



УДК 616.34-009.7-08

М.А. ОСАДЧУК, В.О. БУРДИНА

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Новые патогенетические подходы к терапии синдрома раздраженного кишечника, основанные на морфофункциональных особенностях данной патологии

Осадчук Михаил Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, тел.: (499) 243-41-41, 200-10-88, e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru

Бурдина Валерия Олеговна — аспирант кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, тел.: (499) 243-41-41, 200-10-88, e-mail: valeria18_86@mai.ru

В статье представлены актуальные данные о роли воспаления и активации иммунной системы в патофизиологии синдрома раздраженного кишечника (СРК), особенно в развитии висцеральной гиперчувствительности, секреторно-двигательной и эпителиальной дисфункции. Исследования СРК продемонстрировали, что хронический воспалительный процесс сопровождался повышением активности сигнальной системы слизистой кишечника, включая нейрокинин и систему серотонина, локализованную в энтерохромаффинных клетках. По результатам исследований в общей популяции пациентов с СРК наблюдается увеличение активированных Т-лимфоцитов и провоспалительных цитокинов в крови, а также увеличение количества Т-лимфоцитов, тучных клеток, энтерохромаффинных клеток и экспрессии toll-подобных рецепторов в слизистой толстого кишечника. Данные, полученные у пациентов с постинфекционным и непостинфекционным СРК, в целом подтверждают гипотезу хронического воспаления при СРК. Также приведены результаты клинического исследования нового комплексного препарата для лечения СРК — Колофорта, созданного на основе аффинно очищенных релиз-активных (РА) антител к человеческому фактору некроза опухоли-альфа, РА антител к мозгоспецифическому белку S-100 и РА антител к гистамину. Сочетание трех активных компонентов позволяет эффективно и безопасно осуществлять комплексное воздействие на центральные и периферические звенья патогенеза нарушений кишечника, в том числе абдоминального болевого синдрома, при СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, патофизиология, воспаление кишечника, Колофорт, эффективная терапия.

M.A. OSADCHUK, V.O. BURDINA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya St. Moscow, Russian Federation, 119991

New pathogenic approaches to the treatment of irritable bowel syndrome, based on morphofunctional peculiarities of this pathology

Osadchuk M.A. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy of the Medical Faculty, tel.: (499) 243-41-41, 200-10-88, e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru

Burdina V.O. — Postgraduate Student of the Department of Polyclinic Therapy of the Medical Faculty, tel. (499) 243-41-41, 200-10-88, e-mail: valeria18_86@mai.ru



Low-grade inflammation or immune activation of the gut has been proposed to play an important role in irritable bowel syndrome (IBS) pathophysiology, and specifically in the development of visceral hypersensitivity, secretomotor and epithelial dysfunction. Studies in IBS have demonstrated that active inflammation is associated with upregulation of mucosal signaling systems, including neurokinin, and serotonin (5-HT) receptors located in enterochromaffin cells. In general population of IBS patients, studies have reported increasing number of activated T-cells and proinflammatory cytokines in the blood and increased T-lymphocytes, mast cells, enterochromaffin cells and toll-like receptor expression within the colonic mucosa. Reported findings in post-infectious IBS (PI-IBS) as well as in non-PI-IBS generally support the role of chronic inflammation in IBS. The results of the clinical trial of a new combination drug for IBS treatment, Colofort, comprising affinity-purified release-active (RA) antibodies to human tumor necrosis factor-alpha, RA antibodies to brain-specific protein S-100 and RA antibodies to histamine are presented. The combination of these three active components enables us to provide integrated influence on both the central and peripheral levels of the pathogenesis of bowel disorders, including abdominal pain syndrome in IBS.

Key words: irritable bowel syndrome, pathophysiology, intestinal inflammation, Colofort, effective therapy.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой одну из значимых и нерешенных проблем современной медицины. Распространенность СРК в мире в среднем составляет 20%, варьируя, по данным различных эпидемиологических исследований, от 9 до 48%. Большинство пациентов с симптомами СРК не считают себя больными, поэтому к врачам не обращаются. Медико-социальная значимость СРК определяется вкладом в патологию трудоспособного возраста, а также высоким уровнем затрат на медицинские и немедицинские расходы, т.к. качество жизни данных пациентов значительно снижается. СРК является полиэтиологическим заболеванием, при котором наряду с психосоматическими расстройствами важную роль играют местные и системные иммунологические нарушения.

В настоящее время отсутствует достаточно удовлетворительное понимание патогенеза СРК, так как нет явных патологических нарушений и надежных биомаркеров данного заболевания. Традиционно СРК относят к чисто функциональным расстройствам. Патогенез считается многофакторным и включает психосоциальные факторы, нарушения желудочно-кишечной моторики, повышенную чувствительность к сенсорным стимулам, передающимся от стенки кишечника по центральной нервной системе (ЦНС), стресс, кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ), инфекции, нарушения микрофлоры, генетические мутации и активацию иммунной системы стенки кишечника.

У значительной части больных заболеванием пищеварительного тракта функционального генеза носят наследственно обусловленный характер. Показано, что у трети пациентов с клиническими проявлениями СРК ближайшие родственники имеют сходную симптоматику. У однояйцевых близнецов конкордантность в развитии СРК достигает 33%, тогда как у разнояйцевых — 13% [1]. Считается, что генетически детерминированный низкий уровень противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 у части больных с СРК оказывает влияние на чувствительность слизистой оболочки. Генетический полиморфизм ферментов обратного захвата серотонина (5-гидрокси-триптамина, или 5-НТ) может изменять его уровень или влиять на эффект лекарственных препаратов, блокирующих 5-НТ. Генетический полиморфизм также касается g-протеина, воздействующего на центральную нервную систему и местную нервную регуляцию на уровне кишки, а также $\alpha 2$ -адренорецепторов, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2, 3].

Доказывается роль полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в развитии СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) [4].

Показано, что пусковым звеном начала СРК, как правило, служит стресс, вызывающий появление чрезмерных эмоций. В условиях стресса происходит активация нейропептида — субстанции P, способствующего появлению воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки минимального характера. Считается, что воспаление играет основную роль в формировании так называемого постинфекционного СРК (ПИ-СРК) или СРК-Д. Так, воспалительный процесс после перенесенной кишечной инфекции может персистировать в течение длительного времени, локализуясь в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) и соседних лимфатических узлах. В патогенезе воспаления при ПИ-СРК существенное значение принадлежит гиперплазии и гиперфункции тучных клеток, активации моноцитов, индуцирующих развитие иммунного воспаления [5]. У пациентов с СРК определяется увеличение экспрессии в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) индуцибельной NO-синтазы, интерлейкина (ИЛ)-1, что также способно индуцировать развитие воспалительного процесса [6]. В недавних проведенных исследованиях показано, что развитие любого типа СРК ассоциируется с гиперплазией энтерохромаффинных (ЭХ) клеток, продуцирующих серотонин, мелатонин, высокой экспрессией пептида YY, инфильтрацией СОТК различными клетками воспаления (лимфоциты, макрофаги, плазматические). При этом активность воспалительного процесса в СОТК у пациентов с СРК подтверждалась обнаружением высокого числа клеток, иммунопозитивных к основному маркеру воспаления — кальпротектину [7].

