

ФАКТОР ВОСПАЛЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ И ТЕРАПИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

В статье отражена динамика оценки прогностических факторов синдрома раздраженного кишечника. Эволюция взглядов свидетельствует о возрастающей оценке воспаления и роли маркеров воспаления цитокинов, особенно ФНО-альфа, в клинических проявлениях. Представлено обоснование использования комплексного препарата, созданного на основе аффинно очищенных релиз-активных антител к ФНО-альфа, к мозгоспецифическому белку S-100 и гистамину.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, Римские критерии IV, индуктор ФНО-альфа, бактериальные липополисахариды.

V.M. MAKHOV, A.A. BALAKHONOV, M.A. ISAIKINA, YU.A. DORONINA

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
INFLAMMATORY FACTOR IN THE CLINICAL PICTURE AND THERAPY OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

The article shows the dynamics of evaluation of prognostic factors of irritable bowel syndrome. Evolution of the views indicates an increasing evaluation of inflammation and the role of markers of inflammation of cytokines, especially alpha-TNF in clinical manifestations. The rationale for using a complex drug based on affinity purified release-active antibodies to alpha-TNF, to the brain-specific protein S-100 and histamine-colourant is presented.

Keywords: irritable bowel syndrome, Rome IV criteria, inducer of TNF-alpha, bacterial lipopolysaccharides.

По определению IV Римского консенсуса (2016), функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляют собой нарушение кишечно-мозгового взаимодействия. Это группа расстройств, классификация которых основана на симптомах, связанных между собой в любых сочетаниях: нарушение моторики, висцеральная гиперчувствительность, иммунная дисфункция, изменения функции слизистой, изменение микрофлоры, нарушение работы ЦНС [1].

Следовательно, в определении заложено возможное несоответствие между жалобами пациента, его оценкой состояния здоровья и отсутствием морфологических, биохимических и других проявлений патологии. Наиболее значимым по распространенности в популяции, трудности диагностики, затратам на обследование и лечение в структуре «функциональной» патологии является синдром раздраженного кишечника (СРК).

СРК – комплекс функциональных расстройств кишечника, включающий: измененную моторику, висцеральную гиперчувствительность, иммунную дисфункцию, изменение бактериальной флоры и кишечно-мозговую дисфункцию. Указанные расстройства могут быть представлены в различных сочетаниях и иметь различную степень выраженности [1]. Распространенность СРК в большинстве стран в среднем составляет 10–20%. Уровень культуры и социальное положение в значительной мере определяют частоту обращаемости населения по поводу СРК – в развитых странах она более высока.

В 1998 г. в Риме международная рабочая группа по изучению функциональной патологии в гастроэнтерологии дала «право гражданства» термину «синдром раздраженного кишечника». Тогда же были сформированы критерии заболевания – Римские критерии СРК I [2].

В 1999 г. в Риме были приняты следующие диагностические критерии СРК (Римские критерии II):

наличие болей или абдоминального дискомфорта в течение 12 (необязательно последовательных) недель за последние 12 мес. в сочетании с двумя из следующих трех признаков:

- купирующиеся после акта дефекации;
- ассоциирующиеся с изменением частоты стула;
- ассоциирующиеся с изменением формы кала.

Симптомы, подтверждающие диагноз СРК, разнообразны и включают следующие позиции:

- частота стула менее чем 3 раза в неделю;
- частота стула более чем 3 раза в день;
- твердый или бобовидный кал;
- разжиженный или водянистый кал;
- натуживание при дефекации превышает 25% общего времени, затраченного на этот процесс;
- императивные позывы на акт дефекации (невозможность задержать опорожнение кишечника);
- ощущение неполного опорожнения кишечника;
- выделение слизи во время акта дефекации;
- чувство переполнения, вздутия или переливания в животе.

В 2006 г. согласованы и представлены Римские критерии III функциональных расстройств кишечника и подгрупп СРК. В критерии внесен показатель пороговой частоты проявления симптомов, необходимый для соответствия им, а именно – 3 или более дней в месяц в течение последних 3 мес. Продолжительность симптомов сокращена до более чем 6 мес. до постановки окончательного диагноза. Уточнены также подтипы СРК.

