



Динамика соматических и коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии) у пациентов с синдромом раздраженного кишечника на фоне терапии алимемазином: результаты неинтервенционной наблюдательной программы («TERRA»)

В.Т. Ивашкин¹, О.З. Охлобыстина¹, М.В. Маевская¹, О.С. Шифрин¹,
З.А. Мамиева¹, Ю.Э. Азимова²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² ООО «Университетская клиника головной боли», ФГБУ НИИ Общей патологии и патофизиологии, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности терапии препаратом алимемазин (Тералиджен®) у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) на фоне коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии).

Материал и методы. В ходе открытого несравнительного неинтервенционного исследования наблюдались 60 пациентов (12 мужчин и 48 женщин, средний возраст составил $39,6 \pm 11,1$ года) с диагнозом «Синдром раздраженного кишечника» — К58 (К 58.0, К58.9), которым был назначен Тералиджен® (алимемазин) с постепенным увеличением дозы с 2,5 до 15 мг в сутки на фоне стандартного симптоматического лечения. Длительность наблюдения составляла 4 недели. Опросник 4ДДТС (4DSQ) использовался для оценки динамики и эффективности лечения в отношении психического состояния, а опросник «7 симптомов за 7 дней» («7 × 7») — для оценки динамики симптомов СРК и сопутствующей функциональной диспепсии (ФД). Оба опросника использовались трижды: до начала лечения, а также через 2 и 4 нед. от начала терапии.

Результаты. Терапия Тералидженом совместно со стандартным симптоматическим лечением определила значимую положительную динамику в самочувствии пациентов вследствие уменьшения таких симптомов, как боль и чувство жжения в эпигастрии, чувство переполнения, ранее насыщение, боль в животе перед опорожнением, вздутие живота, нарушение частоты и консистенции стула. Это отражалось в достоверном и последовательном снижении, суммарного балла по опроснику «7 симптомов за 7 дней» с $19,7 \pm 7,1$ балла (до лечения) до $11,6 \pm 5,9$ — через 14 дней ($p < 0,0001$) и $7,3 \pm 5,6$ балла через 28 дней терапии ($p < 0,0001$). На 18,3 % увеличилось количество пациентов, у которых не было симптомов, полностью редуцировались тяжелые нарушения, а также соответственно возросла на 36,7 и 8,2 % (с 3,3 до 40,0 % и с 11,8 до 20,0 %) доля пациентов с минимальной или легкой степенью выраженности жалоб.

Кроме этого, лечение алимемазином способствовало статистически значимой положительной динамике психоэмоционального состояния: снизился средний уровень дистресса с $14,9 \pm 10,0$ до $7,5 \pm 6,2$ (14-й день) и $4,4 \pm 5,8$ балла (28-й день), возросло на 49,4 % количество пациентов без симптомов дистресса до 91,1 % ($n = 51$) (на 28-й день); уменьшился средний уровень депрессии с $1,7 \pm 2,7$ до $0,5 \pm 1,2$ (14-й день) и $0,5 \pm 1,6$ балла (на 28-й день), возросла на 17,9 % — до 94,6 % ($n = 53$) доля пациентов без депрессии; редуцировался уровень тревоги с $6,0 \pm 6,3$ до $2,9 \pm 4,3$ (14-й день) и $1,5 \pm 3,8$ балла (28-й день), доля пациентов без тревоги увеличилась на 21,4 % — до 96,4 % ($n = 54$) (на 28-й день); понизился уровень соматизации с $13,5 \pm 7,3$ до $8,7 \pm 5,6$ (14-й день) и $5,1 \pm 4,4$ балла (28-й день), доля пациентов без соматизации увеличилась на 52,9 % и составила 92,9 % ($n = 52$) (на 28-й день) (по опроснику 4ДДТС (4DSQ)).

Большинство пациентов хорошо переносили алимемазин в дозе 15 мг/сут. У 15 пациентов наблюдались нежелательные явления, однако не зарегистрированы случаи выраженных и тяжелых побочных реакций, 4 пациентам препарат был отменен из-за повышенной сонливости.

Таким образом, применение алимемазина (Тералиджен®) у пациентов с СРК и сопутствующей ФД на фоне коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии) позволяет редуцировать гастроэнтерологические (соматические), а также психические (аффективные, соматоформные) симптомы, улучшает самочувствие пациентов, является эффективным и безопасным.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, дистресс, соматизация, опросник 4ДДС (4DSQ), опросник «7 × 7», алимемазин

Конфликт интересов: Исследование проведено при поддержке АО «Валента Фарм».

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Охлобыстина О.З., Маевская М.В., Шифрин О.С., Мамиева З.А., Азимова Ю.Э. Динамика соматических и коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии) у пациентов с синдромом раздраженного кишечника на фоне терапии алимемазином: результаты неинтервенционной наблюдательной программы («TERRA»). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):38–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-38-50>

Dynamics of Somatic and Comorbid Mental Disorders (Distress, Anxiety, Somatisation and Depression) in Patients with Irritable Bowel Syndrome during Therapy with Alimemazine: Results of a Non-Interventional Observational Programme (“Terra”)

Vladimir T. Ivashkin¹, Olga Z. Okhlobystina¹, Marina V. Mayevskaya¹, Oleg S. Shifrin¹, Zarina A. Mamieva¹, Yulia E. Azimova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² LLC “University Hospital for Headache”, Moscow, Russian Federation

Aim. This study is aimed at investigating the efficacy and safety of alimemazine (Teraligen®) therapy in patients with irritable bowel syndrome (IBS) associated with comorbid mental disorders (distress, anxiety, somatisation and depression).

Materials and methods. During an open-label, non-comparative and non-interventional study, 60 patients diagnosed with the K58 (K 58.0, K58.9) irritable bowel syndrome were observed (12 men and 48 women, average age 39.6 ± 11.1 years) and treated with Teraligen® (alimemazine) with a gradual dose increase from 2.5 to 15 mg per day against the background of the standard symptomatic treatment used for such states. The observational study lasted for 4 weeks. The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) was used to assess the dynamics and effectiveness of the treatment in terms of the patients' mental state, while the “7 symptoms per 7 days” (“7 × 7”) questionnaire was used to assess the dynamics of IBS symptoms and concomitant functional dyspepsia (FD). Both questionnaires were offered to the patients three times: before the start of the treatment and following 2 and 4 weeks of the therapy.

Results. Teraligen therapy along with the standard symptomatic treatment has shown a significant positive dynamics of the patients' state due to the reduction of such symptoms, as pain and burning sensation in the epigastrium, postprandial fullness, early satiety, abdominal pain before defecation, abdominal distension, impaired frequency and quality of defecation. This is confirmed by a reliable and consistent decrease in the total scores of the “7 × 7” questionnaire, with the scores changing from 19.7 ± 7.1 to 11.6 ± 5.9 and 7.3 ± 5.6 before treatment, on the 14th day ($p < 0.0001$) and on the 28th day of therapy ($p < 0.0001$), respectively. The number of patients reporting no symptoms increased by 18.3 %, indicating a complete reduction of severe disorders. The proportion of patients with the minimal or mild severity of complaints increased by 36.7 % and 8.2 % (from 3.3 % to 40.0 % and from 11.8 % to 20.0 %), respectively.