В настоящее время завершена работа по определению теста на наличие белкового антитела — винкулина, обнаруженного в кишечнике у пациентов, большинство из которых перенесли острый гастроэнтерит. Выяснилось, что у людей с СРК и у здоровых людей количество антител против винкулина значительно различается. Специфичность определения антител к винкулину для СРК по сравнению с воспалительными заболеваниями кишечника составила 88%, а прогностичность положительного результата — 94%. Таким образом, анализ на антитела к винкулину может отличать СРК от других заболеваний [8].

Считается, что, по крайней мере, у 20% пациентов с СРК обнаруживаются гистологические признаки поражения СОТК в виде увеличения объемной доли железистой ткани, дистрофических, атрофических изменений, утолщения, разрыхления и лейкоцитарной инфильтрации базальной мембраны [9, 10].



Воспалительная концепция СРК подтверждается значительным клиническим улучшением течения СРК-Д при терапии салазопрепаратами. При этом проведение дифференциального диагноза между легкими формами воспалительных заболеваний кишечника и СРК может быть в значительной мере затруднено [11, 12]. Существует мнение, что при наличии персистенции воспаления в СОТК более 6 месяцев, клинической картине СРК и отсутствии эрозирования, следует верифицировать легкое течение неспецифического язвенного колита [10].

Установлено, что ген-кальцитониновый пептид (CGRP), фактор роста нервов (NGF), субстанция P, серотонин, NO, синтезирующиеся в ЦНС и периферических нервных волокнах, наряду с эндотелином-1 играют важную роль в передаче болевых импульсов и формировании гипералгезии, что, вероятно, является ключевым патогенетическим фактором в развитии функциональных расстройств пищевода, желудка и ЖКТ в целом [13-15]. При СРК определяются гиперплазия и гиперфункция серотонин- и мелатонин-продуцирующих клеток, сопровождающаяся начальными изменениями клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОТК [9]. Предполагается, что гиперплазия и гиперфункция тучных клеток, обнаруживающиеся у пациентов с СРК, могут лежать в основе развития минимального воспалительного процесса, лежащего в основе нарушения функционирования толстой кишки [16]. Наличие боли и нарушение стула у больных, страдающих СРК, обусловлено, как высоким уровнем экспрессии субстанции P, так и повышением высвобождения CGPP, а перспективы лечения заболевания связаны с применением лекарственных средств, блокирующих эффекты CGPP [17].

Например, у пациентов с ПИ-СРК, как правило, определяются воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки, во многом обусловленные синдромом избыточного бактериального роста, перестройкой диффузной эндокринной системы и нарушением иммунной системы [9, 18, 19]. Персистенция воспалительного процесса в СОТК у пациентов с СРК, ставит по сомнению укоренившуюся в научной литературе точку зрения о том, что хронический неязвенный колит следует рассматривать исключительно в виде вторичного заболевания. Следует предположить, что в ряде случаев СРК может развиваться вторично на фоне хронического неязвенного колита, подобно тому, как синдром функциональной диспепсии (ФД) нередко формируется у пациентов с хроническим H. pylori-ассоциированным гастритом. Данная точка зрения доказывается тем фактом, что симптомы, схожие с СРК достаточно часто определяются у пациентов с различными сопутствующими заболеваниями (хронический панкреатит) и патологическими состояниями ЖКТ (синдром избыточного бактериального роста) [20].

У подавляющего большинства больных с СРК определяются внекишечные симптомы. Все внекишечные проявления при СРК можно подразделить на 3 группы: психогенные, симптомы вегетативных расстройств, симптомы других функциональных заболеваний ЖКТ. Представляют интерес данные о том, что у больных с СРК появление симптомов ФД провоцируется постпрандиальным вздутием живота, формирующим аномальный ответ брюшной стенки и диафрагмы [21]. Установлено, что у пациентов с СРК наиболее часто из психопатологических проявлений развивается депрессия [22-24]. У 1/3 па-

циентов с СРК с паническими расстройствами определяется хронизация тревожной симптоматики с формированием стойкой социофобии. Возможно сочетание (а также перекрест) с другими желудочно-кишечными заболеваниями (например, с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), ФД и функциональными запорами). Так, установлено, что до 79% больных с СРК указывают на наличие ФД и до 71% больных с ГЭРБ имеют симптомы СРК [24]. При СРК отсутствует связь с повышенным риском развития рака или воспалительной болезни кишечника, а также с повышенным уровнем смертности. Настораживает тот факт, что типичные симптомы СРК часто встречаются и в так называемой здоровой популяции [2]. В клинической практике функциональные заболевания пищеварительного тракта довольно часто сочетается с мигренью и другими проявлениями соматоформной вегетативной дисфункции. Так, например, у лиц 30% пациентов с СРК верифицируется головная боль по типу мигрени [25], а у больных с ФД она встречается с частотой не менее 60% [26].

Основываясь на образцах, полученных при эндоскопии, и серологических исследованиях цитокинов, СРК может рассматриваться как воспалительное заболевание с минимальными изменениями [27]. Альтернативная гипотеза утверждает, что этиологический фактор СРК — пищевая аллергия [28]. В последнее время внимание исследователей привлекает взаимодействие между нервной и иммунной системами в кишечнике и двунаправленная связь между нервными сплетениями стенки кишечника и ЦНС. В физиологических условиях сигналы от ЖКТ влияют на мозг, который в свою очередь может вызывать изменения подвижности, секреции и иммунной функции кишечника [29].

Вполне возможно, что психосоциальный стресс способен модулировать иммунный ответ кишечника на инфекционные агенты и вызывать воспалительную реакцию в кишечнике с инфильтрацией тучными клетками (ТК) и их дегрануляцией [5, 27]. Это подтверждается исследованиями с использованием опросников, указывающими на повышенную распространенность атопических заболеваний среди пациентов с СРК [28]. Также продемонстрировано увеличение количества дегранулирующих ТК у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми людьми. Полагают, что увеличение иммунного ответа слизистой и повышенные концентрации в крови провоспалительных цитокинов в свою очередь также влияют на функционирование ЦНС [30]. Хотя эти большие молекулы не проходят гематоэнцефалический барьер свободно, в ряде исследований были получены убедительные доказательства их центрального механизма действия, возбуждения и симпатической активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси [31].

