

Патогенетически обоснованная стратегия терапии синдрома раздраженного кишечника у детей

М.Ю.Типикина, Е.А.Корниенко

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Комплексная оценка клинических проявлений, показателей висцеральной чувствительности прямой кишки, кишечного микробиоценоза и активности воспаления при синдроме раздраженного кишечника (СРК) у детей, а также сравнительная оценка эффективности терапии пробиотиками или препаратами, координирующими моторику кишечника (тримебутином), как в отдельности, так и в совокупности.

Пациенты и методы. У 121 ребенка с СРК проведена комплексная оценка показателей объемно-пороговой чувствительности (ОПЧ) прямой кишки, кишечного микробиоценоза по данным посева кала и водородного теста с лактулозой, а также активности воспаления по данным эндоскопии, гистологии, исследования кальпротектина в кале и провоспалительных цитокинов в слизистой оболочке толстой кишки. Проведена оценка этих показателей до и после лечения пробиотиками, тримебутином, комбинированной терапии про- и пребиотиками, комбинированной терапии пробиотиком и тримебутином в течение 1 мес. В контрольной группе дети получали плацебо.

Результаты. У всех пациентов с СРК отмечено повышение ОПЧ. Признаки воспаления выявлены по данным эндоскопии в 66,9% случаев, гистологии – в 97,5%, повышение уровня кальпротектина наблюдалось у 27,3% детей, повышенный уровень IL-8 – у 45%, INF- γ – у 90%. У 100% детей с СРК имеются дисбиотические нарушения в толстой кишке; у 85,1% диагностируется синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Схемы лечения СРК с включением пробиотиков оказались эффективными в отношении купирования симптомов СРК, снижения висцеральной гиперчувствительности прямой кишки, а также в устранении воспалительных и дисбиотических изменений.

Выводы. Наиболее эффективными являются схемы комбинированной терапии: пробиотик в сочетании с препаратом, влияющим на моторику кишечника (тримебутин) или пробиотик в сочетании с пребиотиком продолжительностью не менее 1 мес, направленные на ключевые звенья патогенеза СРК: дисбоз, воспаление, гипералгезию, аллодинию, нарушение моторики.

Ключевые слова: кальпротектин, пробиотики, провоспалительные цитокины, синдром избыточного бактериального роста, синдром раздраженного кишечника

A pathogenetically justified strategy of therapy for irritable bowel syndrome in children

М.Ю.Типикина, Е.А.Корниенко

St.Petersburg State Paediatric Medical University, St.Petersburg, Russian Federation

The objective. A complex evaluation of the clinical signs, the indices of rectal visceral sensitivity, intestinal microbiocenosis and inflammation activity in irritable bowel syndrome (IBS) in children, and also a comparative evaluation of the effectiveness of therapy with probiotics or with drugs that coordinate bowel motility (trimebutine) taken both separately and together.

Patients and methods. In 121 children with IBS, a complex evaluation of the indices of volume-threshold sensitivity (VTS) of the rectum and intestinal microbiocenosis was performed according to the results of faecal analysis and lactulose hydrogen test, and also inflammation activity was assessed according to the findings of endoscopy, histology, examination of calprotectin in faeces and proinflammatory cytokines in the mucous membrane of the large intestine. These parameters were assessed before and after treatment with probiotics, trimebutine, combined therapy with pro- and prebiotics, combined therapy with a probiotic and trimebutine for 1 month. Children in the control group received a placebo.

Results. An increase of VTS was observed in all patients with IBS. The signs of inflammation were detected by endoscopy in 66.9% of cases, by histology – in 97.5%, an increase of calprotectin levels was found in 27.3% of children, higher levels of IL-8 – in 45%, INF- γ – in 90%. 100% of children with IBS had dysbiotic disorders in the large intestine; small intestinal bacterial overgrowth syndrome was diagnosed in 85.1%. Schemes of management of IBS with inclusion of probiotics have proven to be effective with respect of coping with IBS symptoms, decreasing rectal visceral hypersensitivity, and also for elimination of inflammatory and dysbiotic changes.

Conclusion. The following schemes of combined therapy have proven to be the most effective: a probiotic in combination with a drug influencing bowel motility (trimebutine) or a probiotic in combination with a prebiotic for not less than 1 month, targeted at the key links of IBS pathogenesis, namely, dysbiosis, inflammation, hyperalgesia, allodynia, impaired motility.

