



Синдром перекреста функциональных гастроинтестинальных расстройств: общие механизмы патогенеза как ключ к рациональной терапии

С.Н. Мехтиев^{1,2}, О.А. Мехтиева^{1,2}, О.М. Берко^{2,*}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ООО «Гастроэнтерологический центр “Эксперт”», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования: Рассмотрение общих факторов риска и звеньев патогенеза функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) для оптимизации терапии пациента с сочетанием нескольких ФГИР.

Основные положения. ФГИР встречаются более чем у 40 % людей во всем мире, главным образом среди трудоспособного населения – у лиц молодого и среднего возраста. При этом более 30 % пациентов имеют сочетания двух и более функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — перекрестный синдром. Среди общих звеньев патогенеза ФГИР выделяют расстройство взаимодействия «головной мозг — кишечник», висцеральную гиперчувствительность, изменение кишечной микробиоты, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, нарушение эпителиальной проницаемости и моторной активности органов ЖКТ. Сочетание у одного пациента ФГИР различных областей ЖКТ связано с более выраженными клиническими симптомами (феномен взаимного отягощения). Наличие общих факторов риска и звеньев патогенеза функциональных расстройств позволяет сократить количество назначаемых лекарств при сочетании у одного пациента нескольких ФГИР, что также увеличивает приверженность терапии. Лечение ФГИР включает коррекцию факторов риска и медикаментозную терапию. В качестве патогенетически обоснованной фармакотерапии перекрестного синдрома интерес представляет препарат Колофорт — технологически очищенные антитела к ФНО- α , гистамину и мозгоспецифическому белку S-100.

Заключение. Колофорт продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, в том числе среди больных с синдромом перекреста ФГИР, что позволяет рассматривать его как препарат выбора в данной группе пациентов.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, СРК, билиарная боль, перекрестный синдром

Конфликт интересов: Публикация выполнена при поддержке «Материя Медика».

Для цитирования: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Синдром перекреста функциональных гастроинтестинальных расстройств: общие механизмы патогенеза как ключ к рациональной терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):95–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-95-103>

Overlap of Functional Gastrointestinal Disorders: Common Mechanisms of Pathogenesis as a Key to Rational Therapy

Sabir N. Mekhtiev^{1,2}, Olga A. Mekhtieva^{1,2}, Olesya M. Berko^{2,*}

¹ First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

² Gastroenterological Center “Expert” LLC, St. Petersburg, Russian Federation

Aim: to review the common risk factors and links in the pathogenesis of functional gastrointestinal disorders (FGID) to optimize therapy of patients with a combination of multiple FGID.

Key points. FGID occurs in more than 40 % of people globally, mainly affecting the working-age population in young and middle-aged subjects. At the same time, more than 30 % of patients have a combination of 2 or more functional gastrointestinal (GI) disorders i.e. overlap syndrome. Common links in the pathogenesis of FGID include disorders of gut-brain interaction, visceral hypersensitivity, changes in intestinal microbiota, overproduction of proinflammatory cytokines, impaired epithelial permeability and motor activity of the gastrointestinal tract. The combination of FGID in various gastrointestinal segments is associated with more pronounced clinical symptoms (mutual burden syndrome). Common risk factors and pathogenetic links of the functional disorders enables reducing

the number of prescribed medications when several FGIDs overlap in one patient, which also increases adherence to therapy. Treatment of FGID includes adjustment of risk factors and drug therapy. As a pathogenetically justified pharmacotherapy of overlap syndrome, Kolofort, highly diluted antibodies to TNF- α , histamine and brain-specific protein S-100, is of interest.

Conclusion. Kolofort has demonstrated high efficacy and safety including among patients with overlap FGID enabling to consider it as the treatment of choice in these patients.

Keywords: functional dyspepsia, IBS, abdominal pain, overlap syndrome

Conflict of interest: The publication was supported by Materia Medica.

For citation: Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Berko O.M. Overlap of Functional Gastrointestinal Disorders: Common Mechanisms of Pathogenesis as a Key to Rational Therapy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):95–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-95-103>

Введение

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР), согласно Римским критериям IV, представляют собой расстройства взаимодействия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и центральной нервной системы (ЦНС), при которых имеющиеся симптомы не могут быть объяснены структурными или метаболическими нарушениями. Как оказалось, ФГИР встречаются более чем у 40 % людей во всем мире [1], главным образом среди лиц молодого и среднего возраста, причем у женщин в 2–4 раза чаще, чем у мужчин. Общими факторами риска для функциональных расстройств ЖКТ считают отягощенную наследственность, наличие вредных привычек, особенности питания и образа жизни, перенесенные кишечные инфекции, социальные факторы (специфика работы, проживание в мегаполисах), личностно-психологические особенности и стресс. Любое ФГИР значительно снижает качество жизни и требует немалых расходов на лечение [1]. При этом более 30 % пациентов имеют сочетания двух и более функциональных расстройств ЖКТ. Чем большее количество ФГИР различных областей ЖКТ сочетается у больного, тем более выражены его симптомы и тем сильнее снижается качество жизни [2].