Основными патофизиологическими механизмами влияния воспаления на функцию кишечника и симптоматику при СРК, вероятно, являются нарушения секреторно-моторной регуляции, повышение висцеральной чувствительности кишечника и эпителиальная дисфункция. В исследованиях на животных было выявлено, что незначительные проявления воспаления слизистой кишечника способны нарушать функцию подлежащих нейромышечных тканей, что приводит к отклонениям секреторно-двигательной регуляции кишечника [32]. Нарушение дефекации при СРК напрямую связано с функционированием секреторно-двигательных



нейронов в подслизистом нервном сплетении кишечника. Эти нейроны иннервируют и стимулируют секрецию Либеркюновых, Бруннеровых желез и бокаловидных клеток. Секреторно-моторные нейроны экспрессируют стимулирующие рецепторы для ацетилхолина, 5-НТ и гистамина. Активация стимулирующих рецепторов сопровождается повышением секреции H_2O , электролитов и слизи из крипт в просвет кишечника. Знание клеточной нейробиологии секреторно-моторных нейронов подслизистой является ключом к пониманию патофизиологии секреторной диареи и запора. Угнетение секреторно-моторной функции, например, опиатами сопровождается более плотным стулом. С другой стороны, стимуляция такими медиаторами, как ацетилхолин, 5-НТ и гистамин, сопровождается жидким стулом. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 β и ФНО- α повышают проницаемость плотных соединений эпителиальных клеток в зависимости от дозы и времени экспозиции. Этот эффект опосредован повышением экспрессии и активности киназы I цепи миозина. Известна также способность интерферона (ИФН)- γ повышать проницаемость плотных соединений [32].

Ранее описано увеличение количества Т-лимфоцитов в различных отделах тонкого и толстого кишечника у пациентов с СРК. В последующих исследованиях у пациентов с СРК было выявлено увеличение числа ТК в собственной пластинке слизистой оболочки (LP) подвздошной кишки и слизистой оболочке толстой кишки. Очевидно, что ТК могут влиять на сенсомоторную функцию кишечника и вызывать симптомы СРК. Активированные ТК выделяют значительное количество различных медиаторов, в том числе триптазу и гистамин, являющиеся медиаторами кишечной сенсомоторной дисфункции при СРК. Триптаза ТК вызывает повышенную возбудимость нейронов, в то время как гистамин активирует висцеральные сенсорные нервы через рецепторы H_1 и H_2 [32].

Боль в животе является наиболее распространенным симптомом СРК, обусловленным висцеральной гиперчувствительностью. Висцеральная чувствительность регулируется на периферическом (слизистая/подслизистая), спинномозговом уровнях и затрагивает ЦНС. Наряду с невоспалительными медиаторами, такими как стресс, глицерол и глутамат, возможным пусковым механизмом висцеральных болей являются также воспалительные медиаторы. Воспалительные медиаторы, такие как простагландин E_2 , или химические медиаторы, такие как АТФ, брадикинин, 5-НТ, субстанция P и кальцитониноген-связанный пептид, напрямую активируют нервные окончания и стимулируют высвобождение болевых медиаторов, гистамина, 5-НТ, NGF из других клеток и афферентных нейронов, ответственных за повышенную болевую чувствительность [32, 33].

Макроскопические изменения при СРК, как правило, скудные, так как это заболевание во многом является функциональным расстройством, поэтому такие методы диагностики, как УЗИ органов брюшной полости, колоноскопия и рентгенологические методы исследования кишечника при СРК малоинформативны и используются в основном для дифференциальной диагностики органических поражений кишечника. В то же время на микроскопическом уровне СРК характеризуется минимальными проявлениями хронического воспаления [33, 34].

В нескольких исследованиях была сделана попытка с помощью метода иммуногистохимического анализа определить характер воспалительного

инфильтрата в слизистой оболочке толстой кишки. В основном наблюдалась инфильтрация слизистой оболочки Т-клетками, ТК и ЭХ клетками. Аналогичным образом было продемонстрировано увеличение секреции определенных провоспалительных медиаторов и цитокинов. Через 3 месяца после эпизода гастроэнтерита, вызванного *Campylobacter jejuni*, инфильтрация пластинки слизистой Т-лимфоцитами CD3, CD4 и CD8, и количество интраэпителиальных Т-лимфоцитов (ИЭЛ) было значительно выше у пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой [35]. Значимое по сравнению с контрольной группой увеличение числа ТК также было отмечено в слизистой оболочке подвздошной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки больных с ПИ-СРК. Такие же результаты были обнаружены при сравнении пациентов с СРК без каких-либо эпизодов кишечной инфекции [31, 32]. При обоих типах СРК наблюдалось значительное увеличение плотности тучных клеток и некоторых нейромедиаторов (нейрон специфичной энolahзы, субстанции P, 5-НТ) в непосредственной близости от энтероцитов [31]. В то же время продемонстрирована важность клеточных взаимодействий между ТК и кишечными нервными волокнами при ПИ- и НПИ-СРК. У 77% пациентов наблюдалось скопление активированных ТК, выделяющих гистамин и триптазу. В сравнении с пациентами с СРК без кишечной инфекции в анамнезе, у пациентов с ПИ-СРК наблюдалось значительное повышение количества только ЭХ клеток [32]. Гиперплазия ЭХ клеток была также выявлена в многофакторном анализе как независимый фактор развития ПИ-СРК [36]. При СРК секреция этих клеток, по-видимому, изменяется с повышением выделения 5-НТ со значительным увеличением в сыворотке после приема пищи. ИЛ-1 представляет собой цитокин, выделяющийся главным образом макрофагами, и играющий важную роль в воспалительной реакции на инфекцию, облегчая привлечение иммунокомпетентных клеток. Благодаря использованию новых методов молекулярной биологии удалось показать значимое увеличение экспрессии мРНК ИЛ-1 в материалах биопсии ректосигмоидального отдела и подвздошной кишки у пациентов с ПИ-СРК по сравнению с теми, у кого после кишечной инфекции не возникло клиники СРК и с НПИ-СРК [6, 37]. Полученные данные помогают объяснить увеличение скопления макрофагов в LP подвздошной кишки с ПИ-СРК [35].

Опубликован аналитический обзор 25 исследований случай-контроль с данными об иммунологических различиях в слизистой кишечника при различных типах СРК по преобладающей симптоматике (СРК-Д, СРК-З (запор), СРК-П (перемежный тип)), а также по пусковому механизму (ПИ-СРК, НПИ-СРК). Повышение только ИЭЛ наблюдалось в восходящем, поперечном и нисходящем отделах толстой кишки и прямой кишке как у пациентов с СРК-Д, так и СРК-П при ПИ-СРК и НПИ-СРК. Количество CD3+ лимфоцитов было повышенным у пациентов с СРК-Д и СРК-П. Кроме того, в подгруппе СРК-Д наблюдалось повышение числа дегранулированных ТК. Обнаружена положительная корреляция между количеством дегранулированных ТК и более проксимальным их расположением по ходу нервов, а также тяжестью и частотой боли и дискомфорта в животе [38].

В нескольких исследованиях были продемонстрированы гистопатологические изменения в образцах биопсии СОТК. У небольшой части пациентов с



воспалительными нейропатиями кишечника, в том числе и СРК, были обнаружены антитела к ионным каналам нейронов при иммунохимическом анализе образцов биопсии подвздошной кишки [39].