Key words: calprotectin, probiotics, proinflammatory cytokines, bacterial overgrowth syndrome, irritable bowel syndrome

Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта функциональные заболевания кишечника занимают важное место ввиду их большой распространенности. По данным широкомасштабных исследований, от 30 до 50% больных, обращающихся к гастроэнтерологу, страдают синдромом раздраженного кишечника (СРК) [1–3]. Частота СРК у детей остается не выясненной, но, по данным разных источников, среди детей школьного возраста и подростков составляет от 2–4 до 16% [4–6]. Соотношение девочек и юношей составляет 2–4 : 1 [7]. Причины развития функциональных расстройств кишечника остаются неизвестными. Особый интерес вызывает изучение причинно-следственных связей между нарушениями кишечной микрофлоры, степенью активности местного воспалительного процесса и дисмотоникой тонкой и толстой кишки. Исследования последних лет характеризуют СРК как заболевание, сопровождающееся изменениями микробиологического статуса толстой кишки. Способность индигенной кишечной микрофлоры вырабатывать нейротрансмиттеры, влияющие на энтеральную нервную систему и изменяющие тем самым секрецию, моторику кишечника и порог висцеральной чувствительности, свидетельствует о важности дисбиотических изменений при СРК [8]. В настоящее время отдельно рассматривается постинфекционная форма заболевания. Связь кишечной инфекции и последующего формирования СРК была выявлена в ретроспективных исследованиях еще в 1950 и 1962 гг. В исследованиях, посвященных изучению функциональных расстройств, было определено, что постинфекционная форма составляет, в среднем, от 6 до 17% случаев СРК, и от 7 до 33% больных, перенесших острую кишечную инфекцию, отмечают впоследствии симптомы заболевания [9]. В основе патогенеза постинфекционного СРК лежит ускоренный кишечный транзит, измененная висцеральная чувствительность, нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот и повышенная проницаемость кишечной стенки. В последние годы появились данные о роли хронического воспаления легкой степени, что подтверждают повышение уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β , а также слабая лимфоплазмоцитарная инфильтрация с повышением CD3+ лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки [2, 9–13].

По сравнению с другими отделами желудочно-кишечного тракта, в кишечнике обнаруживают максимальное содержание энтеохромаффинных клеток, продуцирующих серотонин – мощный регулятор биологических и патологических процессов. В последние годы убедительно доказана роль нарушений нейрогуморальной регуляции кишечника в формировании функциональных заболеваний, в первую очередь, СРК [14, 15].

Таким образом, формирование СРК в настоящее время рассматривается как результат взаимодействия многих биологических и психосоциальных факторов. В зависимости от

исходных особенностей человека, в развитие СРК в различной степени оказываются вовлечеными генетические факторы, измененная двигательная функция кишечника, висцеральная гипералгезия, расстройство адекватного ответа лимбической нервной системы, вегетативные и эндокринные дисфункции и факторы окружающей среды, постинфекционные последствия и психосоциальные расстройства [16]. Однако значимость отдельных факторов в развитии СРК, их влияние на формирование того или иного симптомокомплекса недостаточно ясны, особенно у детей.

Цель исследования – комплексная оценка клинических проявлений, показателей висцеральной чувствительности прямой кишки, кишечного микробиоценоза и активности воспаления при СРК у детей, а также сравнительная оценка эффективности терапии пробиотиками или препаратами, координирующими моторику кишечника (тримебутином), как в отдельности, так и в совокупности.

Пациенты и методы

Под нашим наблюдением находился 121 пациент (61 мальчик и 60 девочек) в возрасте от 5 до 17 лет, соответствующие клиническим критериям СРК. Согласно Римским критериям III, клиническая симптоматика соответствовала следующим типам СРК: СРК с запорами – у 36 человек (29,8%), СРК с диареей – у 48 человек (39,7%), смешанный тип СРК – у 6 человек (4,9%), недифференцированный тип СРК – у 31 человека (25,6%).

У 28 детей СРК развился после перенесенной инфекции – постинфекционный СРК (23,1%). Этиология предшествующего острого гастроэнтерита, после которого развился постинфекционный СРК, установлена у 17 пациентов (63%) по данным иммунологического обследования и посева кала. Доминировал ротавирусный гастроэнтерит – у 11 детей, сальмонеллез был диагностирован у 1 ребенка, кишечный иерсиниоз – у 1, псевдотуберкулез – у 1, эшерихиоз – у 2, кампилобактериоз – у 1. В исследование были включены дети, которые не получали антибактериальную терапию по поводу других заболеваний, а также про- и пребиотическую терапию в течение трех месяцев, предшествующих госпитализации.

