потенциальных провоцирующих антигенов, клиническое значение которых может быть подтверждено только путем воспроизведения симптомов после пероральной пищевой провокации. Кроме того, отсутствие таких антител помогает исключить наличие IgE-обусловленной ПА. Двойная слепая плацебо-контролируемая пищевая провокация является золотым стандартом для установления наличия ПА. Воспроизведение симптомов со стороны ЖКТ после односторонней слепой или открытой пищевой провокации является иллюстративным методом диагностики, хотя при этом высока вероятность плацебо-реакций.

Спектр пищевой аллергии также включает замедленные или клеточно-обусловленные заболевания, такие как эозинофильные заболевания ЖКТ (эзофагит, гастроэнтерит и колит), пищевой белковый энтероколит (у маленьких детей) и пищевой атопический дерматит. Они могут быть обусловлены Т-клетками или IgE. Два конкретных проявления, которые также подпадают под категорию ПА, включают синдром пищевой/пыльцевой аллергии и синдром латексной ПА, при которых возникают жалобы на кожные проявления и симптомы со стороны ЖКТ, а также может возникать бронхоспазм и анафилаксия.

Пищевая непереносимость является неиммунологической неблагоприятной реакцией на пищу и может быть связана с компонентами продуктов, такими как фармакологические агенты (гистамин, сульфиты, кофеин), энзимным дефицитом (например, лактазная недостаточность), индивидуальными специфическими нарушениями обмена веществ (галактоземия, непереносимость алкоголя) или своеобразными реакциями, вызываемыми неизвестным механизмом. Симптомы ПН могут охватывать широкий спектр, как правило, незначительных жалоб, таких, например, как головные боли. Фармакологические реакции на пищу и пищевые добавки могут быть вызваны вазоактивными аминами (дофамином, гистамином, серотином, фенилэтиламином, тирамином),

содержащимися в определенных продуктах, и компонентами пищевых добавок, такими как сульфиты, тартразин и глутамат. Симптомы таких реакций обычно проявляются за пределами ЖКТ в виде головной боли, астмы и кожной сыпи.

Пищевая аллергия и пищевая непереносимость при СРК

Во многих исследованиях были попытки изучить распространенность ПА у пациентов с гастроинтестинальными симптомами. В одном из исследований больных с СРК и воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) 32% исследуемых отмечали неблагоприятные реакции на пищу и указывали их как причину гастроинтестинальных симптомов. У 14% пациентов была заподозрена ПА, однако она была подтверждена при эндоскопической провокации алергеном и/или назначении элиминационной диеты и последующей провокационной пробе только у 3,2% больных. Схожие результаты были получены Daïnese и соавт., которые не обнаружили различий в частоте положительных кожных тестов у пациентов с СРК с наличием и отсутствием неблагоприятных реакций на пищу.

Распространенность СРК-подобных симптомов увеличивается у больных с признаками аллергии, такими как ринит и астма, по сравнению с пациентами без аллергии. В одном из исследований было показано, что среди страдающих астмой СРК отмечается значительно чаще по сравнению с пациентами с другими легочными заболеваниями и здоровыми людьми. У лиц с атопическими заболеваниями зафиксированы незначительные гистологические отклонения в ЖКТ, а у пациентов с СРК с диареей достоверно чаще наблюдаются атопические состояния. Более высокая распространенность аллергических симптомов у гастроэнтерологических больных и частота СРК-подобных симптомов у страдающих аллергией предполагают, что атопические заболевания и гастроинтестинальные симптомы могут быть связаны между собой независимо от того, считают ли пациенты пищевую гиперчувствительность (ПГ) основной причиной их симптомов.

По мнению некоторых авторов, у пациентов с атопическими заболеваниями нарушена барьерная функция кишечника, о чем свидетельствует повышенная кишечная проницаемость. В недавнем исследовании Lillestol и соавт. изучалась возможная связь между атопическим заболеванием, легким воспалением слизистой оболочки кишечника и симптомами СРК у пациентов с ПГ. У 71 больного с ПГ оценивали симптоматику, проводили скарификационные пробы, изучали сывороточные маркеры аллергии, а также кишечную проницаемость. Среди пациентов, которые сообщили о наличии у себя ПГ, была отмечена высокая распространенность СРК и атопических заболеваний (93 и 61% соответственно). Больные с атопическими симптомами имели повышенную кишечную проницаемость и плотность IgE-содержащих

клеток по сравнению с пациентами без атопических симптомов, однако гастроинтестинальные симптомы среди представителей этих групп не отличались. Некоторые исследователи предложили выделять атопический СРК в качестве новой подгруппы СРК, а тучные клетки слизистой кишечника рассматривать как возможный ключевой патофизиологический фактор.