Наличие общих факторов риска и звеньев патогенеза функциональных расстройств позволяет сократить число назначаемых препаратов при сочетании у одного пациента нескольких ФГИР. В данной статье мы рассматриваем функциональное билиарное расстройство (ФБР), функциональную диспепсию (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК), их взаимосвязь и подходы к терапии при их сочетании.

Римские критерии IV в клинической практике

В 2020 году была проведена оценка глобальной распространенности ФГИР среди населения 33 стран. Данные собирались через интернет и личные интервью с использованием диагностического опросника Римских критериев IV (табл.). По результатам исследования общая распространенность ФГИР составила 40,3 % среди опрошенных

через интернет и 20,7 % по данным очных интервью. Распространенность ФД составила 7,2 и 4,8 %, СРК – 4,1 и 1,5 %, ФБР – 0,08 и 0,03 % соответственно [1]. В более ранних работах, не опирающихся в постановке диагноза функционального заболевания на Римские критерии IV, показатели были значительно выше. Так, например, распространенность функциональных расстройств билиарного тракта колебалась в пределах от 12 до 58 % [3], а распространенность СРК была на 50 % выше, чем по актуальным данным [4].

В связи с несоответствием между Римскими критериями IV и их клиническим применением, по согласованию с советом директоров Rome Foundation в ноябре 2021 года была разработана модификация Римских диагностических критериев IV в клинической практике. В повседневной работе врачу следует принимать во внимание, насколько тягостными для пациента являются его симптомы («надоедливость» (bothersomeness)), и оценивать степень беспокойства пациента по поводу частоты и выраженности симптомов, влияющей на его повседневную активность. Согласно пояснениям к Римским критериям IV, частоту возникновения жалоб не следует расценивать как обязательный критерий для диагностики, важнее то, что симптомы снижают качество жизни пациента и нарушают его повседневную деятельность. Другим важным фактором, который требуется оценить при установлении диагноза ФГИР, названа длительность периода, в течение которого оцениваются симптомы: продолжительность симптомов составляет 8 недель, предшествующих установлению диагноза [4]. Пересчета распространенности ФГИР с учетом приведенной модификации пока не проводилось.

Понятие о синдроме перекреста ФГИР

Синдром перекреста, или перекрестный синдром, – это сочетание нескольких заболеваний (органических или функциональных) одного или нескольких органов с общими механизмами патогенеза (доказанными и/или предполагаемыми). У 30 % пациентов с функциональной патологией ЖКТ присутствуют два и более ФГИР [2]. Так, почти у половины (49 %) больных с СРК имеются

Таблица. Римские критерии IV (2016) для постановки диагнозов ФД, СРК, ФБР

	Функциональная диспепсия	Синдром раздраженного кишечника	Билиарная боль (функциональное билиарное расстройство)
Основные критерии	1. Наличие одного или более симптомов, приносящих беспокойство пациенту («надоедливых»): <ul style="list-style-type: none"> • «переполнение» после еды; • раннее насыщение; • эпигастральная боль; • эпигастральное жжение 2. Отсутствие признаков структурного заболевания (в том числе при эндоскопическом исследовании верхних отделов ЖКТ), которое могло бы объяснить симптомы 2	Рецидивирующая боль в животе в среднем не менее 1 дня в неделю в течение последних 3 месяцев, связанная с двумя или более из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • связана с дефекацией; • связана с изменением частоты стула; • связана с изменением формы (внешнего вида) стула 	Боль локализуется в эпигастрии и/или правом верхнем квадранте и сопровождается всеми следующими признаками: <ul style="list-style-type: none"> • достигает определенного уровня выраженности и длится 30 минут и более; • появляется с разными промежутками времени (не ежедневно); • достаточно выраженная, чтобы мешать повседневной активности и способствовать обращению за экстренной помощью; • незначительно (< 20 %) связана с перистальтикой кишечника; • незначительное (< 20 %) облегчение при изменении положения тела или подавлении секреции соляной кислоты
Дополнительные критерии	Симптомы должны быть активными в течение последних 3 месяцев с началом не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза		1. Билиарная рвота 2. Иррадиация болей в спину и/или правую подлопаточную область 3. Боль приводит к пробуждению

нарушения моторной функции билиарного тракта, а у 42–87 % диагностируется ФД [5]. Среди лиц с диспепсией распространенность СРК в 8 раз больше, чем в популяции [6], и может составлять от 13 до 46 % больных [7]. При этом выраженность симптомов (например, переполнения в эпигастрии после еды) при сочетании ФД с СРК значительно выше [8]. Сочетание СРК с ФБР также сопровождается более выраженной абдоминальной болью и более тяжелыми вегетативными и психоэмоциональными нарушениями [9–11]. Исследователи назвали это феноменом взаимного отягощения: чем большее число ФГИР различных областей ЖКТ проявляется у больного, тем более выражены его симптомы [2, 5]. Одновременное течение нескольких функциональных расстройств легло в основу понятия «синдром перекреста функциональных нарушений ЖКТ».