In addition, alimemazine treatment contributed to a statistically significant positive dynamics of the patients' psychoemotional state. The average level of distress decreased from 14.9 ± 10.0 to 7.5 ± 6.2 (14th day) and to 4.4 ± 5.8 scores (28th day). The number of patients reporting no distress symptoms increased by 49.4 %, reaching 91.1 % ($n = 51$) on the 28th day of treatment. The mean level of depression decreased from 1.7 ± 2.7 to 0.5 ± 1.2 (14th day) and to 0.5 ± 1.6 (28th day), while the proportion of patients without depression increased by 17.9 % and reached 94.6 % ($n = 53$). The anxiety level was reduced from 6.0 ± 6.3 to 2.9 ± 4.3 (14th day) and to 1.5 ± 3.8 scores (28th day), and the proportion of patients without anxiety increased by 21.4 % reaching 96.4 % ($n = 54$) (28th day). The level of somatisation decreased from 13.5 ± 7.3 to 8.7 ± 5.6 (14th day) and to 5.1 ± 4.4 scores (28th day), and the proportion of patients without somatisation increased by 52.9 % and comprised 92.9 % ($n = 52$) (28th day) (according to the 4DSQ). Most of the patients tolerated alimemazine at a dose of 15 mg/day. In 15 patients, minor adverse reactions were observed; however, no cases of pronounced and severe side effects were recorded. In 4 patients, the treatment was cancelled due to increased drowsiness.

Conclusion. It is shown that the application of alimemazine (Teraligen®) in patients with IBS and concomitant FD associated with comorbid mental disorders (distress, anxiety, somatisation and depression) reduces gastroenterological (somatic) and mental (affective, somatoform) symptoms, improves the patients' state of health, thus being confirmed as effective and safe.

Keywords: irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, distress, somatisation, 4DSQ, “7 × 7” questionnaire, alimemazine

Conflict of interest: The study was conducted with the support of the JSC Valenta Pharm.

For citation: Ivashkin V.T., Okhlobystina O.Z., Mayevskaya M.V., Shifrin O.S., Mamieva Z.A., Azimova Yu.E. Dynamics of Somatic and Comorbid Mental Disorders (Distress, Anxiety, Somatisation and Depression) in Patients with Irritable Bowel Syndrome during Therapy with Alimemazine: Results of a Non-Interventional Observational Programme (“Terra”). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):38–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-38-50>

Введение

В настоящее время психотропные средства все чаще включаются в схемы лечения гастроэнтерологических заболеваний. Это обусловлено не только необходимостью коррекции психического состояния пациентов, их медицинского поведения, но и способностью данной группы препаратов воздействовать на соматические симптомы заболеваний. Чаще всего поводом для назначения психотропных средств таким больным становятся различные функциональные нарушения ЖКТ, а также и других органов и систем [1].

Согласно биопсихосоциальной концепции, предложенной D. Grossman, функциональные расстройства возникают в результате взаимодействия психосоциальных и патофизиологических факторов, осуществляемого посредством двусторонней связи между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом [2]. В числе психосоциальных факторов рассматриваются особенности личности пациента, коморбидные психические расстройства, хронические стрессы и тяжелые эмоциональные потрясения, нарушение социальной адаптации и т. д. В частности, многочисленные исследования подтверждают существенную роль психогенных факторов в патогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК) — самого распространенного функционального расстройства [3]. Так, авторы Римских критериев IV пересмотра сообщают о высокой распространенности среди больных СРК как общего психологического дистресса, так и более специфических эмоциональных нарушений: депрессии, тревоги, ипохондрии, соматоформных нарушений и т. д. [2]. Установлено (Полужктова Е.А., Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., 2007), что 40–60 % больных, поступающих в гастроэнтерологические стационары РФ в связи с функциональными расстройствами ЖКТ, страдают депрессивным или тревожным расстройством [1]. В то же время примерно 50 % пациентов с СРК не соответствуют по клиническим проявлениям критериям депрессии или тревоги, что, однако, еще не означает полного отсутствия у них эмоциональных нарушений [4].

В целом, существует значительная гиподиагностика психических расстройств у таких больных, кроме этого, диагностический поиск вызывает определенные сложности, поскольку большинство пациентов испытывают трудности с восприятием и точным описанием своего эмоционального состояния. Также не всегда врачи-интернисты проявляют инициативу или имеют возможность уделить должное внимание оценке психического состояния пациента или рекомендовать обратиться к психиатру или психотерапевту. Соматизация приводит к атипичному течению поведенческих и психических (в том числе аффективных) расстройств с отсутствием у пациента собственно тревожных и депрессивный переживаний при наличии многочисленных и разнообразных соматических сим-

птомов. В связи с этим большинство больных наблюдаются у врачей соматических специальностей и редко обращаются к психиатрам [5].

Соматические симптомы у пациентов с функциональными расстройствами также имеют свою специфику. Как правило, речь идет о многообразных жалобах, связанных с нарушением функции кишечника, а также других органов. При этом симптомы носят хронический или часто рецидивирующий характер. В основе таких нарушений лежит дисфункция центральных механизмов болевой висцеральной чувствительности и регуляции моторики кишечника [6].

Перечисленные факторы во многом объясняют низкую эффективность лечения больных с синдромом раздраженного кишечника. Хотя в арсенале врачей в настоящее время имеется множество препаратов для лечения СРК, по данным некоторых исследований, не более 50 % пациентов оказываются удовлетворены результатами терапии [7]. Очевидность патофизиологической связи функционального расстройства ЖКТ, эмоциональных и вегетативных или соматоформных нарушений требует комплексной фармакологической коррекции данного заболевания [8, 9]. Это нашло отражение в Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России (АКР) по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника, согласно которым наряду со стандартными лекарственными средствами, включающими спазмолитики, пробиотики, слабительные или противодиарейные препараты, в ряде случаев рекомендуется назначение психотропных препаратов, включая антипсихотик («малый нейролептик») — алимемазин, который, обладая мультимодальным действием, активно применяется для облегчения симптомов эмоциональных — тревожно-депрессивных, поведенческих нарушений и т. п., а также для коррекции вегетативной дисфункции (соматоформных нарушений) [10].

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности терапии препаратом алимемазин (Тералиджен®) у пациентов с СРК на фоне коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии). В задачи исследования входило: 1) изучение распространенности и взаимосвязи соматических и коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии) у пациентов с СРК; 2) оценка динамики выраженности клинических проявлений СРК, а также коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии) на фоне терапии препаратом Тералиджен® (алимемазин).

Материалы и методы

Неинтервенционная наблюдательная программа изучения эффективности применения препарата Тералиджен® у пациентов с СРК (Teraligen® for

Irritable Bowel Syndrome, «TERRA») проводилось с января по декабрь 2017 г. в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) после одобрения локальным этическим комитетом.

В программе приняли участие пациенты в возрасте от 18 до 60 лет (12 мужчин и 48 женщин, средний возраст составил $39,6 \pm 11,1$ года) с диагнозом «Синдром раздраженного кишечника (СРК)» — К58 (Синдром раздраженного кишечника с диареей — К 58.0, Синдром раздраженного кишечника без диареи — К58.9), установленным в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра и Клиническими рекомендациями РГА и АКР по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. В связи с наличием показаний пациентам был назначен Тералиджен® (алимемазин). Все больные, которые были включены в наблюдательную программу, подписали форму информированного согласия. В исследовании не могли принимать участие пациенты, принимавшие Тералиджен® (алимемазин) в течение последних 12 месяцев. Каждому участнику исследования была выдана памятка «Вам назначен Тералиджен®» с информацией о препарате, режиме его приема, описанием возможных нежелательных явлений, а также правилами его хранения.

Препарат Тералиджен® назначался с постепенным увеличением дозы (в течение 2 недель) с 2,5 до 15 мг в сутки. Одновременно пациенты могли получать стандартную симптоматическую терапию, включающую спазмолитик, осмотическое слабительное и противодиарейные препараты (в зависимости от типа СРК). Продолжительность наблюдения в рамках данной программы составляла 4 недели. Мониторинг динамики изменения изучаемых показателей осуществлялся путем заполнения индивидуальной регистрационной карты пациента, в которой фиксировались демографические данные, диагноз и назначенная терапия. Пациенты заполняли 2 опросника: первый — «7 симптомов за 7 дней» — валидизированный опросник для оценки симптомов функциональной диспепсии (ФД) и СРК и второй — четырехмерный опросник симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС, Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ)), который выявлял симптоматику, связанную с дистрессом, депрессией, тревогой и соматизацией. В соответствии со схемой программы опросники заполнялись до начала лечения, а также через 2 и 4 недели от начала терапии [11–12].