При сравнительном изучении горизонтальных срезов области нервного сплетения кишечника, полученных при биопсии полной толщины стенки кишечника у пациентов с СРК и здоровых добровольцев в ходе лапароскопии, у 9 пациентов обнаружена небольшая лимфоцитарная инфильтрация нервного сплетения кишечника. Лимфоциты были локализованы пери- и интраганглионарно, их среднее количество на ганглии варьировало от 1,9 до 7,1 у каждого пациента (в среднем 3,4). В контрольной группе интраганглионарных лимфоцитов не было обнаружено, наблюдалось лишь несколько периганглионарных лимфоцитов (в среднем 0,2). У пациентов наблюдался также интраэпителиальный лимфоцитоз. У 6 из 9 пациентов обнаружены признаки дегенерации нейронов. Полученные данные свидетельствуют, что воспаление и дегенерация нейронов в нервном сплетении кишечника вовлечены в патогенез СРК [40].

Исследования, посвященные сравнению результатов биопсии прямой кишки пациентов ПИ-СРК и НПИ-СРК, диагностированных на основе Римских критериев III, со здоровой контрольной группой, показали значимое увеличение ЭХ клеток, ТК и Т-лимфоцитов LP у пациентов с ПИ-СРК, тогда как у пациентов с НПИ-СРК наблюдалось значимое увеличение только ТК. Количество ТК значимо увеличивалось у пациентов с НПИ-СРК с диареей, но не с запорами и смешанной формами НПИ-СРК. Количество ЭХ клеток у пациентов с НПИ-СРК существенно не менялось. Таким образом, пациенты с ПИ-СРК по сравнению с НПИ-СРК представляют отдельную клиническую группу, характеризующуюся симптомами диареи и повышенным содержанием ЭХ клеток [41, 42].

В нескольких исследованиях у пациентов с СРК в плазме повышался уровень 5-НТ. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови был выше у пациентов с СРК, чем здоровых [31, 39].

Сократительная дисфункция зависит от специфики воспаления и Т-хелперный (Th)1- и Th2-иммунные ответы связаны с пониженной или повышенной сократимостью гладких мышц воспаленного кишечника, соответственно. Показано, что оба медиатора ФНО- α и ИЛ-1 β были связаны с пониженной сократимостью гладких мышц воспаленного кишечника. Кроме того, было доказано, что инкубация гладких мышц кишечника с ИФН- γ приводила к снижению карбахолин-индуцированной сократимости гладкомышечных клеток. ФНО- α и ИЛ-1 β подавляют карбахолин-индуцированную сократимость посредством регулирования СР1-17 и L-типа Ca²⁺ каналов соответственно. Для поддержания нормальной функции кишечника важен баланс Th1/Th2 цитокинов, преобладание цитокинов Th1 или Th2 могут приводить к усилению или ослаблению моторики кишечника при СРК. Кроме роли Th в поддержании хронического воспаления, недавно была описана новая субпопуляция Т-клеток, продуцирующая ИЛ-17. Th17-клетки производят ИЛ-17, ИЛ-17F и ИЛ-22, индуцируя массивную тканевую реакцию через широко распространенные рецепторы к ИЛ-17 и ИЛ-22. Клетки Th17 также секретируют ИЛ-21 для взаимодействия с другими клетками иммунной системы. ИЛ-17 является провоспалительным цитокином, активирующим Т-клетки и другие иммунные клетки для выработки различ-

ных цитокинов, хемокинов и молекул клеточной адгезии [31]. Незначительная воспалительная инфильтрация слизистой оболочки кишечника рассматривается как фактор, вовлеченный в патофизиологию СРК и роль ИЛ-17 в сыворотке и клеток Th17 в крови и слизистой кишечника больных СРК, и требует дальнейшего изучения.

Обзор 16 исследований случай-контроль и рандомизированного клинического испытания, в которых сравнивались уровни сывороточных цитокинов у больных СРК в сравнении с контрольными группами, а также уровни цитокинов у пациентов с различными подтипами СРК по преобладающей симптоматике (СРК-Д, СРК-З, СРК-П) и по пусковому фактору (ПИ-СРК, НПИ-СРК) продемонстрировал, что в целом, у пациентов с СРК наблюдались высокие уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и снижение противовоспалительных цитокинов — ИЛ-10. Авторы предполагают, что уровень провоспалительных цитокинов после триггерной инфекции может недостаточно снижаться и поддерживать статус СРК. Кроме того, есть основания полагать, что у различных подгрупп пациентов с СРК могут быть различные профили цитокинов крови. Два исследования показали повышенные уровни экспрессии ИЛ-1 β у пациентов с ПИ-СРК, предполагается, что этот цитокин может способствовать возникновению и поддержанию СРК у пациентов, перенесших ранее эпизод острого инфекционного гастроэнтерита. Существует достаточно данных, подтверждающих существование у больных СРК иммунных профилей по типу Th1 или Th2 [43].

Кроме того, имеется ряд отечественных работ, посвященных изучению роли ФНО- α и других провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе СРК. Согласно их данным, концентрации ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 в группе СРК, достоверно превышали показатели, характерные для здоровых людей, но при этом имели статистически меньшие значения, чем у больных язвенной болезнью и неспецифическим язвенным колитом. Кроме того, было установлено, что концентрация ФНО- α и ИЛ-1 в группе СРК-З и всех провоспалительных цитокинов в группе СРК-Д достоверно выше аналогичных показателей в контроле. Вариант СРК-З характеризовался сочетанием повышенной экспрессии ФНО- α , ИЛ-1 с дефицитом серотонина и мелатонина. Тип СРК-Д отличала взаимосвязь гиперпродукции ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, мелатонина и повышенным содержанием серотонина. Выявленные сдвиги коррелировали с тяжестью клинических проявлений и нарушений психологического статуса [44].

Все вышеописанные факты свидетельствуют о том, что незначительная воспалительная инфильтрация слизистой кишечника является одним из патофизиологических механизмов СРК. Воспалительные изменения наряду с психологическими расстройствами лежат в основе нарушения моторной, секреторной и эвакуаторной функции кишечника. Патогенетически оправданным подходом в лечении данной патологии будет использование препаратов с сочетанной противовоспалительной и анксиолитической активностью. Среди множества препаратов, в настоящее время существующих на рынке, наиболее перспективным и удовлетворяющим необходимым требованиям патогенетически обоснованной эффективности и доказанной безопасности является препарат «Колофорт».