Перекрест ФГИР чаще встречается в экономически благополучных странах, а также у женщин молодого и среднего возраста, характеризуется более выраженным абдоминальным болевым синдромом, тревогой и депрессией, чаще сопровождается «негастроэнтерологическими» симптомами. Факторами риска перекреста, как и при изолированных ФГИР, служат курение, алкоголь, расстройства пищевого поведения [12–16].

Рассмотрим ключевые звенья патогенеза функциональных заболеваний.

Общие механизмы патогенеза ФГИР

Расстройство взаимодействия «головной мозг — кишечник»

В рамках Римских критериев IV ФГИР рассматриваются как расстройства взаимодействия ЖКТ и головного мозга. Ось «головной мозг — кишечник» включает в себя центральную нервную систему (ЦНС) с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью и энтеральную нервную систему. В физиологических условиях сигналы из ЖКТ влияют на мозг, который, в свою очередь, может вызывать изменения моторики, секреции и иммунной функции органов. Структурно-функциональные изменения компонентов этой оси могут приводить к нарушению восприятия сигналов по афферентным волокнам с последующим неадекватным ответом нервной системы на полученный сигнал [17, 18].

Висцеральная гиперчувствительность

Одной из основных характеристик многих ФГИР является болевой синдром. Отсутствие структурных и биохимических изменений по результатам обследования при функциональных заболеваниях ЖКТ привело к изучению понятия висцеральной гиперчувствительности — состояния, при котором нормальные физиологические стимулы воспринимаются как патологические,

приносящие боль. В основе развития висцеральной гиперчувствительности лежат периферическая и центральная сенсibilизация, а также факторы, модулирующие их.

Болезненный (патологический) раздражитель способствует высвобождению медиаторов воспаления на периферии. Эти медиаторы могут вызывать ряд эффектов, включая повышение болевой чувствительности в месте повреждения, известное как первичная гипералгезия, а также рекрутирование ранее неактивных ноцицепторов. В эти процессы вовлечены ионные каналы, рецепторы нейротрансмиттеров и трофических факторов. Одними из наиболее важных являются ванилоидные рецепторы 1-го типа — TRPV1. TRPV1 в ЖКТ отвечают за восприятие температуры и механотрансдукцию (преобразование механических стимулов во внутриклеточный биохимический ответ), могут быть активированы воздействием капсаицина и тепла, а катионы водорода сильно потенцируют это взаимодействие. При активации рецептор TRPV1 вызывает ощущение жжения и боли, а когда он связан с сопутствующим высвобождением субстанции P (вещество P, болевая субстанция P — нейропептид из семейства тахикининов) — нейрогенное воспаление. Было обнаружено в эксперименте на животных, что антагонисты рецептора TRPV1 уменьшают висцеральную гиперчувствительность. Накапливаются доказательства связи повышенной экспрессии TRPV1 с висцеральной гиперчувствительностью у людей [19]. В одном из исследований наблюдалась повышенная сенсibilизация TRPV1 подслизистых нейронов у пациентов с СРК по сравнению с рецепторами здоровых лиц. В этой работе было доказано потенцирующее действие гистамина в отношении TRPV1, а назначение антагонистов гистаминовых рецепторов 1-го типа приводило к уменьшению висцеральной гиперчувствительности и облегчению симптомов СРК [20].

Для подтверждения механизма центральной сенсibilизации в эксперименте проведено раздражение дистальной части пищевода соляной кислотой, после чего наблюдалось снижение порога болевой чувствительности не только в обработанной кислотой дистальной части органа, но и в более проксимальных интактных областях, что указывает на развитие вторичной гипералгезии и центрального механизма сенсibilизации [19].

Изменение кишечной микробиоты

В качестве третьего компонента оси «головной мозг — кишечник» проводят активное изучение состояния микробиоты. Микробиота служит одним из ключевых модуляторов, отвечающих за развитие висцеральной гиперчувствительности. Микробиота и ЦНС взаимодействуют друг с другом различными путями, в том числе через иммунную систему, метаболизм триптофана, блуждающий нерв и энтеральную нервную систему посредством микробных метаболитов, таких как короткоцепочечные

жирные кислоты, аминокислоты с разветвленной боковой цепью, пептидогликаны и другие [21].

