

Клинико-лабораторные критерии в оценке эффективности терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника

И. В. Козлова*¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. Н. Мясина*, кандидат медицинских наук

О. Е. Бадиева*

Т. А. Тихонова*

М. А. Осадчук**, доктор медицинских наук, профессор

* **ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов**

** **ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва**

Резюме. Проведен анализ клинических и микробиологических эффектов терапии при разных вариантах синдрома раздраженного кишечника. После окончания курса терапии висцеральная гиперчувствительность и выраженность абдоминальной боли уменьшились, качество жизни пациентов повысилось.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, абдоминальная боль, висцеральная гиперчувствительность, качество жизни, релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S-100 (РА-АТ S100), релиз-активные антитела к гистамину (РА-АТ Гис) и релиз-активные антитела к человеческому фактору некроза опухоли-альфа (ФНО- α) (РА-АТ ФНО).

Abstract. The analysis of clinical and microbiological effects of therapy in different variants of Irritable Bowel Syndrome was performed. After the termination of a course of therapy visceral hypersensitivity and abdominal pain were decreased, and quality of life was increased.

Keywords: Irritable Bowel Syndrome, abdominal pain, visceral hypersensitivity, quality of life, the release-active antibody brain-specific proteins to S-100, the release-active antibody to histamine, release-active anti-human factor-alpha tumor necrosis.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее частых диагнозов в практике врача-гастроэнтеролога. На долю этой патологии приходится от 25% до 50% всех посещений врача данной специальности. Заболевание широко распространено в промышленно развитых странах, где частота СРК составляет 15–23% в популяции, при этом установлено, что 2/3 лиц, испытывающих симптомы СРК, к врачам не обращаются. Пик заболеваемости приходится на молодую, трудоспособный возраст — 30–40 лет [1, 2]. Медико-социальная значимость СРК определяется высоким уровнем затрат в первичном звене оказания медицинской помощи, сниженным качеством жизни пациентов, сравнимым с таковым при сахарном диабете, хронической сердечной и почечной недостаточности, циррозе печени [3–5].

Гетерогенность триггеров, механизмов возникновения, вариабельность симптомов затрудняют поиск надежных критериев ранней диагностики СРК. Значимую роль в развитии СРК играют генетические, средовые, психосоциальные факторы, влияющие на висцеральную гиперчувствительность, нарушение связей по оси «мозг–кишечник» и двигательной активности кишечника [6, 7].

Психосоматическая концепция считается одной из наиболее доказанных при СРК. Хронические стрессы являются триггерами возникновения и обострения заболевания [8]. В условиях стресса повышается экспрессия нейрпептидов (мотилин, вазоинтестинальный пептид, субстанции Р), которая инициирует и поддерживает воспалительные изменения в слизистой оболочке кишки [9, 10]. Установлена связь между состоянием тревоги, депрессии у больных СРК и дисбалансом цитокинов в плазме крови и слизистой оболочке сигмовидной кишки [11].

Значимую роль в регуляции иммунной системы кишечника играют тучные клетки, продуцирующие гистамин, триптазу и другие биологически активные вещества [12]. При этом выявляется повышенная количественная плотность нейроэндокринных клеток и мастоцитов, что предполагает участие нейроиммунных механизмов в патогенезе СРК.

Гистамин и триптаза обнаружены в биоптатах слизистой оболочки кишки пациентов с СРК, что вызывает повышенную мезентериальную сенсорную активацию, активирует гистамин-1-рецепторы и рецепторы к протеиназе-2, потенцируя развитие висцеральной гиперчувствительности [13].

В литературе приводятся убедительные доказательства относительно роли иммунной системы кишечника в развитии постинфекционного СРК (пСРК) [14, 15]. Так, примерно один из десяти пациентов с СРК отмечал эпизод острой кишечной инфекции перед развитием заболевания [16]. Проспективные исследования показали, что у 3–36% пациентов, перенесших острую кишечную инфекцию, в дальнейшем формируются стойкие симптомы пСРК [17]. Механизмы, которые вызывают пСРК, могут включать остаточные воспалительные проявления в кишечнике, изменения функционирования, энтерохромаффинных и тучных клеток, нервов и микробиоты желудочно-кишечного тракта [18]. Следствием перенесенной в прошлом кишечной инфекции становятся стойкие изменения слизистой кишечника с инфильтрацией иммунными клетками и увеличением синтеза различных цитокинов [19]. Проведенные исследования продемонстрировали наличие врожденных изменений иммунного ответа с активацией toll-подобных рецепторов у этих пациентов [20].