Согласно инструкции, Колофорт относится к комплексным препаратам, создан он на основе аффин-



но очищенных релиз-активных (РА) антител к человеческому фактору некроза опухоли-альфа (РА анти-ФНО α), РА антител к мозгоспецифическому белку S-100 (РА анти-S-100) и РА антител к гистамину (РА анти-H). Сочетание трех активных компонентов позволяет осуществлять комплексное воздействие на центральные и периферические звенья патогенеза нарушений кишечника, в том числе абдоминального болевого синдрома. Экспериментально показано, что компоненты препарата модифицируют активность лиганд-рецепторного взаимодействия эндогенных регуляторов с соответствующими рецепторами. РА анти-S-100 обладают широким спектром психотропной активности, включая анксиолитический и антидепрессивный, активирующий и ноотропный эффекты, что клинически проявляется в устранении внутреннего напряжения, тревоги, нормализации ряда висцеральных функций, в т.ч. деятельности толстого кишечника. При этом не вызывают седативного действия, привыкания, синдрома отмены. РА анти-ФНО α оказывают выраженное противовоспалительное действие, способствуют нормализации баланса про- и противовоспалительных цитокинов. РА анти-H оказывают спазмолитическое, противовоспалительное, противоотечное действие. Сочетанное применение компонентов в составе комплексного препарата способствует нормализации нервной и гуморальной регуляции функции кишечника; снижению висцеральной гиперчувствительности рецепторов толстой кишки к растяжению, обеспечивая восстановление нарушенной моторики ЖКТ; купированию ощущения вздутия живота и переполнения желудка; уменьшению выраженности болевого синдрома. Спазмолитическое действие препарата проявляется в расслаблении гладкой мускулатуры и уменьшении тонуса стенки ЖКТ, снижении внутрипросветного давления, нормализации консистенции стула, его частоты и сопутствующих синдромов (купировании императивных позывов, тенезмов, чувства неполного опорожнения кишечника, дополнительных усилий при акте дефекации и т.д.).

У Колофорта зарегистрировано отсутствие токсичности, побочных действий и несовместимости с другими фармакологическими препаратами, что позволяет прогнозировать безопасность его практического применения. Противопоказанием является лишь повышенная индивидуальная чувствительность к препарату.

Рекомендуемая длительность лечения Колофортом составляет не менее 3 месяцев, а учитывая нарастающий в течении курса терапии эффект препарата, можно рекомендовать продление курса до 6 месяцев.

Доклинические и клиническое исследование препарата «Колофорт» проводилось с целью определения его эффективности и безопасности в лечении синдрома раздраженного кишечника.

В экспериментальных исследованиях РА анти-S-100 был выявлен широкий спектр фармакологической активности препарата, включающий анксиолитическую, антидепрессантную, ноотропную, стресс-протекторную, нейропротекторную активность [45].

В доклинических исследованиях РА анти-H показано, что препарат восстанавливает нарушенную в результате язвенного поражения моторно-эвакуаторную и секреторную функции ЖКТ, обладает противовоспалительным, спазмолитическим и анальгетическим действием [46].

РА анти-ФНО α оказывают выраженное противовоспалительное действие, способствуют нормализации баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Доклинические исследования РА анти-ФНО α выявили его противовоспалительное и анальгетическое действие в различных моделях воспаления. Механизм действия РА анти-ФНО α заключается во влиянии на продукцию ФНО и сопряженных с ним цитокинов: под влиянием РА анти-ФНО α происходили достоверные изменения в системной продукции (содержание в сыворотке) исследованных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН- γ) [47].

Проведенные экспериментальные исследования влияния Колофорта на состояние желудочно-кишечного тракта показали, что препарат обладает достоверным эффектом и нормализует моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, что указывает на перспективу применения Колофорта в лечении синдрома раздраженного кишечника [48].

Проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата «Колофорт» для лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Исследование IV фазы продолжительностью 2,5 года проводилось в 12 исследовательских центрах России. Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата «Колофорт» в терапии синдрома раздраженного кишечника в сравнении с плацебо. В исследовании принимали участие амбулаторные пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с симптомами СРК согласно Римским критериям III (2006), которые после обследования и исключения органических заболеваний кишечника, были рандомизированы в две группы. Пациенты группы 1 (группа Колофорта, n=65) получали исследуемый препарат по 2 таблетке 2 раза в сутки в течение 12 недель, пациенты 2-й группы (группа Плацебо, n=63) получали плацебо по схеме приема Колофорта. Пациенты обеих групп при необходимости принимали разрешенные препараты для купирования запоров и диареи Натрия пикосульфат или Смектит диоктаэдрический соответственно, а также Дротаверин для купирования выраженных спастических болей в животе. Основным критерием эффективности являлось снижение на 30% и более выраженности боли/дискомфорта через 28 и 84 дня лечения (по данным визуально-аналоговой шкалы). В числе прочих критериев учитывалась также частота приема разрешенных препаратов в обеих группах. Отдельно проводилась оценка качества жизни с использованием опросника IBS-QoL, а также параметров безопасности. Средний возраст пациентов составил $36,8 \pm 12,1$ года; 74% из них — женщины. Подгруппы с СРК-Д (n=48; 42%) или СРК-З (n=50; 44%) были сопоставимы по численности в обеих группах. Группы пациентов были сравнимы также по полу, возрасту и сопутствующей патологии [49].

Результаты исследования показали терапевтическую эффективность Колофорта в отношении всех клинических симптомов СРК. Анальгетический эффект препарата проявлялся в виде значимого снижения тяжести основного симптома заболевания — абдоминальной боли — у пациентов со всеми вариантами СРК, которая от исходной выраженной/умеренной интенсивности через 4 недели лечения уменьшилась на $\geq 30\%$ у 56% больных, а через 12 недель — у 90%.

У 31% участников исследования абдоминальная боль полностью купировалась к окончанию периода



лечения (снижение интенсивности на 90-100%); в группе Плацебо таких больных было в 2 раза меньше (16%). Улучшение по основному симптому заболевания на фоне лечения Колофортом произошло у всех участников; тогда как в группе Плацебо у 11% больных интенсивность болевого синдрома через 12 недель увеличилась. Колофорт оказывал положительное влияние на паттерн (форму и частоту) стула у пациентов с различными вариантами СРК. Потребность в применении разрешенных препаратов значительно уменьшилась — на 30% в первые 2 недели лечения и на 70% через 12 недель — в группе Колофорта по сравнению с группой Плацебо. Выраженность и динамика абдоминальной боли у пациентов группы Колофорта не зависела от приема разрешенных препаратов — частота ее применения от исходной $8,0 \pm 8,7$ раза за 2 недели к окончанию терапии снизилась в 4 и более раз ($p=0,03$) [49].

Использование шкалы VAS-IBS (VisualAnalogScale — IrritableBowelSyndrome) позволяло оценивать психологическое состояние пациентов с СРК. Суммарный балл VAS-IBS, оценивающий влияние препарата на кишечные и внекишечные симптомы, значимо снижался от исходных $32,2 \pm 9,3$ до $14,0 \pm 10,7$ балла ($p < 0,0001$) и существенно превышал действие плацебо-терапии ($p=0,04$). Положительная динамика основных клинических симптомов СРК прогрессивно нарастала в течение всех 12 недель применения Колофорта и к окончанию периода лечения «не выходила на плато», что может свидетельствовать о целесообразности увеличения длительности терапии для достижения максимального эффекта у 100% больных. Позитивные сдвиги со стороны кишечника были сопряжены с корригирующим воздействием препарата на висцеральную чувствительность, о чем свидетельствовало значимое изменение индекса VSI (VisceralSensitivityIndex) на фоне терапии Колофортом ($p < 0,0001$).

