

Синдром раздраженного кишечника в свете Римского консенсуса III (2006 г.): 10 лет спустя

А.И. ПАРФЕНОВ, Е.А. АЛБУЛОВА, И.Н. РУЧКИНА

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Irritable bowel syndrome in the light of Rome consensus III (2006): 10 years later

A.I. PARFENOV, E.A. ALBULOVA, I.N. RUCHKINA

Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Аннотация

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — один из наиболее распространенных диагнозов в гастроэнтерологии. За 10 лет, прошедшие после Римского консенсуса III (2006 г.), появилось много новых сведений о патогенезе и путях терапии СРК. В статье анализируются основные исследования, внесшие вклад в учение об этом заболевании и повышение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, Римские критерии, распространенность, коморбидность, полиморфизм генов, пищевые факторы, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, половые гормоны, FODMAP-диета, лечение.

Irritable bowel syndrome (IBS) is the most common diagnosis in gastroenterology. Over 10 years after Rome consensus III (2006), there has been much new information on the pathogenesis of IBS and its therapy options. The paper analyzes basic investigations that have contributed to the theory of this disease and to a better quality of life in patients.

Keywords: irritable bowel syndrome, Rome criteria, prevalence, comorbidity, gene polymorphisms, food factors, postinfectious irritable bowel syndrome, sex hormones, FODMAP diet, treatment.

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИЛ — интерлейкин
КЖ — качество жизни
ОКИ — острые кишечные инфекции
ПГ — половой гормон
ПСРК — постинфекционный синдром раздраженного кишечника

СО — слизистая оболочка
СОТК — СО толстой кишки
СРК — синдром раздраженного кишечника
СРКд — СРК с диареей
СРКз — СРК с запорами
α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — наиболее распространенный диагноз в гастроэнтерологии. Синдром характеризуется абдоминальной болью или дискомфортом, метеоризмом и изменением функции кишечника. СРК диагностируется только при условии соответствия симптомов требованиям Римского консенсуса III (2006 г.) и в отсутствие конкретных причин заболевания, что делает его диагнозом исключения.

Целью настоящей статьи явился анализ основных исследований, проведенных за прошедшие 10 лет и внесших вклад в учение о патогенезе и путях терапии СРК.

Эпидемиология СРК. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что распространенность СРК в разных регионах мира варьирует от 7 до 21% в популяции, уменьшается с возрастом и у женщин форми-

руется в 1,5–2 раза чаще, чем у мужчин. С этим синдромом связаны различные сочетанные состояния, включающие соматический болевой синдром (фибромиалгия, синдром хронической усталости, хроническая тазовая боль), другие желудочно-кишечные расстройства (гастроэзофагеальный рефлюкс и диспепсия) и психические заболевания (депрессия, тревожность и соматизация), что расширяет спектр возможных механизмов патогенеза СРК [1].

Генетические особенности больных с СРК. Недавно обнаружено, что одной из причин повышения висцеральной чувствительности кишечника служит активизация участков мозга, ответственных за эмоциональную сферу. В основе этой связи у пациентов с СРК лежит нарушение гена транспортера серотонина SERT-P в участке 5-HTTLPR, доказанное увеличением регионарного кровотока в го-

Сведения об авторах:

Албулова Елена Алексеевна — к.м.н., с.н.с. отд-ния невоспалительных заболеваний кишечника

Ручкина Ирина Николаевна — д.м.н., в.н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович — д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; тел.: +7(495)304-3014; e-mail: asfold@mail.ru

ловном мозге в ответ на стимуляцию ректосигмоидного отдела кишечника [2]. У больных с СРК отмечена также связь нарушений α_2 -адренергической рецепторной функции с моторикой кишечника и висцеральной гиперчувствительностью. Изменения в полиморфизме гена *α2CDel322–325* часто наблюдались у больных с СРК с запорами (СРКз), а у больных с СРК с диареей (СРКд) чаще выявлялся полиморфизм 1291-C>G гена *α2A*. Обнаружено участие генов провоспалительных цитокинов (аллель 396G в гене, кодирующем IL-8⁺, и аллель 1082A и полиморфизм 819T>C в гене, кодирующем IL-10) в формировании СРКд [3]. Кроме того, отмечено наличие полиморфизма 825C>T гена *GNβ3* у пациентов с СРК и предшествующей гастроинтестинальной инфекцией [4].