В 2016 г. представлены Римские критерии IV СРК:

Рецидивирующая боль в животе по крайней мере 1 день в неделю за последние 3 мес., с началом симпто-

мов 6 мес. до постановки диагноза, ассоциированная с двумя и более симптомами:

- связанная с дефекацией;
- ассоциированная с изменением частоты стула;
- ассоциированная с изменением формы стула.

Дополнительными симптомами являются:

- патологическая частота стула (менее 3 раз в неделю, или более 3 раз в день);
- патологическая форма стула (комковатый/твердый или жидкий/водянистый);
- натуживание при дефекации;
- императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие.

Разделение СРК по преобладающей форме стула («Рим IV»):

- СРК с запором (IBS-C) – твердый стул > 25%, жидкий стул < 25%;
- СРК с диареей (IBS-D) – жидкий стул > 25%, твердый стул < 25%;
- смешанный СРК (IBS-M) – твердый стул > 25%, жидкий стул > 25% дефекаций.

Неклассифицируемый СРК (IBS-U) – патологическая консистенция стула, соответствующая критериям IBS – C, B или M (без применения антидиарейных или слабительных средств).

Так как у больных бывают довольно длительные периоды со стулом нормальной консистенции, большинство больных попадали в подтип неклассифицируемого СРК.

Принято решение подсчитывать процент дней только с патологически измененным стулом: твердым, жидким [1].

Потребность во врачебной консультации – один из компонентов, определяющих степень тяжести функциональных расстройств кишечника, в т. ч. и СРК.

Легкая степень: больные либо вообще не обращаются к врачу, либо обращаются редко, порой однократно, удовлетворены рекомендациями, адаптированы к окружающей среде.

При средней степени тяжести пациенты имеют бытовые, социальные, производственные проблемы. Эти проблемы нередко являются, по их мнению, причинами ухудшения состояния наряду с перенесенными инфекциями, приемом антибиотиков. Рекомендованное лечение приносит облегчение, но ремиссии нестойкие.

Тяжелое течение характеризуется неудовлетворительными результатами терапии, резким падением показателей качества жизни, усугублением психоэмоциональных проблем, потерями в профессиональной, семейной, личной сферах («кишечные инвалиды»). Клиника демонстрирует коморбидность – полиорганную и терапевтически-психиатрическую.

Четкая коморбидность психовегетативного, эмоционального статуса и состояния системы пищеварения в первую очередь обусловлена общностью гуморальной регуляции. Ведущую роль при этом играет серотонин-биогенный амин, участвующий в регулировании сна, аппетита, памяти, восприятия боли, сокращений и расслаблений гладкой мускулатуры, калий-натриевого обмена.

Особенность психики таких больных отметил проф. В.П. Сербский: «Больные с пораженным пищеварением

являются пессимистами, постоянно чувствующими свое нездоровье и смотрящими самыми мрачными глазами на жизненный круговорот».

Значительное количество выявляемых личностных и психических расстройств при рассматриваемой патологии может быть причиной недопонимания, ведущего к ошибкам и конфликтам. СРК является биопсихосоциальным функциональным кишечным расстройством, в основе которого лежит взаимодействие психосоциального воздействия и сенсомоторной дисфункции. Результаты междисциплинарных исследований позволяют считать, что значительная часть пациентов (40–60%), обратившихся к гастроэнтерологу, страдают нарушениями функциональной природы и помимо гастроэнтерологической помощи нуждаются в серьезной коррекции эмоционального и психического статуса [3].

В обсуждаемые общие для всех функциональных расстройств ЖКТ патофизиологические звенья входят:

- расстройства взаимодействия оси ЖКТ – мозг;
- висцеральная гиперчувствительность;
- нарушение кишечной проницаемости;
- изменение микробиоты ЖКТ;
- активация иммунной системы;
- нарушение моторики [4].

Висцеральная гиперчувствительность – повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые стимулы. Аллодиния – болевые ощущения в ответ на допороговые стимулы.