Действие Колофорта проявлялось также анксиолитическим эффектом. Итогом позитивного влияния на различные стороны физического и психического здоровья было улучшение повседневной, общественной и личной, в том числе сексуальной, жизни пациента, то есть качества жизни в целом ($p < 0,0001$). Показатель комплаентности был близким к 100%, пациенты отмечали хорошую переносимость препарата, не зарегистрировано случаев несовместимости Колофорта с другими лекарственными средствами, применяемыми для лечения сопутствующей патологии. В процессе исследования препарат показал высокую безопасность. Колофорт не оказывал отрицательного влияния на основные жизненные показатели, в том числе, частоту сер-

дечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление, а также температуру и массу тела. Совместное использование Колофорта с другими препаратами не приводило к развитию реакций несовместимости.

Заключение

Таким образом, характер морфологических, иммунологических, гистологических изменений ЖКТ при СРК, а также провоспалительное изменение цитокинового профиля сыворотки крови у пациентов с данной патологией свидетельствует о наличии хронического перманентного вялотекущего воспалительного процесса. Результаты биопсии кишечника по данным многочисленных исследований подтверждают наличие минимальных изменений стенки кишечника, связанной с хроническим воспалением. Данные приведенных исследований позволяют утверждать, что СРК является не только психосоматической функциональной патологией, но сопровождается также и морфофункциональными изменениями ЖКТ. Современные средства для лечения пациентов с СРК должны содержать противовоспалительные компоненты. РА антитела к ФНО- α и гистамину, входящие в состав современного препарата «Колофорт», наряду с компонентом центрального анксиолитического и антидепрессивного действия оптимально сочетаются по эффективности при данной патологии.

Согласно данным клинических исследований, Колофорт является эффективным и безопасным препаратом в лечении СРК, может применяться у пациентов с различными вариантами СРК, в том числе, при СРК с преобладанием диареи/запоров и смешанного типа. Терапевтическая эффективность Колофорта связана с его комплексным влиянием на висцеральную гиперчувствительность, абдоминальный болевой синдром/гипералгезию и интестинальную (моторно-эвакуаторную) дисфункцию. Препарат оказывает выраженный анальгетический эффект у пациентов со всеми вариантами СРК, что проявлялось в виде выраженного снижения интенсивности главного (первичного) симптома заболевания — абдоминальной боли. Действие Колофорта проявляется и анксиолитическим эффектом, его использование приводит к уменьшению выраженности «негастроэнтерологических» сомато-вегетативных нарушений: повышению физической и умственной работоспособности, активности и стрессоустойчивости, уменьшению раздражительности и эмоциональной лабильности у пациентов с СРК, что значительно повышает их качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

- Morris-Yates A., Talley N.J., Boyce P.M. et al. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorders // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 1311-1317.
- Kim H.J., Camilleri M., Carlson P.J. et al. Association of distinct alpha(2) adrenoreceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders // *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 829-837.
- Сатио И.А., Петрсен Г.М., Лок Р. III и др. Генетика синдрома раздраженного кишечника // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* — 2008. — Т. 1, № 4. — С. 248-255.
- Van der Veek P., de Kroon Y., Versaget H. et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 100, № 11. — P. 2510-2516.
- Ohman L., Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 7, № 3. — P. 163-173. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.4.
- Gwee K.A., Collin S.M., Read N.W. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1, in recently acquired post-infectious irritable

bowel syndrome // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 523-526.

- Kim H.S., Lim J.H., Park H., Lee S.I. Increased Immunoendocrine Cells 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, № 1. — P. 45-51.
- Pimentel M. et al., Anti-vinculin antibodies: Multicenter validation of a diagnostic blood test irritable bowel syndrome // *ACG.* — 2013. — Abstract 8.
- Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М. Синдром раздраженного кишечника // *Клиническая медицина.* — 2007. — № 3. — С. 46-50.
- Осадчук А.М., Осадчук М.А., Балашов А.В. и др. Патогенетические аспекты клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника с позиций нарушения диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2008. — № 1. — С. 38-44.
- Bradesi S., McRoberts J.A., Anton P.A. et al. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: separate or unified? // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 19, № 4. — P. 336-42.



