

Прукалоприд и мультиштаммовый пробиотик в разрешении автономной кишечной нейропатии у пациентов, находящихся в критическом состоянии

(Клинический разбор)

А.Л. Ковалева, А.И. Ульянин, О.Ю. Киселева, Е.А. Полуэктова, О.С. Шифрин, А.С. Тертычный, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Treatment of autonomous intestinal neuropathy in critical care by prucalopride and multistrain probiotic

(Clinical analysis)

A.L. Kovaleva, A.I. Ulyanin, O. Yu. Kiselyova, Ye.A. Poluektova, O.S. Shifrin, A.S. Tertychny, V.T. Ivashkin

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Цель клинического наблюдения. Рассмотреть возможности лечения автономной кишечной нейропатии у пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Основные положения. Представлены два клинических наблюдения пациентов с автономной нейропатией различного генеза.

Пациентка А. 19 лет при поступлении в клинику предъявляла жалобы на задержку стула до 3 суток, нарастающее чувство вздутия живота, общую слабость. Из анамнеза заболевания известно, что больной была выполнена операция по поводу хронического левостороннего ахиллобурсита. В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия цефалоспорином I поколения. На 4-е сутки после назначения препарата у пациентки возникла постепенно нарастающая схваткообразная боль в животе, диарея до 10 раз в сутки, повысилась температура тела до 39°C.

При обследовании: положительный тест на токсины А и В *C. difficile* в кале. Данные колоноскопии: на слизистой оболочке толстой кишки обнаружены псевдомембраны. При морфологическом исследовании биоптатов из измененных участков — очаго-

The aim of clinical case presentation. To analyze the options of autonomous intestinal neuropathy treatment in critical state patients.

Key points. The clinical cases of autonomous intestinal neuropathy of various etiology are presented.

Patient A., 19-year-old patient presented with constipation for up to 3 days, progressive feeling of abdominal distention and general weakness. In the past history patient underwent surgery for chronic left-side achillobursitis. In postoperative period antibacterial treatment was prescribed that included first-generation cephalosporin. At the 4th day after onset of antibiotic treatment the patient developed chronic abdominal pain that increased progressively, diarrhea up to 10 times per day and fever of 39°C.

Subsequent investigation revealed positive stool test for *C. difficile* toxins A and B. Urgent colonoscopy detected pseudomembranes at colonic mucosa. Histological examination of biopsy specimens from affected sites demonstrated focal cystic dilation of crypts with epithelium desquamation, severe edema of lamina propria. Pseudomembranous colitis was diagnosed and vancomycin 125 mg qid in combined to metronidazole 500 mg tid for 10 days were prescribed. At the background of

Ульянин Анатолий Игоревич — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: dr.ulianin@gmail.com; 119991, Москва, Погодинская ул., д. 1, стр. 1

Ulyanin Anatoly I. — resident of the chair of internal diseases propedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: dr.ulianin@gmail.com; 119991, Pogodinskaya st., 1, bld. 1, Moscow, Russia1

Поступила: 21.12.2017 / Received: 21.12.2017

вое кистозное расширение крипт с десквамацией эпителия, выраженный отёк собственной пластинки. Установлен диагноз псевдомембранозного колита. Назначен ванкомицин по 125 мг 4 раза в сутки в сочетании с метронидазолом по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней.

На фоне лечения частота стула постепенно сократилась до 2 раз в сутки, исчезла примесь крови в кале. Однако на 7–8-е сутки отмечалась задержка стула, постепенно нарастало чувство вздутия живота, общая слабость. Состояние расценено как автономная кишечная нейропатия, вызванная токсинами *C. difficile*.

Пациентка И. 54 лет госпитализирована с жалобами на чувство вздутия живота, задержку стула до трех дней и выраженную общую слабость. Из анамнеза известно, что в 2014 г. диагностирована карцинома правой молочной железы, проведена радикальная мастэктомия справа с последующим курсом лучевой и химиотерапии. В мае 2017 г. появились жалобы на тянущую боль в правой поясничной области, учащенное мочеиспускание малыми порциями, повышение температуры тела до фебрильных цифр и нарастание общей слабости. В результате обследования диагностирован обструктивный правосторонний абсцедирующий пиелонефрит с развитием сепсиса; начата антибактериальная терапия меропенемом в дозе 3,0 г в сутки, коррекция гипоальбуминемии, дезинтоксикационная терапия. На 3-й день лечения самочувствие больной улучшилось: уменьшились боль в правой поясничной области и общая слабость, до субфебрильных цифр понизилась температура тела. Отделяемая по катетеру моча не содержала примеси гноя. Однако в этот же день у пациентки на фоне задержки стула появилось и стало постепенно нарастать чувство вздутия живота. Наиболее вероятная причина пареза кишки в данном случае — развитие автономной нейропатии на фоне выраженного интоксикационного синдрома. Рассмотрены механизмы развития автономной кишечной нейропатии: угнетение сократительного аппарата гладкой мышечной клетки токсинами А и В *C. difficile* (в первом наблюдении) и перекрестное аутоиммунное поражение нейронов клетками иммунной системы вследствие экспрессии опухолевыми клетками белков (во втором наблюдении). Представлены подходы к лечению путем назначения прокинетики прукалоприда и мультиштаммового пробиотика, содержащего бифидо- и лактобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*). Назначение прукалоприда и мультиштаммового пробиотика позволило добиться устранения нейропатии и восстановить адекватную моторику кишечника за счет возобновления работы нервно-мышечного аппарата толстой кишки и коррекции состава кишечной микробиоты.

Заключение. Комбинация прокинетики (прукалоприда) и мультиштаммового пробиотика (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) может быть эффективной мерой разрешения автономной кишечной нейропатии у находящихся в критическом состоянии пациентов.

Ключевые слова: автономная кишечная нейропатия, *C. difficile*, прукалоприд, пробиотик, кишечная микробиота.

treatment stool frequency gradually decreased up to 2 times per day, hematochezia stopped. However at the 7–8th days patient developed constipation, feeling of abdominal distention and progressive general weakness. The state was regarded as development of *C. difficile* toxin-associated autonomous intestinal neuropathy.

Patient I., 54 year-old admitted to the hospital; presenting complaints included flatulence, constipation for up to three days and severe general weakness. According to the past history in 2014 patient was diagnosed to have adenocarcinoma of the right breast gland with subsequent right-sided radical mastectomy followed by radiation therapy and chemotherapy. In May 2017 patient developed boring pain in the right lumbar area, frequent small-volume urination, febrile fever and progressive general weakness. Laboratory and instrumental investigation revealed obstructive right-sided abscessing pyelonephritis with development of sepsis; antibacterial therapy included meropenem in daily dose of 3.0 g along with correction of hypoalbuminemia and detoxication therapy. At the 3rd day of treatment patient noticed improvement in the state of health: decrease in right-sided lumbar pain and general weakness, decrease in body temperature up to subfebrile level. Catheter-collected urine sample contained no admixture of pus. However in the same day patient developed constipation along with progressive abdominal distention. The most likely cause for development of ileus in this case is development of autonomous intestinal neuropathy associated to severe intoxication.

Basic mechanisms for development of autonomous intestinal neuropathy are discussed: suppression of smooth muscular contractility by *C. difficile* toxins A and B (in the first of presented cases) and combined autoimmune neuronal damage by immune cells due to expression of proteins by neoplastic cells (in the second case).