В последние годы активно обсуждаются вопросы, связанные с тесным взаимодействием центральной и местной нейроэндокринной регуляции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и микробиоты кишечника. Полагают, что освобождение сигнальных молекул микробиоты кишечника стимулирует нейроэндокринную активность, обеспечивая продукцию катехоламинов, серотонина, эндорфинов и цитокинов. С другой стороны, центральная нервная система играет важную роль в регуляции продукции этих молекул [21].

Таким образом, СРК в настоящее время рассматривается как многофакторное по происхождению и клинически неоднородное заболевание, что затрудняет стандартизацию терапии. Заслуживают внимания данные о том, что со временем у 75% пациентов с СРК возможен переход от одного варианта болезни к другому. При этом частота перехода СРК с диареей в СРК с запором достигает 29% [22, 23].

¹ Контактная информация: kozlova@inbox.ru

Перспективным направлением в лечении СРК представляется применение препарата Колофорт®. Это единственный препарат комплексного действия, влияющий не на отдельные симптомы, а на основные звенья патогенеза СРК, что обеспечивает универсальный эффект в терапии СРК вне зависимости от клинического варианта заболевания. Препарат Колофорт представляет собой комбинацию действующих веществ в релиз-активной форме: антител к мозгоспецифическому белку S-100 (РА-АТ S100), антител к гистамину (РА-АТ Гис) и антител к человеческому фактору некроза опухоли-альфа (ФНО- α) (РА-АТ ФНО). Молекулярной мишенью РА-АТ S100 является белок S100, который участвует в регуляции разнообразных внутриклеточных процессов, включая передачу внутриклеточного сигнала, рост, дифференцировку, апоптоз нейронов и глии. РА-АТ S100 способствует устранению беспокойства, чувства тревоги и страха, уменьшению внутреннего напряжения, повышенной раздражительности. РА-АТ Гис восстанавливает нарушенную моторно-эвакуаторную и секреторную функции ЖКТ, обладает противовоспалительным, спазмолитическим и анальгетическим действием. Механизм действия РА-АТ ФНО заключается во влиянии на продукцию ФНО- α и сопряженных с ним цитокинов. Под влиянием РА-АТ ФНО происходили достоверные изменения в системной продукции (содержание в сыворотке) исследованных цитокинов — ФНО- α , интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10), гамма-интерферона. Таким образом, противовоспалительный эффект РА-АТ ФНО обусловлен подавлением продукции провоспалительных цитокинов. Полученные данные были подтверждены в клинических исследованиях [24].

Целью настоящего исследования было оценить клинические и микробиологические эффекты препарата Колофорт® при разных клинических вариантах СРК.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 53 пациента (39 женщин и 14 мужчин).

Критерии включения: верифицированный СРК с диареей и смешанный вариант заболевания, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения служили возраст старше 50 лет, наличие сопутствующей органической патологии ЖКТ в фазе обострения, в анамнезе — оперативные вмешательства, острые кишечные инфекции и паразитарные инвазии, изменения статуса курения в течение последнего месяца, кормление грудью или беременность, аллергическая предрасположенность к препарату или его компонентам, прием препаратов, которые, по мнению исследователей, могли бы влиять на результаты.

Включенные в исследование пациенты были рандомизированы на группы: 1-я — 32 пациента (8 мужчин и 24 женщины) с СРК с диареей (СРК-Д); 2-я — 21 пациент (6 мужчин, 15 женщин) со смешанным вариантом СРК (СРК-С). Средний возраст исследуемых составил $37,2 \pm 1,3$ года. Пациентам назначен Колофорт® по 2 таблетки 2 раза в сутки сублингвально вне приема пищи в течение 12 недель. Отдельные пациенты при выраженных симптомах заболевания на начальных этапах лечения принимали симптоматическую терапию (дротаверин, Смету). Потребность в симптоматической терапии дротаверином, Сметой возникла на 1-й неделе нашего исследования у 5 пациентов с СРК-С и у 3 пациентов с СРК-Д.