Дальнейшая продолжительность курса лечения определялась врачом на основании зарегистрированных показаний, общего клинического впечатления и субъективной переносимости лечения пациентом.

Отчет о нежелательных явлениях (НЯ) осуществлялся согласно требованиям законодательства РФ о порядке отчетности о нежелательных явлениях с установлением предположительной связи с приемом Тералиджена (алимемазин) посредством заполнения извещения о НЯ в соответствии с требованиями к спонтанным сообщениям о НЯ.

Статистическая обработка

Статистическая обработка проводилась при помощи программы SPSS Statistics 23. Использовались описательные статистики (частоты, среднее \pm стандартное отклонение), а также *T*-критерий для сравнения парных выборок. При нормальном распределении использовался *t*-тест Стьюдента. Все показатели также проверялись с помощью непараметрического анализа (тест Уилкоксона). Показатель $p < 0,05$ считался статистически значимым.

Результаты исследования

Демографические данные

В исследовании приняли участие 60 пациентов (12 мужчин и 48 женщин, средний возраст составил $39,6 \pm 11,1$ года (18–58 лет)) с установленным диагнозом «Синдром раздраженного кишечника» (Код по МКБ: К58, Синдром раздраженного кишечника с диареей (К 58.0); Синдром раздраженного кишечника без диареи (К58.9)), все пациенты были включены в анализ. Смешанный вариант СРК отмечался у 21,7 % (13 человек), СРК с диареей у 45 % (27 человек), СРК без диареи у 33,3 % (20 человек). Продолжительность заболевания составила $6,2 \pm 5,7$ года (0,5–30 лет). Через 14 дней терапии Тералидженом вышло из программы 3 пациента ($n = 57$), к 28 дню еще один ($n = 56$).

Терапия

Пациенты принимали Тералиджен® (алимемазин) в следующих дозировках: 86,7 % (52 человека) в дозе 15 мг/сут, 5 % ($n = 3$) — 10 мг/сут, 5 % ($n = 3$) — 5 мг/сут, 3 % ($n = 2$) — 2,5 мг/сут, в течение 28 дней. Доза препарата в некоторых случаях была скорректирована врачом на основании индивидуальных особенностей пациента, а в некоторых случаях самими пациентами. В процессе лечения 4 пациентам препарат был отменен из-за избыточной сонливости. 35 % (21 пациент) принимали сопутствующую терапию: тримебутин — 46,7 % ($n = 28$), псиллиум — 6,7 % ($n = 4$), макрогол — 6,6 % ($n = 4$), гидроксизин — 1,7 % ($n = 1$), мебеверин — 1,7 % ($n = 1$), рабепразол — 1,7 % ($n = 1$), эсциталопрам — 1,7 % ($n = 1$), лактулоза — 1,7 % ($n = 1$), натрия пикосульфат — 1,7 % ($n = 1$).

Динамика показателей анкеты опросника «Семь симптомов за семь дней»

Помимо изменения выраженности симптомов СРК анализировалась также динамика симптомов ФД (боль и чувство жжения в эпигастрии, ощущение

ние переполнения в подложечной области, чувство раннего насыщения), часто выявляемых у наблюдавшихся больных СРК.

1) Боль в эпигастральной области (в верхней средней области живота)

До начала лечения Тералидженом боль в эпигастральной области отмечалась у 73,3 % пациентов ($n = 44$) (рис. 1А). На 14-й и 28-й день терапии Тералидженом по сравнению с исходным уровнем выявлена положительная статистически значимая динамика, заключающаяся в уменьшении частоты и выраженности боли ($p < 0,0001$). Сходная динамика отмечалась на 28-й день по сравнению с 14-м днем ($p < 0,0001$). Клиническое улучшение к 28 дню выражалось увеличением на 26,9 % доли пациентов без боли, а среди пациентов, которые продолжали отмечать боль ($n = 26$), установлено увеличение доли больных с более редкой частотой проявлений этого симптома (рис. 1А). Также на 14-й и 28-й день лечения у пациентов ($n = 26$) установлена статистически значимая положительная динамика, характеризовавшаяся уменьшением выраженности боли по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$). На 28-й день показано уменьшение доли пациентов с выраженной (на 5,9 %) и умеренной болью (на 44 %) (рис. 1Б).

2) Чувство жжения в эпигастральной области (в верхней средней области живота)

Чувство жжения в эпигастральной области до начала лечения наблюдалась у 46,7 % пациентов ($n = 28$) (рис. 2А). Через 14 и 28 дней терапии алимемазином отмечена статистически значимая положительная динамика, заключающаяся в уменьшении частоты этого симптома по сравнению с исходными данными ($p = 0,001$). На 28-й день лечения увеличилась доля пациентов как с отсутствием чувства

жжения (на 23,5 %), так и с меньшей частотой этого симптома (рис. 2А). У 13 пациентов было отмечено статистически значимое уменьшение выраженности чувства жжения на 14-й и 28-й день лечения по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,004$). На 28-й день возросла (на 62,9 %) доля пациентов с незначительной степенью выраженности чувства жжения и уменьшилась (на 14,4 %) доля больных с умеренной выраженностью данного симптома (рис. 2Б).

3) Чувство переполнения в эпигастральной области (в верхней средней области живота) после еды

До начала лечения чувство переполнения в эпигастральной области после еды отмечали 75,0 % пациентов ($n = 45$) (рис. 3). На фоне терапии Тералидженом на 14-й и 28-й день по сравнению с исходным уровнем и на 28-й день по сравнению с 14-м днем у наблюдавшихся больных было отмечено статистически значимое уменьшение частоты чувства переполнения ($p < 0,0001$). На 28-й день терапии показано увеличение на 37,5 % доли пациентов с отсутствием чувства переполнения, а среди больных с сохранившимися жалобами ($n = 21$) увеличилась доля пациентов с его более редким возникновением (рис. 3).

4) Чувство раннего насыщения

До терапии Тералидженом чувство раннего насыщения было выявлено у 40,0 % пациентов ($n = 24$) (рис. 4). На 14-й и 28-й день лечения алимемазином по сравнению с исходными данными было отмечено статистически значимое уменьшение частоты указанного симптома ($p < 0,0001$). Положительная клиническая динамика (на 28-й день лечения) проявлялась ростом на 18,6 % доли пациентов с отсутствием раннего насыщения, а также увеличением доли пациентов ($n = 12$) с его более редким возникновением (рис. 4).

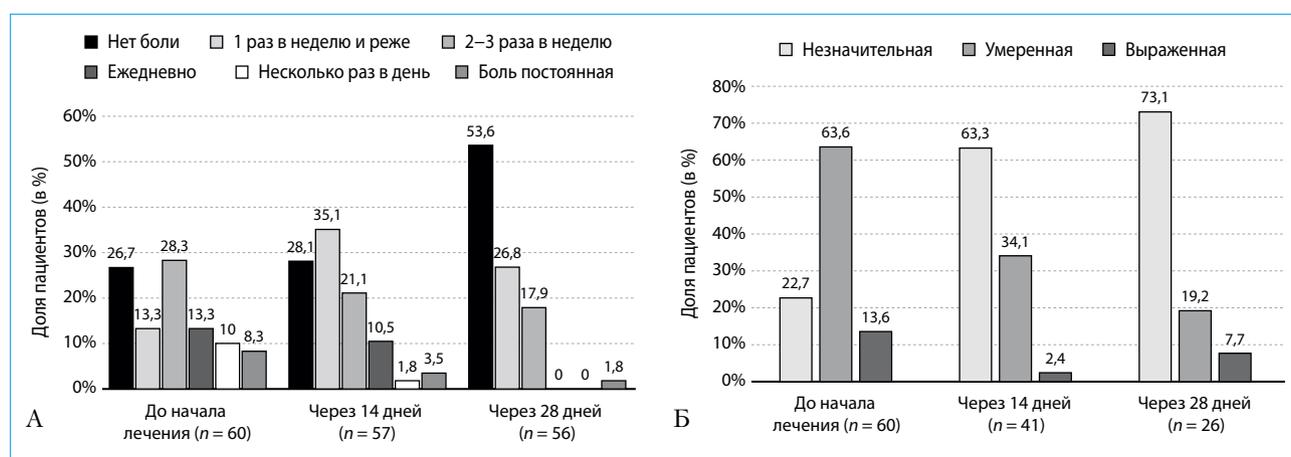


Рис. 1. Динамика степени выраженности и частоты боли в эпигастральной области до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (% , n). А. Динамика частоты боли в эпигастральной области (%). Б. Динамика степени выраженности боли в эпигастральной области (%).