Therapeutic approaches including prescription of prokinetic drug prucalopride and multistrain probiotic containing bifido- and lactobacilli are presented (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*). Prescription of prucalopride and multistrain probiotic provided resolution of neuropathy and recovery of adequate intestinal motility due to resumption neuromuscular intestinal complex activity and correction of intestinal microbiota spectrum.

Conclusion. Combination of prokinetic drug (prucalopride) and multistrain probiotic medication (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) can be effective in the treatment of autonomous intestinal neuropathy in critical care.

Key words: autonomous intestinal neuropathy, *C. difficile*, prucalopride, probiotic, intestinal microbiota.

Для цитирования: Ковалева А.Л., Ульянин А.И., Киселева О.Ю., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Прукалоприд и мультиштаммовый пробиотик в разрешении автономной кишечной нейропатии у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2018; 28(3):88-100
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-88-100

For citation: Kovaleva A.L., Ulyanin A.I., Kiselyova O.Yu., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Ivashkin V.T. Treatment of autonomous intestinal neuropathy in critical care by prucalopride and multistrain probiotic. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):88-100
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-88-100

Клиническое наблюдение 1

Пациентка А. 19 лет была госпитализирована в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) с жалобами на задержку стула продолжительностью до трех дней, нарастающее чувство вздутия живота, общую слабость.

Основные клинические симптомы — задержка эвакуации кишечного содержимого и прогрессирующее чувство вздутия живота могут быть проявлением угнетения двигательной функции кишечника [1].

Из анамнеза заболевания известно, что в апреле 2017 г. больной выполнена плановая операция по поводу хронического левостороннего ахиллобурсита (ахиллобурсит — воспаление околосуставной сумки, развивающееся вследствие повреждения ахиллова сухожилия, при неэффективности терапевтического лечения которого на протяжении полугода показана хирургическая пластика [2]). В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия цефалоспорином I поколения.

На 4-е сутки после назначения препарата у пациентки возникли постепенно нарастающая схваткообразная боль в левых отделах живота, метеоризм, диарея до 10 раз в сутки, в том числе ночная, повысилась температура тела до 39°C. Больная была госпитализирована в стационар терапевтического профиля по месту жительства, обследована.

При проведении лабораторных исследований выявлены следующие изменения. Клинический анализ крови: лейкоциты $11,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 44 мм/ч. В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание снижение уровня общего белка до 38,7 г/л и калия — до 3,2 ммоль/л.

Результаты мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости: диагностирован выпот в обеих плевральных полостях, выраженный отек стенки толстой кишки и гидроперитонеум. В ходе диагностической лапароскопии в малом тазу и правом боковом канале брюшной полости выявлено около 200 мл серозного выпота, обнаружено расширение левых отделов ободочной кишки и отек ее брыжейки.

Пациентке назначена терапия антибиотиком из группы карбапенемов, а также введение растворов электролитов. Несмотря на проводимое лечение,

существенной положительной динамики в состоянии больной не отмечалось: сохранялись диарея до 8–10 раз в сутки, чувство вздутия живота, боль в животе, фебрильная лихорадка. На 4-е сутки к указанным выше жалобам присоединилась гематохезия, что послужило поводом для госпитализации пациентки в Клинику колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». При госпитализации пациентка предъявляла жалобы на диарею до 8–10 раз в сутки, гематохезию, чувство вздутия живота, выраженную общую слабость, повышение температуры тела до фебрильных цифр, сопровождающееся ознобом.

*Фебрильная лихорадка в первую очередь позволяет заподозрить наличие инфекционного заболевания. Наличие озноба свидетельствует о быстром повышении температуры тела, что более характерно для инфекции бактериальной этиологии. Жалобы на диарею в сочетании с гематохезией и фебрильной лихорадкой указывают на воспалительный характер диареи, причиной которой могут быть инфекционные заболевания, в том числе *C. difficile*-ассоциированная болезнь, паразитарные инвазии, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона).*

Объективно при поступлении: состояние тяжелое. Кожный покров бледный, на ощупь сухой, на коже передней брюшной стенки определяются рубцы после проведения лапароскопии без признаков воспаления. ИМТ 18,6 кг/м², температура тела 38,4°C. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 86 в минуту, артериальное давление 100 и 70 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме — длина окружности на уровне пупка 73 см, при перкуссии — тимпатический звук, при аускультации выслушивается активная симметричная перистальтика, при пальпации определяется болезненность во всех отделах. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные физического обследования свидетельствуют о возможном наличии у пациентки анемии (бледность, сухость кожи), причиной которой может быть кровопотеря вследствие нарушения целостности кишечной стенки.

Клинический анализ крови: признаки нормохромной нормоцитарной анемии (эритроциты $3,75 \times 10^{12}$ /л, Hb 111 г/л, гематокрит 34,7%), показатели среднего объема эритроцита в пределах нормы.

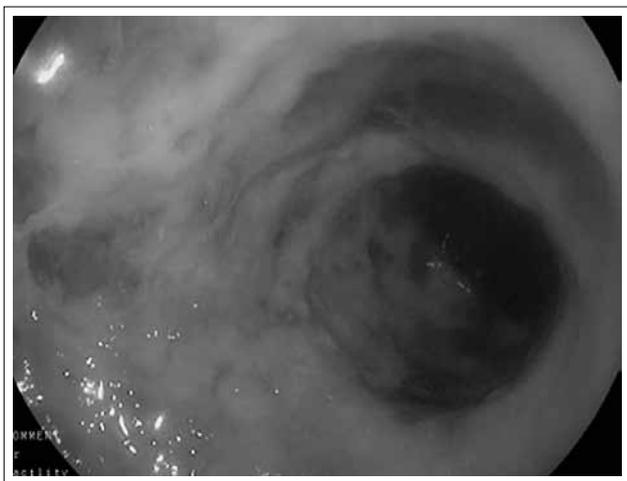


Рис. 1. Эндоскопическая картина изменений в толстой кишке пациентки А. Визуализируются псевдомембраны в виде очаговых плотно спаянных с подлежащей слизистой оболочкой желто-зеленых наложений, между которыми отмечается гиперемия слизистой оболочки

Fig. 1. Endoscopic presentation of colonic endoscopy changes in the patient A. Pseudomembranes as patchy greenish-yellow deposits adhered to underlying mucosa between foci of mucosal hyperemia are visible

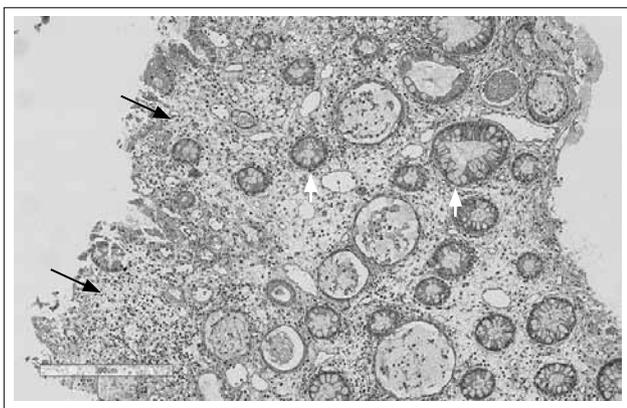


Рис. 2. Морфологическое исследование биоптата толстой кишки пациентки А. Очаговое кистозное расширение крипт (показано белыми стрелками) с десквамацией эпителия (черные стрелки), выраженный отек собственной пластинки. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 2. Histological examination of colonic biopsy sample in patient A. Focal cystic dilation of crypts (white arrows) with epithelium desquamation (black arrows), severe edema of lamina propria. Hematoxyline and eosine stain

Биохимический анализ крови: снижение уровня железа до 6,9 мкмоль/л, остальные показатели, включая уровень общего белка, альбумина и электролитов, в пределах нормы.