Диагноз СРК верифицирован в соответствии с Римскими критериями III (2006 г.) [22]. Проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование; дополнительно исключался острый инфекционный процесс (бактериологический анализ кала на кишечные патогены, копроовоскопия, определение АТ к кишечным гельминтам).

Мониторинг клинических проявлений СРК оценивался результатами шкал и опросников: визуально-аналоговой шкалой (ВАШ) оценки выраженности симптомов СРК (Visual Analog Scale — Irritable Bowel Syndrome — VAS-IBS), индексом висцеральной чувствительности (Visceral Sensitivity Index — VSI), опросником качества жизни при

СРК (Irritable Bowel Syndrome — Quality of Life — IBS-QoL), дневником дефекации.

В работе использованы методы диагностики дисбактериоза кишечника в соответствии с отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003, утвержден Приказом МЗ РФ № 231 от 09.06.2003). Включенным в исследование пациентам в начале наблюдения были выполнены бактериологические исследования кала с выделением степеней дисбактериоза. Повторная оценка степени дисбиоза проводилась через 4 недели после окончания терапии препаратом Колофорт®. Бактериологические исследования выполнялись в Медицинской лаборатории KDL.

Динамическое наблюдение пациентов осуществлялось в течение 5 визитов на протяжении 12 недель. Проведение дополнительных визитов в ходе исследования не потребовалось. Статистическую обработку результатов производили в пакете компьютерных программ Excel и Statistica 6.0 с последующим анализом полученных материалов, с использованием критерия Стьюдента. Анализ корреляционных связей изученных параметров определяли по Спирмену с оценкой статистической значимости каждой корреляционной связи, анализ взаимосвязи параметров — кластерным анализом с использованием критерия Пирсона.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом на базе ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 5».

Результаты исследования

Средняя продолжительность болезни в группах СРК-Д и СРК-С составила $24,3 \pm 0,34$ и $21,4 \pm 0,64$ месяца соответственно.

До включения в исследование пациенты получали симптоматическую терапию без стойкого и продолжительного эффекта. 74,5% обследованных пациентов развитие обострения СРК связывали со стрессами.

Абдоминальная боль в группах СРК-Д до начала лечения по 10-балльной ВАШ составила $0,6 \pm 0,3$ балла (рис. 1). После 12 недель терапии препаратом Колофорт® показатель ВАШ в группе СРК-Д не превышал 0,4 балла.

В группе СРК-С до начала лечения отмечался выраженный абдоминальный болевой синдром: интенсивность боли по ВАШ достигала $5,3 \pm 0,18$ балла. По окончании терапии отмечена значимая положительная динамика со снижением показателя до 0,2 балла ($p < 0,05$).

Динамика индекса висцеральной гиперчувствительности (Visceral Sensitivity Index — VSI) отражена в рис. 2. Максимальные изменения по завершении курса терапии наблюдались в группе пациентов с СРК-С, когда суммарный балл индекса висцеральной гиперчувствительности повышался со значений 23,4 до 78,8 ($p < 0,05$). В группе СРК-Д отмечалась аналогичная динамика, с достоверными отличиями от исходных значений. Индекс висцеральной гиперчувствительности напрямую зависел от интенсивности болевого синдрома у пациентов с СРК-С ($r = 0,57$; $p < 0,05$). Таким образом, на фоне терапии препаратом Колофорт® у пациентов выявлено существенное повышение болевого порога и снижение висцеральной гиперчувствительности.

Значимым критерием оценки эффективности препарата Колофорт® явилось исследование частоты и формы стула. Форма стула оценивалась по Бристольской шкале [22], его частота отмечалась пациентами в дневниках самонаблюдения. До включения в исследование у пациентов с СРК-Д частота стула составила 3–7 раз в сутки, диарея регистрировалась преимущественно в утренние часы и первой половине дня. У пациентов этой группы выявлены 6-й и 7-й типы по Бристольской шкале. На фоне приема препарата Колофорт® у пациентов изменения формы стула стали соответствовать 3–5 типам, а частота стула не превышала 2 раз (в среднем 1,1) в сутки (рис. 3).