Всем пациентам проводились следующие исследования: фибросигмоскопия (ФСС) с биопсией слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) (2 биоптата); морфологическое исследование биоптатов СОТК (окраска гематоксилин-эозином); определение уровня провоспалительных цитокинов IL-8, IFN- γ в СОТК; определение объемно-пороговой чувствительности (ОПЧ) прямой кишки баллонным методом; исследование уровня кальпротектина в кале (ELISA); водородный дыхательный тест с помощью прибора «Лактофан-2» («АМА», Санкт-Петербург)¹ с нагрузкой лактулозой для диагностики синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кише; микробиологическое исследование кала. После окончания курса терапии проводилась повторная оценка ОПЧ прямой кишки, исследование кишечного микробиоценоза методом посева кала на дисбактериоз и

¹ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики» – разработчик и производитель диагностических тест-систем для гастроэнтерологии, эндоскопии, педиатрии и терапии (тест-системы ХЕЛИК® и ХЕЛПИЛ® для диагностики инфекции Helicobacter pylori, современное оборудование для определения кишечных патологий по выдыхаемому водороду – ЛАКТОФАН2). www.amamed.ru

Для корреспонденций:

Корниенко Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Телефон: (812) 778-0661

Статья поступила 06.12.2013 г., принята к печати 27.01.2014 г.

водородного дыхательного теста, определялся уровень кальпротектина. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows.

В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на 7 групп:

- 1-я группа ($n = 20$) получала пробиотик Рела Лайф в возрастной дозировке курсом 1 мес;
- 2-я группа ($n = 15$) – Линекс в возрастной дозировке курсом 1 мес;
- 3-я группа ($n = 15$) – Тримедат в возрастной дозировке курсом 1 мес;
- 4-я группа ($n = 16$) – Энтерол в возрастной дозировке курсом 1 мес;
- 5-я группа ($n = 20$) – комбинированную терапию Закофальком в сочетании с пробиотиком в возрастной дозировке курсом 1 мес;
- 6-я группа ($n = 15$) – комбинированную терапию Тримедатом в сочетании с пробиотиком в возрастной дозировке курсом 1 мес;
- 7-я группа ($n = 20$) – плацебо курсом 1 мес.

Результаты исследования и их обсуждение

Для всех пациентов с СРК ведущим симптомом заболевания были боли в животе. Преимущественная локализация болей зависела от типа СРК: при СРК с диареей – в нижних отделах живота (47,9%), при СРК с запорами и смешанном типе боль не имела четкой локализации (41,7 и 50% соответственно), при недифференцированном типе локализовалась чаще в околопупочной области (51,6%). Боли обычно были ноющего и схваткообразного характера, с частотой не менее 2–3 раз в неделю, возникали как после приема пищи, так и без связи с ней, ослабевали после акта дефекации, купировались самостоятельно или после приема спазмолитиков. Помимо болей в животе, 97% детей с СРК предъявляли жалобы на чувство неполного опорожнения кишечника и 52% детей – на чувство расприания в животе. СРК у всех детей сочетался с другими гастроэнтерологическими заболеваниями. Самой частой сопутствующей патологией был хронический гастродуоденит с моторными нарушениями, функциональные расстройства билиарной системы, лактазная недостаточность. Это указывает на необходимость всестороннего обследования детей с СРК для оптимизации терапевтического подхода.

У всех обследованных нами детей была повышена объемно-пороговая чувствительность прямой кишки, которая, в среднем, составила $102,0 \pm 4,11$ (медиана 100,0) мл. Максимальная гиперчувствительность наблюдалась при СРК с диареей и СРК с запором ($102,44 \pm 11,06$ и $102,31 \pm 12,48$ мл соответственно); несколько ниже – при недифференцированном типе ($108,5 \pm 9,19$ мл); минимальная – при смешанном типе СРК ($113,33 \pm 120,0$ мл). В зависимости от связи с перенесенной инфекцией, большее повышение ОПЧ отмечено при непостинфекционном СРК, чем при постинфекционном СРК ($101,05 \pm 35,87$ и $111,88 \pm 13,98$ мл соответственно). Таким образом, полученные нами данные подтверждают мнение других авторов о том, что висцеральная гиперчувствительность может рассматриваться в качестве обязательного признака СРК у детей.