Fig. 1. Dynamics of the severity and frequency of pain in the epigastric region before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (% , n). А. Dynamics of pain frequency in the epigastric region (%). Б. Dynamics of pain severity in the epigastric region (%).

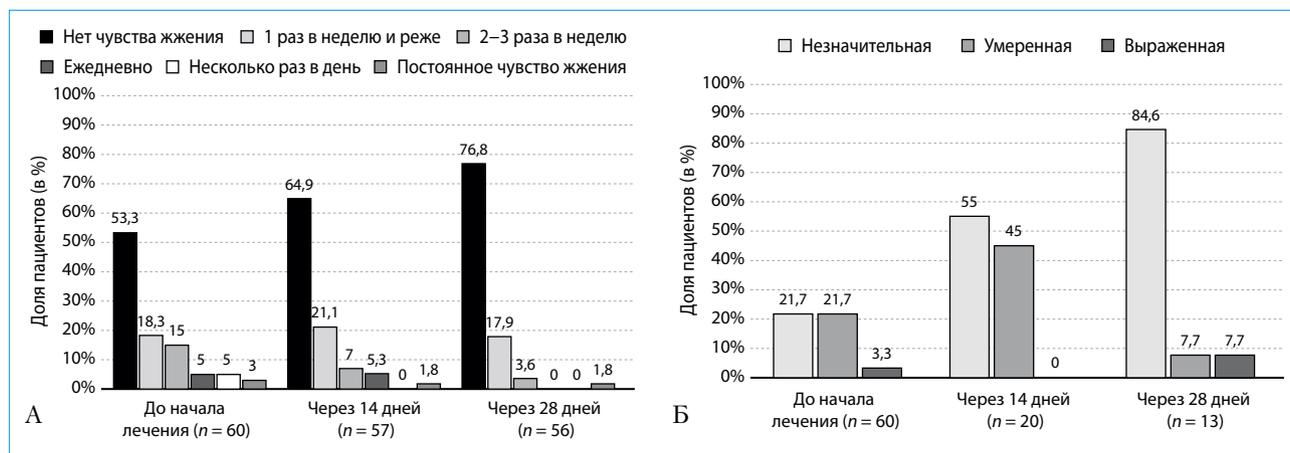


Рис. 2. Динамика частоты и степени выраженности чувства жжения в эпигастральной области до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (% , n) А. Динамика частоты чувства жжения в эпигастральной области (в %) Б. Динамика степени выраженности чувства жжения в эпигастральной области (%)

Fig. 2. Dynamics of the severity and frequency of burning sensation in the epigastric region before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (% , n). A. Dynamics of the frequency of burning sensation in the epigastric region (%) Б. Dynamics of the severity of burning sensation in the epigastric region (%)

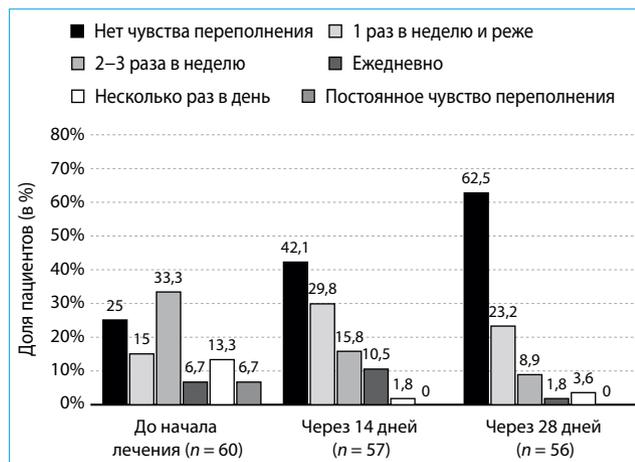


Рис. 3. Динамика частоты чувства переполнения в эпигастральной области после еды до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (% , n)

Fig. 3. Dynamics of the severity and frequency of postprandial fullness in the epigastric region before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (% , n)

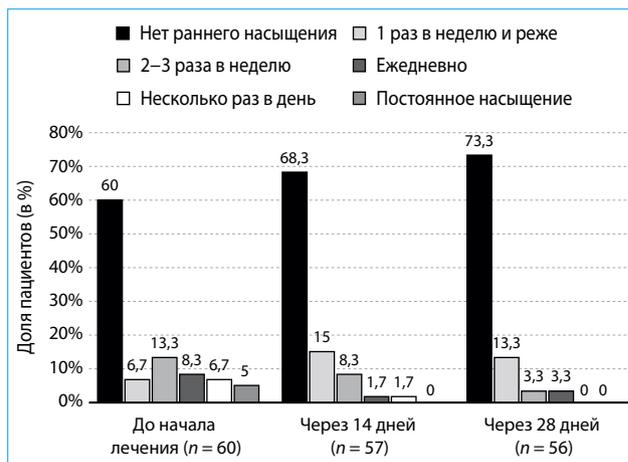


Рис. 4. Динамика частоты чувства раннего насыщения до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (% , n)

Fig. 4. Dynamics of the frequency of early satiety before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (% , n)

5) Боль в животе (до опорожнения), уменьшающаяся после опорожнения кишечника

До начала лечения алимемазином боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника, отмечалась у 80,0 % пациентов ($n = 48$) (рис. 5А). Была выявлена статистически значимая положительная динамика, характеризовавшаяся уменьшением частоты боли в животе на 14-й и 28-й день лечения Тералидженом по сравнению с исходными показателями, а также на 28-й день по сравнению с 14-м днем ($p < 0,0001$). На 28-й день лечения на 21,1 % возросла доля пациентов с от-

сутствием боли. Среди пациентов, у которых боли сохранились ($n = 33$), увеличилась доля пациентов с ее более редким возникновением (рис. 5А). Кроме того, на 28-й день терапии на 48,0 % увеличилась доля пациентов с незначительной степенью выраженности боли и уменьшилась доля больных с выраженной и умеренной болью (соответственно на 7,2 и 20,8 %) (рис. 5Б).