О возможной патогенетической связи между состоянием микробиоты и ФГИР свидетельствует развитие ФД и/или СРК у предрасположенных лиц после эпизода инфекционного гастроэнтерита. Так, перенесенный инфекционный энтерит увеличивает риск возникновения СРК в 4 раза [22]. В этом случае патогенные микроорганизмы активируют врожденные иммунные реакции слизистых оболочек, что увеличивает проницаемость эпителия (возможно, за счет повреждения белков, ответственных за плотные межклеточные контакты), «включают» ноцицептивные сенсорные пути и нарушают регуляцию энтеральной нервной системы [23]. Нарушение целостности кишечного барьера способствует миграции бактерий через стенку кишки и попаданию пула бактериальных антигенов, таких как пептидогликаны и липополисахариды, и провоспалительных цитокинов в системный кровоток. Это, в свою очередь, может привести к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и высвобождению гормонов стресса, что подчеркивает важность влияния микробиоты на нейроэндокринную систему. Кроме того, есть данные о транслокации пептидогликанов в головной мозг и их прямом воздействии на ЦНС. Влияние микрофлоры на ЦНС опосредуются также метаболитами пищевого триптофана, продуцируемого комменсальными бактериями, и короткоцепочечными жирными кислотами. Микробиота может контролировать сократительную активность толстой кишки, что на периферии происходит путем регуляции синтеза и высвобождения нейротрансмиттеров, например серотонина.

В некоторых исследованиях с участием пациентов с СРК сообщалось о более низком содержании в слизистой оболочке серотонина и транспортера обратного захвата серотонина (SERT). Также было установлено, что воздействие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в некоторых случаях улучшает симптомы СРК, ассоциированных с ускоренным транзитом и усиленной перистальтикой толстой кишки. Кроме того, применение антагонистов специфических рецепторов серотонина 5-HT₃, экспрессируемых в кишечнике, уменьшает висцеральную боль, замедляет транзит по толстой кишке и увеличивает абсорбцию в тонкой кишке [24].

Эпителиальная проницаемость

Повышенная кишечная проницаемость в двенадцатиперстной кишке наблюдается у большинства пациентов с ФД, в тонкой и толстой кишке — почти у 40 % пациентов с СРК. Наиболее выраженные изменения отмечаются при постинфекционном СРК с диареей. Кроме инфекционного процесса и нарушения микробиоты причиной повреждения межклеточных контактов могут стать антибактериальные препараты и пищевые аллергены (глутен).

Повышение клеточной проницаемости в большинстве исследований коррелирует со снижением экспрессии зонулина-1 и окклюдина, а также с увеличением в слизистой оболочке числа и активацией тучных клеток. Выраженность морфологических изменений при этом зачастую коррелирует с тяжестью симптомов [25–32].

Провоспалительные цитокины

Существенный вклад в течение ФГИР вносят провоспалительные цитокины, например фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). При сравнении цитокиновых профилей было выявлено, что у больных с СРК в крови значительно повышен уровень ФНО- α по сравнению со здоровыми лицами и больными воспалительными заболеваниями кишечника, в то время как уровни интерлейкина-6 и интерлейкина-1 β не отличались от контрольной группы [33]. Другое исследование подтвердило значительно более высокие показатели ФНО- α у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми лицами, получена положительная корреляция между уровнем ФНО- α и влиянием усталости на повседневную жизнь у пациентов с СРК [34]. Немаловажен тот факт, что ФНО- α вовлечен в процессы канцерогенеза, в том числе для таких новообразований, как рак толстой кишки и рак желчного пузыря [35–38].

Моторика ЖКТ

Регуляция моторики органов ЖКТ является сложным многоуровневым процессом. ЦНС осуществляет эфферентную иннервацию гладкомышечных клеток органов через вегетативную нервную систему. Передачу сигналов с энтеральных нейронов на гладкомышечные клетки осуществляют клетки Кахаля — водители ритма, расположенные в гладкой мускулатуре и определяющие частоту перистальтических волн. При необходимости роль пейсмекера на себя могут брать отдельные миоциты, экспрессирующие различные специализированные рецепторы (холинергические, дофаминовые, серотониновые и др.). Сбой работы на любом из этих уровней может привести к дисрегуляции сократительной активности ЖКТ.

Наиболее частой причиной, лежащей в основе нарушения регуляции моторики при ФГИР, считается психоэмоциональное перенапряжение: социальная дезадаптация, постоянные стресс и утомление, нарушение режима работы, учебы и отдыха. При этом симптоматика, характерная для функциональных нарушений нескольких органов ЖКТ, обуславливая наличие перекрестного синдрома, связана с гипо- или гипертонусом разных отделов пищеварительного тракта [39].

Двигательные нарушения желчевыводящих путей и кишечника возникают как реакция на определенные раздражители, например пищу и стресс [11]. Пациенты с СРК и склонностью к запорам имеют гиперкинетические показатели билиарного

тракта, а в группе СРК с диареей наблюдается тенденция к гипокинетическим показателям [40, 41]. Отмечено, что у пациентов с СРК опорожнение желчного пузыря происходит быстрее по сравнению со здоровыми людьми [42, 43].

Особенности терапии перекреста ФГИР

Лечение ФГИР должно включать коррекцию имеющихся факторов риска. Необходимо отказаться от курения, исключить или ограничить употребление алкоголя, минимизировать воздействие стресса, при необходимости прибегнуть к консультации психолога или психотерапевта для подбора оптимальной медикаментозной терапии (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, нейролептики).