Повышенные уровни специфических пищевых сывороточных IgE- и IgG4-антител связаны с атопическими состояниями, вызванными ПГ, хотя значение повышенного уровня IgG4-антител и ставится под сомнение. Появляется все больше доказательств того, что эти антитела патофизиологически значимы и при СРК. Zag и соавт. исследовали 108 больных с СРК при помощи определения титра IgG4 и IgE, а также скарификационных проб, сравнивая их с контрольной группой. Из 16 общих продуктов питания в группе пациентов с СРК были значительно более высокие титры на пшеницу, сою, говядину, свинину и баранину по сравнению с контрольной группой, но никакой разницы по титрам IgE или скарификационным пробам не обнаруживалось. Никакой корреляции не наблюдалось также между характером повышенных титров IgG4 антител и симптомами больных то есть, не было никакой разницы между подтипами СРК.

Для выявления пациентов с симптомами ПГ и СРК может применяться тест активации базофилов. В недавнем исследовании Saigo и соавт. была проведена оценка распространенности ПГ к молоку или пшенице при помощи этого теста у 120 больных с симптомами СРК. Испытуемые 4 нед находились на диете, которая строго исключала молоко, пшеницу, яйца, помидоры и шоколад, после чего им был проведен ряд двойных слепых плацебо-контролируемых 2-недельных оральных пищевых провокаций с молоком и пшеницей. В итоге у 24 (20%) пациентов с СРК были зафиксированы положительные реакции на пищевые провокации с молоком и/или пшеницей и им был поставлен диагноз ПГ. Симптомы ПГ у проходивших тест возникли в среднем через три дня пищевых провокаций, а 50% больных были вынуждены прекратить пищевые провокации из-за рецидивирующих симптомов. Пациенты с ПГ, как правило, имели более длительный анамнез СРК и чаще самостоятельно указывали на наличие ПН. Тем не менее у большинства этих больных реакция на двойную слепую пищевую провокацию была отрицательной. Небольшая часть испытуемых, которые отрицали связь между пищей и симптоматикой, имели положительную реакцию на двойную слепую пищевую провокацию. Измененный лабораторный тест активации базофилов встречался чаще, чем измененные уровни сывороточных общего IgE и специфического пищевого IgE. Специфичность лабораторного анализа активации базофилов среди пациентов с СРК составила 86%, без ложноположительных результатов, определенных у здоровых людей.

Таблица 1. Патофизиологическая классификация неблагоприятных реакций на пищу

	Имунопатология	Расстройство
Аллергические	IgE-зависимая (острое начало)	Уртикария/отек Квинке Орально-аллергический синдром (обусловленный пищей и пылью) Астма, ринит Анафилаксия
	Связанные с IgE-антителами/клетками (замедленного типа/хронические)	Атопический дерматит Эозинофильные гастроэнтериты
	Клеточно-обусловленные (замедленного типа/хронические)	Пищевой белковый энтероколит Пищевой белковый проктит Целиакия
Неиммунологические	Токсичные	Инфекции/пищевые отравления
	Фармакологические	Кофеин, гистамин, тирамин, глутамат натрия
	Метаболические	Галактоземия, непереносимость алкоголя, непереносимость лактозы

Полезная информация о роли пищевых продуктов в иммуноаллергических гастроинтестинальных реакциях может быть получена и при проведении колоноскопического аллергенного провокационного теста, разработанного Bischoff и соавт. С помощью этого теста были обнаружены специфические пищевые аллергены, которые вызывали реакцию со стороны слизистой кишки у 54 из 70 (77%) больных с абдоминальными симптомами и подозрением на ПГ, в то время как у здоровых добровольцев никакой реакции не наблюдалось. Клиническая значимость этих данных, однако, требует дальнейшего изучения.