Эндоскопически у большинства детей с СРК (66,9%) были выявлены минимальные признаки дистального колита: неизначительная гиперемия, сгущение сосудистого рисунка, гиперплазия лимфоидных фолликулов. Во всех случаях изменения локализовались только в дистальных отделах кишечника – прямой и сигмовидной кишках. Несмотря на нормальную или минимально измененную эндоскопическую картину, гистологические признаки хронического воспаления в биоптатах СОТК были обнаружены почти у всех детей (97,5%) (рис. 1). Это отек стромы, инфильтрация плазматическими клетками, лимфоцитами, эозинофилами, нейтрофилами; повышенное количество межэпителиальных лейкоцитов с преобладанием лимфоцитов; диффузный фиброз стромы. У большинства они были выражены незначительно, реже – умеренно. То есть, у большинства детей с СРК имел место микроскопический хронический дистальный колит.

Косвенным подтверждением наличия слабых воспалительных изменений в кишечнике при СРК стали также полученные нами данные о повышении уровня фекального кальпротектина (рис. 1). Уровень кальпротектина у больных СРК в нашем исследовании был повышен у 27,3% детей (среди всех детей с СРК средний уровень кальпротектина составил $83,51 \pm 18,22$ (медиана 33,0) мкг/г кала). Это многократно ниже, чем при воспалительных заболеваниях кишечника, но все же почти в 2 раза превышает верхнюю границу нормы, что свидетельствует о невысокой, но присущей активности хронического воспаления. Приблизительно у половины детей с СРК (45%) был повышен уровень провоспалительного цитокина IL-8, он в среднем составил $214 \pm 104,4$ пг/мл (норма менее 50 пг/мл), а уровень провоспалительного цитокина IFN- γ в СОТК был повышен у 90% больных и составил в среднем $83,5 \pm 26,7$ пг/мл (норма менее 50 пг/мл) (рис. 1). Уровень провоспалительных цитокинов коррелировал с выраженностю абдоминального синдрома и степенью отклонения висцеральной гиперчувствительности от возрастной нормы. Увеличение уровня провоспалительных цитокинов (IL-8, IFN- γ), обнаруженное в СОТК большинства обследованных пациентов, наряду с гистологическими данными и повышением уровня фекального кальпротектина, подтверждает наличие слабого воспаления в

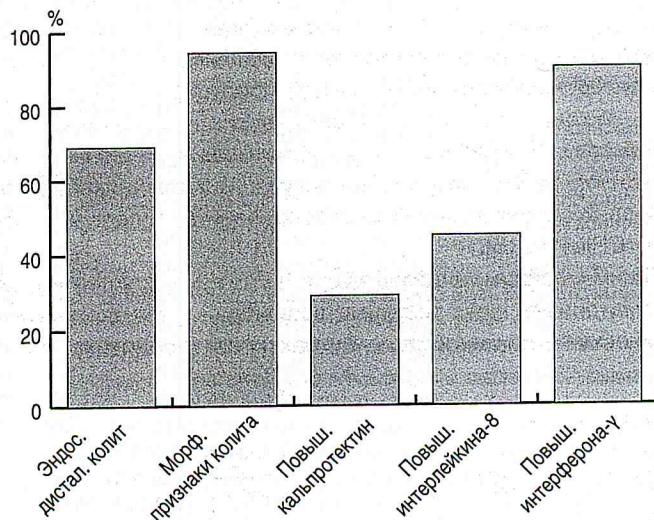


Рис. 1. Распространенность признаков воспаления в СОТК при СРК, %.

Патогенетически обоснованная стратегия терапии синдрома раздраженного кишечника у детей

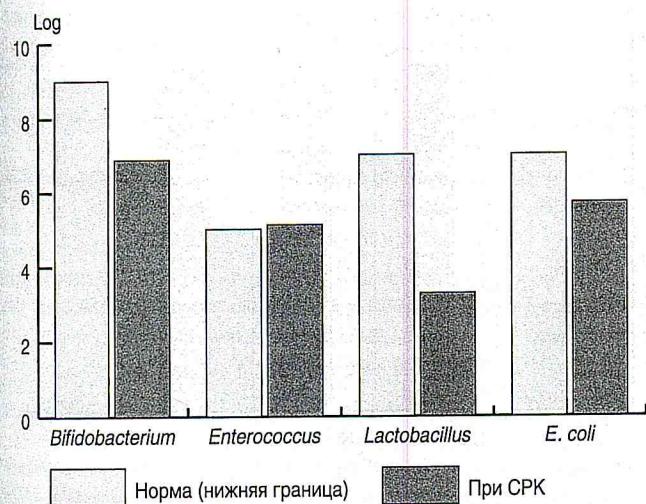


Рис. 2. Результаты посева кала на дисбактериоз при СРК.