Установлена также более определенная генетическая связь патогенеза СРК со стрессами. Показано, что тяжелая психологическая травма в детском возрасте снижает экспрессию глюкокортикоидных рецепторов у больных с СРК. В результате формируется неправильный ответ гипоталамо-гипофизарной системы на стресс, снижающий ее защитную функцию. У пациентов с СРК с дефектом гена глюкокортикоидных рецепторов увеличенное содержание в крови стрессорных гормонов кортикостероидов сочетается с повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, а также с нарушением обмена триптофана, что является причиной развития депрессий и немотивированной тревоги у данной категории больных [5].

Генетические исследования подтвердили влияние висцеральной гипералгезии, психологических нарушений на формирование СРК, а также объяснили причину недостаточно эффективной терапии индивидуальными генетическими особенностями. При изучении фармакогенетических особенностей эффективности селективных антагонистов серотониновых рецепторов 5-НТЗ алосетрона и тегасерода у пациентов с СРК отмечено, что оптимальное клиническое действие их проявляется у носителей LL-генотипа в гене транспортера серотонина SERT-P, в то время как агонист рецепторов 5-НТ4 у данной категории носителей генотипа будет гораздо менее эффективным [6].

Роль инфекции в патогенезе СРК и постинфекционный СРК. Возможность развития СРК после острых кишечных инфекций (ОКИ) замечена давно. В Римском консенсусе III (2006 г.) впервые выделен постинфекционный СРК (ПСРК), формирующийся после острого инфекционного гастроэнтерита. К факторам риска развития ПСРК отнесены степень выраженности воспаления кишечника, факторы патогенности микроорганизма, курение, женский пол, предшествующие депрессия, стрессовые ситуации и антибиотикотерапия [7, 8].

По нашим данным, основанным на многолетних наблюдениях 750 больных СРК, у 69,9% из них в копрофильтратах и/или в сыворотке крови обнаружены антигены возбудителей ОКИ в составе циркулирующих иммунных комплексов. У 68% больных выявлена смешанная инфекция, чаще всего шигелл и сальмонелл или их сочетание. У 67% определялись антитела к бактериальной инфекции в титрах 1:100–1:400. У 40% больных с маркерами кишечных инфекций, по данным дыхательного водородного теста, выявлен умеренный избыточный рост бактерий в тонкой кишке. В посевах кала отмечался рост услов-

но-патогенной микрофлоры на фоне снижения содержания бифидо- и лактобактерий. Проведенные исследования позволили нам установить ПСРК у больных с подобными СРК нарушениями, имеющих маркеры кишечных инфекций и выраженные изменения микрофлоры кишечника [9, 10].

При изучении иммунитета оказалось, что у 76% больных с ПСРК снижена активность фагоцитарного звена, проявляющаяся повышением содержания юных палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов с одновременным уменьшением количества их зрелых форм. Для ПСРК характерны изменения в популяции Т-лимфоцитов: относительный дефицит Т-хелперов и гиперплазия роста CD4⁺25⁺ Т-клеток-супрессоров. Гуморальные показатели иммунного статуса изменялись незначительно. Недостаточный гуморальный иммунный ответ, по нашему мнению, послужил причиной длительной циркуляции маркеров кишечной инфекции у больных с ПСРК и привел к стойким изменениям эубиоза кишечника. У отдельных больных с ПСРК нами обнаружена незначительная инфильтрация собственной пластинки стенки кишки лимфоцитами и плазмочитами, что соответствовало минимальному колиту [9]. Позже наличие умеренного воспаления слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) объяснено изменениями состава кишечной микрофлоры, а также повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-10 и α -фактора некроза опухоли (α -ФНО) в биоптатах СОТК [11].

Характерным признаком ПСРК является отсутствие у больных выраженных изменений профиля личности, требующих лечения у психотерапевта, хотя у некоторых пациентов наблюдаются невротические реакции (нарушение сна, быстрая утомляемость, раздражительность, снижение трудоспособности, потливость ладоней стоп и др.), развитие которых объясняется синтезом нейротрансмиттеров (γ -аминомасляная кислота, глутамат) условно-патогенной микрофлорой [10, 12].