Показатели общего анализа мочи и амилаза мочи в пределах нормы. Анализ кала на скрытую кровь: реакция положительная.

Исследование кала на токсины А и В *C. difficile* методом иммуноферментного анализа: пробы положительные.

Таким образом, результаты лабораторных исследований подтверждают наличие у пациентки анемии, заподозренной при объективном осмотре, и обусловленной, вероятнее всего, продолжающейся гематокезией.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружено увеличение диаметра петель толстой кишки максимально до 60 мм (в восходящем отделе), диффузное утолщение кишечной стенки до 8 мм на всем протяжении кишки с отсутствием четкой дифференцировки её слоёв.

Данные колоноскопии: на слизистой оболочке толстой кишки выявлены псевдомембраны, кровоточивость слизистой с наличием поверхностных изъязвлений на ней (рис. 1). Результаты морфологического исследования биоптатов из измененных участков: очаговое кистозное расширение крипт с десквамацией эпителия, выраженный отёк собственной пластинки (рис. 2).

Таким образом, данные анамнеза болезни подтверждают высказанное ранее предположение о наличии у пациентки воспалительной инфекционной диареи. Очевидна связь заболевания с проведенной антибиотикотерапией, что в совокупности с положительным результатом ИФА (положительные тесты на токсины А и В *C. difficile* в кале пациентки) позволило диагностировать псевдомембранозный колит.

На основании клинико-анамнестических данных (диарея, появившаяся после терапии антибиотиками группы цефалоспоринов) и результатов лабораторно-инструментальных исследований (снижение уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, железа, положительная реакция на скрытую кровь в кале, положительные пробы на токсины А и В *C. difficile*, увеличение диаметра кишки и утолщение кишечной стенки при ультразвуковом исследовании, наличие изменений при колоноскопии в виде псевдомембран) больной был установлен следующий клинический диагноз. **Основное заболевание:** псевдомембранозный колит, тяжелое течение (токсин А положительный, токсин В положительный). **Сопутствующие заболевания:** операция по поводу ахиллобурсита слева от 04.04.2017 г. Антибиотикотерапия цефалоспорином I поколения с 04.04 по 08.04.2017 г. Антибиотикотерапия меропенемом (карбапенем) с 08.04 по 11.04.2017 г.

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *C. difficile*-ассоциированной болезни [3], пациентке был назначен ванкомицин по 125 мг 4 раза в сутки в сочетании с метронидазолом по 500 мг 3 раза в сутки на 10 дней. На фоне лечения частота стула постепенно сократилась до 2 раз в сутки, исчезла примесь крови в кале. К 4-му дню терапии уменьши-

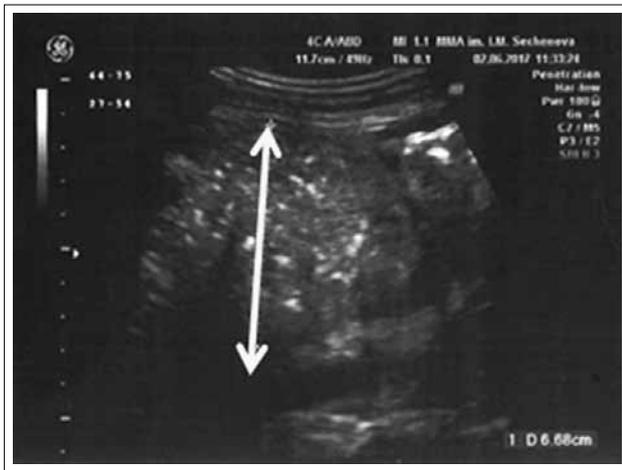


Рис. 3. Ультразвуковая картина толстой кишки пациентки А. до начала лечения прукалопридом (Вегепрат®) и мультиштаммовым пробиотиком Флорасан-Д. Определяется увеличение диаметра петель восходящего отдела толстой кишки до 68 мм, утолщение ее стенки до 5,5 мм; дифференцировка на слои не прослеживается

Fig. 3. Abdominal ultrasound scan of the colon in patient A. Prior to treatment by prucalopride (Vegaprat®) and multistrain probiotic Florasan-D. Dilatation of ascending colon loops up to 68 mm, thickening of intestinal wall up to 5.5 mm is visualized; layer differentiation is not lost

лась интенсивность боли в животе, нормализовалась температура тела.

*Терапия метронидазолом и ванкомицином, проводимая согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *S. difficile*-ассоциированной болезни, оказалась эффективной.*

Однако на 7-й и 8-й дни лечения у пациентки не было самостоятельного стула, постепенно нарастало чувство вздутия живота, появилась общая слабость. Больная была госпитализирована в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

При поступлении состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожный покров бледный, на передней брюшной стенке рубцы после проведения лапароскопии. Температура тела 36,5°C. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 72 в минуту, АД 100 и 70 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме, длина окружности на уровне пупка 81 см, обе половины симметрично участвуют в акте дыхания, перкуторно — притупление звука, аускультативно — выслушивается резко ослабленная симметричная перистальтика, пальпация затруднена из-за тугого заполнения петель кишки содержимым. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При повторном УЗИ органов брюшной полости определялось увеличение диаметра петель восходящего отдела толстой кишки до 68 мм с утолщени-



Рис. 4. Обзорный снимок брюшной полости пациентки А. до начала лечения прукалопридом (Вегепрат®) и мультиштаммовым пробиотиком Флорасан-Д. Определяется тугое заполнение петель толстой кишки твердым содержимым (показано черными стрелками)

Fig. 4. Plain X-ray abdominal radiograph of the patient A. Prior to treatment by prucalopride (Vegaprat®) and multistrain Florasan-D probiotic. Dense filling of colonic loops by solid content can be visualized (black arrows)

ем ее стенки до 5,5 мм, дифференцировка на слои по-прежнему не прослеживалась (рис. 3).

По данным обзорного рентгенографического исследования брюшной полости отмечалось тугое заполнение петель кишечника твердым содержимым (рис. 4).

Увеличение живота в объеме, резкое ослабление кишечных шумов, а также данные инструментального обследования (увеличение диаметра кишки при ультразвуковом исследовании и тугое заполнение петель кишечника содержимым, по данным рентгенографического исследования) позволили подтвердить наличие у пациентки пареза кишечника.