СОТК, независимо от типа и этиологии СРК. Однако отсутствие четкой корреляции активности воспаления по морфологическим данным и уровня провоспалительных цитокинов, скорее указывает на некоторые особенности иммунологических механизмов, лежащих в основе хронического воспаления при СРК, и на участие других механизмов в формировании заболевания.

Признаки кишечного дисбактериоза, по данным посева кала, наблюдались у всех детей (100%). Было выявлено снижение общего количества бифидобактерий в среднем на 2–3 порядка, лактобацилл на 4–5 порядков, типичной кишечной палочки на 1–2 порядка от возрастных норм, уровень энтерококков был на нижней границе нормы (рис. 2). Почти у всех детей с СРК (113 человек – 93,4%) высевались клоストриди, у 36 человек (29,8%) присутствовала лактозонегативная кишечная палочка. УПФ обнаружена у 66 детей (54,5%): *Staphylococcus aureus* обнаружен у 38 пациентов (57,6%), *Enterobacter cloacae* – у 3 (4,5%), *Pseudomonas aeruginosa* – у 1 (1,5%), *Candida albicans* – у 9 (13,6%), *Proteus mirabilis* – у 1 (1,5%), *Klebsiella pneumonia* – у 11 (16,7%), *Acinetobacter anitratus* – у 1 (1,5%), *Citrobacter* – у 2 (3%) (рис. 3).

На основании данных водородного дыхательного теста с лактулозой, СИБР был диагностирован у 85,1% детей с СРК. В среднем, при всех типах СРК базальный уровень водорода в выдыхаемом воздухе составил 18 ± 3 ppm, через 30 минут – 33 ± 4 ppm, через 60 мин – 50 ± 6 ppm. Нами установлено, что

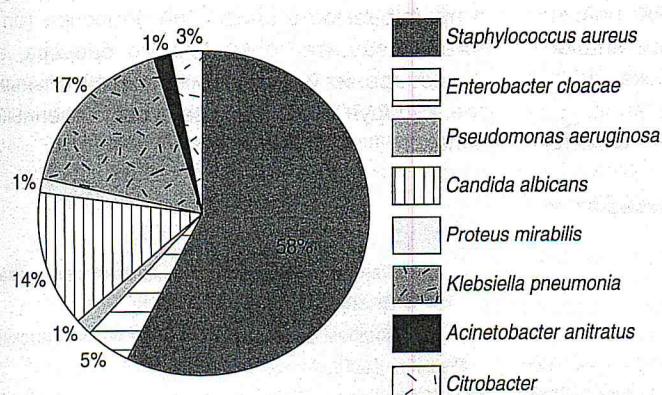


Рис. 3. Частота высеива УПФ при СРК, %.

наличие УПФ достоверно повышает уровень кальпротектина в кале, что косвенно подтверждает роль нарушений микробиоты кишечника в развитии хронического воспаления. У 93,4% детей с СРК присутствовали клостродии, уровень которых коррелировал с уровнем провоспалительных цитокинов в СОТК, особенно с уровнем провоспалительного цитокина IL-8. Снижение лактобактерий существенно влияло на состояние СОТК (при их значительном снижении в кишке обнаруживались признаки катарального воспаления); между уровнем лактобактерий и уровнем IL-8 в СОТК существовала обратная зависимость. Таким образом, наши данные подтверждают факт, что кишечная микрофлора оказывает прямое воздействие на иммунную систему кишечника: облигатные микробы препятствуют, а условные патогены способствуют провоспалительному ответу, поддерживая хроническое воспаление.

Результаты открытого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности различных схем терапии СРК у детей, проведенного нами, показали, что, в сравнении с плацебо, достоверное улучшение наблюдалось во всех группах лечения: как при лечении пробиотиками, так и координирующими моторику препаратами. Наибольший эффект по купированию симптомов СРК (абдоминальная боль, вздутие, нарушение стула) был достигнут в группе комбинированной терапии (тримебутин + пробиотик) (рис. 4). Наилучшего результата в коррекции висцеральной гиперчувствительности прямой кишки удалось достичь также после курса комбинированной терапии (тримебутин + пробиотик) и монотерапии тримебутином ($48,6 \pm 2,8$ и $36,7 \pm 1,7\%$ соответственно). Среди пробиотиков при монотерапии разными препаратами наилучший результат получен после курса лечения Энтеролом ($27,1 \pm 2,5\%$), в сравнении с курсом лечения Рела Лайфом и Линексом ($11,2 \pm 2,5$ и $5,6 \pm 1,4\%$ соответственно). После курса лечения пробиотиком Закофальком в сочетании с пробиотиком увеличение произошло на $20,9 \pm 1,2\%$, что выше, чем в группах с применением только пробиотика. В группе плацебо произошло ухудшение показателя ОПЧ ($-3,2 \pm (-6,1\%)$),