Элиминационные диеты

Многие исследователи рассматривали изменение рациона питания в качестве потенциальной стратегии лечения пациентов с СРК. В 1982 г. Jones и соавт. были одними из первых, кто продемонстрировал улучшение симптомов у 2/3 испытуемых с СРК после применения элиминационной диеты. На основании этих результатов исследователи предположили, что пищевая непереносимость является основным фактором, лежащим в основе патогенеза СРК, и что элиминационная диета может быть одним из эффективных методов лечения больных СРК. Последующие исследования, однако, не подтвердили эту гипотезу. Различные исследователи обнаруживали ПГ только у пациентов с СРК и сопутствующими атопическими заболеваниями или СРК с диареей, либо удавалось получить незначительный эффект от элиминационной диеты. В целом положительная реакция на элиминационные диеты варьировала от 15 до 71%, при этом молочные продукты, пшеница и яйца были наиболее часто исключаемыми продуктами питания. Продукты с высоким содержанием солицилатов или аминов также могут быть проблематичными для больных с СРК.

Причины, лежащие в основе выраженной вариабельности ответа на элиминационные диеты, не известны, но они могут включать в себя отсутствие стандартизированных протоколов исследований, различные критерии включения/исключения, а также непоследовательное определение ПН и проведение пищевой провокации. Кроме того, плацебо-диету трудно включить в клинические испытания, а высокая реакция на плацебо в таких испытаниях требует больших выборок для достижения соответствующей эффективности. Чтобы оценить роль элиминационной диеты у пациентов с симптомами СРК, необходимы дальнейшие хорошо продуманные и спланированные исследования.

Специфические диеты

Добавки клетчатки

Хотя увеличение количества потребляемой пищевой клетчатки продолжает оставаться стандартной рекомендацией для страдающих СРК, эффективность клетчатки при СРК подразделяется больше нюансов, чем может показаться большинству клиницистов. Недавний систематический обзор и метаанализ, которые оценивали эффективность клетчатки в лечении СРК, включили 12 исследований и 591 пациента. В рамках включенных исследований сравнивались различные формы клетчатки с плацебо или, как в одном из исследований, диета с низким содержанием клетчатки.

Два исследования включали только больных СРК с запором, в третьем таковых было 49%. В целом 52% испытуемых,

получавших клетчатку, имели стойкие симптомы или отсутствие улучшения симптомов после лечения по сравнению с 57% пациентов, которым назначалось плацебо или диета с низким содержанием клетчатки (относительный риск 0,87, 95% доверительный интервал от 0,76 до 1,00, $p=0,05$). Никакой статистически значимой гетерогенности исследований обнаружено не было ($I^2=14,2\%$, $p=0,31$), количество больных, нуждающихся в лечении с использованием клетчатки составило 11 (95% ДИ от 5 до 100). После детальной статистической обработки только семь из проведенных 12 исследований были признаны качественными и включены в метаанализ. Они показали, что пограничная польза лечения с использованием клетчатки не была очевидной (ОР персистирующих симптомов 0,90; 95% ДИ от 0,75 до 1,08).

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что не все типы добавок клетчатки одинаковы, по крайней мере в части, касающейся лечения СРК. В пяти исследованиях (221 больной), в которых сравнивались нерастворимые отруби с плацебо или диетой с низким содержанием клетчатки, употребление отрубей не привело к улучшению общих симптомов СРК (ОР персистирующих симптомов или отсутствия улучшения 1,02, 95% ДИ от 0,82 до 1,27). В одном из исследований, где оценивалась эффективность отрубей у пациентов с СРК, только 10% больных СРК сочли их полезными, тогда как ухудшение было зафиксировано у 55% участников. Кроме того, в рамках шести исследований (321 пациент) оценивались растворимая исфагула/псилиум по сравнению с плацебо. Исфагула была эффективной для улучшения общих симптомов СРК (ОР персистирующих симптомов или отсутствия улучшения 0,78, 95% ДИ от 0,63 до 0,96). Показатель NNT (количество пациентов, которым необходимо назначить лечение для получения положительного эффекта у 1 больного) для исфагулы составило 6 (ДИ от 3 до 50). В недавнем сравнительном исследовании оценивалась относительная эффективность псиллиума, 10 г ($n=85$) отрубей, 10 г ($n=97$), или рисовой муки (плацебо) ($n=93$), употребляемых два раза в день (смешанные с пищей, предпочтительно йогуртом) в течение 12 нед. После одного месяца 57% пациентов, принимающих псилиум, испытывали облегчение симптомов в течение двух из четырех недель лечения по сравнению с 40% больных, принимающих отруби (NNT=6, 95% ДИ 4-104) и 35% испытуемых, получавших плацебо. Хотя употребление псиллиума привело к значительному улучшению после первого-второго месяца, эффективность его применения уже не была такой значительной через 3 мес лечения. Наоборот, применение отрубей привело к значительному улучшению только после 3 мес лечения. Более 60% пациентов, рандомизированных в отношении приема псиллиума или отрубей, сообщили об умеренных побочных эффектах, наиболее распространенными из которых были запоры и диарея.