Таким образом, на основании жалоб (задержка стула, выраженное чувство вздутия живота), клинико-anamnestических данных (установленный диагноз псевдомембранозного колита тяжелого течения), результатов объективного осмотра (увеличение живота в объеме, снижение кишечной перистальтики, затруднение пальпации кишки вследствие ее заполнения содержимым), результатов инструментальных исследований (тугое заполнение петель кишечника твердым содержимым при рентгенографическом исследовании) больной был установлен клинический диагноз. **Основное заболевание:** псевдомембраноз-

ный колит, тяжелое течение (токсин А положительный, токсин В положительный). **Осложнение:** аутономная нейропатия толстой кишки. **Сопутствующие заболевания:** операция по поводу ахиллобурсита слева от 04.04.2017 г. Антибиотикотерапия цефалоспорином I поколения с 04.04 по 08.04.2017 г. Антибиотикотерапия меропенемом (карбапенем) с 08.04 по 11.04.2017 г.

По поводу развившегося осложнения пациентке назначено лечение прукалопридом (Вегапрат®) по 2 мг в сутки, а также пробиотиком Флорасан-Д (*Bifidobacterium bifidum* не менее 1×10^9 КОЕ; *Bifidobacterium longum* не менее 1×10^9 КОЕ; *Bifidobacterium infantis* не менее 1×10^9 КОЕ; *Lactobacillus rhamnosus* не менее 1×10^9 КОЕ) по 1 капсуле 3 раза в сутки.

На 3-й день проводимого лечения у пациентки появился самостоятельный стул, уменьшилась выраженность чувства вздутия живота.

При объективном осмотре на 5-й день лечения состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожный покров нормальной окраски, умеренной влажности, на коже передней брюшной стенки рубцы после проведения лапароскопии без признаков воспаления. Температура тела $36,4^\circ\text{C}$. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 76 в минуту, артериальное давление 105 и 70 мм рт. ст. Живот не увеличен (длина окружности живота на уровне пупка 72 см), при перкуссии — тимпанит, аускультативно выслушивается активная симметричная перистальтика. При поверхностной пальпации живот безболезненный, при глубокой — пальпируются петли толстой кишки в виде эластичных подвижных тяжей плотно-эластической консистенции. Симптом раздражения брюшины не выявлено. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При контрольном УЗИ органов брюшной полости отмечалось уменьшение диаметра кишки до 36 мм, стенка её не утолщена, прослеживается дифференцировка на слои (рис. 5).

Клиническое наблюдение 2

Пациентка И. 54 лет была госпитализирована в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на чувство вздутия живота, задержку стула до трех дней и выраженную общую слабость.

Основные клинические симптомы — замедление эвакуации кишечного содержимого и чувство вздутия живота — могут быть проявлением снижения двигательной активности кишечника [1].

Из анамнеза известно, что в 2014 г. при обследовании у пациентки выявлена карцинома правой молочной железы, по поводу которой проведена радикальная мастэктомия справа с последующим курсом лучевой и химиотерапии.



Рис. 5. Ультразвуковая картина органов брюшной полости пациентки А. Исследование выполнено на фоне терапии прукалопридом (Вегапрат®) и мультиштаммовым пробиотиком (Флорасан-Д). Определяется уменьшение диаметра кишки до 36 мм, нормализация толщины стенки, отчетливая дифференцировка слоёв

Fig. 5. Abdominal ultrasound of the patient A. The study was carried out on the background of treatment by prucalopride (Vegaprat®) and multistrain probiotic (Florasan-D). Reduction of intestinal diameter up to 36 mm, normalization of colonic wall thickness, clear layer differentiation is visible

В рамках предоперационной подготовки проводилась эзофагогастроуденоскопия и колоноскопия. По результатам этих исследований существенных отклонений от нормы не выявлено. В дальнейшем пациентка чувствовала себя удовлетворительно, у онколога не наблюдалась.

В мае 2017 г. у больной появились жалобы на тянущую боль в правой поясничной области, учащенное мочеиспускание малыми порциями, повышение температуры тела до фебрильных цифр и нарастание общей слабости. Стул ежедневный, оформленный. Больная была госпитализирована в Клинику урологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

При объективном обследовании обращала на себя внимание бледность кожи, тахикардия до 96 ударов в минуту, снижение артериального давления до 90 и 60 мм рт. ст., выраженная болезненность при поколачивании по поясничной области справа.

При исследовании крови определялись признаки гипохромной анемии (Hb 86 г/л, эритроциты $3,26 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель 0,79), лейкоцитоз до $12,5 \times 10^9$ /л с преобладанием нейтрофилов (87%), повышение СОЭ до 58 мм/ч, снижение уровня общего белка до 56,8 г/л и альбумина до 24,8 г/л. В общем анализе мочи определялся выраженный лейкоцитоз (до 100 лейкоцитов в поле зрения).

Учитывая наличие у пациентки проявлений системного воспалительного ответа (лихорадка, тахикардия, лейкоцитоз) был проведен посев крови

и выявлен рост *Escherichia coli* в диагностическом титре (10^5 КОЕ/мл).

С целью поиска очага воспаления, служащего поводом для развития системного воспалительного ответа, большой была проведена *мультиспиральная компьютерная томография* (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. По результатам исследования выявлены структурные изменения в правой почке: увеличение её размеров, снижение кортикострулярной дифференцировки, наличие многочисленных кистозных образований с неравномерно утолщенными стенками, которые не позволяли исключить абсцессы, а также резкое снижение выделительной функции. Изменений со стороны левой почки не выявлено.

В VI, VII и VIII сегментах печени определялись множественные образования различной плотности округлой формы размерами до 17 мм. Для уточнения характера изменений в правой почке и восстановления оттока мочи выполнена открытая нефростомия с дренированием справа. По дренажу получена моча с примесью гноя.

Диагностирован обструктивный правосторонний абсцедирующий пиелонефрит с развитием сепсиса; начата антибактериальная терапия меропенемом в дозе 3 г в сутки, коррекция гипоальбуминемии 10% раствором альбумина, а также дезинтоксикационная терапия.

На 3-й день лечения самочувствие больной улучшилось: уменьшились боль в правой поясничной области и общая слабость, температуры тела снизилась до субфебрильных цифр. Отделяемая по катетеру моча не содержала примеси гноя.

Однако в этот же день у пациентки на фоне задержки стула появилось и стало постепенно нарастать чувство вздутия живота. При повторном лабораторном исследовании в общем анализе крови отмечено снижение уровня лейкоцитов до $9,7 \times 10^9$ /л, нейтрофилы составили 74%; в биохимическом анализе крови существенной динамики по сравнению с предыдущими результатами исследования не выявлено, за исключением снижения уровня K^+ сыворотки крови до 3,8 ммоль/л (в предыдущем анализе 4,4 ммоль/л). Пациентке была начата инфузионная терапия натриево-калиевой смесью, проводимая терапия меропенемом продолжена.

К 6-му дню лечения самостоятельного стула у пациентки не было, продолжало нарастать чувство вздутия живота. При этом уровень K^+ сыворотки составил 4,7 ммоль/л. Для коррекции проводимого лечения больная была переведена в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Задержка стула и прогрессирующее чувство вздутия живота у пациентки развивалось на фоне умеренно выраженного снижения уровня K^+ сыворотки крови. На фоне проводимой инфузионной терапии растворами электролитов удалось достичь

исходного значения концентрации данного электролита в сыворотке крови, что, однако, не привело к восстановлению пассажа содержимого по кишке.

Наличие факторов риска развития инфекции *C. difficile* (пребывание пациентки в стационаре, наличие сопутствующего тяжелого заболевания, проведение антибактериальной терапии) не позволяют исключить наличие *C. difficile*-ассоциированной болезни, как причины инфекционного пареза кишки. Однако отсутствие диареи в период наблюдения за больной свидетельствует против данного предположения.