6) Вздутие живота

До начала лечения вздутие живота было выявлено у 85 % пациентов ($n = 51$) (рис. 6). На 14-й и 28-й дни лечения алимемазином по сравнению

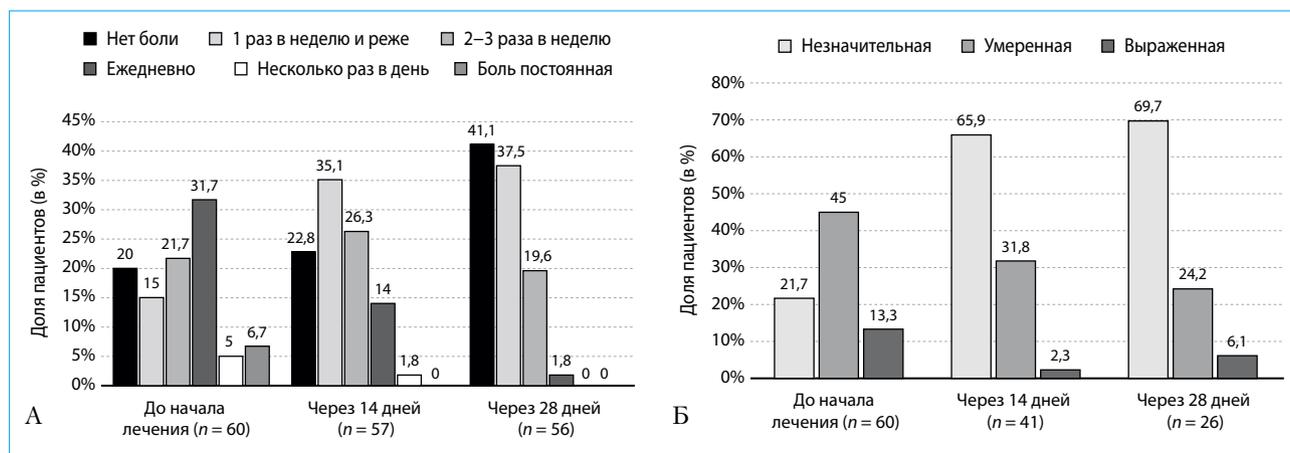


Рис. 5. Динамика частоты и степени выраженности боли в животе (до опорожнения), уменьшающейся после опорожнения кишечника, до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (% , n). А. Динамика частоты боли в животе (%) Б. Динамика степени выраженности боли в животе (%)

Fig. 5. Dynamics of the frequency and severity of abdominal pain (before defecation), decreasing after defecation, before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy. A. Dynamics of the frequency of abdominal pain (%) Б. Dynamics of the severity of abdominal pain (%)

с исходными показателями, а также на 28-й день лечения по сравнению с 14-м днем отмечалось статистически достоверное уменьшение его частоты (соответственно $p < 0,0001$ и $p = 0,002$). На 28-й день лечения на 22,5 % увеличилась доля пациентов без вздутия, а также возросло число больных с его более редким возникновением (рис. 6).

7) Нарушение частоты и/или консистенции стула

До начала лечения нарушения частоты и/или консистенции стула отмечали 59 из 60 пациентов (98,3 %). При этом нарушения частоты стула наблюдались у 73,3 % ($n = 43$), а нарушения консистенции стула у 98,3 % ($n = 59$) (табл. 1). Через 28 дней терапии отмечалось статистически значи-

мая положительная динамика, касавшаяся нарушений частоты и/или консистенции стула, по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$) и также на 28-й день лечения по сравнению с 14-м днем ($p = 0,006$). На 28-й день лечения по сравнению с исходными показателями на 42,9 % возросла доля пациентов без нарушений частоты и/или консистенции стула, на 50,1 % — доля пациентов без нарушений частоты стула, на 48,3 % — доля больных без нарушений консистенции стула (табл. 1).

Анализ опросника «7 симптомов за 7 дней»

В целом, на фоне лечения Тералидженом выявлена отчетливая положительная динамика по дан-

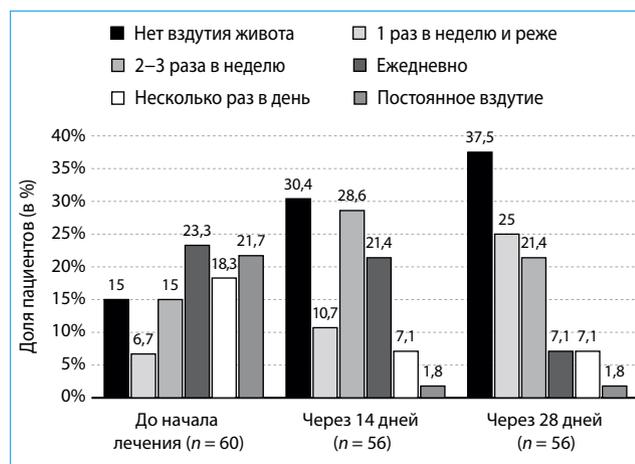


Рис. 6. Динамика частоты вздутия живота до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (% , n)*

* Из 60 пациентов 3 выбыли, а также нет данных 1 пациента.

Fig. 6. Dynamics of abdominal distention before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (% , n)

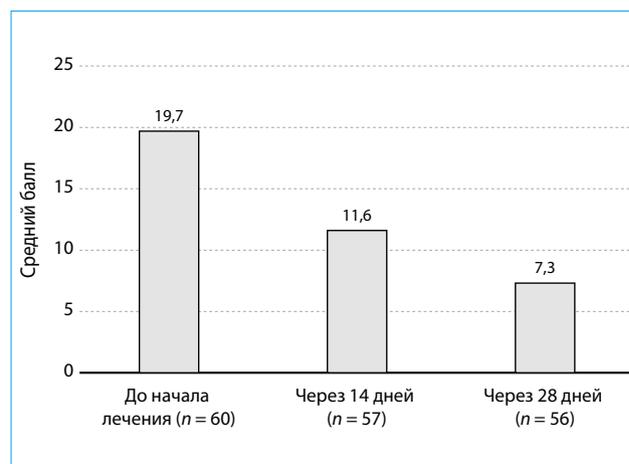


Рис. 7. Динамика среднего значения суммарного балла опросника «7 симптомов за 7 дней» до лечения, на 14-й и 28-й день терапии Тералидженом (баллы)

Fig. 7. Dynamics of the average total scores of the “7 × 7” questionnaire before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (scores)

Таблица 1. Динамика нарушения частоты и/или консистенции стула до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (% , n, расчет исходя из общего количества пациентов: исходно — 60, через 14 дней — 57 и через 28 дней — 56 пациентов)

Table 1. Dynamics of changes in stool frequency and/or its consistency before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (% , n, calculation is based on the total number of patients, i.e. initial number 60, after 14 days — 57 patients and after 28 days — 56 patients)

Показатель	Исходно (% , n)	Через 14 дней (% , n)	Разница с исходным уровнем (% , n)	Через 28 дней (% , n)	Разница с исходным уровнем (% , n)
1. Не отмечалось нарушений частоты и/или консистенции стула	1,7 (1)	24,6 (14)	22,9 (13)	44,6 (25)	42,9 (24)
2. Нарушение частоты стула					
Не отмечалось	26,7 (16)	57,9 (33)	31,2 (3)	76,8 (43)	50,1 (27)
Реже 3-х раз в неделю	41,7 (25)	19,3 (11)	-22,4 (14)	7,1 (4)	-34,6 (21)
Чаше 3-х раз в день	30,0 (18)	22,8 (13)	-7,2 (5)	16,1 (9)	-13,9 (9)
3. Нарушение консистенции					
Не отмечалось	1,7 (1)	24,6 (14)	22,9 (13)	50,0 (28)	48,3 (27)
Жидкий или кашицеобразный	51,7 (31)	38,6 (22)	-13,1 (9)	32,1 (18)	-19,6 (13)
Твердый или «орешками»	30,0 (18)	35,1 (20)	5,1 (2)	17,9 (10)	-12,1 (8)
Смешанный (жидкий и твердый)	16,7 (10)	1,8 (1)	-14,9 (9)	0 (0)	16,7 (10)

Таблица 2. Динамика симптомов СРК и ФД по данным опросника «7 симптомов за 7 дней» у пациентов до лечения, через 14 и 28 дней лечения Тералидженом (%)

Table 2. Dynamics of the IBS and FD symptoms according to the “7 × 7” questionnaire in patients before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (%)