Выделяют первичную гипералгезию, которая развивается в области поврежденных тканей в результате повышения чувствительности ноцицепторов к действию повреждающих стимулов, и вторичную гипералгезию – центральную сенситизацию в результате повышения возбудимости ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга.

Факторы, способствующие формированию висцеральной гиперчувствительности: психосоциальный стресс, хронические физические перегрузки, кишечные инфекции, наследственность.

В генезе клинических проявлений СРК висцеральная гиперчувствительность является ведущим звеном. Обсуждаются ее возможные патофизиологические механизмы. Ведущим является гипералгезия – снижение порога болевой чувствительности в ответ на растяжение стенки кишки. В изменении болевой чувствительности, видимо, также участвуют такие факторы, как снижение ингибирующего влияния эндогенных опиоидов на восприятие входящих болевых стимулов в ЦНС и изменение продукции и метаболизма серотонина, определяющего чувствительность нейрорецепторов автономной нервной системы и восприятие боли в ЦНС.

К нарушению моторики и секреции, возможно, причастны еще и повышенная чувствительность к воздействию гастроинтестинальных гормонов и нейромедиаторов, а также гиперпродукция в кишечнике биологически активных нейротропных веществ.

Условием формирования висцеральной гиперчувствительности считается воздействие так называемых сенсibiliзирующих факторов. К ним относятся в первую очередь внутрикишечные раздражающие субстанции. Это компоненты пищи: растительная клетчатка, избыточное количество жира, углеводы, не поддающиеся ферментативному гидролизу (бобовые, кукуруза, ксилит, сорбит, лактулоза и др.), а также невоссавшиеся деконъюгированные желчные и жирные кислоты, моно- и дисахариды. Важную роль играют продукты жизнедеятельности кишечных бактерий (органические кислоты, бактериальные токсины и др.). Рассматриваются также кишечная инфекция и физическая травма.

По выраженности симптомов, характеру развития заболевания, особенностям личности, вегетативного и психического статуса, а также по обращаемости к врачам и поведению контингент больных принято подразделять на две группы – «непациенты» и «пациенты» с СРК.

1-ю группу, а это 70–75% больных, составляют «непациенты», т. е. лица, которые или никогда не обращались к врачу по поводу симптомов СРК, или однажды обратившись, пройдя обследование и получив рекомендации по лечению, более к врачам не обращаются. Эти больные, как правило, хорошо приспосабливаются к своему заболеванию, быстро учатся сосуществовать с ним и самостоятельно справляться с симптомами болезни при ее обострении. У таких лиц болезнь существенно не влияет на качество жизни, они ведут себя как практически здоровые люди – отсюда и название группы.

В противоположность 1-й группе, 2-ю составляют «пациенты» с СРК. Это, как правило, лица длительно и тяжело болеющие, они часто обращаются к врачам разных специальностей, трудно поддаются лечению, неоднократно подвергаются инвазивным диагностическим процедурам и даже оперативным вмешательствам. Именно эти пациенты входят в контингент так называемых «трудных больных». Качество жизни этих лиц снижается, трудоспособность ограничена, а ведут они себя, как больные с тяжелым органическим заболеванием, при явно удовлетворительном общем состоянии, хорошем внешнем виде и отсутствии признаков прогрессирования болезни.

СРК как биопсихосоциальное заболевание может быть заметным конфликтогенным фактором врачебной деятельности [5].

Психологическое тестирование больных с СРК выявило преобладание эмоционально нестабильных акцентуаций характера (эмотивных, циклоидных, демонстративных, ригидных) по К. Леонгарду; регистр психических расстройств по шкале SCL-90 определялся депрессивным, тревожным, тревожно-фобическим и соматизированным синдромами [3].

У лиц без психической патологии функциональные расстройства кишечника носили симптоматический характер и хорошо купировались традиционными методами терапии. У подавляющего числа пациентов была выявлена психическая патология: аффективные расстройства – у 40% (34% – циклотимия, 6% – дистимия), личностные расстройства различной структуры – у 38%,

ипохондрические – у 17% больных. При психиатрическом обследовании не было выявлено каких-либо психических расстройств только у 45% пациентов с СРК.