Клинические проявления ПСРК объясняются во многом стойкими изменениями микрофлоры кишечника. Рост условно-патогенной микрофлоры сопровождается синтезом продуктов метаболизма протеолитической микрофлоры. Большое значение играет также длительная циркуляция маркеров кишечных инфекций на фоне сниженного иммунного ответа. Все эти факторы приводят к повреждению энтеральной нервной системы и формированию ПСРК [9, 11].

Особенностью лечения больных ПСРК является необходимость восстановления эубиоза кишечника, способствующая в большинстве случаев достижению стойкой ремиссии заболевания.

На основании проведенного исследования нами предложены диагностические критерии ПСРК [13].

Диагностические критерии ПСРК

1. Предшествующая заболеванию ОКИ.
2. Наличие маркеров кишечных инфекций в биологических средах больных, выявляемое с помощью серологических методов.
3. Стойкие изменения состава фекальной микрофлоры.
4. Избыточный рост бактерий в тонкой кишке.
5. Снижение показателей иммунной системы.

6. Положительный терапевтический эффект кишечных антисептиков, энтеросорбентов и пробиотиков.

7. Отсутствие необходимости в применении психотропных препаратов.

8. Более благоприятный прогноз по сравнению с СРК.

Подобные СРК нарушения. Болезни органов пищеварения, в частности гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь и др., часто сопровождаются подобными СРК симптомами. Это объясняется стереотипным ответом кишечника на различные раздражающие стимулы. Подобный СРК симптомокомплекс развивается и при воспалительных заболеваниях кишечника: язвенном колите, болезни Крона и микроскопическом колите как в начальных стадиях развития заболевания, так и в период ремиссии. Недостаточные специфичность и чувствительность клинических критериев СРК обусловлены многими причинами. Прежде всего отсутствует биологический маркер заболевания, остаются неизвестными многие механизмы его развития. Поэтому клинические проявления СРК у одного и того же больного могут изменяться в течение короткого времени (запор сменяется поносом, понос чередуется с оформленным стулом или запором), что создает трудности в оценке клинической картины заболеваний кишечника. С помощью Римских критериев сложно отличить СРК от других функциональных заболеваний кишечника в связи со схожестью симптомов. Высказано предположение, что подобные СРК нарушения, возникающие при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), могут развиваться вследствие формирования синдрома перекреста или изначально измененного профиля личности [14]. Этим объясняются объективные причины ошибочной диагностики СРК и других заболеваний кишечника и обуславливается необходимость дальнейшего совершенствования диагностических критериев СРК.

Клинические особенности. У большинства пациентов СРК протекает как хроническое рецидивирующее заболевание, симптомы которого с течением времени могут изменяться. При длительном течении СРК у 2—18% больных симптомы прогрессируют, у 30—50% признаки заболевания остаются неизменными, а у 12—38% регистрируется улучшение. Наличие в анамнезе хирургических вмешательств, длительное течение основного заболевания, высокий уровень соматизации, наличие тревожности и депрессии — все эти факторы являются предикторами неблагоприятного исхода СРК [15].

СРК влияет также на качество жизни (КЖ) и работоспособность пациента. От 13 до 88% больных с СРК нуждаются в постороннем уходе. В США ежегодно регистрируется 3,1 млн амбулаторных визитов и 5,9 млн лекарственных назначений для пациентов с СРК, при этом издержки государства на данные цели составляют около 20 млрд долларов в год [16]. Все это обуславливает необходимость поиска новых, более эффективных методов лечения СРК, поскольку существовавшие до сих пор подходы оказались не столь успешными.

Роль диеты. Многочисленные исследования показали, что причиной болезненных проявлений у больных с СРК служат повышенная висцеральная чувствительность, избыточно реагирующая на расширение просвета кишки. Следовательно, пищевой фактор, влияющий на величину

просвета кишки, за счет увеличения объема газа и воды может служить мишенью для терапии СРК. Тем не менее роль пищевого фактора в развитии СРК пока сложно объяснить. Некоторые исследования предполагают возможное влияние пищевой аллергии или пищевой непереносимости в его патогенезе. Но участие истинной пищевой аллергии в патогенезе СРК оказалось небольшим, гораздо чаще у больных СРК встречается пищевая непереносимость [17]. По крайней мере от 50 до 70% пациентов с этим диагнозом предполагают наличие у себя пищевой непереносимости.

Однако целенаправленное изучение роли пищевых факторов в патогенезе СРК представляется чрезвычайно сложным. Это связано с необходимостью идентификации конкретного пищевого компонента, провоцирующего появление симптомов заболевания, механизма непереносимости и т.д. При этом некоторые исследователи считают, что пищевой фактор является лишь триггером, а не причиной СРК [18].