Таким образом, использование растворимых добавок, таких как исфагула или псилиум, хорошо поддерживается имеющимися доказательными исследованиями. Употребление клетчатки должно быть начато в дозе 10 г и медленно титрироваться с увеличением в течение нескольких недель до целевой дозы в 20-30 г пищевой клетчатки в день. К сожалению, даже при разумном употреблении клетчатка может

усугублять такие симптомы, как метеоризм, запор и диарея.

Ограничение глютена

Целиакия является иммуноопосредованным заболеванием, возникающим в результате употребления глютена — белка, содержащегося в пшенице, ячмене и ржи. У больных с целиакией пищевой глютен вызывает аномальную иммунную реакцию слизистой оболочки тонкой кишки у генетически предрасположенных лиц, связанную с HLA-DQ2 и HLA-DQ8-маркерами. Пациенты с классической формой целиакии страдают от различных симптомов ЖКТ, таких как вздутие живота, боли в животе и диарея, имеют атрофию ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки и испытывают быстрое клиническое и более постепенное гистологическое улучшение, находясь на безглютеновой диете. Последние мировые исследования показывают, что примерно 4% испытывающих симптомы СРК на самом деле больны целиакией. Существуют данные, свидетельствующие о том, что существенная часть пациентов с симптомами СРК, хотя и не соответствуют критериям диагностики целиакии, являются чувствительными к глютену. Чувствительность к глютену — это термин, используемый для описания гетерогенной группы состояний, при которых глютен приводит к некоторым неблагоприятным клиническим, серологическим или гистологическим реакциям, которые улучшаются при ограничении его употребления. Такие больные часто испытывают гастроинтестинальные симптомы, которые могут быть клинически неотличимы от симптомов у пациентов целиакией или СРК.

Чувствительность к глютену охватывает широкий спектр расстройств, начиная от скрытой целиакии до ПА/гиперчувствительности и простой ПН. Рассматривается несколько механизмов чувствительности к глютену без целиакии, в том числе повышение кишечной проницаемости кишечной кишки, что приводит к провоспалительному состоянию. Лица, не страдающие целиакией, которые являются HLA-DQ2-позитивными, могут иметь врожденные клетки, находящиеся в состоянии повышенной активности по сравнению с лицами, которые являются HLA-DQ2-негативными.

Wahnschaffe и соавт. обследовали пациентов с СРК, положительными по HLA-DQ2, минимальными иммунопатологическими изменениями биоптатов двенадцатиперстной кишки (увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов, IEL), повышенным уровнем обусловленных целиакией антител в аспирате двенадцатиперстной кишки и увеличением отложения IgA в кишечных ворсинках. Такие больные с СРК с диареей испытали значительное уменьшение симптомов, находясь на безглютеновой диете. У пациентов с СРК с диареей обусловленных целиакией сывороточные IgG антитела (37%) и наличие HLA-DQ2 (39%) встречались значительно чаще, чем в контрольной группе всех испытуемых с СРК (18 и 23%, соответственно). После шести месяцев безглютеновой диеты частота стула и шкала гастроинтестинальных симптомов вернулись к нормальным показателям у 60% пациентов СРК с диареей, которые имели положительные результаты, и у 12% больных, которые имели отрицательные результаты на HLA-DQ2 и обусловленных целиакией сывороточные IgG ($p<0,05$). Исследователи пришли к выводу, что обусловленные целиакией сывороточные IgG и наличие HLA-DQ2 могут идентифицировать подгруппу пациентов с СРК с диареей, которые будут реагировать на безглютеновую диету.