Немаловажным фактором являются особенности питания. Установлено, что острые продукты, жирная пища, кофе могут выступать в роли триггеров при СРК. Усиление хронической боли в верхней части живота наблюдается после жирной пищи у 28 % пациентов с СРК и у 19 % — с ФД, после перца чили при СРК — у 45 % и ФД — у 47 %, после кофе при СРК — у 41 % и ФД — у 47 % пациентов [44]. Предполагаемые механизмы, обуславливающие триггерное действие данных продуктов, — прямое воздействие на рецепторы слизистой оболочки, индукция иммунного ответа, сенсбилизация тучных клеток, дегрануляция эозинофилов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, повышение эпителиальной проницаемости [45, 46]. Ранее также упоминалось, что капсаицин (алкалоид, содержащийся в перце) приводит к активации рецепторов TRPV1, что сопровождается ощущением жжения и боли [19]. Пациентам с ФД рекомендуется дробное питание небольшими порциями, ограничение продуктов с высоким содержанием жиров, ограничение кофе; пациентам с СРК — индивидуальный подбор элиминационной диеты; при ФБР рассматриваются варианты 5-го стола по Певзнеру [47–53].

Медикаментозная терапия изолированных ФГИР подробно изложена в соответствующих клинических рекомендациях, однако лечение даже одного функционального расстройства нередко сопряжено с определенными трудностями. Так, у пациентов с СРК эффективность терапии отмечается всего в 30 % случаев, а стойкая ремиссия — лишь у 10 % больных. Отчасти это может быть обусловлено более высокой предрасположенностью к побочным эффектам и, как следствие, низкой приверженностью лечению. С другой стороны, волнообразное течение заболевания может быть связано с персистирующими факторами риска [52, 54].

Лечение синдрома перекреста функциональных расстройств ЖКТ согласно имеющимся клиническим рекомендациям нередко приводит к назначению большого числа лекарственных средств, что уменьшает приверженность пациента терапии. В случае наличия нескольких ФГИР оптимальным



Рис. Доля пациентов, у которых произошло снижение баллов по опроснику «7×7» на 50 и более процентов через 3 месяца лечения препаратом «Колофорт»

решением станет выбор препарата, затрагивающего звенья патогенеза всех нозологий, вошедших в перекрестный синдром данного пациента. Примером может служить применение тримебутина в лечении перекреста СРК с ФД [39]. Однако при сочетании более двух ФГИР назначения нормокинетики может быть недостаточно.

Вариантом выбора в таких ситуациях является препарат «Колофорт», который представляет собой технологически очищенные антитела к трем антигенам: человеческому ФНО- α , гистамину и мозгоспецифическому белку S-100. Первые два вида антител обуславливают противовоспалительный, спазмолитический и анальгетический эффекты препарата. Антитела к мозгоспецифическому белку S-100 способствуют изменению функционального состояния основных нейромедиаторных систем, чем реализуют анксиолитическую, антидепрессивную, нейропротекторную и вегетостабилизирующую активность препарата [55–58].

Эффективность препарата «Колофорт» была оценена в группе пациентов с сочетанием ФД и СРК. В данное исследование были включены 14 362 пациента, препарат принимался по 2 таблетки 2 раза в день, длительность лечения составила 3 месяца. Оценка выраженности функциональных расстройств ЖКТ проводилась с помощью опросника «7×7» (шкала оценки 7 основных симптомов СРК и ФД за 7 дней). Окончательный анализ эффективности включал данные 9254 пациентов (рис.). Переход в меньшую категорию тяжести состояния при завершении курса лечения был отмечен у 93,35 % больных с ФД, у 93,80 % пациентов с СРК и у 96,17 % больных с сочетанием СРК и ФД. Всего было зарегистрировано 94 нежелательных явления у 80 пациентов, что составило

менее 1 случая на 100 больных. Все нежелательные явления были легкой и средней степени тяжести, наиболее часто встречались тошнота, абдоминальная или головная боль, крапивница [57].

Эффективность и безопасность препарата «Колофорт» в терапии СРК была оценена в сравнении с тримебутином. При сопоставимых переносимости и безопасности препаратов, Колофорт более выраженно уменьшал болевой синдром и превосходил тримебутин в нормализации стула по Бристольской шкале. Так, 12-недельный курс терапии Колофортом значительно уменьшал выраженность боли (на 30 % и более) у 95 % пациентов СРК, в то время как тримебутин только у 84 %. Кроме того, 90 % больных с СРК и диареей и 100 % с СРК и запором на фоне терапии Колофортом имели нормальный стул к окончанию лечения, для тримебутина эти показатели составили 58 и 76 % соответственно [58].

Заключение

Функциональные расстройства ЖКТ широко распространены среди лиц трудоспособного возраста, существенно снижают качество жизни больных, что обуславливает их социально-экономическую значимость. Особого внимания заслуживают случаи перекрестного синдрома, для которых характерна более выраженная клиническая симптоматика.