Значительным шагом вперед в терапии СРК является выделение «постинфекционного СРК» (ПСРК). Показано, что $\frac{1}{3}$ больных СРК имеют связь с перенесенной кишечной инфекцией [6].

Биопсия слизистой оболочки толстой кишки при ПСРК выявляет умеренную инфильтрацию собственной пластинки (у 8% обследованных). На фоне дисбактериоза толстой кишки отмечено повышение в слизистой ИЛ-6 и ФНО-альфа. Сформированы диагностические критерии ПСРК:

- в анамнезе – ОКИ;
- антитела к возбудителю ОКИ в крови в низких титрах;
- маркеры ОКИ в кале;
- изменение фекальной микрофлоры;
- высокий бактериальный рост в тонкой кишке;
- снижение показателей иммунитета;
- положительный эффект терапии кишечными антисептиками, энтеросорбентами, пробиотиками.

Прослежено, что наличие антигенов шигелл сопровождается болями в левой подвздошной области (отмечаются запоры, тенезмы), выявление антигенов иерсиний ассоциируют с болями в илеоцекальной области, болями в суставах, субфебрильной температурой тела, чаще имеет место вариант с диареей. Разлитые боли в животе, поносы наблюдаются при выявлении в крови антигенов сальмонелл.

Для коррекции микрофлоры предлагают 5-НОК, нитроксалин, невивграмон, интетрикс, фуразолидон, эрсефурил, рифаксимин [7].

Вполне возможно влияние кишечного микробного пейзажа на вегетативный и эмоциональный статус. Так, *E. coli* продуцируют нейротрансмиттеры бактериального происхождения – γ -аминомасляную кислоту и глутамат, а они участвуют в возникновении тревожно-фобических расстройств. С этим, видимо, связано наблюдение, из которого следует, что коррекция микрофлоры кишечника улучшает нервно-психический статус.

«Размыванию» границ «органическая патология – функциональная патология» способствуют сведения о роли в патогенезе СРК воспаления слизистой толстой кишки, нарушения иммунного статуса [8, 9]. Данные последних лет убедительно свидетельствуют о частом субклиническом воспалении слизистой оболочки различных отделов ЖКТ и активации иммунной системы в связи с нарушением эпителиальной барьерной функции и аномальной нейронной чувствительностью при функциональных расстройствах ЖКТ, что свидетельствует о наличии органического субстрата в данной группе заболеваний [10].

Исследование цитокинового статуса в сыворотке крови при СРК продемонстрировало достоверное повышение уровней ФНО-альфа, интерлейкина (ИЛ) -1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 [11].

Метаанализ исследований в сыворотке/плазме ФНО-альфа показал заметное повышение уровня этого цито-

кина при всех подтипах СРК в сравнении с контрольной группой, причем у женщин превышение было значительно, чем у мужчин [12].

Показано, что уровень в сыворотке крови ФНО-альфа и ИЛ-1 β при СРК-З и СРК-Д достоверно выше, чем в контрольной группе, при СРК-Д содержание цитокинов достоверно превысило показатели у больных СРК-З [13].

Особо значимым является отмечаемое во всех работах повышение уровня ФНО-альфа. Это один из наиболее активных цитокинов с воспалительным действием. ФНО-альфа отводят ключевую роль в развитии аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. Этот цитокин существует в двух видах: в трансмембранной форме и в форме растворимого тримера. Именно последняя форма отвечает за все биологические эффекты ФНО-альфа. ФНО-альфа синтезируют разные типы клеток: макрофаги, Тх1-лимфоциты, клетки эндотелия, но моноциты/макрофаги, безусловно, являются его основными продуцентами.

Одним из самых мощных индукторов ФНО-альфа считают бактериальные липополисахариды, которые в избытке присутствуют в просвете толстой кишки при заболеваниях кишечника, поэтому нарушение состава микрофлоры может стать одной из причин повышения уровня этого цитокина [14, 15].

Весьма значимыми являются сведения о роли ФНО-альфа в генезе депрессии.