Важно также подчеркнуть, что нахождение повышенного числа IEL в биоптатах тонкой кишки (дуоденальный лимфоцитоз) не специфично для целиакии.

Множество других заболеваний, в том числе инфицирование *Helicobacter pylori*, чрезмерный бактериальный рост в тонкой кишке, СРК, сахарный диабет, микроскопический колит, а также прием различных лекарственных препаратов, нередко связаны с этим гистологическим проявлением. Таким образом, при отсутствии патологических антител целиакии или HLA-DQ2/8 следует искать другие причины дуоденального лимфоцитоза (ДЛ). При этом доля пациентов с СРК с изолированным повышением IEL в биоптатах тонкой кишки, которые реагируют на безглютеновую диету, еще должна быть определена. Аналогичным образом доля представителей с СРК с изолированным повышенным количеством патологических антител целиакии, у которых будет улучшение состояния на безглютеновой диете, пока неизвестна. В таблице 2 представлены методы ведения больных с СРК, которые тестируются на целиакию.

Ограничение сахара/углеводов

Мальабсорбция углеводов также является потенциальной причиной симптомов у пациентов с СРК. Из различных сахаров, которые рассматриваются в качестве триггеров симптомов при СРК, наиболее широко изученной является лактоза. Лактоза представляет собой дисахарид, который в щеточной каемке тонкого кишечника под действием лактазы расщепляется на моносахариды глюкозу и галактозу. В условиях дефицита лактазы нерасщепленная лактоза предоставляется бактериям толстой кишки, что приводит к ее ферментации и продукции короткоцепочечных жирных кислот, а также различных газов, включая водород, метан и/или диоксид углерода. Мальабсорбция лактозы у лиц с дефицитом лактазы не всегда приводит к симптомам. Многие пациенты, которые связывают свои симптомы с употреблением молочных продуктов, не имеют никаких доказательств мальабсорбции лактозы. О непереносимости лактозы говорят только тогда, когда у людей с нарушением всасывания лактозы развиваются гастроинтестинальные симптомы, такие как спастические боли в животе, вздутие живота, метеоризм и диарея. В недавнем систематическом обзоре, объединившем данные семи исследований, в которых использовался водородный дыхательный тест на непереносимость лактозы, было показано, что более трети больных с СРК испытывают нарушение всасывания лактозы и что непереносимость лактозы у пациентов с СРК встречается чаще, чем в контрольной группе. С прагматической точки зрения, это не должно вызывать удивление, так как клинические последствия нарушения всасывания лактозы, вероятно, будут чрезмерными у страдающих СРК, которые часто отмечают также отклонения в моторике и висцеральной чувствительности. Пациентам с непереносимостью лактозы, как правило, назначается диета с ограничением лактозы. Данные неконтролируемых исследований показывают, что у 40-85% пациентов с СРК и нарушением всасывания лактозы после применения диеты с ее ограничением состояние улучшается. Недавний систематический обзор показал, что существует достаточно данных, подтверждающих эффективность продуктов с пониженным содержанием лактозы, в том числе молока, пробиотиков или дополнительного регулирования потребления лактозы в целях стимуляции толстокишечной адаптации к непереносимости лактозы.

Фруктоза является другим сахаром, который вовлечен в качестве потенциального триггера симптомов у пациентов с СРК. Фруктоза обычно содержится в меде, фруктах и столовом сахаре. В современной западной диете одним из крупнейших источников фруктозы является кукурузный сироп с высоким содержанием

Продолжение на стр. 26.

Таблица 2. Ведение пациентов с симптомами СРК, тестируемых на целиакию

→ Симптомы	ДЛ	HLA-DQ2/8	Серология	Лечение
СРК	+	+	+	Пробная аглютеновая диета
СРК	+	-	-	Рассмотрение другой причины
СРК	-	+	+	Аглютеновая диета или наблюдение
СРК	-	-	-	Лечение СРК

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, А.А. Мартычук, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Пища как незаслуженно забытый фактор при синдроме раздраженной кишки

Продолжение. Начало на стр. 23.