Таким образом, у пациентки с обструктивным абсцедирующим пиелонефритом, осложнившимся развитием системного воспаления, и онкологическим заболеванием в анамнезе, возможно прогрессирующим (множественные образования разной плотности округлой формы размерами до 17 мм в VI, VII и VIII сегментах печени), наиболее вероятная причина пареза кишки — развитие автономной нейропатии на фоне выраженного интоксикационного синдрома.

При поступлении больной в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко состояние средней тяжести, сознание ясное, температура тела 37°C , повязка в области нефростомы чистая. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные, умеренной влажности, периферических отеков нет. Над легкими дыхания везикулярное, хрипов нет, ЧДД 17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке. ЧСС 96 в минуту, АД 110 и 70 мм рт. ст. Живот при осмотре вздут, длина окружности на уровне пупка 80 см. При перкуссии живота определяется укорочение перкуторного звука, при аускультации — перистальтика резко ослаблена. Поверхностная пальпация живота безболезненная, глубокая пальпация затруднена из-за плотного наполнения петель толстой кишки содержимым. Симптом раздражения брюшины не выявлено. Симптом поколачивания по поясничной области справа слабopоложительный, мочеиспускание — по катетеру, моча без видимых примесей.

Увеличение живота в объеме, укорочение перкуторного звука, свидетельствующее о плотном наполнении петель толстой кишки содержимым, существенное ослабление кишечных шумов при аускультации подтверждают предположение о наличии у пациентки пареза кишки.

При проведении лабораторных исследований повторно в клиническом анализе крови сохранялась гипохромная анемия, ускорение СОЭ до 33 мм/ч, уровень лейкоцитов составил $10,2 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови сохранялось снижение уровня общего белка (50 г/л), альбумина (24,8 г/л) и железа (8,2 мкмоль/л), уровень натрия — 141 ммоль/л, калия — 4,3 ммоль/л. В общем анализе мочи отклонений от нормы не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости: увеличение диаметра петель толстой кишки максимально до

36 мм, небольшое количество межпетельной жидкости (рис. 6).

Улучшение самочувствия пациентки (отсутствие боли в правой поясничной области, поллакиирии, нормализация температуры тела), снижение скорости оседания эритроцитов, уровня лейкоцитов крови, отсутствие изменений мочевого осадка могут быть расценены как клиническое улучшение на фоне проводимого лечения.

Однако наличие онкологического заболевания в анамнезе, снижение уровня общего белка, альбумина и железа сыворотки, очаговые изменения в ткани печени (по данным МСКТ) не позволяют исключить прогрессирования у пациентки опухолевого процесса и развития автономной нейропатии на фоне неопластического процесса.

Таким образом, на основании жалоб больной (отсутствие самостоятельного стула в течение 3 дней, чувство вздутия живота), клинико-анамнестических данных (карцинома правой молочной железы, диагностированная в 2012 г., и проведенное хирургическое вмешательство по поводу этого заболевания, установленный правосторонний обструктивный пиелонефрит, осложнившийся развитием сепсиса (синдром системного воспалительного ответа, выявлен рост *Escherichia coli* при посеве крови), результатов объективного осмотра (тахикардия, увеличение живота в объеме, резкое ослабление кишечных шумов при аускультации, затрудненная пальпация толстой кишки из-за заполнения ее содержимым) результатов лабораторных исследований (снижение уровня гемоглобина и эритроцитов в общем анализе крови, уровня альбумина, общего белка, железа в биохимическом анализе крови, увеличение диаметра кишки при УЗИ) был сформулирован следующий клинический диагноз.

Основное заболевание (сочетанные): карцинома правой молочной железы. Радикальная правосторонняя мастэктомия с последующей лучевой и химиотерапией в 2014 г. Правосторонний обструктивный пиелонефрит. Пункционная нефростомия справа, дренирование абсцесса правой почки от июня 2017 г.

Осложнения: сепсис (SIRS, септицемия *Escherichia coli*). Абсцессы правой почки. Множественные образования печени. Гипоальбуминемия. Автономная нейропатия толстой кишки. Железодефицитная анемия смешанного генеза (железодефицитная, хронических заболеваний).

Пациентке была продолжена антибактериальная (меропенем) и дезинтоксикационная (инфузии растворов сульфата магния 25%, хлорида калия 4%, глюкозы 5%) терапия, а также восстановление уровня альбумина и железа. В связи с развитием автономной нейропатии больной назначен прукалоприд (Вегапрат®) в дозе 2 мг в сутки и пробиотик Флорасан-Д по 1 капсуле 3 раза в сутки.

На фоне проводимого лечения самочувствие больной существенно улучшилось: на 3-й день после назначения прукалоприда (Вегапрат®) и пробиотика

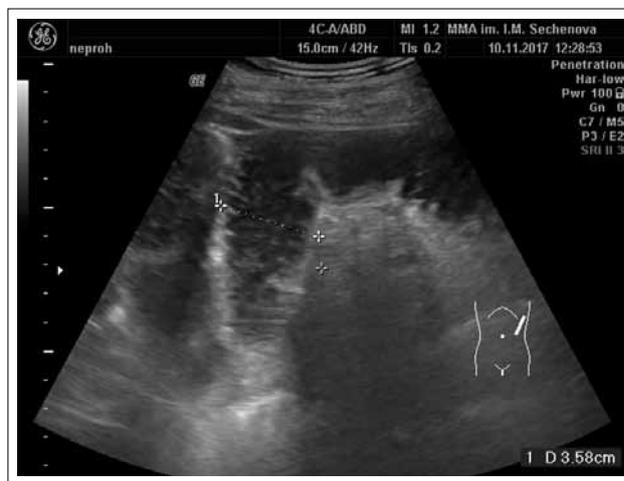


Рис. 6. Ультразвуковая картина толстой кишки пациентки И. до начала лечения прукалопридом (Вегапрат®) и мультиштаммовым пробиотиком Флорасан-Д. Определяется увеличение диаметра петель восходящего отдела толстой кишки до 36 мм

Fig. 6. Abdominal ultrasound of the colon of the patient I. Prior to treatment by prucalopride (Vegaprat®) and multistrain probiotic Florasan-D. Dilatation of ascending colon loops diameter up to 36 mm can be noted

Флорасан-Д у пациентки появился самостоятельный стул, значительно уменьшилась выраженность чувства вздутия живота. При объективном обследовании: общее состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, температура тела 36,6 °С. Кожа и видимые слизистые нормальной окраски, умеренной влажности, периферических отеков нет. Над легкими дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке. ЧСС 78 в минуту, артериальное давление 115 и 75 мм рт. ст. Длина окружности живота на уровне пупка 68 см. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный, при глубокой — удалось пропальпировать восходящую, нисходящую и сигмовидную ободочную кишку в виде подвижных безболезненных тяжей плотноэластической консистенции. Выслушивается активная симметричная перистальтика. Симптомов раздражения брюшины нет. Симптом поколачивания поясничной области отрицательный с обеих сторон, диурез самостоятельный, без особенностей. Стул с 3-го дня назначения прукалоприда (Вегапрат®) и пробиотика (Флорасан-Д) ежедневный.