Наиболее ранние доказательства того, что депрессия ассоциируется с воспалением, появились в 1991 г. в работах R.S. Smith [16] и M. Maes и соавт. [17]. Они показали, что для пациентов с депрессией характерна повышенная концентрация в крови острофазовых белков, провоспалительных цитокинов и клеточных маркеров иммунной активации. Более поздние публикации, включая метаанализы, подтвердили, что в периферической крови и ликворе пациентов с «большой» депрессией отмечается увеличение уровня таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6, интерферон и фактор некроза опухоли, их растворимых рецепторов, а также С-реактивного белка (СРБ), хемокинов, клеточных молекул адгезии, стресс-индуцируемого ядерного фактора В (nuclear factor В – NF-В) – важного транскрипционного фактора инициации воспалительного ответа [18]. Была выявлена значимая ассоциация между концентрацией маркеров воспаления и выраженностью симптомов депрессии, включая нарушения сна, когнитивные нарушения (КН) и усталость [19]. Подтверждением роли воспаления в патогенезе депрессии являются также работы, в которых показано, что назначение провоспалительных цитокинов или индукторов цитокинов может вызывать депрессивно-подобное поведение и у животных, и в исследованиях на людях. В то же время антицитокиновая терапия, активно применяемая в настоящее время, в частности для лечения язвенного колита, приводит в ряде случаев к редукции депрессивных симптомов [20].

Наиболее перспективным в настоящее время направлением антицитокиновой стратегии лечения представляется применение моноклональных антител к ФНО-альфа,

поскольку именно этот цитокин является если не основным, то одним из ведущих в развитии воспаления при таких болезнях кишечника, как язвенный колит и болезнь Крона [21]. Данная группа препаратов блокирует растворимый и мембраносвязанный ФНО-альфа, что приводит к активации комплемента и цитолизу клеток воспалительного инфильтрата.

Однако применение всех ингибиторов ФНО сопровождается риском развития целого спектра нежелательных реакций, в т. ч. весьма серьезных, таких как инфекции, включая сепсис и туберкулез, анемии и панцитопении, демиелинизирующие заболевания и нейропатия, ухудшение симптомов застойной сердечной недостаточности.

Естественно, что при «мягком воспалении», встречающемся при СРК, целесообразен поиск препаратов, воздействующих на ФНО-альфа, но в щадящем режиме.

Анализ эволюции взглядов на этиологию, патогенез и лечение СРК показал, что наряду с уточнением клинических критериев в диагностическую практику входят поиск и оценка маркеров воспаления толстой кишки, а в многоцелевой подход к терапии целесообразно включать препараты, действующие одновременно на несколько звеньев патогенеза [22]. Например, препарат, созданный на основе антител к мозгоспецифическому белку S-100, ФНО-альфа и гистамину, прошедший технологическую обработку в процессе производства. В состав такого препарата входят релиз-активные антитела (РА АТ), которые оказывают воздействие на молекулы-мишени – не блокируют, а модифицируют активность белка S-100, рецепторов к гистамину и ФНО-альфа, оказывая регулирующее влияние на лигандрецепторные взаимодействия белка S-100 с серотониновыми, сигма-1 рецепторами, гистамина с локализованными в ЖКТ H4-гистаминовыми рецепторами, а также модифицируют (регулируют) функциональную активность ФНО-альфа. В процессе разработки такого лекарственного препарата (колофорт) данные фармакологические мишени были выбраны в связи с их патогенетической значимостью при заболеваниях ЖКТ, благодаря чему препарат эффективно нормализует как физические, так и психоэмоциональные их проявления [23].

Анализ точек приложения патогенетического действия колофорта представлен в статье профессора А.Н. Казюлина. Автор сообщает, что проведено более 30 исследований препарата и его компонентов в России и за рубежом (во Франции, Бельгии, США, Китае и др.). Патогенетическое действие препарата реализуется посредством влияния на основные уровни регуляции деятельности ЖКТ – центральную, вегетативную и энтеральную нервную систему, а также на иммунные процессы в ЖКТ, включая воспаление. Комплексное действие обеспечивают компоненты препарата:

- РА АТ к ФНО-альфа регулируют соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в кишечной стенке благодаря модифицирующему действию на функциональную активность ФНО-альфа;

- РА АТ к гистамину модифицируют гистамин-зависимую активацию H4-гистаминовых рецепторов в ЖКТ с пода-

влением высвобождения гистамина из тучных клеток, способствуя противовоспалительному, противоотечному и спазмолитическому действию;

■ РА АТ к белку S-100 регулируют функциональную активность серотониновых и сигма-1 рецепторов, способствуя противотревожному действию, нормализации ряда висцеральных функций, в т. ч. деятельности толстой кишки.