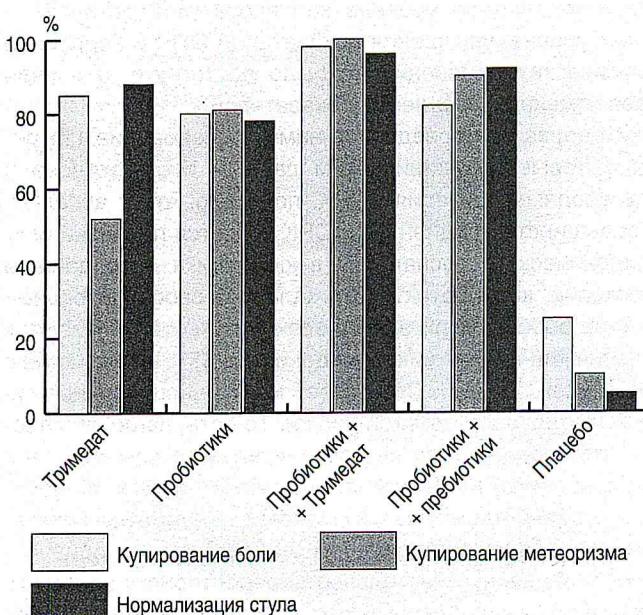


Рис. 4. Купирование симптомов СРК после курса лечения, %.

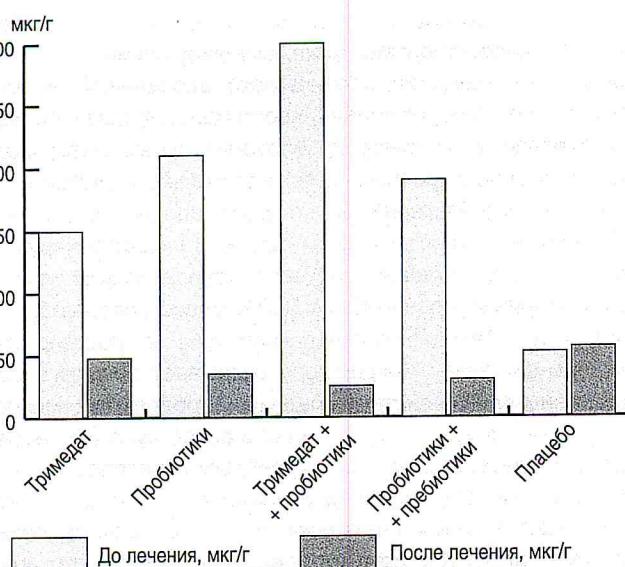


Рис. 5. Изменение уровня кальпротектина на фоне лечения у детей, имевших его повышение, мкг/г кала.

то есть в данной группе после лечения висцеральная чувствительность еще более возросла ($p < 0,05$).

Уровень фекального кальпротектина нормализовался у всех, кроме получавших плацебо, пациентов после окончания лечения ($p < 0,05$) и составил, в среднем, $36,0 \pm 4,8$ (медиана 29,0) мкг/г кала (рис. 5).

По данным водородного дыхательного теста, пробиотическая моно- и комбинированная терапия была достоверно эффективнее плацебо и спазмолитиков в устранении синдрома избыточного бактериального роста. На фоне комбинированной терапии пробиотиком и тримебутином улучшения удалось достичь у 81,8% пациентов, на фоне монотерапии пробиотиками – у 76,9%, при сочетании пробиотика с пребиотиком – у 77,8%. Коррекции дисбиотических нарушений в толстой кишке, по данным посева кала, удалось достичь в результате назначения пробиотиков – как в виде монотерапии, так и в сочетании с тримебутином или пребиотиком (рис. 6).

В группе плацебо уровень кальпротектина остался на прежнем уровне, улучшения показателей ОПЧ и коррекции дисбиотических изменений не было достигнуто, а в ряде случаев отмечено ухудшение показателей.