У пациентов с СРК-С до лечения частота дефекации достигала 3–5 раз в сутки (в среднем 4,3 раза). После курса терапии варьировала



Рис. 1. Выраженность абдоминальной боли (балльная оценка по ВАШ) при разных вариантах СРК на фоне лечения препаратом Колофорт®



Рис. 2. Динамика изменения индекса висцеральной гиперчувствительности (Visceral Sensitivity Index – VSI) при разных вариантах СРК на фоне лечения препаратом Колофорт®

от 1 раза в сутки до 1 раза в 2 суток (в среднем 1 раз в сутки). Форма стула также изменилась: с 6–7 типов на 4-й по Бристольской шкале.

Исследование качества жизни (КЖ) в динамике разных вариантов СРК проводилось с помощью опросника Irritable Bowel Syndrome – Quality of Life (IBS-QoL). На старте исследования у пациентов с СРК были изменены все параметры КЖ. Балльная оценка по каждому из показателей варьировала от 24,6 до 66,6. Пациенты обеих групп отмечали хроническую усталость, неспособность из-за симптомов болезни качественно выполнять повседневные профессиональные обязанности, включая учебу.

В ходе тестирования на старте исследования были выявлены снижение работоспособности, ограничение объема нагрузок, боязнь возвращения или усиления симптомов в связи с физической активностью. До включения в исследование в группе пациентов с СРК-Д снижались общий тонус и физическая активность, значимо страдали эмоциональная и психическая сферы. В группе СРК-С изменения эмоциональной и психической сферы были выражены более ярко по сравнению с соответствующими показателями в группе СРК-Д.

После 12-недельного курса терапии наблюдался эффект препарата Колофорт® в виде влияния на различные параметры физического и психического здоровья пациентов: выявлены положительные изменения в повседневной, общественной и личной, в том числе сексуальной, жизни пациентов. Установлена связь между снижением выраженности абдоминальной боли ($r_1 = 0,4$ при $p < 0,05$), нормализацией стула ($r_2 = 0,3$ при $p < 0,05$) и позитивными изменениями в психическом статусе пациентов с СРК.

В целом качество жизни пациентов с СРК к окончанию терапии препаратом существенно повышалось (рис. 4).

Вероятно, анальгетический эффект препарата Колофорт®, его позитивное влияние на висцеральную гиперчувствительность, нормализация моторики кишечника обеспечивали устранение внутреннего напряжения и тревоги при СРК; в свою очередь, улучшение психологического состояния поддерживало нормальное функционирование кишечника, создавая условия для дальнейшей мотивации пациентов к продолжению терапии.

Дисорганизации регуляции и моторики при СРК, появление висцеральной гиперчувствительности оказывают влияние на постоянный состав кишечной микробиоты. В силу дисбиотических изменений микробиоты (отсутствие или дефицит основных бактериальных симбионтов – бифидобактерий, уменьшение количества молочнокислых палочек) редуцируются процессы пищеварения (в основном нарушается гидролиз клетчатки) и всасывания. Следствием этих изменений могут стать нарушения двигательной, секреторной, пищеварительной

и других функций кишечника [25]. Накопление микробных эндотоксинов в химусе способствует разрушению слизистого барьера кишечника, увеличению проницаемости слизистой и может являться предтечей воспалительных процессов в стенке кишечника. Нами проведена оценка влияния препарата Колофорт® на состояние биоценоза толстой кишки. Оценка показателей биоценоза проводилась