Другие исследователи утверждают, что определенные компоненты пищи могут быть причиной появления СРК в следствие дисахаридазной недостаточности и мальабсорбции некоторых углеводов, стимулирующих формирование гиперчувствительности СОТК. Более того, недавно появилось новое клиническое направление, в основе которого лежит повышенная чувствительность к глютену, не ассоциированная с целиакией. Она способна провоцировать возникновение СРК у пациентов определенных групп [19]. По некоторым данным к ним относятся от 6 до 25% пациентов с данным видом пищевой непереносимости [20, 21].

Плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали, что у пациентов, которые отметили улучшение от применения безглютеновой диеты, введение в рацион продуктов, содержащих глютен, статистически значимо чаще приводит к возникновению неконтролируемых симптомов СРК [19]. В другом исследовании изучалась эффективность безглютеновой диеты у пациентов с СРКд. Авторы отметили статистически значимое уменьшение диареи у больных с СРК и повышенной проницаемостью слизистой оболочки (СО) тонкой кишки [22]. Патогенез СРК у больных с гиперчувствительностью к глютену, не связанной с целиакией, остается неясным.

Совсем недавно возник интерес к ферментируемым олиго-, ди- и моносахаридам и полиолам, таким как фруктоза, лактоза, фруктаны, галактаны и сахарные спирты — FODMAP. Предполагается, что они относятся к факторам, провоцирующим развитие СРК. Перечисленные сахара, как и другие трудно абсорбируемые углеводы, могут изменять осмотическое давление в полости кишечника в процессе ферментации. Проведенные в дальнейшем исследования, в том числе плацебо-контролируемые, продемонстрировали, что применение FODMAP-диеты приводит к статистически значимому уменьшению клинических симптомов СРК [20—23].

Роль половых гормонов (ПГ). Согласно эпидемиологическим данным на Западе у женщин СРК возникает в 2 раза чаще, чем у мужчин. Это позволяет предположить участие ПГ в патофизиологии СРК. Несмотря на растущий интерес к этому вопросу, данные о механизме влияния ПГ на развитие СРК немногочисленны. Кроме того, наше понимание этого феномена ограничено многофак-

торностью различий между пациентами мужского и женского пола. Это подтверждается различиями гормональной системы, чувствительности к стрессу, эмоциональности, ноцицептивной системы, воспалительного ответа и социологических особенностей.

ПГ способны изменять функцию кишечника и скорость транзита его содержимого [24]. Указанные свойства ПГ представляются весьма интересными в контексте объяснения половых различий распространенности СРК. Так, показано, что эстроген и прогестерон подавляют сокращения гладкой мускулатуры, а прогестерон к тому же модулирует систему 5-НТ толстой кишки, ответственную за регуляцию перистальтики [25]. Этим можно объяснить более высокую распространенность у женщин СРКз, а также воздействием гормонов на ноцицептивные пути и, следовательно, на висцеральную чувствительность. Это подтверждается и более выраженной активностью мозговых структур у женщин, вовлеченных в эмоциональную обработку восприятия боли при СРК [26]. До конца неясно, являются ли изменения в эмоциональной моторной системе причиной или следствием изменения паттерна активности лимбической системы у пациенток с СРК, которые демонстрируют гиперактивность эмоциональной и относящейся к вниманию цепи реакций. Реципрокная положительная обратная связь в данной системе могла бы объяснить непрерывную гиперактивную реакцию в ответ на стресс у данных пациентов. Подтверждением могут служить результаты исследований на животных, согласно которым стресс и ПГ оказывают синергичное влияние, повышают висцеральную чувствительность кишки и активируют иммунную систему посредством стимуляции тучных клеток [27].