Колофорт, воздействующий на несколько ключевых звеньев патогенеза ФГИР, является препаратом выбора для данной группы пациентов. В состав препарата входят технологически обработанные антитела к ФНО- α — провоспалительному

цитокину, связанному с появлением симптоматики СРК, к гистамину — медиатору тучных клеток, участвующему в развитии висцеральной гиперчувствительности и повышении эпителиальной проницаемости, и антитела к мозгоспецифическому белку S-100, модулирующие функциональное

состояние ЦНС. В проведенных исследованиях Колофорнт продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, в том числе среди больных с синдромом перекреста ФГИР, что позволяет рассматривать его как препарат выбора в данной группе пациентов.

Литература / References

1. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J., et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
2. Sperber A.D., Freud T., Aziz I., Palsson O.S., Drossman D.A., Dumitrascu D.L., et al. Greater Overlap of Rome IV Disorders of Gut-Brain Interactions Leads to Increased Disease Severity and Poorer Quality of Life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):e945–56. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.042
3. Селиванова Г.Б., Потешкина Н.Г. Функциональные расстройства билиарного тракта в клинической практике: современные аспекты диагностики и тактики ведения пациента. *Лечебное дело*. 2017;3:11–7. [Selivanova G.B., Poteshkina N.G. Functional Disorders of the Biliary Tract in Clinical Practice: Modern Aspects of Diagnosis and Management of Patients. *Lechebnoe delo*. 2017;3:11–7 (In Russ.)].
4. Drossman D.A., Tack J. Rome Foundation Clinical Diagnostic Criteria for Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2022;162(3):675–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.019
5. Голованова Е.В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: подходы к коррекции психосоматических нарушений. *РМЖ*. 2019;5:24–9. [Golovanova E.V. Functional gastrointestinal disturbances: ways to psychosomatic correction. *RMJ*. 2019;5:24–9 (In Russ.)].
6. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):401–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.020
7. Talley N.J., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Melton L.J. 3rd. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology*. 1992;102(4 Pt 1):1259–68.
8. Futagami S., Yamawaki H., Shimpuku M., Izumi N., Wakabayashi T., Kodaka Y., et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome and non-erosive reflux disease on postprandial abdominal fullness and sleep disorders in functional dyspepsia. *J Nippon Med Sch*. 2013;80(5):362–70. DOI: 10.1272/jnms.80.362
9. McNally M.A., Locke G.R., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Peterson J., Talley N.J. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(3):334–43. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03715.x
10. Осипенко М.Ф., Бут-Гусаим В.И., Волошина Н.Б., Бикбулатова Е.А. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта. *Сибирский медицинский журнал*. 2008;5:21–6. [Osipenko M.F., ButGusaim V.I., Voloshina N.B., Biculatova E.A. “Overlap syndrome” irritable bowel syndrome and functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Siberian Medical Journal*. 2008;5:21–6 (In Russ.)].
11. Полупнина Т.Е. Синдром раздраженного кишечника и патология билиарного тракта. Клинический разбор. *Медицинский совет*. 2020;(15):28–38. [Polupnina T.E. Irritable bowel syndrome and biliary tract pathology. Clinical analysis. *Meditinskiiy Sovet*. 2020;(15):28–38 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-15-28-38
12. Matsuzaki J., Suzuki H., Asakura K., Fukushima Y., Inadomi J.M., Takebayashi T., et al. Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(4):325–e164. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01859.x
13. Ottillinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.D. STW 5 (Iberogast®) a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr*. 2013;163(3–4):65–72. DOI: 10.1007/s10354-012-0169-x
14. Fujiwara Y., Kubo M., Kohata Y., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., et al. Cigarette smoking and its association with overlapping gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome. *Intern Med*. 2011;50(21):2443–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.6012
15. Vakil N., Stelwagon M., Shea E.P., Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(3):413–22. DOI: 10.1177/2050640615600114
16. Choung R.S., Richard Locke G. 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J. Multiple functional gastrointestinal disorders linked to gastroesophageal reflux and somatization: A population-based study. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(7):10.1111/nmo.13041. DOI: 10.1111/nmo.13041
17. Fikree A., Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):44–52. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0980
18. Fichna J., Storr M.A. Brain-Gut Interactions in IBS. *Front Pharmacol*. 2012;3:127. DOI: 10.3389/fphar.2012.00127
19. Farmer A.D., Aziz Q. Mechanisms of visceral pain in health and functional gastrointestinal disorders. *Scand J Pain*. 2014;5(2):51–60. DOI: 10.1016/j.sjpain.2014.01.002
20. Wouters M.M., Balemans D., Van Wanrooy S., Dooley J., Cibert-Goton V., Alpizar Y.A., et al. Histamine Receptor H1-Mediated Sensitization of TRPV1 Mediates Visceral Hypersensitivity and Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2016;150(4):875–87.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.034
21. Cryan J.F., O’Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaansen T.F.S., Boehme M., et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018
22. Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., Sundt W.J., Farrugia G., Camilleri M., et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1042–54.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039
23. Simren M., Barbara G., Flint H.J., Spiegel B.M., Spiller R.C., Vanner S., et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159–76. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302167
24. Puseddu M.M., Gareau M.G. Visceral pain: gut microbiota, a new hope?. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):73. DOI:10.1186/s12929-018-0476-7
25. Park J.H., Park D.I., Kim H.J., Cho Y.K., Sohn C.I., Jeon W.K., et al. The Relationship between Small-Intestinal Bacterial Overgrowth and Intestinal Permeability in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gut Liver*. 2009;3(3):174–9. DOI: 10.5009/gnl.2009.3.3.174
26. Martínez C., Lobo B., Pigrau M., Ramos L., González-Castro A.M., Alonso C., et al. Diarrhoea-pre-

- dominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut*. 2013;62(8):1160–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302093
27. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L., Leclaire S., Antonietti M., Gourcerol G., et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2165–73. DOI: 10.1038/ajg.2011.257
 28. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis*. 2016;1(3):135–45. DOI: 10.1159/000447252
 29. Peters S.A., Edogawa S., Sundt W.J., Dyer R.B., Dalenbergh D.A., Mazono A., et al. Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome Females Have Normal Colonic Barrier and Secretory Function. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):913–23. DOI: 10.1038/ajg.2017.48
 30. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martinez C., Keita A.V., et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(2):262–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303857
 31. Talley N.J., Ford A.C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1853–63. DOI: 10.1056/NEJMr1501505
 32. Talley N.J. Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy. *Gut Liver*. 2017;11(3):349–57. DOI: 10.5009/gnl16055
 33. Mitselou A., Grammeniatzi V., Varouktsi A., Papadatos S.S., Katsanos K., Galani V. Proinflammatory cytokines in irritable bowel syndrome: a comparison with inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2020;18(1):115–20. DOI: 10.5217/ir.2019.00125
 34. Norlin A.K., Walter S., Icenhour A., Keita A.V., Elsenbruch S., Bednarska O., et al. Fatigue in irritable bowel syndrome is associated with plasma levels of TNF- α and mesocorticolimbic connectivity. *Brain Behav Immun*. 2021;92:211–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.11.035
 35. Balkwill F. TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2006;25(3):409–16. DOI: 10.1007/s10555-006-9005-3
 36. Zhu G., Du Q., Wang X., Tang N., She F., Chen Y. TNF- α promotes gallbladder cancer cell growth and invasion through autocrine mechanisms. *Int J Mol Med*. 2014;33(6):1431–40. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1711
 37. Du Q., Jiang L., Wang X., Wang M., She F., Chen Y. Tumor necrosis factor- α promotes the lymphangiogenesis of gallbladder carcinoma through nuclear factor- κ B-mediated upregulation of vascular endothelial growth factor-C. *Cancer Sci*. 2014;105(10):1261–71. DOI: 10.1111/cas.12504
 38. Alotaibi A.G., Li J.V., Gooderham N.J. Tumour necrosis factor- α (TNF- α) enhances dietary carcinogen-induced DNA damage in colorectal cancer epithelial cells through activation of JNK signaling pathway. *Toxicology*. 2021;457:152806. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152806
 39. Пахомова И.Г. Нарушение моторики при функциональных расстройствах ЖКТ. Возможности терапевтической коррекции на клиническом примере. *Медицинский совет*. 2020;5:18–23. [Pakhomova I.G. Gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. Potential for therapeutic adjustment in terms of clinical case management. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;5:18–23 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-18-23
 40. Kanazawa F., Mine K., Mishima N., Muraoka M., Nakagawa T. A study of the dynamics of gallbladder contraction in irritable bowel syndrome. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 1992;89;1185–90 (In Japanese).
 41. Lee O.Y. Asian motility studies in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):120–30. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.120
 42. Guliter S., Yilmaz S., Yakaryilmaz F., Keles H. Evaluation of gallbladder motility in patients with irritable bowel syndrome. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(27–28):407–11.
 43. Güçlü M., Pourbagher A., Serin E., Kul K., Ozer B., Cosar A., et al. Ultrasonographic evaluation of gallbladder functions in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(8):1309–12. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04136.x
 44. Ragnarsson G., Bodemar G. Pain is temporally related to eating but not to defaecation in the irritable bowel syndrome (IBS). Patients' description of diarrhea, constipation and symptom variation during a prospective 6-week study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10(5):415–21. DOI: 10.1097/00042737-199805000-00011
 45. Walker M.M., Salehian S.S., Murray C.E., Rajendran A., Hoare J.M., Negus R., et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy – an association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(11):1229–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04282.x
 46. Fritscher-Ravens A., Pflaum T., Möisinger M., Ruchay Z., Röcken C., Milla P.J., et al. Many Patients With Irritable Bowel Syndrome Have Atypical Food Allergies Not Associated With Immunoglobulin E. *Gastroenterology*. 2019;157(1):109–18.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.046
 47. Pilichiewicz A.N., Feltrin K.L., Horowitz M., Holtmann G., Wishart J.M., Jones K.L., et al. Functional dyspepsia is associated with a greater symptomatic response to fat but not carbohydrate, increased fasting and postprandial CCK, and diminished PYY. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(10):2613–23. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02041.x
 48. Keshteli A.H., Feizi A., Esmailzadeh A., Zaribaf F., Feinle-Bisset C., Talley N.J., et al. Patterns of dietary behaviours identified by latent class analysis are associated with chronic uninvestigated dyspepsia. *Br J Nutr*. 2015;113(5):803–12. DOI: 10.1017/S0007114514004140
 49. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
 50. Göktaş Z., Köklü S., Dikmen D., Öztürk Ö., Yılmaz B., Asil M., et al. Nutritional habits in functional dyspepsia and its subgroups: a comparative study. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(8):903–7. DOI: 10.3109/00365521.2016.1164238
 51. Volta U., Caio G., Karunaratne T.B., Alaedini A., De Giorgio R. Non-coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(1):9–18. DOI: 10.1080/17474124.2017.1260003
 52. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белюсова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(5):76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K., Belousova Ye.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2017;27(5):76–93 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
 53. Quigley E.M., Fried M., Gwee K.A., Khalif I., Hungin A.P., Lindberg G., et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome: A Global Perspective Update September 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(9):704–13. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000653
 54. Эпштейн О.И., Пашинский В.Г., Зеленская К.Л., Поветева Т.Н. Противовоспалительное и обезболивающее действие гомеопатического препарата антител к фактору некроза опухоли- α . *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2001;3:57–9. [Epstein O.I., Pashinsky V.G., Zelenskaya K.L., Povet'eva T.N.