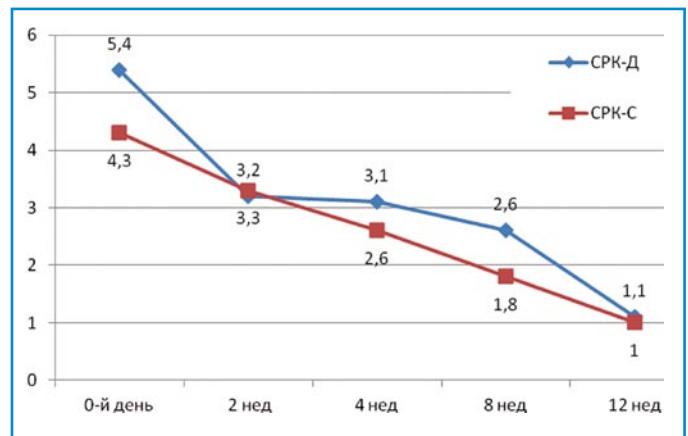


Рис. 3. Частота стула (сутки) при разных вариантах СРК на фоне лечения препаратом Колофорт®

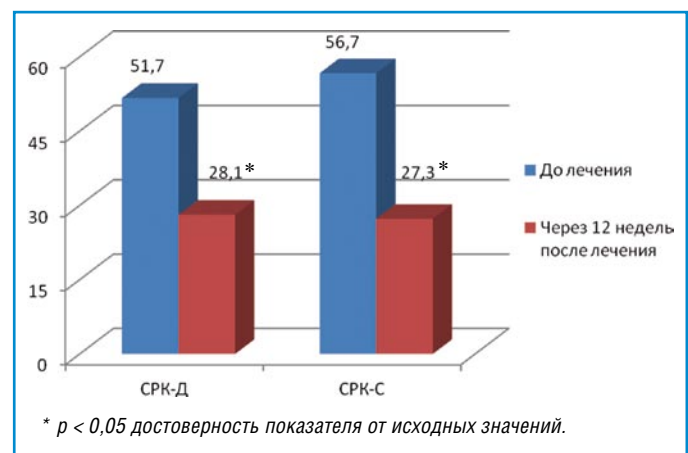


Рис. 4. Динамика изменения показателя качества жизни (IBS-QoL) при разных вариантах СРК на фоне лечения препаратом Колофорт®

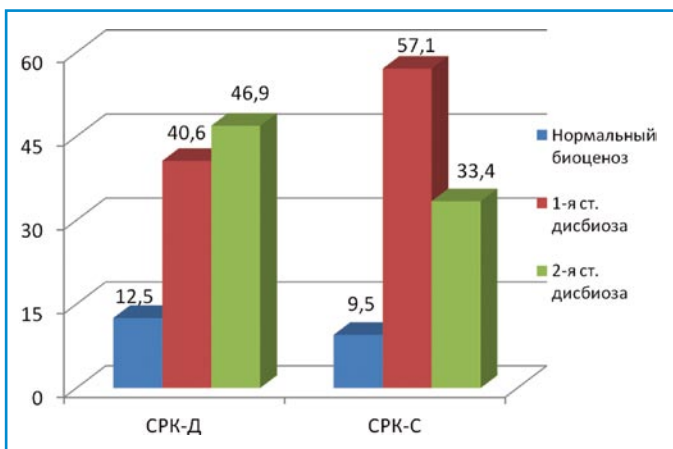
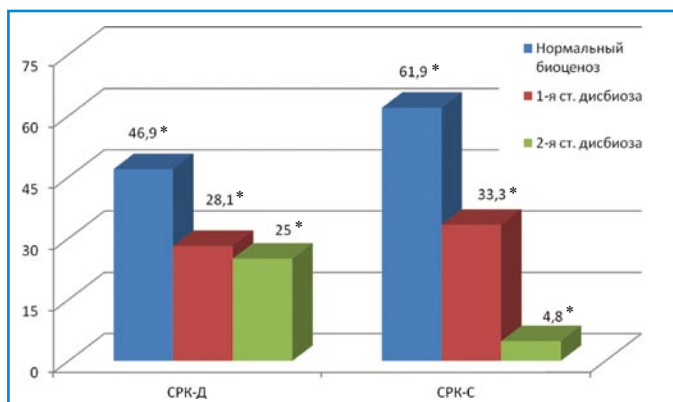


Рис. 5. Частота и характер нарушений биоценоза до начала терапии препаратом Колофорт® при разных вариантах СРК



* $p < 0,05$ достоверность показателя от исходных значений.