Таким образом, проведенное нами исследование 121 ребенка, которые по клиническим данным соответствовали международным критериям СРК, показало, что у абсолютного большинства пациентов с СРК имеются признаки слабого хронического воспаления в кишечнике – по данным микроскопии, кальпротектина в кале и провоспалительных цитокинов в СОТК. При этом у всех больных СРК имеются изменения кишечного микробиоценоза, в 85% в сочетании с СИБР; у всех больных СРК имеет место висцеральная гиперчувствительность прямой кишки. То есть, наше исследование подтвердило участие воспалительного компонента в формировании СРК. Вероятно, кишечный дисбиоз с увеличением условно-патогенных и снижением облигатных бактерий может поддерживать хроническое воспаление, одновременно усиливая чувствительность рецепторного аппарата кишки и формируя порочный круг СРК. Понимание этих механизмов, принимающих участие в формировании симптомов,

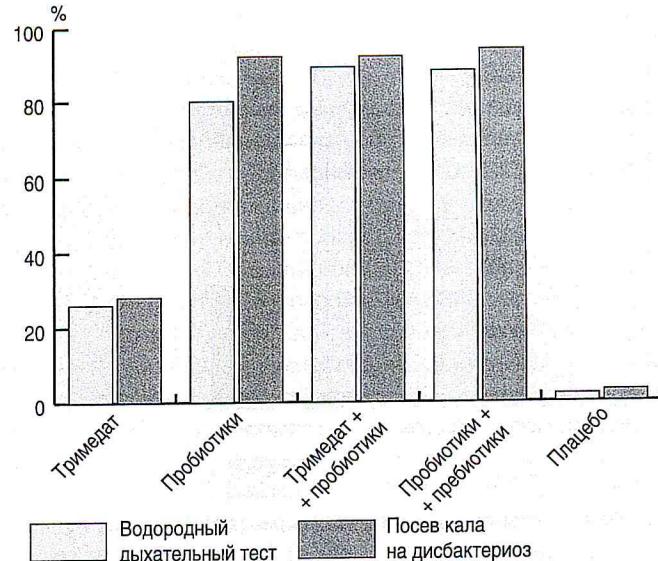


Рис. 6. Сравнительный эффект терапии на коррекцию дисбиотических изменений, %.

мокомплекса СРК, приводит к логичному выводу о возможном терапевтическом подходе не только с помощью традиционных препаратов, влияющих на моторику кишечника, но и корректирующих его микробиоту. Не случайно пробиотическая терапия оказалась эффективной не просто в коррекции дисбиоза и СИБР, но и в устраниении признаков воспаления (кальпротектина, провоспалительных цитокинов) и нормализации ОПЧ.

Полученные нами результаты примерно равной эффективности тримебутина и пробиотиков, с наилучшими показателями применения комбинированной терапии, как в отношении снижения висцеральной гиперчувствительности, так и в отношении купирования воспалительных и дисбиотических изменений, подтверждают целесообразность воздействия на ключевые точки «порочного круга», свойственного СРК. Разрыв этого круга и улучшение симптоматики возможно как через коррекцию моторики, так и через коррекцию микробиоценоза и устранение СИБР, что и было нами продемонстрировано.

Оказалось наиболее эффективным комбинированное лечение тримебутином в сочетании с пробиотиком направлено на ключевые звенья патогенеза СРК: дисбиоз, воспаление, гипералгезию, аллодинию, нарушение моторики. Коррекция этих основных механизмов способна косвенно корректировать и другие важные составляющие синдрома СРК: повышенную проницаемость слизистой оболочки толстой кишки и снижение защитного кишечного барьера, а также нарушения пищеварения и продукцию нежелательных метаболитов и газов, купируя тем самым весь свойственный СРК симптомокомплекс.

Литература

1. Дзяк ГВ, Залевський ВІ, Степанов ЮМ. Функційні захворювання кишечника. Дніпропетровськ: ПП «Ліра ЛТД»; 2004.
2. Маев ІВ, Черемушкин СВ. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии I. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2007;1:29–34.
3. Lembo AJ, Drossman DA. Contemporary diagnosis and management of irritable bowel syndrome. 2002.