Новые возможности фармакотерапии СРК. В связи с открытием новых интересных фактов о патогенезе СРК предложены новые пути лечения. Обсуждается роль месалазина в лечении СРК. Высказано предположение, согласно которому месалазин может выступать базовым препаратом в лечении фонового хронического воспаления у пациентов с СРКд. Кишечные инфекции, синдром избыточного роста бактерий, антибиотики, стресс и неправильная диета могут стать причиной висцеральной гиперчувствительности и приводить к клинической манифестации СРК. Несмотря на то что пока не установлено четкой морфологической корреляции с СРК, указанные предикторы способны влиять на кишечную микрофлору и локальный иммунитет, снижая протективные свойства СО кишечника, подавляя продукцию слизи и вызывая минимальные изменения на клеточном уровне. Прогрессирование заболевания приводит к возникновению более выраженных морфологических изменений эпителия кишечника: уменьшение количества клеток, продуцирующих серотонин, увеличение клеточной инфильтрации эозинофилами, нейтрофилами, лимфоцитами, плазмочитами и фибробластами. Перечисленные морфологические критерии являются признаками воспалительного процесса и активации иммунного механизма. В данном контексте месалазин может оказывать благотворное влияние на кишечное воспаление [28].

Так, проведено исследование, в котором пациенты с СРК получали 800 мг месалазина или плацебо 3 раза в неделю в течение 8 нед. Анализ полученных данных продемонстрировал, что в группе пациентов, получавших меса-

лазин, зафиксировано более выраженное уменьшение количества иммунных клеток и специфических тучных клеток по сравнению с группой, получавшей плацебо. Кроме того, в группе, леченой месалазином, отмечено значительное улучшение общего самочувствия пациента, хотя оно не повлияло на выраженность абдоминальной боли, газообразования и функции кишечника [29].

В другом исследовании 12 женщин с СРКд получали месалазин в течение 4 нед. Анализ полученных данных продемонстрировал статистически значимое снижение количества фекальных бактерий. У 8 (67%) из 12 пациенток отмечено благоприятное воздействие месалазина на самочувствие и КЖ [30].

Еще одним новым препаратом, эффективность которого изучается у пациентов с СРК, является любипростон — активатор хлоридных каналов в ЖКТ, который увеличивает секрецию кишечной жидкости, улучшает кишечную моторику, повышает скорость пассажа содержимого кишечника и с 2006 г. применяется для лечения хронического идиопатического запора.

Показано статистически значимое улучшение самочувствия пациентов, получавших любипростон, по сравнению с группой плацебо [31].

Новый препарат линаклотид является агонистом гуанилатциклазы и совсем недавно одобрен в США и Европе для лечения СРКз. Стимуляция рецепторов гуанилатциклазы приводит к повышению секреции гуанилата и урогуанилина в просвете кишечника, где они выступают в роли вторичного мессенджера для высвобождения жидкости и электролитов в толстую кишку. Предварительные клинические испытания препарата продемонстрировали выраженное воздействие линаклотида на транзит по восходящей толстой кишке и клинические симптомы, связанные с запором [32].

В одном из рандомизированных двойных слепых исследований с участием 800 пациентов с СРКз доказано, что линаклотид обладает спазмолитическим и антиноцицептивным свойствами. По результатам исследования наиболее распространенным побочным эффектом препарата оказалась диарея, которая отмечена у 5,7% пациентов [33].

В нашей стране создан препарат колофорт (КФ), содержащий релизактивные антитела к гистамину, α -фактору некроза опухоли (α -ФНО) и белку S-100. Релизактивные антитела к гистамину оказывают противовоспалительное действие и улучшают моторику ЖКТ, релизактивные антитела к α -ФНО обладают противовоспалительной активностью, а релизактивные антитела к белку S-100 оказывают антистрессорное, анксиолитическое и антидепрессивное действие [34].

В исследовании на мышах показано, что применение КФ в течение 5 дней статистически значимо оказывает спазмолитический и стимулирующий моторику ЖКТ эффект, а также умеренно послабляющее действие [35].

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование с участием 128 пациентов с различными формами СРК показало, что у пациентов с СРКд снизились частота и интенсивность абдоминальной боли, улучшились характеристики стула на 14-й день лечения. К 12-й неделе у больных, получавших КФ, уменьшилась выраженность абдоминальной боли и улучшились свойства стула. У пациен-

тов с СРКз применение данного препарата приводило к нормализации частоты стула с одновременным уменьшением частоты приема слабительных средств. Таким образом, результаты представленного исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности применения КФ у больных с различными формами СРК [36].

Согласно Римским критериям II, перечень рекомендуемых препаратов ограничивался симптоматическими лекарственными средствами в зависимости от ведущего клинического симптома СРК. Однако все эти препараты не давали возможности проведения молекулярно-направленной терапии, которая позволила бы в несколько раз увеличить эффективность лечения и повысить КЖ больных с данной патологией.