Рис. 6. Частота и степень нарушений биоценоза через 4 недели после завершения 12-недельного курса лечения препаратом Колофорт® при СРК

до включения в исследование и после окончания проводимой терапии. При бактериологическом исследовании кала на старте исследования у 84,5% всех пациентов с СРК были обнаружены нарушения микробного пейзажа с количественными и видовыми изменениями состава кишечной микрофлоры. При этом в группе СРК-Д 1-я степень дисбиоза выявлена у 40,6% обследованных, 2-я степень дисбиоза — у 46,9%. В группе СРК-С нарушения биоценоза 1-й степени выявлены у 57,1%, 2-я степень дисбиотических расстройств регистрировались у 33,4%. Нормальные показатели микробного пейзажа регистрировались практически одинаково часто в обеих группах пациентов — у 12,5% и 9,5% пациентов соответственно (рис. 5).

При исследовании состава кишечной флоры отмечались изменения количественных показателей облигатных представителей анаэробной (бифидобактерии и лактобактерии) и аэробной флоры (*E. coli*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., грибы рода *Candida*).

После окончания терапии препаратом Колофорт® количественные показатели биоценоза толстой кишки значительно улучшились, дисбиоз 1-й и 2-й степени определялся значительно реже (рис. 6).

Результаты проведенных исследований показали, что терапия препаратом Колофорт® по схеме 4 таблетки в сутки на два приема на протяжении 12 недель обеспечивала редукцию клинических проявлений СРК с диареей и при смешанном варианте болезни, улучшала состояние биоценоза толстой кишки и способствовала повышению качества жизни по психологическим и физическим шкалам. Полученные нами результаты клинической оценки эффектов препарата Колофорт®

во многом схожи с опубликованными в литературе. Так, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 128 пациентов с разными вариантами СРК, были продемонстрированы анальгетический и анксиолитические эффекты препарата, улучшение показателей физического и психического здоровья пациентов [26].

Выявленные позитивные изменения могут быть связаны с восстановлением регуляторного баланса в иммунной системе кишечника, обусловленным нормализацией соотношения про- и противовоспалительных цитокинов за счет модулирующих эффектов антител к ФНО- α в составе препарата Колофорт®. Оптимальное сочетание РА-АТ S100, РА-АТ Гис и РА-АТ ФНО позволяет нормализовать нейрогуморальную регуляцию деятельности кишечника, снизить висцеральную гиперчувствительность рецепторов кишки, уменьшить болевой синдром, восстановить нарушенную моторику ЖКТ, улучшить состояние кишечного биоценоза и повысить качество жизни пациентов с СРК в целом. Результаты, демонстрирующие эффект препарата Колофорт® при СРК, сходный с пребиотическим, определяют перспективы дальнейших исследований.

Выводы

1. При синдроме раздраженного кишечника терапия препаратом Колофорт® в течение 12 недель оказывает положительное влияние на состояние пациентов с диареей и при смешанном варианте заболевания: повышается порог висцеральной чувствительности, уменьшается абдоминальная боль, нормализуется паттерн стула.
2. Колофорт® улучшает психоэмоциональное состояние пациентов при разных вариантах течения СРК, значительно повышает качество жизни по шкалам физического и психического здоровья, что, в свою очередь, мотивирует пациентов к продолжению терапии.
3. Через 4 недели после 12-недельной терапии препаратом Колофорт® выявлено улучшение показателей микробиоценоза кишечника. С 12,5% до лечения до 47% пациентов при СРК-Д и от 9,5% до лечения до 62% с СРК-С возросло количество пациентов с зубиозом. Представляется целесообразным дальнейшее изучение пребиотических эффектов препарата.
4. При курсовом лечении препаратом Колофорт® не зарегистрировано нежелательных реакций, связанных с приемом препарата. ■