фруктозы, который является основным подсластителем в безалкогольных напитках и многих готовых продуктах. В кишечнике человека нет специального фермента для переваривания или транспортировки фруктозы, поглощение фруктозы в первую очередь осуществляется за счет переносчиков глюкозы (GLUT5 и GLUT2), которые могут быть перегружены после приема большого количества фруктозы. Всасывание фруктозы гораздо эффективнее проходит в присутствии глюкозы, поэтому мальабсорбция фруктозы более вероятно возникнет, когда фруктоза всасывается отдельно, а не в сочетании с глюкозой. Этим можно объяснить, почему большинство людей переносят кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы, который содержит приблизительно эквивалентное количество фруктозы и глюкозы. Доставка свободной фруктозы в полость дистальной части тонкой кишки и проксимальную часть толстой кишки может оказывать осмотический эффект и приводить к увеличению объема внутрипросветной воды, повышая гидрофильность содержимого кишечника и ускоряя транзит. Неабсорбируемая фруктоза и непоглощаемые фруктаны (длинные цепи молекул фруктозы), подобно непоглощаемой лактозе, ферментируются бактериями толстой кишки, что приводит к развитию гастроинтестинальных симптомов у некоторых лиц. Следует сказать, что с мальабсорбцией фруктозы могут быть связаны не только гастроинтестинальные симптомы, но и расстройства настроения и депрессии, которые уменьшаются при диетическом ограничении фруктозы.

В исследовании Shepherd and Gibson почти 30% больных с СРК не переносили большую нагрузку фруктозой или фруктанами, в то время как такой проблемы не было у пациентов без СРК. Это подтверждает мнение, что у больных с СРК любая форма мальабсорбции углеводов может привести к развитию симптомов. Ограничение потребления фруктозы может привести к симптоматическому улучшению у пациентов с СРК, но качественных доказательств этого до настоящего времени нет. В частности, методология и клиническое значение водородного дыхательного теста на непереносимость фруктозы была поставлена под сомнение. Считается, что дыхательный тест на непереносимость фруктозы сам по себе может переоценивать истинную распространенность мальабсорбции фруктозы в контрольных группах и среди больных с СРК. Признавая ограничения дыхательного теста на непереносимость фруктозы, распространность его положительных результатов

в разных исследованиях была на уровне 11-70% у здоровых лиц и 40-80% у пациентов с функциональными желудочно-кишечными расстройствами, такими как СРК.

Концепции, изложенные выше, касающиеся мальабсорбции/непереносимости лактозы и фруктозы, почти определенно могут быть распространены на любые другие углеводы при условии их попадания в организм в избыточном количестве. Чрезмерное потребление сорбита или маннита может привести к аналогичному спектру гастроинтестинальных симптомов, такому же, как и при мальабсорбции лактозы или фруктозы, а также усугубить симптомы СРК. В недавнем проспективном рандомизированном контролируемом пилотном исследовании проверялась гипотеза о том, что диета с очень низким содержанием углеводов может быть полезна для симптомов СРК. Austin и соавт. сообщили, что 10 из 13 пациентов с СРК (77%) испытывали облегчение на протяжении всех 4 нед диеты с очень низким содержанием углеводов. В другом исследовании 239 лиц с СРК либо с неспецифическими функциональными жалобами на работу кишечника было продемонстрировано улучшение симптомов после устранения комбинации сорбита, лактозы или фруктозы в течение месяца. Следует помнить о том, что диета с очень низким содержанием углеводов, основанная на источниках животного жира и белка связана с повышением смертности в целом, а также смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний по сравнению с диетой с очень низким содержанием углеводов, основанной на растительных источниках жиров и белков.