Выраженность расстройств	Исходно (до лечения) (%)	Через 14 дней (%)	Разница с исходным (%)	Через 28 дней (%)	Разница с исходным (%)
Тяжелые (25 баллов и более)	21,8	3,3	-18,5	0	-21,8
Выраженные (19–24 балла)	33,5	5,0	-28,5	1,7	-31,8
Умеренные (13–18 баллов)	26,6	38,5	11,9	16,8	-9,8
Легкие (7–12 баллов)	11,8	28,3	16,5	20,0	8,2
Пограничные (2–6 баллов)	3,3	15,0	11,7	40,0	36,7
Нет расстройств (0–2 балла)	0	5,0	5,0	18,3	18,3

ным опросника «7 симптомов за 7 дней». Так, до лечения средний суммарный балл по нему составлял $19,7 \pm 7,1$, что свидетельствовало о наличии выраженных нарушений. Через 14 дней терапии он снизился до уровня верхней границы легких расстройств — $11,6 \pm 5,9$ балла ($p < 0,0001$), а через 28 достиг уровня нижней границы легких расстройств — $7,3 \pm 5,6$ балла ($p < 0,0001$) (рис. 7). На 28-й день лечения Тералидженом по сравнению с исходным уровнем на 18,3 % увеличилась доля пациентов без симптомов СРК и ФД. При этом важно отметить, что через 28 дней терапии не было отмечено пациентов с тяжелыми нарушениями (25 баллов и более), а также наблюдалось увеличение (соответственно на 36,7 и 8,2 %) доли пациентов с пограничным (2–6 баллов) или легким (7–12 баллов) уровнями расстройств (табл. 2).

Анализ данных четырехмерного опросника симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации, 4ДДТС (4DSQ)

1) Оценка дистресса

До начала лечения пациентов средний балл по показателю дистресса составил $14,9 \pm 10,0$ (по 4ДДТС) (рис. 8), дистресса не было у 41,7 % ($n = 25$), умеренно повышенный уровень был у 40,0 % ($n = 24$) и значительно повышенный — у 18,3 % ($n = 11$) (рис. 9). На фоне терапии Тералидженом в сравнении с исходным уровнем у пациентов отмечалась положительная клиническая динамика — снижение среднего уровня дистресса на 14-й ($n = 57$) и 28-й дни ($n = 56$) лечения, составлявшего соответственно $7,5 \pm 6,2$ и $4,4 \pm 5,8$ балла (рис. 8). На 49,4 % (до 91,1 %) возросло количество паци-

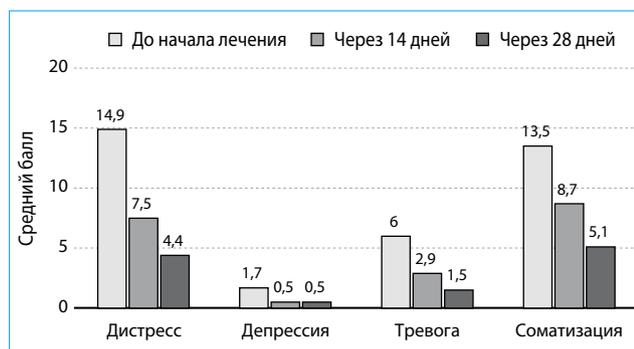


Рис. 8. Средние показатели дистресса, депрессии, тревоги и соматизации по опроснику 4ДДТС у пациентов до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (баллы по опроснику 4ДДТС)

Fig. 8. Average parameters of distress, depression, anxiety and somatisation according to the 4DSQ in patients before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (4DSQ scores)

ентов с отсутствием дистресса, на 32,9 % (до 7,1 %) снизилось число больных с умеренным дистрессом и на 16,5 % (до 1,8 %) – со значительным (рис. 9). Изменения (по сравнению с исходным уровнем) были статистически значимыми как на 14-й, так и 28-й день лечения ($p < 0,0001$), а также и на 28-й по сравнению с 14-м днем ($p < 0,0001$).

2) Оценка депрессии

До начала лечения средний балл по показателю депрессии у обследованных пациентов составил $1,7 \pm 2,7$ (по 4ДДТС) (рис. 8), депрессии не отмечалось у 76,7 % ($n = 46$), умеренный уровень наблюдался у 11,7 % ($n = 7$), значительно повышенный – у 11,7 % ($n = 7$) (рис. 10). На 14-й ($n = 57$) и 28-й день ($n = 56$) терапии Тералидженом у пациентов отмечалась положительная клиническая дина-

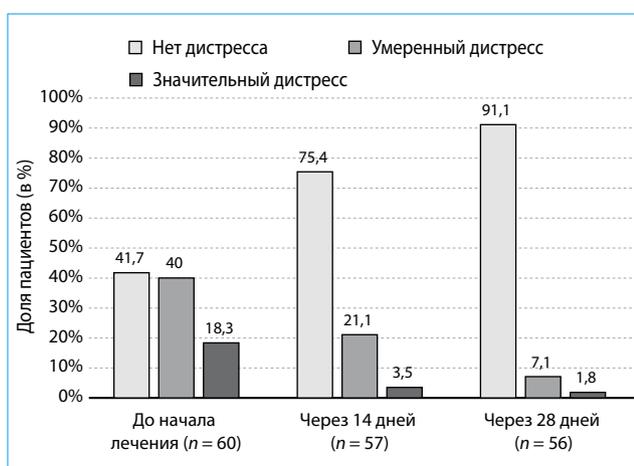


Рис. 9. Доля пациентов с различным уровнем дистресса до лечения, через 14 и через 28 дней терапии алимемазином (% по опроснику 4ДДТС)

Fig. 9. Proportion of patients with different levels of distress before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (% according to 4DSQ)

мика в виде снижения среднего уровня депрессии до $0,5 \pm 1,2$ и $0,5 \pm 1,6$ балла соответственно (рис. 8), при этом на 28-й день на 17,9 % (до 94,6 %) возросла доля пациентов без депрессии, а также на 9,9 % (до 1,8 %) снизилась доля больных с умеренным и на 8,1 % (до 3,6 %) – со значительным уровнем (рис. 10). В сравнении с уровнем депрессии до лечения на 14-й и 28-й дни терапии отмечено его статистически значимое снижение ($p < 0,0001$ и $p = 0,001$). При этом не было выявлено статистически значимых различий в уровне депрессии на 28-й день лечения по сравнению с 14-м днем ($p = 0,2$).

3) Оценка тревоги

До начала лечения средний балл показателя тревоги (по 4ДДТС) у обследованных больных был $6,0 \pm 6,3$ (рис. 8). Не наблюдалось тревоги у 75 % пациентов ($n = 45$), умеренно повышенный уровень зарегистрирован у 15 % ($n = 9$), значительно повышенный – у 10 % больных ($n = 6$) (рис. 11). Через 14 ($n = 57$) и 28 дней ($n = 56$) лечения алимемазином средний уровень тревоги в группе снизился и составил $2,9 \pm 4,3$ и $1,5 \pm 3,8$ балла соответственно (рис. 8). На 28-й день доля пациентов без тревоги увеличилась на 21,4 % и составила 96,4 % ($n = 54$), на 15 % уменьшилась доля больных с умеренным уровнем, на 6,4 % – со значительным уровнем (рис. 11). Снижение уровня тревоги на 14-й и 28-й дни лечения по сравнению с исходными показателями, а также на 28-й день лечения по сравнению с 14-м днем оказалось статистически достоверным (соответственно $p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$).