12. Quigley E.M.M., Bernstein C.N. Editorial: «Irritable Bowel Symptoms» in Inflammatory Bowel Disease: Diagnostic Uncertainty Meets Pathological Reality // *The Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107, № 10. — P. 1483-5. DOI: 10.1038/ajg.2012.263.
13. Bueno L., Fioramonti J. Visceral perception: inflammatory and non-inflammatory mediators // *Gut.* — 2002. — Vol. 51 (suppl. I). — P. 19-23.
14. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: [пособие] / И.Д. Лоранская. — М.: Форте принт, 2013. — 92 с.
15. Khodorova A., Richter J., Vasko M.R. et al. Early and late contributions of glutamate and CGRP to mechanical sensitization by endothelin-1 // *The Journal of Pain.* — 2009. — Vol. 10, № 7. — P. 740-749.
16. O'Sullivan M., Clayton N., Breslin N.P. et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2000. — Vol. 12, № 5. — P. 449-457.
17. Akbar A., Walters J.R.F., Ghosh S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: molecular mechanisms and therapeutic agents // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 30, № 5. — P. 423-435.
18. Schmidt T., Schepp W. Pathophysiology and Diagnosis of Gastrointestinal Motility Dysfunction // *Coloproctology.* — 2001. — Vol. 23. — P. 22-5.
19. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Атауллаханов Р.И. и др. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника // *Терапевтический архив.* — 2009. — № 2. — С. 39-45.
20. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника. — М.: ФортеПринт, 2013. — 80 с.
21. Burri E., Barba E., Huaman J.W. et al. Mechanisms of postprandial abdominal bloating and distension in functional dyspepsia // *Gut.* — 2014. — Vol. 63, № 3. — P. 395-400. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304574.
22. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H. et al. Influence of life stress on depression (moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene 57). *Science.* — 2003. — Vol. 301. — P. 386-389.
23. Gershon M.D. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system (pathogenesis of the irritable bowel syndrome 2) // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 39. — P. 184-S193.
24. Murray C.D., Flynn J., Ratcliffe L. et al. Effect of acute physical and psychological stress on gut autonomic innervation in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 1695-1703.
25. Kurth T., Holtmann G., Neufang-Huber J. et al. Prevalence of unexplained upper abdominal symptoms in patients with migraine // *Cephalalgia.* — 2006. — Vol. 26. — P. 506-510.
26. Aurora S., Kori S., Barrodale P., Nelsen A. et al. Gastric stasis occurs in spontaneous, visually induced, and interictal migraine // *Headache.* — 2007. — Vol. 47. — P. 1443-1446.
27. Philpott H., Gibson P., Thien F. Irritable bowel syndrome — An inflammatory disease involving mast cells // *Asia Pac Allergy.* — 2011. — Vol. 1, № 1. — P. 36-42. DOI: 10.5415/apallergy.2011.1.1.36.
28. Atkinson W., Sheldon T.A., Shaath N., Whorwell P.J. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial // *Gut.* — 2004. — Vol. 53, № 10. — P. 1459-64.
29. Fichna J., Storr M.A. Brain-Gut Interactions in IBS // *Front Pharmacol.* — 2012. — Vol. 5, № 3. — P. 127. DOI: 10.3389/fphar.2012.00127.
30. Kennedy P.J., Clarke G., Quigley E.M. et al. Gut memories: towards a cognitive neurobiology of irritable bowel syndrome // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2012. — Vol. 36, № 1. — P. 310-40. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.07.001.
31. Dinan T.G., Quigley E.M., Ahmed S.M. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130, № 2. — P. 304-11.
32. Barbara G., Cremon C., Carini G. et al. The Immune System in Irritable Bowel Syndrome // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 17, № 4. — P. 349-59. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.4.349.
33. Akiho H., Ihara E., Nakamura K. Low-grade inflammation plays a pivotal role in gastrointestinal dysfunction in irritable bowel syndrome // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* — 2010. — Vol. 1, № 3. — P. 97-105. DOI: 10.4291/wjgp.v1.i3.97.
34. Occhipinti K., Smith J.W. Irritable bowel syndrome: a review and update // *Clin. Colon. Rectal. Surg.* — 2012. — Vol. 25, № 1. — P. 46-52. DOI: 10.1055/s-0032-1301759.
35. 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, № 6. — P. 804-11.
36. Dunlop S.P., Jenkins D., Neal K.R., Spiller R.C. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 125. — P. 1651-9.
37. Zhou Q., Zhang B., Verne G.N. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome // *Pain.* — 2009. — Vol. 146. — P. 41-6.
38. Ortiz-Lucas M., Saz-Peiró P., Sebastián-Domingo J.J. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part one // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2010. — Vol. 102, № 11. — P. 637-647.
39. Shin J.E. Dose Irritable Bowel Syndrome and Dysmotility Have an Autoimmune Origin? (*Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:1000-1006, e459) // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 18, № 1. — P. 104-5. DOI: 10.5056/jnm.2012.18.1.104.
40. Törnblom H., Lindberg G., Nyberg B., Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123, № 6. — P. 1972-9.
41. Lee K.J., Kim Y.B., Kim J.H. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 23, № 11. — P. 1689-94. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05574.x.
42. Bhuiyan M.R., Majumder T.K., Raihan A.A. et al. Histopathological alterations in post-infectious irritable bowel syndrome in Bangladeshi population // *Mymensingh. Med. J.* — 2010. — Vol. 19, № 2. — P. 275-81.
43. Ortiz-Lucas M., Saz-Peiró P., Sebastián-Domingo J.J. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2010. — Vol. 102, № 12. — P. 711-7.
44. Родионова О.Н., Трубина Н.В., Реутова Э.Ю., Видикер Р.В. и др. Особенности нарушений нейрогуморальной регуляции, цитокинового и тиреоидного статуса у больных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта // *Вестник Санкт-Петербургского ун-та.* — Вып. 1 (11). — 2009. — С. 51-57.
45. Castagne V., Lemaire M., Kheifets I. et al. Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 60, № 3. — P. 309-16. DOI: 10.1211/jpp.60.3.0005.
46. Крылова С.Г., Разина Т.Г., Зуева Е.П. и др. Анальгезирующая и противовоспалительная активность антител к гистамину в эксперименте // *Бюллетень экспериментальной биологии.* — 20026. — Прил. 4. — С. 95-97.
47. Эпштейн О.И., Пашинский В.Г., Зеленская К.Л. и др. Противовоспалительное и обезболивающее действие гомеопатического препарата антител к фактору некроза опухоли- α // *Бюллетень экспериментальной биологии.* — 20016. — Прил. 3. — С. 57-59.
48. Эртузун И.А., Зуева Е.П. и др. Экспериментальное изучение «Колофорта» — нового препарата для лечения синдрома раздраженного кишечника и других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта // *Вестник ВолГМУ.* — 2012. — № 4 (44). — С. 25-27.
49. Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов (ПКИ), протокол № ММН-KOL-001 «Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное параллельногрупповое клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата «Колофорт» для лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника». Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=5FBEE386-BC58-4481-86D4-2556219824DC&CIPermGUID=DD2062A1-6167-4E55-88FB-9F7B02612DAF>

REFERENCES

1. Morris-Yates A., Talley N.J., Boyce P.M. et al. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorders. *Am. J. Gastroenterol.* 1998, vol. 93, pp. 1311-1317.
2. Kim H.J., Camilleri M., Carlson P.J. et al. Association of distinct alpha(2) adrenoreceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 2004, vol. 53, pp. 829-837.
3. Satio Y.A., Petrsen G.M., Locke R. III et al. Genetics of irritable bowel syndrome. *Clinical gastroenterology and Hepatology. Russian edition*, 2008, vol. 1, no 4, pp. 248-255.
4. Van der Veek P., de Kroon Y., Versaget H. et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2005, vol. 100, no 11, pp. 2510-2516.
5. Ohman L., Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, vol. 7, no 3, pp. 163-73. DOI: 10.1038/ngastro.2010.4.
6. Gwee K.A., Collin S.M., Read N.W. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1, in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut.* 2003, vol. 52, pp. 523-6.
7. Kim H.S., Lim J.H., Park H., Lee S.I. Increased Immunoendocrine Cells 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, no 1, pp. 45-51.
8. Pimentel M. et al. Anti-vinculin antibodies: Multicenter validation of a diagnostic blood test irritable bowel syndrome. *ACG*, 2013, Abstract 8.
9. Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Kvetnoy I.M. Irritable bowel Syndrome. *Klin. med.*, 2007, no 3, pp. 46-50. (in Russ.).
10. Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Balashov A.V. et al. Pathogenetic aspects of clinical variants of irritable bowel syndrome with



positions of diffuse endocrine system disruption and cell renewal colonocytes. *Rus. J. gastroenter., gepatol., koloproktol.*, 2008, № 1, pp. 38-44. (in Russ.).

11. Bradesi S., McRoberts J.A., Anton P.A. et al. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: separate or unified? *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2003, vol. 19, no 4, pp. 336-42.

12. Quigley E.M.M., Bernstein C.N. Editorial: «Irritable Bowel Symptoms» in Inflammatory Bowel Disease: Diagnostic Uncertainty Meets Pathological Reality. *The Am. J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 107, no 10, pp. 1483-5. DOI: 10.1038/ajg.2012.263.

13. Bueno L., Fioramonti J. Visceral perception: inflammatory and non-inflammatory mediators. *Gut*, 2002, vol. 51 (suppl. 1), pp. 19-23.

14. Loranskaya I.D. Funktsional'nye rasstroystva biliarnogo trakta: posobie [Functional disorders of the biliary tract]. Moscow, Forte print Publ., 2013. 92 p.