В дальнейшем пациентка была выписана из стационара под наблюдение онколога.

Обсуждение

Автономная нейропатия — патологическое состояние, характеризующееся избирательным поражением миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон [5].



Рис. 7. Классификация автономной нейропатии в зависимости от локализации поражения

Fig. 7. Autonomic neuropathy classification according to location of the lesion



Рис. 8. Классификация вторичной автономной нейропатии в зависимости от причины возникновения

Fig. 8. Etiological classification of secondary autonomous neuropathy

Симптомы нейропатии делятся на 3 типа: *сенсорные* (чувствительные), *двигательные* и *вегетативные*.

Сенсорные симптомы подразделяются на позитивные и негативные. Позитивный симптом — возникновение какого-либо нового феномена, отсутствующего у здорового человека (боль, парестезия). Негативный симптом — потеря или недостаточность функции, наличествующей у здорового человека (парезы, параличи).

Двигательные симптомы — мышечная слабость различной локализации (проксимальная слабость конечностей; диплопия, слезотечение при вовлечении черепных нервов).

Вегетативные симптомы подразделяются на следующие 5 типов, в зависимости от органа поражения (рис. 7) [6]:

— нейропатия с поражением органа зрения и слезных желез (миоз, нарушение дилатации и возникновение зрачка Аргайл Робертсон);

— сердечно-сосудистая нейропатия (тахикардии и брадикардии, ортостатическая гипотензия);

— терморегуляторные расстройства (повышенная потливость, дистальный ангидроз, аномальные вазомоторные реакции на температурные изменения);

— гастроинтестинальная форма (гипотонус пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, желчного пузыря, слабость анального сфинктера);

— генитальные нарушения (атония мочевого пузыря, импотенция и др.).

По этиологии автономные нейропатии можно разделить на наследственные и приобретенные.

Приобретенные нейропатии, в свою очередь, делятся на первичные, идиопатические и вторичные (рис. 8) [7].

К *вторичным нейропатиям* относятся:

— метаболическая, в том числе распространенная нейропатия диабетического генеза, и, встречающаяся реже, нейропатия уремического генеза;

— витаминдефицитная, преимущественно связанная с дефицитом витаминов В₁, В₆, В₁₂ и витамина D;

— токсическая, в том числе алкогольная и лекарственная, обусловленная в основном приемом химиотерапевтических препаратов;

— инфекционная, вызванная возбудителями болезни Лайма (*Borrelia burgdorferi*), ботулизма (*Clostridium botulinum*), дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*), лепры (*Mycobacterium leprae*), ВИЧ-инфекцией;

— аутоиммунная, возникающая у пациентов с целиакией, ревматоидным артритом, синдромом Гийена—Барре, воспалительными заболеваниями кишечника.

Несмотря на наличие подробной классификации причин, вызывающих развитие нейропатии, в ряде случаев её патогенез остается неясным.

У пациентки А. 19 лет с большой долей вероятности можно предположить развитие гастроинтестинальной формы вторичной инфекционной нейропатии, вызванной токсинами *C. difficile*. У пациентки И. 54 лет — развитие гастроинтестинальной формы вторичной нейропатии токсического и инфекционного генеза. Основными событиями, повлекшими ее развитие, служат системный воспалительный ответ на фоне инфекционного заболевания и неопластический процесс.

Предположительно, угнетение функции нейронов при воспалении происходит вследствие сегментарного повреждения миелиновой оболочки нервных волокон. Возможной причиной повреждения является инфильтрация макрофагами миелинового периаксонального пространства с последующим замедле-

нием проведения нервного импульса. Данное нарушение происходит без нарушения целостности аксонов.

Другой предполагаемый механизм — аутоиммунное антигеносредованное повреждение миелиновой структуры нервных волокон и клеток глии иммуноглобулинами класса G. В основе этого процесса лежит сенсibilизация антигенпрезентирующих клеток липоолигосахаридами клеточной стенки бактерий (например, *Campylobacter jejuni*), схожих с ганглиозидами глиальной ткани периферических нейронов [8].

Патогенетические механизмы развития автономной нейропатии при клостридиальной инфекции окончательно не ясны, однако токсины A и B *C. difficile* способны самостоятельно угнетать моторную активность толстой кишки. Иницируя апоптоз и некроз эпителиальных клеток кишки, токсины нарушают целостность эпителиального барьера, приводя к облегчению взаимодействия бактериальных клеток с клетками иммунной системы (тучные клетки, макрофаги), вызывая секрецию провоспалительных цитокинов (Ил-1, Ил-8, Ил-1 β , TNF- α) [9]. Выделяемые провоспалительные медиаторы активируют индуцибельную NO-синтазу (iNOS) в гладкомышечных клетках, что приводит к избыточному накоплению оксида азота (NO). NO активирует растворимую гуанилатциклазу и тем самым способствует снижению концентрации свободного Ca²⁺ в клетке за счет образования циклического гуанизилмонофосфата (цГМФ) из гуанозинтрифосфата (ГТФ). Низкая концентрация ионов Ca²⁺ в клетке приводит к снижению активности кальмодулина, активирующей киназу легких цепей миозина (КЛЦМ). Угнетение КЛЦМ ведет к прекращению фосфорилирования регуляторных легких цепей миозина и разобщает взаимодействие миозина с актином. В то же время, низкий уровень Ca²⁺ не способен в достаточной мере активировать протеинкиназу-С, что также снижает фосфорилирование миозина. Данные процессы угнетают сократительный аппарат гладкой мышечной клетки, что в конечном итоге приводит к избыточному её расслаблению (рис. 9) [10].

Приводятся данные о развитии автономной нейропатии на фоне паранеопластического процесса. Считается, что данная форма нейропатии возникает в результате перекрестного аутоиммунного