- Anti-inflammatory and analgesic effect of a homeopathic preparation of antibodies to tumor necrosis factor- α . *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2001;3:57–9 (In Russ.).
55. Крылова С.Г., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Шилова Н.В., Дугина Ю.Л. и др. Анальгезирующая и противовоспалительная активность антител к гистамину в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002;4:95–7. [Krylova S.G., Razina T.G., Zueva E.P., Amosova E.N., Shilova N.V., Dugina Yu.L., et al. Analgesic and anti-inflammatory activity of antibodies to histamine in the experiment. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2002;4:95–7 (In Russ.).]
56. 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 ВолгГМУ*. 2012;4:25–7. [Ertuzun I.A., Zueva E.P., Krylova S.G., Efimova L.A., Dugina J.L., Epstein O.I. Experimental study of Colofort, a new medicine for treatment of inflammatory bowel syndrome and other functional disorders of gastrointestinal tract. *Vestnik VolgGMU*. 2012;4:25–7 (In Russ.).]
57. Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Glazunov A.B., Putilovskiy M.A., Epstein O.I. Pathogenetic approach to the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract and their intersection: results of the Russian observation retrospective program COMFORT. *BMC Gastroenterol*. 2019;20(1):2. DOI: 10.1186/s12876-019-1143-5
58. Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В., Андреев Д.Н., Шестаков В.А., Караулов С.А. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). *Consilium Medicum*. 2016;18(8):19–26. [Maev I.V., Samsonov A.A., Yashina A.V., Andreev D.N., Shestakov V.A., Karaulov S.A. Clinical efficacy and safety of treatment regimens for irritable bowel syndrome (a comparative study). *Consilium Medicum*. 2016;18(8):19–26 (In Russ.).]

Сведения об авторах

Мехтиев Сабир Насреддинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач ООО «Гастроэнтерологический центр “Эксперт”». Контактная информация: sabirm@mail.ru; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; 197110, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

Мехтиева Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог ООО «Гастроэнтерологический центр “Эксперт”». Контактная информация: olgam-pantera@mail.ru; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; 197110, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>

Берко Олеся Михайловна* — врач-гастроэнтеролог ООО «Гастроэнтерологический центр “Эксперт”». Контактная информация: berkooleся@yandex.ru; Санкт-Петербург, 197110, ул. Пионерская, д. 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>

Information about the authors

Sabir N. Mekhdiyev — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky, the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; chief physician, Gastroenterological Center “Expert” LLC. Contact information: sabirm@mail.ru; 197022, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8; 197110, St. Petersburg, Pionerskaya str., 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

Olga A. Mekhdieva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky, the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; gastroenterologist, Gastroenterological Center “Expert” LLC. Contact information: olgam-pantera@mail.ru; 197022, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8; 197110, St. Petersburg, Pionerskaya str., 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>

Olesya M. Berko* — gastroenterologist, Gastroenterological Center “Expert” LLC. Contact information: berkooleся@yandex.ru; 197110, St. Petersburg, Pionerskaya str., 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>

Поступила: 25.08.2022 Принята: 15.09.2022 Опубликовано: 30.09.2022
Submitted: 25.08.2022 Accepted: 15.09.2022 Published: 30.09.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author