4) Оценка соматизации

До начала лечения средний балл по показателю соматизации составил у наблюдавшихся пациентов $13,5 \pm 7,3$ (по 4ДДТС) (рис. 8), при этом сомати-

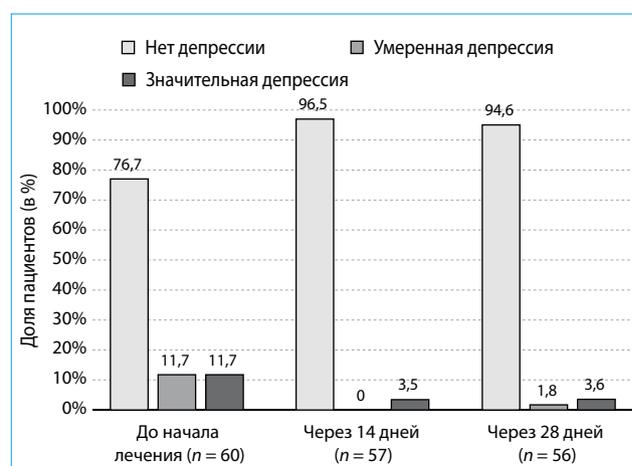


Рис. 10. Доля пациентов с различным уровнем депрессии до лечения, через 14 и 28 дней терапии алимемазином (% по опроснику 4ДДТС)

Fig. 10. Proportion of patients with different levels of depression before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (% according to 4DSQ)

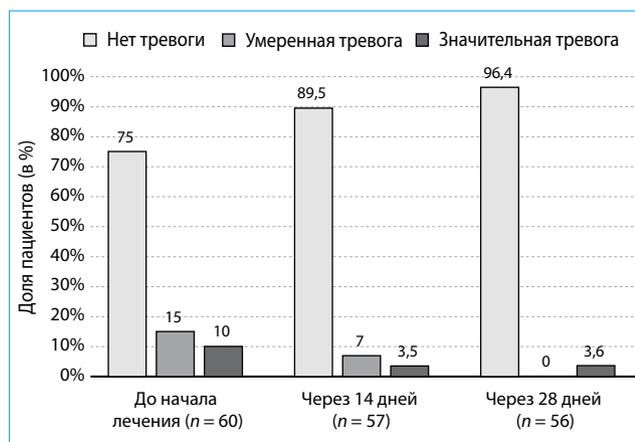


Рис. 11. Доля пациентов с различным уровнем тревоги до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (% по опроснику 4ДДТС)

Fig. 11. Proportion of patients with different levels of anxiety before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teralidgen therapy (% according to 4DSQ)

зация отсутствовала у 40 % больных ($n = 24$), умеренно повышенный уровень был у 41,7 % ($n = 25$), значительно повышенный — у 18,3 % пациентов ($n = 11$) (рис. 12). На 14-й ($n = 57$) и 28-й день ($n = 56$) лечения Тералидженом уровень соматизации снизился и составил, соответственно, $8,7 \pm 5,6$ и $5,1 \pm 4,4$ балла (рис. 8). К 28 дню доля пациентов с отсутствием соматизации увеличилась на 52,9 % и составила 92,9 % ($n = 52$), также на 36,3 % (до 5,4 %) уменьшилась доля с умеренной и на 16,5 % (до 1,8 %) — со значительной соматизацией (рис. 12). Снижение уровня соматизации на 28-й и 14-й дни лечения по сравнению с исходным уровнем, и также на 28-й день лечения по сравнению

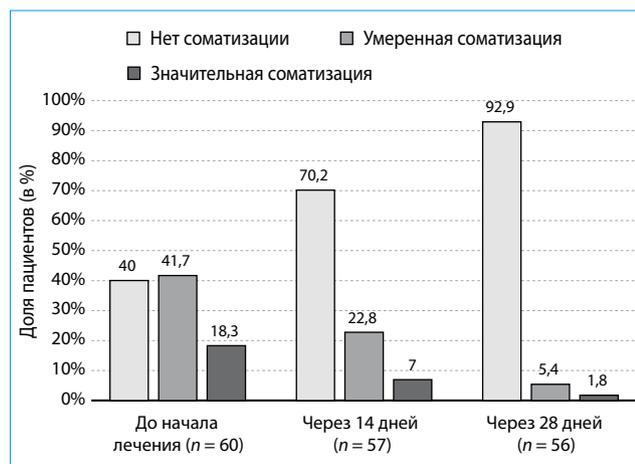


Рис. 12. Доля пациентов с различным уровнем соматизации до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (% по опроснику 4ДДТС)

Fig. 12. Proportion of patients with different levels of somatisation before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teralidgen therapy (% according to 4DSQ)

с 14-м днем было статистически достоверным (соответственно $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ и $p < 0,0001$).

В ходе исследования была подтверждена взаимосвязь между выраженностью эмоционально-аффективных нарушений и степенью тяжести симптомов СРК и ФД (рис. 13). Показано, что при степени тяжести симптомов данных функциональных расстройств выше 20 баллов (по опроснику «Семь симптомов за семь дней») отмечается статистически значимое повышение уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации ($p = 0,05$ и менее).

Нежелательные явления

Нежелательные явления (НЯ) анализировались у всех 60 пациентов (табл. 3), включенных в анализ. У 15 пациентов (25 %) периодически наблюдались НЯ (у 4 пациентов было по 2 и у 11 пациентов — одно НЯ). Усиление боли в животе (5 случаев) и сонливость (6 случаев) были наиболее частыми НЯ. У 4 пациентов препарат был отменен из-за повышенной сонливости, у двух пациентов, напротив, была выявлена бессонница, а у одного — повышенная возбудимость. Не зарегистрированы случаи выраженных и тяжелых побочных реакций.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с СРК наряду с многочисленными соматическими симптомами (в том числе и свойственными сопутствующей ФД) в большинстве случаев обнаруживаются признаки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации в различных сочетаниях. При этом наибольшая степень тяжести соматических симптомов отмечалась у лиц с наиболее выраженными психическими нарушениями.

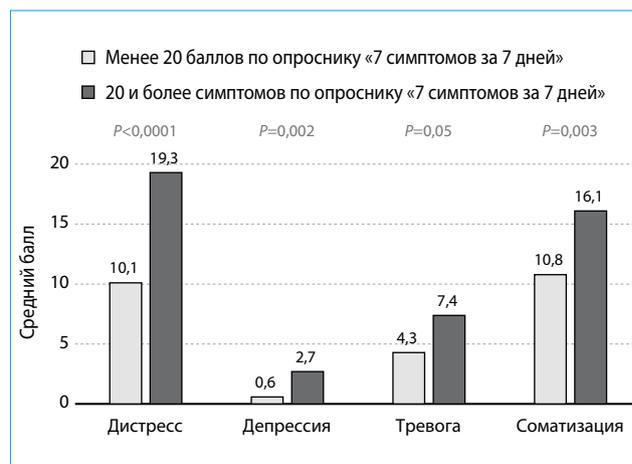


Рис. 13. Выраженность симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации у пациентов в зависимости от степени тяжести симптомов СРК и ФД (баллы по опроснику 4ДДТС)

Fig. 13. Severity of the symptoms of distress, depression, anxiety and somatization in patients depending on the severity of IBS and FD symptoms (4DSQ scores)

Таблица 3. Нежелательные явления, наблюдавшиеся в период терапии Тералиджемом
Table 3. Adverse effects recorded during the period of Teraligen treatment

Нежелательное явление	Количество нежелательных явлений (%)
Боль	1 (1,7)
<i>Симптомы со стороны ЖКТ</i>	
Усиление боли в животе	5 (8,5)
Чувство переполнения в области желудка	2 (3,3)
Боль в области желудка	1 (1,7)
Жжение в области желудка	1 (1,7)
<i>Симптомы со стороны ЦНС</i>	
Сонливость	6 (10,2)
Бессонница	2 (3,3)
Повышенная возбудимость	1 (1,7)
Всего НЯ	19 (31,7 %)

Полученные результаты согласуются с данными европейских и американских исследований, согласно которым не менее половины пациентов с СРК имеют повышенный уровень тревоги и не менее трети — депрессии. Высокий уровень соматизации объясняет характерное для таких больных обилие симптомов, в том числе и негастроэнтерологических. Хронический дистресс рассматривается как один из факторов, способствующих развитию и персистированию функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [13–15].