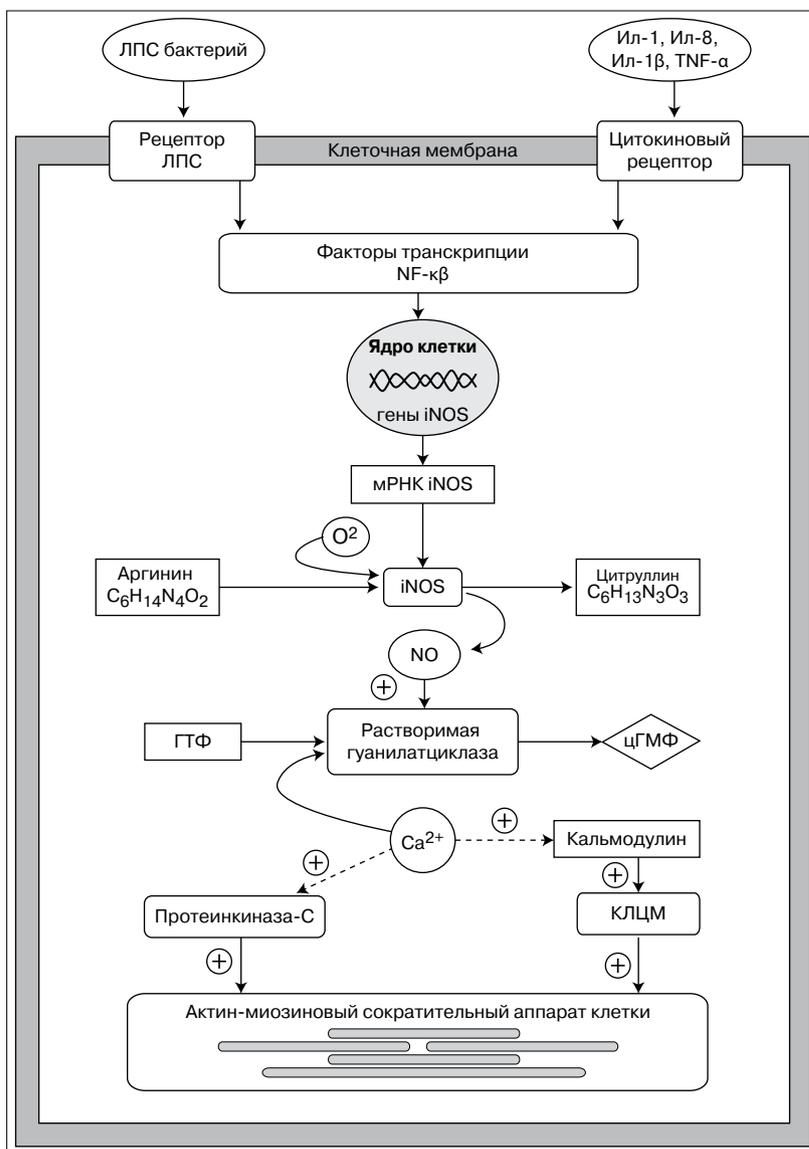


Рис. 9. Механизм избыточного синтеза NO и угнетения сократимости в гладкомышечной клетке под влиянием провоспалительных цитокинов

Fig. 9. Mechanism of excessive NO production and suppression of smooth muscular contractility due to the action of proinflammatory cytokines

поражения нейронов клетками иммунной системы вследствие экспрессии опухолевыми клетками белков, производимых только в нейронах. К таким белкам относятся белки везикул синапсов (амфифин, синаптоагмин), нейронспецифические РНК-связывающие белки n-RBPs (neuron-specific RNA-binding proteins), сигнальные белки cdr2 (cerebellar degeneration related protein 2) и белки нейромускульных соединений (neuromuscular junction proteins). В норме экспрессия данных белков происходит в нейронах различных отделов центральной (мозжечок, ствол мозга, лимбическая система, моторные нейроны спинальных ганглиев) и периферической нервной системы. Экспрессия схожих пептидов в опухолевых клетках воспринимается Т-хелперными

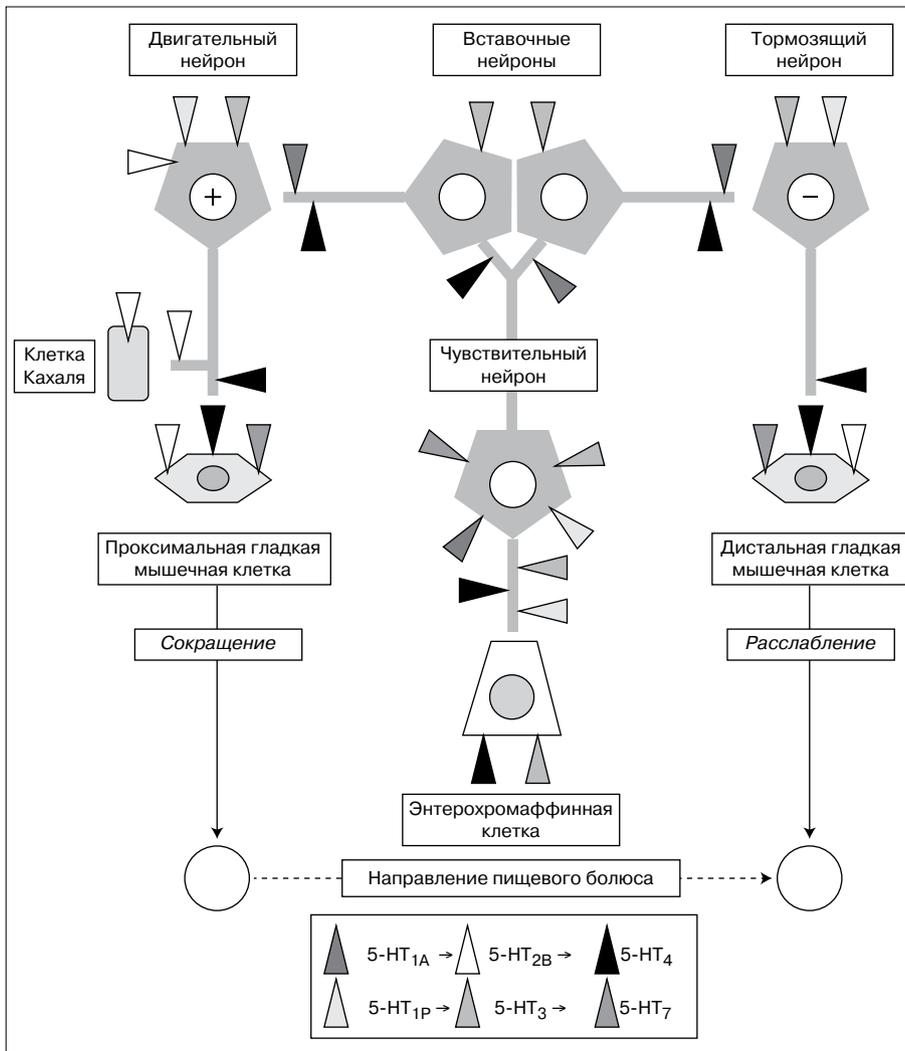


Рис. 10. Механизм активации моторики кишки за счёт воздействия прукалоприда на серотониновые рецепторы нейронов кишечной стенки

Fig. 10. The mechanism of intestinal motility activation due to the prucalopride effect on serotonergic neuronal receptors in intestinal wall

клетками как чужеродный антиген, что приводит к разрушению не только опухолевых клеток, но и нейронов [11].

Оптимальным решением для восстановления угнетенной моторики желудочно-кишечного тракта в случае развития автономной нейропатии является назначение препарата, обладающего прокинети́ческим эффектом за счёт нормализации нервно-мышечной передачи в эфферентных и афферентных волокнах энтеральной нервной системы.

Таким свойством обладает высокоселективный агонист серотониновых 5-HT_4 рецепторов прукалоприд (Вегипрат®). Оказывая влияние на 5-HT_4 рецепторы, прукалоприд активирует чувствительные нейроны, находящиеся в подслизистой оболочке кишечной стенки и межмышечном нервном сплетении, приводя к распространению возбуждения в проксимальном и дистальном от пищевого комка направлениях (рис. 10). Воздействие прукалоприда на 5-HT_4 -рецепторы проксимальнее кишечного содер-

жимого приводит к выделению возбуждающих медиаторов (например, ацетилхолина), что приводит к сокращению кишки, в то время как дистальнее кишечного содержимого в нервно-мышечных синапсах выделяются другие медиаторы (NO, вазоинтестинальный пептид), расслабляющие кишечную стенку, что приводит к формированию эффективной перистальтики кишечника [12]. В то же время прукалоприд активирует серотониновые 5-HT_4 -рецепторы энтерохромаффинных клеток, что стимулирует выработку серотонина и активизирует перистальтику желудочно-кишечного тракта вследствие влияния данного нейромедиатора на другие подсемейства 5-HT -рецепторов, расположенные на гладкомышечных клетках (5-HT_{2B} , 5-HT_7), интерстициальных клетках Кахалы (5-HT_{2B}) и эфферентных нервных волокнах (5-HT_{1A} , 5-HT_{1P} , 5-HT_3) собственной пластинки слизистой оболочки (рис. 10).