Результаты исследований по изучению патогенеза СРК позволяют предполагать, что в ближайшие годы на фармацевтическом рынке будут представлены новые разработки, которые сделали бы возможным воздействия на причину заболевания. Кроме того, согласно новым исследованиям, в Римских критериях III (2006 г.) недооценивалась роль психического состояния и стресса в патогенезе СРК, что делает необходимым внедрение различных вариантов психотерапии как одного из обязательных пунктов алгоритма лечения пациентов с СРК. Ранее данный вид терапии рассматривался лишь как специализированный метод для лечения специально отобранной группы больных с тяжелыми формами заболевания. Однако данные, полученные в последние годы, показывают, что стресс, тревожность и депрессия нередко выступают пусковыми факторами СРК, что делает необходимым устранение данных факторов риска на ранних стадиях заболевания.

Необходимо также отметить, что появились публикации, излагающие результаты применения новых патогенетически обоснованных препаратов для лечения СРК, оказывающих комплексное влияние на стенку кишечника. При этом новые лекарственные средства влияют на общие аспекты патогенеза СРК, что делает их универсальными в применении у пациентов с различными формами заболевания.

Год назад в передовой статье журнала «Терапевтический архив», посвященной фармакотерапии СРК с позиций доказательной медицины, И.В. Маев и соавт. [37] обратили внимание, что с учетом пограничных расстройств психики, низкой мотивации, нежелания принимать психотропные препараты больной СРК является «тяжелым» пациентом для курации и длительного лечения. Перспективу преодоления трудностей терапии авторы связывают с использованием антагонистов тахикининовых рецепторов, ингибиторов гидроксилазы триптофана, секвестрантов желчных кислот, агонистов и антагонистов опиоидных рецепторов.

Заключение

Таким образом, представленный обзор литературы демонстрирует необходимость пересмотра принятых Римским консенсусом III (2006 г.) стандартов терапевтического подхода к лечению больных с СРК, так как применение только симптоматического лечения является недостаточным. Оно не улучшает исходов заболевания и КЖ больных, т.е. не позволяет решать приоритетные задачи любого современного терапевтического алгоритма.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. *Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника*. М.; 2013.
2. Liu J, Wei X, Zhao C, Hu S, Duan J, Ju G, Wong-Riley MT, Liu Y. 5-HT induces enhanced phrenic nerve activity via 5-HT_{2A} receptor/PKC mechanism in anesthetized rats. *Eur J Pharmacol*. 2011;657:67-75. doi:10.1016/j.ejphar.2011.01.048.
3. Hua MC, Chao HC, Yao TC, Lai MW, Huang JL. Investigation of interleukin-10 promoter polymorphisms and interleukin-10 levels in children with irritable bowel syndrome. *Gut Liver*. 2013;7:430-436. doi:10.5009/gnl.2013.7.4.430.
4. Saito YA, Larson JJ, Atkinson EJ, Ryu E, Almazar AE, Petersen GM, Talley NJ. The role of 5-HTT LPR and GNB3 825C>G; T polymorphisms and gene-environment interactions in irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci*. 2012;57:2650-2657. doi:10.1111/apt.13094.
5. Clarke G, Fitzgerald P, Cryan JF, Cassidy EM, Quigley EM, Dinan TG. Tryptophan degradation in irritable bowel syndrome: evidence of indoleamine 2,3-dioxygenase activation in a male cohort. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:6-9. doi:10.1186/1471-230X-9-6.
6. Coutinho SV, Plotsky PM, Sablad M, Li Y, Nie Y, Xie J et al. The association of serotonin transporter genetic polymorphisms and irritable bowel syndrome and its influence on tegaserod treatment in Chinese patients. *Dig Dis Sci*. 2000;52:2942-2949.
7. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377-1390. doi:10.5056/jnm15016.
8. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1979-1988. doi:10.1111/nmo.12529.
9. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Атауллаханов Р.И., Белая О.Ф., Чукунова Б.З., Пичугин А.Ф., Кожемякина Е.Ш. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. *Терапевтический архив*. 2009;81(2):39-45.
10. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. *Лечащий врач*. 2010;7:16-19.
11. Hong SN, Rhee PL. Unraveling the ties between irritable bowel syndrome and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2470-2481. doi:10.4166/kjg.2015.66.4.202.
12. Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2456-2469. doi:10.1097/MD.0000000000001934.
13. Парфенов А.И. *Энтерология*. Изд. 2-е. М.: Медицинское информационное агентство; 2009.