Таким образом, регулирующее влияние препарата на уровне центральной, вегетативной и иммунной систем проявляется спазмолитическим, противовоспалительным, анксиолитическим действием, что в комплексе эффективно нормализует моторику ЖКТ [22].

Авторы опирались на проведенные ранее доклинические и клинические исследования комплексного релиз-активного препарата колофорт, осуществили клиническое изучение его влияния на течение СРК у 128 пациентов (95 женщин и 33 мужчины) 19–59 лет. Испытуемые получали препарат по 2 таблетки 2 р/сут 12 нед. или плацебо [23].

У 31% участников, получавших препарат, интенсивность абдоминальной боли снизилась на 90–100%, у получавших плацебо – на 16%. Одновременно с анальгезирующим действием отмечено и позитивное воздействие колофорта на форму стула и частоту опорожнения кишечника. Исследователи подчеркнули влияние терапии на повышение физической и умственной работоспособности, улучшение качества жизни и активности.

Не вызывает возражений мнение, что до сего дня не существует универсальной схемы терапии СРК, учитывая гетерогенность симптоматики, возможность перехода из одного типа в другой, что приводит к необходимости приема нескольких лекарств, снижает приверженность лечению и его эффективность. Поэтому актуален вопрос изучения сравнительной клинической эффективности и безопасности различных препаратов для терапии СРК, например препаратов колофорт и тримедат. Исследование продемонстрировало, что колофорт более выражено, быстрее и стабильнее влияет на уменьшение болей, способствует нормализации формы стула [24, 25].

Подробный анализ патофизиологических, морфологических и других аспектов патогенеза СРК позволил авторам обосновать валидность применения колофорта при этой патологии [26].

Авторы, проводившие исследование препарата в эксперименте, и авторы, наблюдавшие эффект препарата в клинических условиях, отмечают его позитивное влияние на боль, снижение уровня ФНО-α в крови, улучшение моторики кишки, нормализацию формы стула и улучшение психического статуса. Патогенетически обоснованная трехвекторная терапия препаратом колофорт у пациентов с СРК, по представленным данным, продемонстрировала эффективность и безопасность.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синдром раздраженного кишечника в свете рекомендаций Рим IV, лечебные подходы, Материалы XXVII научно-практической конференции «Болезни органов пищеварения, фармакотерапия с позиций доказательной медицины». М., 2018. /Irritable bowel syndrome in the light of Rome IV recommendations, therapeutic approaches. Materials of the 27th scientific and practical conference Digestive System Diseases, Pharmacotherapy from the Perspective of Evidence-Based Medicine. М., 2018.
2. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*, 2006, 130(s): 1377-1390.
3. Махов В.М., Ромасенко Л.В., Турко Т.В., Шептак Н.Н. Синдром раздраженного кишечника: коморбидное соматопсихическое заболевание. *Доказательная гастроэнтерология*, 2014, 3(2): 56-61. /Makhov VM, Romasenko LV, Turko TV, Sheptak NN. Irritable bowel syndrome: comorbid somatopsychic disease. *Dokazatel'naya Gastroenterologiya*, 2014, 3 (2): 56-61.
4. Lacy BE et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1393-1407.
5. Шевякова А.М. и др. Синдром раздраженного кишечника как конфликтогенный фактор в практике гастроэнтеролога. 2018. /Shevyakova AM, et al. Irritable bowel syndrome as a conflict-generating factor in the gastroenterology practice. 2018.
6. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. *Лечащий врач*, 2010, 7: 16-19. /Parfenov AI, Ruchkina IN. Post-infectious irritable bowel syndrome. *Lechashchy Vrach*, 2010, 7: 16-19.
7. Pimenyel M, Park S, Mirocha J et al. The effect of a non-absorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: A randomized trial. *Ann Intern Med*, 2006, 145: 557-563.
8. Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(3): 163-173.
9. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol* 2016, 22 (7): 2242-2255.
10. El-Salhy M, Gundersen D, Gilja OH et al. Is irritable bowel syndrome an organic disorder? *World J of Gastroenterology: WJG*, 2014, 20(2): 384-400.
11. Родионова О.Н. и др. Нейрогуморальный и цитокиновый дисбаланс у больных функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Волгоградский научно-медицинский журнал*, 2008, 4(20). /Rodionova ON, et al. Neurohumoral and cytokine imbalance in patients with functional diseases of the gastrointestinal tract. *Volgogradskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal*, 2008, 4 (20).
12. Bashashati M et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterology & Motility*, 2014, 26(7): 1036-1048.
13. Видикер Р.В., Полякова Н.А. Сравнительный анализ содержания ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных синдромом раздраженного кишечника в зависимости от клинического варианта течения. *Вестник современных исследований*, 2017, 11-1: 48-49. /Vidiker RV, Polyakova NA. Comparative analysis of serum TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 and IL-10 levels in patients with irritable bowel syndrome depending on the clinical variant of the course. *Vestnik Sovremennykh Issledovaniy*, 2017, 11-1: 48-49.
14. Dignass A, Lindsay J, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(1): 28-62.
15. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. CD005112.
16. Smith R. S. The macrophage theory of depression (published erratum appears in *Med Hypotheses*, 1991, 36: 178). *Med Hypotheses*, 1991, 35: 298-306.
17. Maes M, Bosmans E, Suy E et al. Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin- 1 beta and