4. Andrews EB, Eaton SC, Hollis KA, Hopkins JS, Ameen V, Hamm LR, et al. Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: results from a large web-based survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Nov;15(22):935-42.
5. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Nov;20 Suppl 7:31-9.
6. Gerson MD. Importance of serotonergic mechanisms in gastrointestinal motility and sensation. *Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment.* Ed. by M. Camilleri, R.C.Spiller. London: W.B.Sunders; 2002;240-8.
7. Хавкин АИ, Бельмер СВ, Волынец ГВ, Жихарева НС. Функциональные заболевания пищеварительного тракта у детей. Принципы рациональной терапии. Справочник педиатра. 2006;2:17-32.
8. Костенко МБ, Ливзан МА. Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника. Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. 2000;10:32-5.
9. Collins SM. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: Implications for motility and inflammatory disorders. *Gastroenterology.* 1996;11:1683-99.
10. Баранская ЕК. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение. Consilium medicum. 2000;2:7.
11. Longstreth GF, Drossman DA. Severe irritable bowel and functional abdominal pain syndromes: managing the patient and health care costs. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:397-400.
12. Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, et al. Association of distinct alpha (2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 2004;53:829-37.
13. Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Talley NJ, Fett SL, Melton LJ 3rd. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc.* 2000 Sep;75(9):907-12.
14. Дорофеев АЭ, Рассохина ОА. Синдром раздраженного кишечника – современный взгляд на проблему. Газета «Новости медицины и фармации». Гастроэнтерология (358) 2011 (тематический номер).
15. Жуков НА, Сорокина ЕА, Ахмедов ВА, Третьякова ТВ. Современные представления о патогенезе синдрома раздраженного кишечника. Клиническая медицина. 2003;12:7-12.
16. Otte JM, Podolsky DK. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004 Apr;286(4):G613-26.

References

1. Dzyak GV, Zalevskiy VI, Stepanov YuM. *Funktsiyi zakhvoryuvannya kishechnika.* Dnepropetrovsk: PP «Lira LTD»; 2004. (In Ukrainian).
2. Mayev IV, Cheremushkin SV. *Sindrom razdrazhennogo kishechnika. Rimskie kriterii I.* Consilium Medicum. Gastroenterologiya. 2007;1:29-34. (In Russian).
3. Lembo AJ, Drossman DA. Contemporary diagnosis and management of irritable bowel syndrome. 2002.
4. Andrews EB, Eaton SC, Hollis KA, Hopkins JS, Ameen V, Hamm LR, et al. Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: results from a large web-based survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Nov;15(22):935-42.
5. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Nov;20 Suppl 7:31-9.
6. Gerson MD. Importance of serotonergic mechanisms in gastrointestinal motility and sensation. *Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment.* Ed. by M. Camilleri, R.C.Spiller. London: W.B.Sunders; 2002;240-8.
7. Khavkin AI, Belmer SV, Volynets GV, Zhikhareva NS. *Funktionalnye zabolevaniya pishchevaritelnogo trakta u detey. Printsipy ratsionalnoy terapii.* Spravochnik pediatra. 2006;2:17-32. (In Russian).
8. Kostenko MB, Livzhan MA. Mekhanizmy razvitiya sindroma razdrazhennogo kishechnika. Sibirskiy zhurnal gastroenterologii i hepatologii. 2000;10:32-5. (In Russian).

9. Collins SM. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: Implications for motility and inflammatory disorders. *Gastroenterology.* 1996;11:1683-99.
10. Baranskaya YeK. *Sindrom razdrazhennogo kishechnika: diagnostika i lechenie.* Consilium medicum. 2000;2:7. (In Russian).
11. Longstreth GF, Drossman DA. Severe irritable bowel and functional abdominal pain syndromes: managing the patient and health care costs. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:397-400.
12. Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, et al. Association of distinct alpha (2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 2004;53:829-37.
13. Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Talley NJ, Fett SL, Melton LJ 3rd. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc.* 2000 Sep;75(9):907-12.
14. Dorofeyev AE, Rassokhina OA. *Sindrom razdrazhennogo kishechnika – sovremenyy vzglyad na problemu.* Gazeta «Novosti meditsiny i farmatsii». Gastroenterologiya (358) 2011 (tematicheskiy nomer). (In Russian).
15. Zhukov NA, Sorokina EA, Akhmedov VA, Tretiyakova TV. Current views on pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Klinicheskaya meditsina.* 2003;12:7-12. (In Russian).
16. Otte JM, Podolsky DK. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004 Apr;286(4):G613-26.

Информация о соавторе:

Типикина Мария Юрьевна, ассистент кафедры гастроэнтерологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Телефон: (812) 778-0661

Ассоциация Медицины и Аналитики
разработчик медицинских диагностических систем
www.amamed.ru

ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI



Инвазивная экспресс-диагностика

Тест-система **ХЕЛПИЛ®**



Неинвазивная экспресс-диагностика

Тест-система **ХЕЛИК®-скан**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КИШЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ ПО ВЫДЫХАЕМОМУ ВОДОРОДУ



Анализатор выдыхаемого водорода **ЛАКТОФАНЗ**

ООО «АМА»
Санкт-Петербург
тел./факс: +7 (812) 380-7699;
info@amamed.ru; www.amamed.ru