Эти механизмы способствуют повышению пейсмейкерной активности интерстициальных клеток Кахалы, что проявляется увеличением активных пропульсивных сокращений кишечной стенки и возрастанием кишечного тонуса [13].

Эффективность прукалоприда в качестве монотерапии при нарушении кишечного транзита была подтверждена в 3 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях [14].

Назначение прукалоприда (Вегипрат®) пациентам в обоих случаях способствовало восстановлению кишечного транзита и значительному уменьшению чувства вздутия живота на 2-й и 3-й дни терапии.

Иным возможным механизмом нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника у наблюдаемых больных, является снижение пула комменсальных бактерий-продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) на фоне проводимой антибактериальной терапии.

В нормальных условиях КЖК образуются при анаэробном расщеплении неперевариваемых углеводов (крахмальные и некрахмальные полисахариды, неперевариваемые олигосахариды и сахарные спирты кишечника (например,

Faecalibacterium prauznitzii и клостридий XIVa кластера). Образующие КЖК (в частности, ацетат, пропионат и бутират) оказывают прокинети́ческий эффект за счёт высвобождения регуляторных пептидов из эндокринных клеток (например, холецистокинина, пептида тирозин-тирозин (PYY), глюкагонподобного пептида) и серотонина из энтерохромаффинных клеток [15]. Кроме того, взаимодействуя с рецепторами свободных жирных кислот FFAR2 и FFAR3 тканевых макрофагов и дендритных клеток, КЖК подавляют высвобождение провоспалительных медиаторов (TNF- α , Ил-6), NO, и усиливают продукцию противовоспалительного цитокина Ил-10 [16].

Для коррекции микробного состава после проведенной антибактериальной терапии и поддержания индуцированной прукалопридом моторики толстой кишки обеим пациенткам был назначен пробиотик Флорасан-Д, содержащий *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* и *Lactobacillus rhamnosus*. Известно, что прокинети́ческий эффект данных штаммов достигается за счёт нормализации цитокинового профиля (угнетения выработки TNF- α , стимуляции высвобождения Ил-10), повышения уровня КЖК и восстановления естественного микробного пейзажа в толстой кишке [17]. По данным контролируемых исследований, применение пробиотика Флорасан-Д у больных со сниженным кишечным транзитом способствова-

ло достоверно более эффективному, по сравнению с плацебо, учащению стула и нормализации состава кишечной микрофлоры [18,19].

Немаловажно отметить, что достижение эффекта в обоих клинических наблюдениях заключалось не только в появлении стула, но и в сохранении его ежедневной периодичности в течение всего времени наблюдения.

Заключение

Приведенные клинические наблюдения демонстрируют возможность развития гастроинтестинальной формы автономной нейропатии на фоне инфекции *C. difficile*, системного воспаления и неопластического процесса.

Подходы к терапии автономной нейропатии включают в себя лечение основного заболевания, приведшего к ее развитию, а также назначение прукалоприда, обладающего прокинети́ческим эффектом за счёт нормализации нервно-мышечной передачи в эфферентных и афферентных волокнах энтеральной нервной системы (Вегапрата®), и мультиштаммового пробиотика Флорасан-Д (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* и *Lactobacillus rhamnosus*), обладающего противовоспалительным и прокинети́ческим эффектами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. Lancet 2005 Apr 2–8;365(9466):1259-70.
2. Baumbach S.F., Braunstein M., Mack M.G., Maßen F., Böcker W., Polzer S., Polzer H. Insertional Achilles tendinopathy: Differentiated diagnostics and therapy. Unfallchirurg 2017.
3. Slimings C., Riley T.V. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2014 Apr;69(4):881-91.
4. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5):56-65 [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Baranskaya Ye.K., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Diagnostics and treatment of Clostridium difficile-associated disease: guidelines of the Russian gastroenterological Association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2016; 26(5):56-65].
5. Suarez G.A., Fealey R.D., Camilleri M., Low P.A. Idiopathic autonomic neuropathy: clinical, neurophysiologic, and follow-up studies on 27 patients. Neurology 1994 Sep;44(9):1675-82.
6. Thomas P.K., Tomlinson D.R. Diabetic and hypoglycemic neuropathy, in Peripheral Neuropathy. WB Saunders & Co, Philadelphia/London, 1993.
7. Steven D. Arbogast J. Douglas Miles, Bashar Katirji. Autonomic Neuropathy; 2017.
8. Whitesell J. Inflammatory neuropathies. Semin Neurol 2010 Sep;30(4):356-64. doi: 10.1055/s-0030-1267279.
9. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Полуэктова Е.А., Лапина Т.Л., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Clostridium difficile-ассоциированная болезнь Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(6):5-17 [Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Poluektova Ye.A., Lapina T.L., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Clostridium difficile-associated disease. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2015; 25(6):5-17].
10. Stefan Offermanns, W. Rosenthal. Encyclopedia of Molecular Pharmacology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008; pp 855-860.
11. Robert B. Darnell. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: At the intersection of cancer, immunity, and the brain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996 May; 93: pp. 4529-36.
12. Katsui R. et al. A new possibility for repairing the anal dysfunction by promoting regeneration of the reflex pathways in the enteric nervous system. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008; 294: G1084-93.
13. Gary M. Mawe1 and Jill M. Hoffman. Serotonin Signaling in the Gastrointestinal Tract: Functions, dysfunctions, and therapeutic targets. Nat Rev Gastroenterol

- Hepato 2013 Aug; 10(8): 473-86. doi: 10.1038/nrgastro.2013.105.
14. Stanghellini V., Vandeplasseche L., Kerstens R. Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride (RESOLOR) in patients with chronic constipation: combined results of three randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trials. Gut 2011;60(suppl. 1): A159-60.
 15. Marta Esgalhado, Julie A Kemp, Nagila RT Damasceno, Denis Fouque, Denise Maфра. Short-chain fatty acids: a link between prebiotics and microbiota in chronic kidney disease. Future Microbiol 2017 Nov; 12:1413-25. doi: 10.2217/fmb-2017-0059.
 16. Marco A.R. Vinolo, Hosana G. Rodrigues, Renato T. Nachbar, Rui Curi. Regulation of Inflammation by Short Chain Fatty Acids. Nutrients 2011 Oct; 3(10):858-76. doi: 10.3390/nu3100858
 17. Martin Floch Yehuda Ringel W. Allen Walker. The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology 1st Edition. Academic Press 2017. ISBN: 978-0-12-804024-9.
 18. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю. Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и прукалоприда в лечении больных с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(3):21-32 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu. Comparative evaluation of efficacy of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* composition and prucalopride in treatment of constipation variant of irritable bowel syndrome. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2015; 25(3):21-32].
 19. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The Effect of a Multi-strain Probiotic on the Symptoms and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Simple-blind, Placebo-controlled Trial. American Journal of Clinical Medicine Research 2015; 3(2):18-23.