Ограничение FODMAP

Расширение понятия ограничения сахара/углеводов для лечения СРК предлагается в рамках ограничения приема ферментирующихся олиго-, ди-, и моносахаридов и полиолов (диета FODMAP). FODMAP представляет собой семейство плохо всасываемых короткоцепочечных углеводов, которые склонны к сбраживанию в присутствии кишечных бактерий. Принимая во внимание комментарии в отношении чувствительности к глютену, а также мальабсорбцию сахара/углеводов (описанную ранее), основные FODMAP в западной диете включают фруктозу, линейные или разветвленные полимеры фруктозы, называемые фруктанами и лактозу. В таблице 3 содержится информация относительно групп пищевых продуктов с FODMAP и примеры конкретных продуктов в каждой группе. Ферментация этих субстратов приводит к образованию газа и жидкости, а также увеличению нагрузки жидкостью со вторичным

растяжением кишечного просвета и перистальтикой, связанной с дистальными отделами тонкой кишки и проксимальными отделами толстой кишки.

Нетрудно представить, как эти физиологические процессы могут привести к развитию таких симптомов, как вздутие и растяжение живота, боли в животе/спазмы или диарея, в частности у пациентов с СРК. Влияние содержания FODMAP на выработку водорода и метана, а также стимулирование функциональных симптомов были недавно изучены Ong и соавт., которые провели рандомизированное одностороннее слепое перекрестное исследование 15 здоровых людей и 15 пациентов с СРК. Каждая группа питалась согласно диете с высоким или низким содержанием FODMAP в течение двух дней. Более высокие уровни экскреции водорода при проведении дыхательного теста были отмечены при диете с высоким содержанием FODMAP как у здоровых добровольцев, так и у больных с СРК. Уровень водорода, но не метана у пациентов с СРК был выше, чем в контрольной группе. Исследователи пришли к выводу, что пищевые FODMAP были связаны с более выраженной продукцией водорода, что привело к большей степени гастроинтестинальных симптомов у больных с СРК, чем в контрольной группе. Кроме простого снижения воздействия субстратов, подающихся ферментации, также возможно, что устранение пищевых FODMAP может изменить кишечную микробиоту, уменьшить или изменить продукты ферментации, улучшить барьерную функцию кишечника или повлиять на функцию гладкой мускулатуры или энтеральной нервной системы.

Существует все больше доказательств, подтверждающих эффективность диеты с ограничением FODMAP у пациентов с симптомами СРК. Небольшие ранние исследования, демонстрирующие многообещающие результаты такой диеты у больных с СРК, были встречены со скептицизмом. Критики быстро сбрасывали ее со счетов за счет положительной плацебо-реакции или отменяли диету из-за непрактичности. Однако два недавних исследования поддержали использование диеты с ограничением FODMAP у лиц с гастроинтестинальными симптомами. В рамках телефонного опроса 72 пациентов из Австралии с ВЗК подавляющее большинство опрошенных смогли сократить потребление FODMAP или полностью исключить их. Те, кто придерживался диеты, испытали впечатляющее улучшение (определяемое как улучшение по крайней мере на 5 баллов по 21-балльной сбалансированной шкале) в отношении общих абдоминальных симптомов, боли, вздутия живота, метеоризма и диареи при среднем сроке наблюдения в 17 мес.

Еще одно недавнее рандомизированное двойное слепое перекрестное плацебо-контролируемое исследование с провакцинационными пробами, проведенное среди пациентов с СРК и положительным водородным дыхательным тестом на фруктозу, пыталось выяснить, обусловлены ли нет преимущества диеты с ограничением FODMAP исключением фруктозы, фруктанов или того, и другого. Все включенные 25 больных с СРК ранее реагировали на диету с низким содержанием FODMAP. После 10 дней пребывания на диете с низким содержанием FODMAP пациентам были предложены напитки, содержащие возрастающие дозы фруктозы, фруктаны, смесь фруктозы/фруктана или глюкозы. Симптомы оценивали ежедневно по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале. Зависимое от дозы увеличение абдоминальных симптомов, боли в животе, метеоризм и вздутие живота были отмечены при потреблении фруктозы, фруктанов, а также смеси фруктозы/фруктанов. Оценки симптомов были значительно выше для этих групп по сравнению с группой, употреблявшей

глюкозу. Смесь фруктозы/фруктанов вызвала более тяжелые симптомы, чем просто фруктоза. Эти результаты позволяют предположить, что исключение фруктозы и фруктанов, вероятно, будет иметь решающее значение для успеха диеты с низким содержанием FODMAP.