Литература

1. Бурулова О.Е., Козлова И.В., Мясина Ю.Н. Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 2: 232–237.
2. Козлова И.В., Пахомова А.Л. Современный пациент гастроэнтерологического профиля: штрихи к клиническому портрету // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 6: 4–10.
3. Canavan C., West J., Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. 2014; 40: 1023–1034.
4. Koloski N., Boyce P., Jones M., Talley N. What level of IBS symptoms drives impairment in health-related quality of life in community subjects with irritable bowel syndrome? // Qual Life Res. 2012; 21: 829–836.
5. Monnikes H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome // J. Clin. Gastroenterol. 2011; 45 (Suppl.): 98–101.
6. Bindels L.B., Dewulf E.M., Delzenne N.M. GPR43/FFA2: physiopathological relevance and therapeutic prospects // Trends Pharmacol Sci. 2013; 34: 226–232.
7. Muscatello M.R., Bruno A., Scimeca G., Pandolfo G., Zoccali R.A. Role of negative affects in pathophysiology and clinical expression of irritable bowel syndrome // World J. Gastroenterol. 2014; 20: 7570–7586.
8. Berman S., Suyenobu B., Naliboff B.D. et al. Evidence for alterations in central noradrenergic signaling in irritable bowel syndrome // Neuroimage. 2012; 63: 1854–1863.
9. Ohman L., Stridsberg M., Isaksson S., Jerlstad P., Simren M. Altered levels of

- fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? // *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 440–447.
10. Козлова И.В., Мясина Ю.Н., Бадиева О.Е. Клинико-диагностическое значение содержания нейротрансмиттеров при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника // *Молекулярная медицина.* 2015; 3: 8–13.
 11. Macsharry J., O'Mahony L., Fanning A., Bairead E., Sherlock G., Tiesman J., Fulmer A., Kiely B., Dinan T.G., Shanahan F. et al. Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome // *Scand J Gastroenterol.* 2008; 43: 1467–1476.
 12. Barbara G., Wang B., Stranghellini V. et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome // *Gastroenterol.* 2007; 132: 26–37.
 13. Guilarte M., Santos J., de Torres I., Alonso C., Vicario M., Ramos L. et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum // *Gut.* 2007; 56: 203–209.
 14. 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: 159–166.
 15. Natividad J.M., Verdu E.F. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications // *Pharmacol Res.* 2013; 69: 42–51.
 16. Mearin F., Perez-Oliveras M., Perello A., Vinyet J., Ibanez A., Coderch J. et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study // *Gastroenterology.* 2005; 129: 98–104.
 17. Thabane M., Kottachchi D.T., Marshall J.K. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 535–544.
 18. Natividad J.M., Verdu E.F. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications // *Pharmacol Res.* 2013; 69: 42–51.
 19. Tana C., Umesaki Y., Imaoka A., Handa T., Kanazawa M., Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22: 512–519.
 20. Brint E.K., MacSharry J., Fanning A., Shanahan F., Quigley E.M. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 329–336.
 21. Hyland N.P., Quigley E.M., Brint E. Microbiota host interactions in irritable bowel syndrome: epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions // *World journal of gastroenterology: WJG.* 2014; 20 (27): 8859–8866.
 22. Drossman D.A., Dumitrascu D.L. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders // *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2006; 15: 237–241.
 23. Quigley E.M., Abdel-Hamid H., Barbara G., Bhatia S.J., Boeckxstaens G., de Giorgio R., Delvaux M., Drossman D.A., Foxx-Orenstein A.E., Guarnier F. et al. A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on irritable bowel syndrome // *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46: 356–366.
 24. Осадчук М.А. Колофорт — новый препарат в терапии функциональных расстройств кишечника // *Медицинский альманах.* 2015; 1: 57–59.
 25. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Синдром раздраженной кишки, ассоциированный с дисбактериозом // *Consilium Medicum.* 2000, 2 (7). http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-07-2000/.
 26. Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р., Бурдина Е.Г., Киреева Н.В., Ленская Л.Г. и др. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования // *Приложение Consilium Medicum (Гастроэнтерология).* 2014; 1: 36–43.

Колофорт

**комплексный лекарственный препарат
для лечения синдрома
раздраженного кишечника**

- Нормализует моторику кишечника
- Снижает интенсивность абдоминальной боли
- Нормализует стул при любой форме СРК
- Обладает стресспротекторным действием
- Оказывает противовоспалительное действие

горячая линия:
+7(495) 681-09-30
www.materiamedica.ru

реклама
РУ №006226/10

Схема приема:

курс от 1 месяца
сублингвально



**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С
ИНСТРУКЦИЕЙ, ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**