14. Gracie DJ, Ford AC. IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis. *Clin Exper Gastroenterol*. 2015;8:101-109. doi:10.1053/j.gastro.2015.09.024.
15. El-Serag HB, Pilgrim P, Schoenfeld P. Systemic review: natural history of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(8):861-870. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.01929.x.
16. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States, part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2009;136(3):741-754. doi:10.1053/j.gastro.2009.01.015.
17. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable Bowel Syndrome. *A Clinical Review JAMA*. 2015;313(9):949-958. doi:10.1001/jama.2015.0954.
18. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):765-771. doi:10.1016/j.cgh.2008.02.058.
19. Carroccio A, Mansueto P, D'Alcamo A, Iacono G. Non-celiac wheat sensitivity as an allergic condition: personal experience and narrative review. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(12):1845-1852. doi:10.1038/ajg.2013.353.
20. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13-24. doi:10.1186/1741-7015-10-13.
21. Biesiekierski JR, Newnham ED, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Characterization of adults with a self-diagnosis of nonceliac gluten sensitivity. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(4):504-509. doi:10.1177/0884533614529163.
22. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, Marietta E, O'Neill J, Carlson P, Lamsam J, Janzow D, Eckert D, Burton D, Zinsmeister AR. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*. 2013;144(5):903-911. doi:10.1053/j.gastro.2013.01.049.
23. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67-75. doi:10.1053/j.gastro.2013.09.046.
24. Palomba S, Di Cello A, Riccio E, Manguso F, La Sala GB. Ovarian function and gastrointestinal motor activity. *Minerva Endocrinol*. 2011;36:295-310.
25. Guarino M, Cheng L, Cicala M, Ripetti V, Biancani P, Behar J. Progesterone receptors and serotonin levels in colon epithelial cells from females with slow transit constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(6):575-e210. doi:10.1111/j.1365-2982.2011.01705.x.
26. Labus JS, Dinov ID, Jiang Z, Ashe-McNalley C, Zamanyan A, Shi Y, Hong JY, Gupta A, Tillisch K, Ebrat B, Hobel S, Gutman BA, Joshi S, Thompson PM, Toga AW, Mayer EA. Irritable bowel syndrome in female patients is associated with alterations in structural brain networks. *Pain*. 2014;155(1):137-149. doi:10.1016/j.pain.2013.09.020.
27. Cunningham M, Gilkeson G. Estrogen receptors in immunity and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(1):66-73. doi:10.1007/s12016-010-8203-5.
28. Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Katsinelos P. Recent advances in pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8867-8885. doi:10.3748/wjg.v20.i27.8867.
29. Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, Gargano L, Cogliandro RF, De Giorgio R, Bartesaghi G, Canovi B, Barbara G. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(3):245-252. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04041.x.
30. Andrews CN, Griffiths TA, Kaufman J, Vergnolle N, Surette MG, Rioux KP. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):374-383. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04732.x.
31. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, Ueno R. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(3):329-341. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03881.x.
32. Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, O'Dea C, Baird M, Lembo AJ. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1877-1886. doi:10.1053/j.gastro.2010.08.041.
33. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, Shi K, MacDougall JE, Shao JZ, Eng P, Fox SM, Schneier HA, Kurtz CB, Johnston JM. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1714-1724. doi:10.1038/ajg.2012.255.
34. Эпштейн О.И. *Сверхмалые дозы (история одного исследования)*. М.: Издательство РАМН; 2008.
35. Эртузун И.А., Зуева Е.П., Крылова С.Г., Ефимова Л.А., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Экспериментальное изучение «Колофорта» — нового препарата для лечения синдрома раздраженного кишечника и других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Вестник ВолГМУ*. 2012;4:25-27.
36. Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р., Бурдина Е.Г., Киреева Н.В., Ленская Л.Г., Осадчук М.А., Пахомова И.Г., Попова Л.И., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Шварц Ю.Г., Мысливец А.А., Андрианова Е.Н. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Гастроэнтерология*. 2014;1:43-50.
37. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Фармакотерапия синдрома раздраженного кишечника с позиций доказательной медицины. *Терапевтический архив*. 2015;2:5-10.

Поступила 24.09.2015