15. Khodorova A., Richter J., Vasko M.R. et al. Early and late contributions of glutamate and CGRP to mechanical sensitization by endothelin-1. *The Journal of Pain*, 2009, vol. 10, no 7, pp. 740-749.

16. O'Sullivan M., Clayton N., Breslin N.P. et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2000, Vol. 12, no 5, pp. 449-457.

17. Akbar A., Walters J.R.F., Ghosh S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: molecular mechanisms and therapeutic agents. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, vol. 30, no 5, pp. 423-435.

18. Schmidt T., Schepp W. Pathophysiology and Diagnosis of Gastrointestinal Motility Dysfunction. *Coloproctology*, 2001, vol. 23, pp. 22-5.

19. Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Ataullakhanov R.I. et al. Postinfektsionnyy sindrom razdrzhennogo kishechnika. *Ter. arch.*, 2009, no 2, pp. 39-45. (in Russ.).

20. Maev I.V., Kucheryavy Y.A., Cheremushkin S.V. Evolyutsiya predstavleniy o sindrome razdrzhennogo kishechnika [Evolution of ideas about irritable bowel syndrome]. Moscow, Forte print Publ., 2013. 80 p.

21. Burri E., Barba E., Huaman J.W. et al. Mechanisms of postprandial abdominal bloating and distension in functional dyspepsia. *Gut*, 2014, vol. 63, no 3, pp. 395-400. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304574.

22. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H. et al. Influence of life stress on depression (moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene 57). *Science*, 2003, vol. 301, pp. 386-389.

23. Gershon M.D. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system (pathogenesis of the irritable bowel syndrome 2). *J. Clin. Gastroenterol.*, 2005, vol. 39, pp. 184-S193.

24. Murray C.D., Flynn J., Ratcliffe L. et al. Effect of acute physical and psychological stress on gut autonomic innervation in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2004, vol. 127, pp. 1695-1703.

25. Kurth T., Holtmann G., Neufang-Huber J. et al. Prevalence of unexplained upper abdominal symptoms in patients with migraine. *Cephalalgia*, 2006, vol. 26, pp. 506-510.

26. Aurora S., Kori S., Barrodale P., Nelsen A. et al. Gastric stasis occurs in spontaneous, visually induced, and interictal migraine. *Headache*, 2007, vol. 47, pp. 1443-1446.

27. Philpott H., Gibson P., Thien F. Irritable bowel syndrome — An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy.*, 2011, vol. 1, no 1, pp. 36-42. DOI: 10.5415/apallergy.2011.1.1.36.

28. Atkinson W., Sheldon T.A., Shaath N., Whorwell P.J. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut*, 2004, vol. 53, no 10, pp. 1459-64.

29. Fichna J., Storr M.A. Brain-Gut Interactions in IBS. *Front Pharmacol.*, 2012, vol. 5, no 3, p. 127. DOI: 10.3389/fphar.2012.00127.

30. Kennedy P.J., Clarke G., Quigley E.M. et al. Gut memories: towards a cognitive neurobiology of irritable bowel syndrome. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2012, Vol. 36, no 1, pp. 310-40. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.07.001.

31. Dinan T.G., Quigley E.M., Ahmed S.M. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology.*, 2006, Vol. 130, no 2, pp. 304-11.

32. Barbara G., Cremon C., Carini G. et al. The Immune System in Irritable Bowel Syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2011, vol. 17, no 4, pp. 349-59. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.4.349.

33. Akiho H., Ihara E., Nakamura K. Low-grade inflammation plays a pivotal role in gastrointestinal dysfunction in irritable bowel syndrome. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, 2010, Vol. 1, no 3, pp. 97-105. DOI: 10.4291/wjgp.v1.i3.97.

34. Occhipinti K., Smith J.W. Irritable bowel syndrome: a review and update. *Clin. Colon. Rectal. Surg.*, 2012, Vol. 25, no 1, pp. 46-52. DOI: 10.1055/s-0032-1301759.

35. 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, no 6, pp. 804-11.

36. Dunlop S.P., Jenkins D., Neal K.R., Spiller R.C. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology*, 2003, vol. 125, pp. 1651-9.

37. Zhou Q., Zhang B., Verne G.N. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain*, 2009, vol. 146, pp. 41-6.

38. Ortiz-Lucas M., Saz-Peiró P., Sebastián-Domingo J.J. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part one. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2010, Vol. 102, no 11, pp. 637-647.

39. Shin J.E. Dose Irritable Bowel Syndrome and Dysmotility Have an Autoimmune Origin? (*NeurogastroenterolMotil.* — 2011. — 23. P. — 1000-1006, e459). *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2012, Vol. 18, no 1, pp. 104-5. DOI: 10.5056/jnm.2012.18.1.104.

40. Törnblom H., Lindberg G., Nyberg B., Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2002, vol. 123, no 6, pp. 1972-9.

41. Lee K.J., Kim Y.B., Kim J.H. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, vol. 23, no 11, pp. 1689-94. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05574.x.

42. Bhuiyan M.R., Majumder T.K., Raihan A.A. et al. Histopathological alterations in post-infectious irritable bowel syndrome in Bangladeshi population. *Mymensingh. Med. J.*, 2010, vol. 19, no 2, pp. 275-81.

43. Ortiz-Lucas M., Saz-Peiró P., Sebastián-Domingo J.J. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2010, vol. 102, no 12, pp. 711-7.

44. Rodionova O.N., Trubina N.V., Reutova E.Y., Vidiker R.V. et al. Peculiarities of violations of neurohumoral regulation of cytokine and thyroid status in patients with functional disorders of the gastrointestinal tract. *Vestnik of Saint Petersburg University*, vol. 1, no 11, 2009, pp. 51-57. (in Russ.).

45. Castagne V., Lemaire M., Kheifets I. et al. Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2008, vol. 60, no 3, pp. 309-16. DOI: 10.1211/jpp.60.3.0005.

46. Krylova A.C., Razina T.G., Zueva H.E. et al. Analgesic and anti-inflammatory activity of antibodies to histamine in the experiment. *Bull. Exper. Biol.*, 2002b, vol. 4, pp. 95-97. (in Russ.).

47. Epstein O.I., Pashinsky V.G., Zelenskaya K.L. et al. Anti-inflammatory and analgesic action of homeopathic medicines antibodies to tumor necrosis factor-alpha. *Bull. Exper. Biol.*, 2001b, App. 3, pp. 57-59.

48. Ertuzun I.A., Zueva E.P. et al. Experimental study of the «Colofort» — a new drug for the treatment of irritable bowel syndrome and other functional disorders of the gastrointestinal tract. *VestnikVolG-MU*, 2012, no 4 (44), pp. 25-27.

49. The register of medicinal products clinical trials (RCT) Protocol no MMH-KOL-001 «Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of the Colofort effectiveness and safety for the treatment irritable bowel syndrome». Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=5FBEE386-BC58-4481-86D4-2556219824DC&CIPermGUID=DD2062A1-6167-4E55-88FB-9F7B02612DAF>