Диета с низким содержанием FODMAP отличается от большинства других элиминационных диет отсутствием первичных попыток выявления конкретных продуктов – возбудителей. Скорее подход FODMAP использует более эмпирическую стратегию изначального исключения или, по крайней мере, значительного уменьшения потребления всех возможных продуктов-триггеров. Для лиц, которые реагируют на фазу полного исключения, определенные группы продуктов FODMAP последовательно вводятся вновь, что позволяет определить конкретные продукты, которые пациенты не переносят. Учитывая сложность диеты, время, необходимое для получения соответствующей диетической информации и для того, чтобы объяснить вмешательство и необходимость постоянных консультаций диетолога, большинство гастроэнтерологов считает, что диету с ограничением FODMAP лучше всего проводить с помощью профессионального диетолога. При внедрении данной диеты в клиническую практику врачам вполне естественно предполагать, что сложность диеты гарантирует невыполнение предписаний больными. Тем не менее некоторые работы показывают, что пациенты с СРК часто заинтересованы в получении дополнительной информации о диетических мерах и готовы скрупулезно их соблюдать. Так, результаты недавнего опроса, проведенного среди более чем 1200 страдающих СРК, подтвердили, что более 60% респондентов хотели узнать о том, каких продуктов им следует избегать. Пациенты с СРК показали, что они имеют высокую мотивацию для применения диетических мер. Многие из них на самом деле испытывают облегчение, когда получают информацию, непосредственно касающуюся продуктов, которые они могут употреблять и которых им следует избегать.

Заключительный комментарий

Многие терапевтические меры, обычно используемые для лечения больных СРК, оказываются малоэффективными, вероятно, из-за сложности и гетерогенности данного заболевания. В определенной подгруппе пациентов с СРК диета, по-видимому, играет существенную роль в развитии симптомов. Многие больные в настоящее время требуют применения более целостного подхода к их лечению, включающего получение информации о рекомендуемой модификации диеты и ее соблюдения. На основании имеющейся на сегодняшний день научной информации можно сделать вывод, что диетические вмешательства как терапевтический вариант лечения СРК являются перспективными. В ближайшее время будут требовать решения вопросы, касающиеся влияния отдельных пищевых продуктов и их сочетаний на микробиоту, нейроэндокринные и иммунные функции, моторику и чувствительность ЖКТ, а также определения подгрупп пациентов, более или менее вероятно отвечающих на ту или иную диетотерапию. Кроме того, необходимо будет определить наиболее практические пути внедрения диетических мер в клиническую практику, установить, являются ли диетические меры экономически эффективными по сравнению с традиционным лечением СРК и возможно ли получить дополнительные выгоды путем объединения диетических мер с медикаментозными методами терапии. Только после получения ответов на эти вопросы будет возможно заполнить многие пробелы, которые до сих пор остаются в области применения диетических мер для лечения СРК.

Таблица 3. Продукты, богатые FODMAP

FODMAP	Фруктоза	Полиолы	Лактоза	Фруктаны и галактаны
Источники пищи с высоким содержанием FODMAP	Яблоки, груши, арбуз, мед, фруктовые соки, сушеные фрукты, кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы	Сахарные спирты (сорбит, мальтит, маннит, ксилит и изомальт), косточковые плоды, авокадо, грибы, цветная капуста	Молоко (коровье, козье, овечье), йогурт, мягкие сыры (рикотта, творог)	Пшеница, рожь, чеснок, лук, артишоки, спаржа, инулин, соя, лук-порей, бобы, чечевица, капуста, брюссельская капуста, брокколи
Альтернативные источники пищи с более низким FODMAP	Цитрусовые, ягоды, бананы, виноград, нектар, дыня, киви	Сахар, глюкоза, искусственные подсластители, не заканчивающиеся на -ол (сукралоза, аспартам)	Безлактозные молочные продукты, рисовое молоко, твердые сыры	Крахмалы, такие как рис, кукуруза, картофель. Овощи, такие как тыква, салат, шпинат, огурцы, сладкий перец, зеленая фасоль, помидоры, баклажаны

Примечание: все необработанные мясные продукты, как правило, содержат мало FODMAP.