Эффективность психотропных средств из группы антидепрессантов и нейролептиков при функциональных соматических симптомах объясняется не только их влиянием на психическое состояние пациентов. Эти препараты способны изменять моторику желудочно-кишечного тракта, они также повышают порог болевой чувствительности за счет своего действия на центральную нервную систему. Таким образом, психотропные средства являются препаратами, влияющими на основное звено патогенеза функциональных расстройств — моторно-сенсорные нарушения.

Психотропные средства могут быть включены в схему лечения пациента с СРК при неэффективности соматотропной терапии, «ускользании симптомов» (ситуация, когда на смену симптомам, с которыми удалось справиться, приходят новые), частых рецидивах заболевания. Другим показанием к назначению этих средств служат симптомы психического неблагополучия, часто выявляемые у пациентов с СРК, такие как тревожно-депрессивные и соматотропные расстройства, ипохондрическая фиксация, аутоагрессивное поведение, не поддающиеся коррекции патологические представления о состоянии своего здоровья и т. д. [16, 17].

Результаты наблюдательной программы продемонстрировали, что положительная динамика

в состоянии пациентов, выраженная в уменьшении интенсивности всех соматических симптомов по данным опросника «7 × 7» фиксируется уже через 14 дней после начала терапии и сохраняется на фоне лечения и далее. При этом уже к 28 дню лечения ни у кого из обследованных не отмечалось тяжелых симптомов заболевания.

По результатам опросника 4ДДТС (4DSQ) на фоне приема Тералиджена также было зафиксировано достоверное улучшение показателей по шкалам тревоги, депрессии, соматизации и дистресса на 14-й и 28-й день лечения. Таким образом, алимемазин оказался эффективен в отношении соматических и психических симптомов у больных СРК с преобладанием запоров, диареи, а также смешанным вариантом, имеющих часто сопутствующие симптомы ФД.

Нежелательные эффекты при применении препарата встречались редко. Сонливость имела проходящий характер и исчезала в процессе титрования дозы, лишь у 4 пациентов препарат был отменен в связи с повышенной сонливостью. Усиление боли в животе и некоторых других соматических симптомов у нескольких пациентов на фоне лечения наиболее вероятно связано с волнообразным течением заболевания и, скорее всего, не было обусловлено приемом препарата.

Дальнейшие исследования могут продемонстрировать другие благоприятные клинические эффекты Тералиджена, а также оценить возможности его применения в комбинации с другими ЛС и методами терапии у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ.

Выводы

1. Пациенты с различными вариантами СРК характеризуются выраженностью и полиморфизмом соматических симптомов.

2. При уровне функциональных соматических симптомов выше 20 баллов (по опроснику «Семь симптомов за семь дней») отмечается статистически значимое повышение уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации ($p = 0,05$ и менее). Степень тяжести симптомов функциональных нарушений ЖКТ у этих пациентов коррелирует с выраженностью психических нарушений, в первую очередь со степенью дистресса и соматизации.

3. По результатам применения опросника «7 симптомов за 7 дней» Тералиджен® (алимемазин) эффективно купирует гастроэнтерологические (соматические) симптомы, достоверно уменьшая

частоту и выраженность таких жалоб, как боль, чувство жжения и переполнения в эпигастрии, чувство раннего насыщения, боль в животе перед опорожнением, вздутие живота, нарушение частоты и консистенции стула.

4. По результатам применения опросника 4ДДТС (4DSQ) терапия Тералидженом приводит к достоверному снижению уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации.

5. Большинство пациентов с СРК хорошо переносят алимемазин в дозе 15 мг/сут. Серьезных побочных эффектов на фоне его применения отмечено не было.

Литература / References

1. Полуктова Е.А., Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Обоснование применения психотропных препаратов у больных синдромом раздраженного кишечника. РМЖ. 2007;9 (1, Приложение):1–3 [Poluktova E.A., Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. The rationale for the use of psychotropic drugs in patients with irritable bowel syndrome. Russian Medical Journal. 2007;9 (1, Appendix):1–3 (In Rus.)].
2. Van Oudenhove L., Crowell M.D., Drossman D.A., Halpert A.D. et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders: How Central and Environmental Processes Contribute to the Development and Expression of Functional Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1355–67.
3. Drossman D.A. Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? Am J Med. 1999;107(5A):41–50.
4. Hausteiner-Wiehle C., Henningsen P. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6024–30.
5. Cho H.S., Park J.M., Lim C.H., Cho Y.K. et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. Gut Liver. 2011;5(1):29–36.
6. Greenwood-Van Meerveld B., Moloney R.D., Johnson A.C., Vicario M. Mechanisms of stress-induced visceral pain: implications in irritable bowel syndrome. J Neuroendocrinol. 2016;28(8). DOI: 10.1111/jne.12361
7. Wilson A., Longstreth G., Knight K., Wong J. et al. Quality of life in managed care patients with irritable bowel syndrome. Manage Care Interface. 2004;17:24.
8. Dekel R., Drossman D.A., Sperber A.D. The use of psychotropic drugs in irritable bowel syndrome. Expert Opin Investig Drugs. 2013;22(3):329–39.
9. Hausteiner-Wiehle C., Henningsen P. Irritable bowel syndrome: Relations with functional, mental, and somatoform disorders. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6024–30.
10. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. 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. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;27(5):76–93 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
11. Terluin B., van Marwijk H.W., Adèr H.J., de Vet H.C. et al. The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ): a validation study of a multidimensional self-report questionnaire to assess distress, depression, anxiety and somatization. BMC Psychiatry. 2006;6:34.
12. Langerak W., Langeland W. et al. A validation study of the Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) in insurance medicine. Work. 2012;43(3):369–80.
13. Nagasako C.K., Garcia Montes C., Silva Lorena S.L., Mesquita M.A. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. Rev Esp Enferm Dig. 2016;108(2):59–64.
14. Wong H.Y., Chang L. Stress and the gut: Central influences. In: Spiller R., Grundy D. (eds) A basis for understanding functional diseases. Blackwell, 2004. P. 45–51.
15. Hausteiner-Wiehle C., Henningsen P. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6024–30.
16. Pae C.U., Lee S.J., Han C., Patkar A.A. et al. Atypical antipsychotics as a possible treatment option for irritable bowel syndrome. Expert Opin Investig Drugs. 2013;22(5):565–72.
17. Albert U., Carmassi C., Cosci F., De Cori D. et al. Role and clinical implications of atypical antipsychotics in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, trauma-related, and somatic symptom disorders: a systematized review. Int Clin Psychopharmacol. 2016;31(5):249–58.

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0002-6815-6015

Охлобыстина Ольга Зурабовна* — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: Olga_okhl@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, с. 1.

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Мамиева Зарина Ахсарбековна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Азимова Юлия Эдвардовна — кандидат медицинских наук, врач-невролог, ООО «Университетская клиника головной боли»; лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБУ НИИ Общей патологии и патофизиологии.
Контактная информация: azimova.j@mail.ru; niiopp@mail.ru; 121467, г. Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: 0000-0002-6815-6015

Olga Z. Okhlobystina* — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Department of Chronic Diseases of the Intestines and Pancreas, Vasilenko Clinic of the Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: Olga_okhl@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Marina V. Mayevskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Chronic Diseases of the Intestines and Pancreas, Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Zarina A. Mamieva — Medical Resident, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Yulia E. Azimova — Cand. Sci. (Med.), Neurologist, LLC “University Hospital for Headache”.
Contact information: azimova.j@mail.ru; 121467, Moscow, Molodogvardeyskaya str., 2, building 1.

Поступила: 26.09.2018 Поступила после доработки: 09.11.2018 Принята: 12.11.2018
Received: 26.09.2018 Revised: 09.11.2018 Accepted: 12.11.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author