- soluble interleukin-2 receptor production. *Acta Psychiatr Scand*, 1991, 84: 379-386.
18. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun*, 2001, 15: 199-226.
 19. Lotrich FE, El-Gabalawy H, Guenther LC, Ware CF. The role of inflammation in the pathophysiology of depression: different treatments and their effects. *Rheumatol*, 2011, 38(Suppl 88): 48-54.
 20. Hayley S. Toward an anti-inflammatory strategy for depression. *Frontiers in Behav Neurosci*, 2011, 5: 19.
 21. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 644-659.
 22. Казюлин А.Н. Колофорт: механизм действия и возможности патогенетической терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, 2016, 1-2: 19-23. /Kazyulin AN. Kolofort: the mechanism of action and the potential for pathogenetic therapy of diseases of the gastrointestinal tract. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*, 2016, 1-2: 19-23.
 23. Авалуева Е.Б. и др. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2014, 1: 43-50. /Avalueva EB, et al. Efficacy and safety of the use of Kolofort in irritable bowel syndrome: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Gastroenterologiya. Supplement to Journal Consilium Medicum*, 2014, 1: 43-50.
 24. Маев И.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). *Consilium Medicum*, 2016, 18(8): 19-26. /Maev IV, et al. Clinical efficacy and safety of treatment regimens for irritable bowel syndrome (comparative study results). *Consilium Medicum*, 2016, 18 (8): 19-26.
 25. Цуканов В.В. и др. Эффективность Колофорта в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Терапевтический архив (архив до 2018 г.)*, 2016, 88(8): 40-45. /Tsukanov VV, et al. The efficacy of Kolofort in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Terapevticheskiy Arkhiv* (archive until 2018), 2016, 88 (8): 40-45.
 26. Осадчук М.А., Бурдина В.О. Новые патогенетические подходы к терапии синдрома раздраженного кишечника, основанные на морфо-функциональных особенностях данной патологии. *Прак. медицина*, 2014, 1(77): 12-20. /Osadchuk MA, Burdina VO. New pathogenetic approaches to the treatment of irritable bowel syndrome based on morpho-functional features of this pathology. *Pract. meditsyna*, 2014, 1 (77): 12-20

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Махов Валерий Михайлович – д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии № 1, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Балахонов Александр Алексеевич – врач-терапевт, терапевтическое отделение для обслуживания студентов, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Исайкина М.А. – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Доронина Ю.А. – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru